(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-512974
(P2020-512974A)
(43)公表日　令和2年4月30日(2020.4.30)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	113	4C065
A61P 35/00	(2006.01)	C07D	471/04	CSP	4C072
A61K 45/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C084
C07D 519/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C086
A61K 31/4375	(2006.01)	C07D	519/00	311	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 903 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-552613 (P2019-552613)
(86)(22)出願日　平成30年3月30日 (2018.3.30)
(85)翻訳文提出日　令和1年11月25日 (2019.11.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/025562
(87)国際公開番号　WO2018/183956
(87)国際公開日　平成30年10月4日 (2018.10.4)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2017/078792
(32)優先日　平成29年3月30日 (2017.3.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/076909
(32)優先日　平成30年2月15日 (2018.2.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)

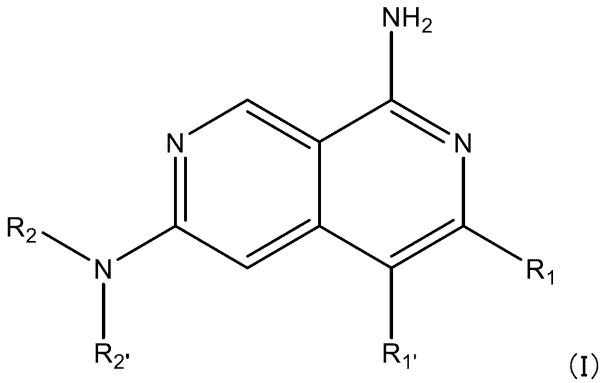
(71)出願人　306021192
エフ・ホフマン－ラ・ロシュ・アクチェンゲゼルシャフト
スイス、ツェハー－４０７０バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ１２４番
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人
(72)発明者　チャン，　ブライアン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１，　シー／オー　ジェネンテック，　インコーポレイテッド

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＨＰＫ１の阻害剤としてのナフチリジン

(57)【要約】
ナフチリジン化合物、及びＨＰＫ１の阻害剤としてのそれらの使用について記述される。化合物は、ＨＰＫ１依存性障害の治療及び免疫応答の増強において有用である。ＨＰＫ１を阻害する方法、ＨＰＫ１依存性障害を治療する方法、免疫応答を増強するための方法、及びナフチリジン化合物を調製するための方法も記述される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：



(I)

又はその薬学的に許容される塩［式中、
R_1は、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{3-9}シクロアルキル、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、－C≡C－（C_{2-9}ヘテロアリール）、－C≡C－（C_{6-10}アリール）、－CH（$R^{j'}$）－O－（C_{2-9}ヘテロアリール）、－CH（$R^{j'}$）－O－（C_{2-9}ヘテロシクリル）、－CH（$R^{j'}$）－O－（C_{6-10}アリール）、－CH（$R^{j'}$）－O－（C_{3-9}シクロアルキル）、－CH（$R^{j'}$）－O－（C_{1-6}アルキル）、－C（O）N（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロアリール）、－C（O）N（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロシクリル）、－C（O）$NR^{24}R^{25}$、－C（O）OR^{26}、－C（＝NR^{29}）R^{27}、－C（＝NR^{29}）$NR^{24}R^{25}$、－C（＝NOR^{29}）R^{27}、シアノ、水素、ハロゲン、－$R^{24}R^{25}$、－NR^{28}C（O）R^{27}、－NR^{28}C（O）$NR^{24}R^{25}$、－NR^{28}C（O）OR^{26}、－NR^{28}S（O）R^{29}；－$NR^{28}SO_2R^{29}$、－$NR^{28}SO_2NR^{24}R^{25}$、－OR^{26}、－OC（O）R^{27}、－OC（O）$NR^{24}R^{25}$、－S（O）R^{29}；－SO_2R^{29}、又は－$SO_2NR^{24}R^{25}$であり；
式中、R_1のC_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、独立して、O、S及びNから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、R_1のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；
式中、R_1のC_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルは、前記置換基のうちの２つと一緒になって、置換されていてもよい二環式を形成することができ；
ここで、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；
各$R^{j'}$は、独立して、水素又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
各R^{24}及びR^{25}は、独立して、水素又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；又は、R^{24}及びR^{25}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、１から４個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリルを形成し；
各R^{26}、R^{27}及びR^{28}は、独立して、水素又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
各R^{29}は、独立して、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
$R_{1'}$は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、又はハロゲンであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、１、２、３、４又

は５個の置換基で置換されていてもよく；（ただし、R_1と$R_{1'}$の少なくとも一方が水素以外であることを条件とする）；

R_2は、A－C（O）－又はDであり；

Aは、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、（C_{3-7}シクロアルキル）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{6-10}アリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロシクリル）－（C_{1-6}アルキレン）－、－NR^gR^h又は－OR^hであり；

式中、AのC_{1-6}アルキル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；

R^gは、H、又はヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；－CHF_2及び－CF_3からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；

R^hは、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、（C_{3-7}シクロアルキル）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{6-10}アリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）－（C_{1-6}アルキレン）－であり；

式中、R^hのC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；

Dは、H、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、（C_{3-7}シクロアルキル）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{6-10}アリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロシクリル）－（C_{1-6}アルキレン）－、又は（C_{3-7}シクロアルキル）－S（O）$_2$－であり；

式中、DのC_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、独立して、O、S及びNから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、DのC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；

式中、異なる原子に結合した２個の置換基は、それらが結合した原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し、ここで、前記二環式又は三環式は置換されていてもよく；かつ、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；

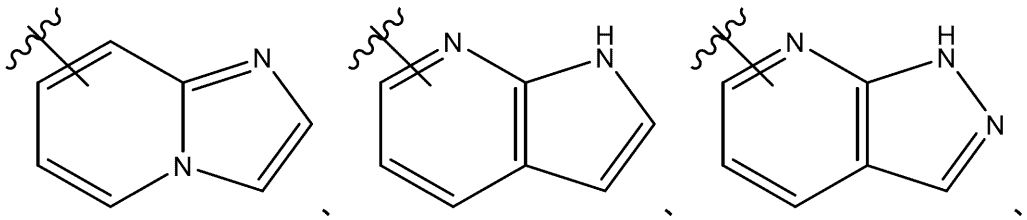
かつ、$R_{2'}$は、H又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである］。

【請求項２】

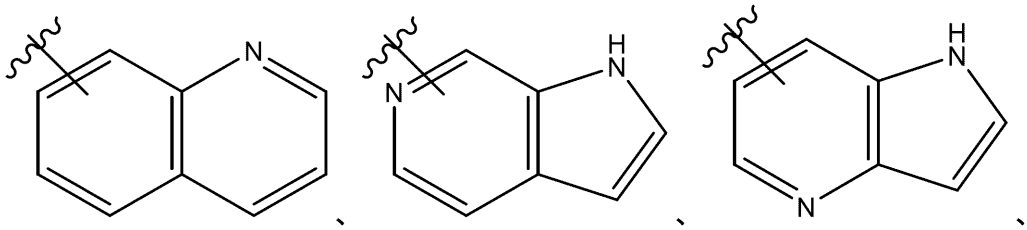
R_1が、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

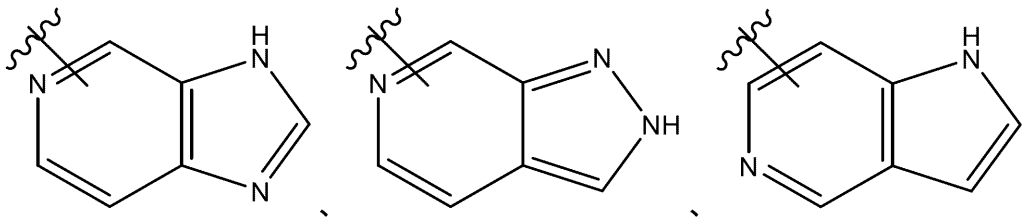
R_1が、


、

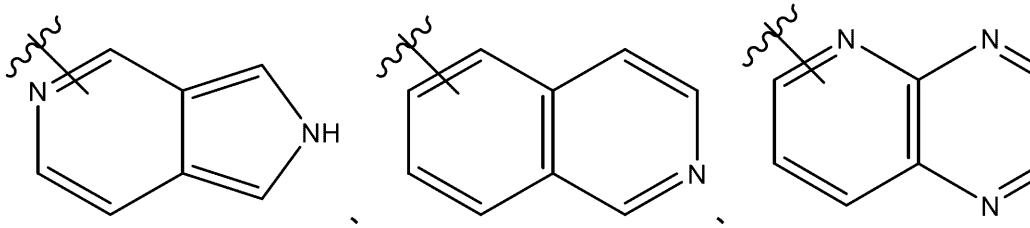
、

、

、

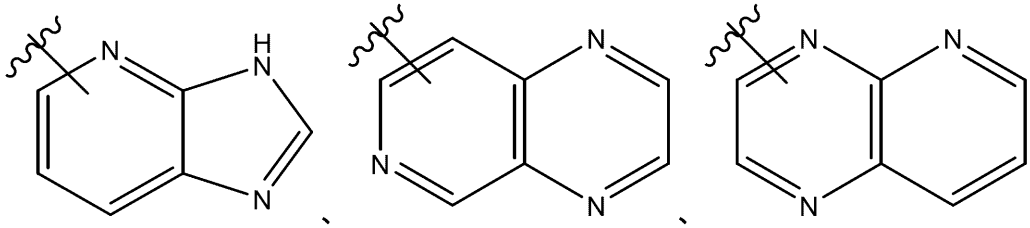
、

、

、

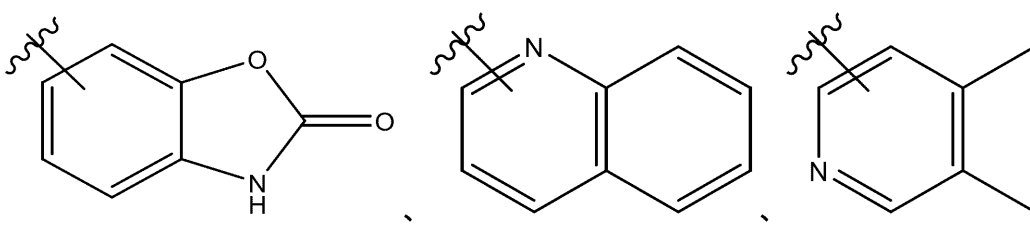
、

、

、

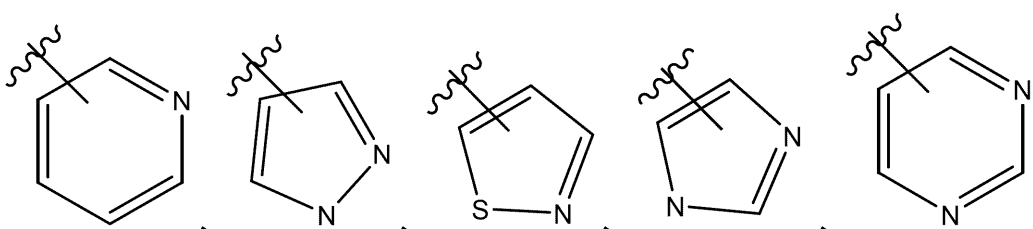
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

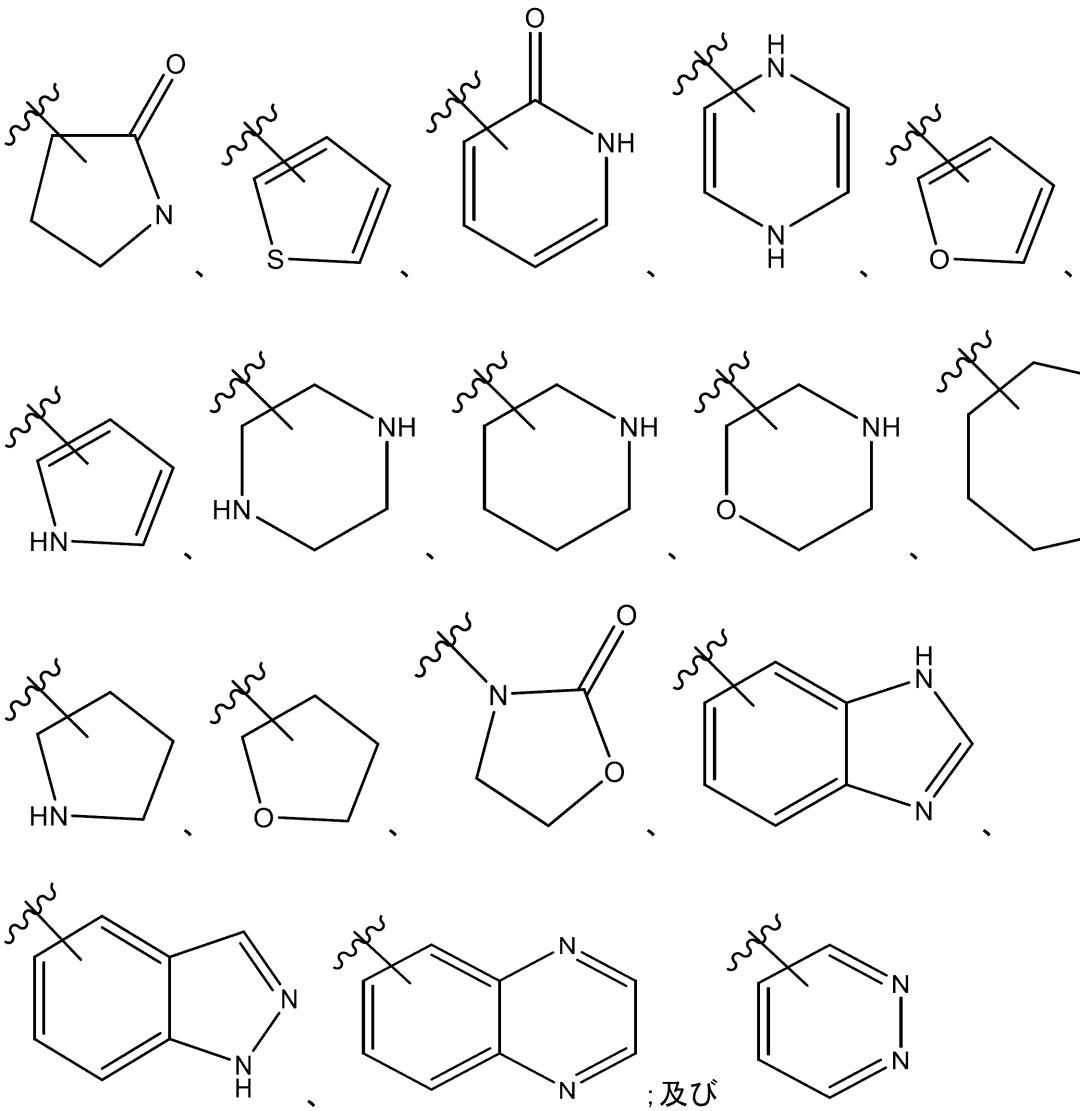
、

、

、

、

、

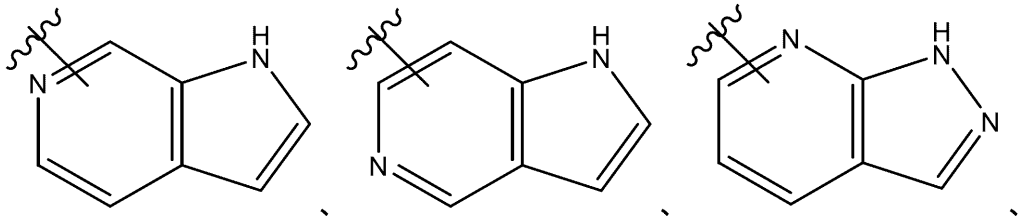


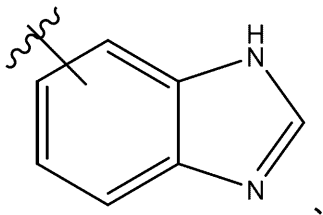
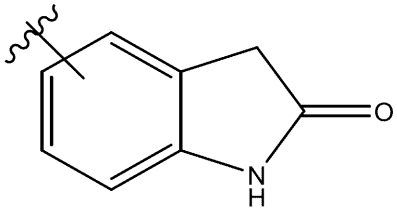
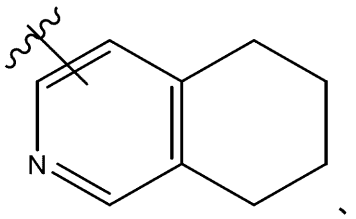
;及び

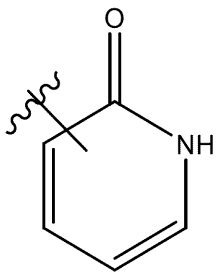
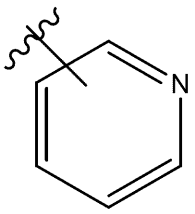
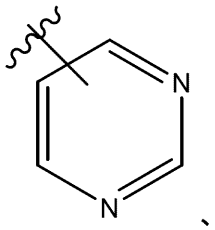
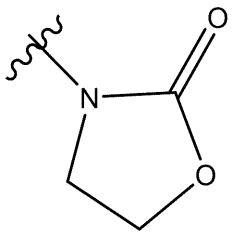
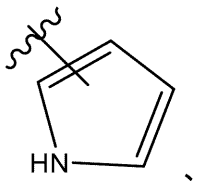
［これらの各々は置換されていてもよい］からなる群から選択される、請求項２に記載の化合物。

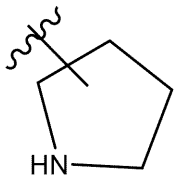
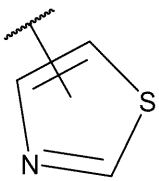
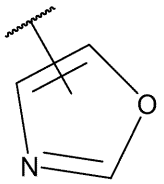
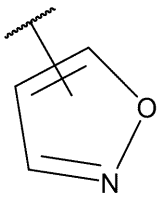
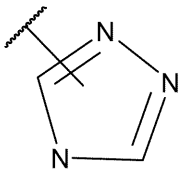
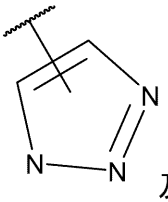
【請求項４】

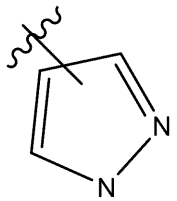
R_1が、

 、、、

 、  、  、

 、  、  、  、  、

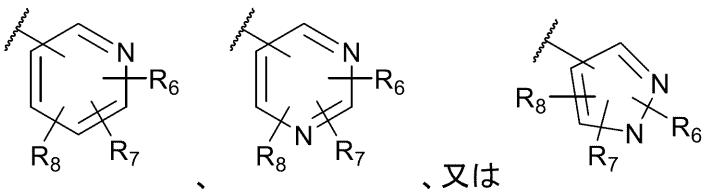
 、  、  、  、  、  及び



［これらの各々は置換されていてもよい］からなる群から選択される、請求項２に記載の化合物。

【請求項５】

Ｒ$_{1}$が、

 、又は

［式中、Ｒ$_{6}$、Ｒ$_{7}$、及びＲ$_{8}$は、各々独立して、

ｉ．分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、及びＣ$_{3-9}$シクロアルキル［ここで、前記アルキル、アルケニル、アルケニレン、及びシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、アミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、シアノ、Ｃ$_{3-7}$シクロアル

キル、C_{1-6}アルコキシ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－SO_2Ｒ’、－SO_2ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＯ）ＮＲ’Ｒ”、及び－ＮＲ’（ＣＯ）Ｒ”［式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよい］；

ｉｉ．NR^aR^b－Ｃ（Ｏ）－［式中、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり、ここで前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、又は－CF_3で置換されていてもよい］；

ｉｉｉ．C_{1-6}アルコキシ；

ｉｖ．ハロゲン；

ｖ．シアノ；

ｖｉ．ヒドロキシル；

ｖｉｉ．アミノ；

ｖｉｉｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｉｘ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｘ．－NR^cC（Ｏ）R^d［式中、R^c及びR^dは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；

ｘｉ．－CF_3；

ｘｉｉ．－CHF_2；

ｘｉｉｉ．－SO_2Ｒ’［式中、Ｒ’は、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；

ｘｉｖ．－SO_2ＮＲ’Ｒ”［式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；

ｘｖ．－Ｃ（Ｏ）NR^cR^d［式中、R^c及びR^dは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；

ｘｖｉ．－Ｃ（Ｏ）OR^e［式中、R^eはＨ、C_{1-6}アルキル、又はCH_2－アリールである］；

ｘｖｉｉ．C_{3-5}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、－（C_{1-6}アルキル）（C_{6-10}アリール）、又はC_{2-9}ヘテロアリール［ここで、前記ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、又は－Ｃ（Ｏ）OR^e［式中、R^eはＨ、C_{1-6}アルキル、又はCH_2－アリールである］で置換されていてもよい］；

ｘｖｉｉｉ．－Ｏ－（C_{2-9}ヘテロアリール）；

ｘｉｘ．－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）$_k$，Ｒ”［式中、ｋ’は１又は２であり、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

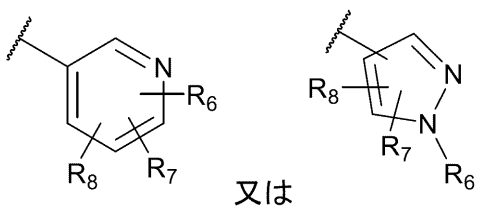
式中、R_1のC_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルは、R_6、R_7、及びR_8のうちの２つと一緒になって、二環式を形成することができ；

ここで、前記アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と共に、カルボニルを形成することができる］

である、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

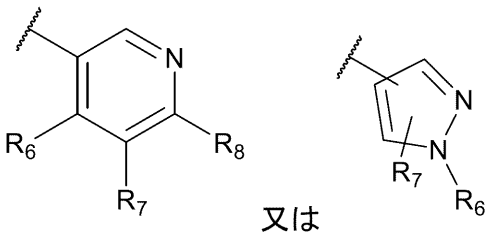
R_1が、



である、請求項５に記載の化合物。

【請求項７】

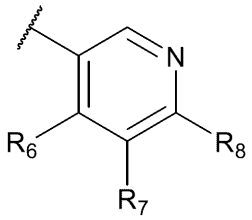
R_1が、



である、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

R_1が、



［式中、R_6、R_7、及びR_8は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、及びモノ（C_{1-6}アルキル）アミノからなる群から選択され；又は、R_6、R_7、及びR_8のうちの２つが二環式を形成することができる］である、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

R_6がC_{1-6}アルキルであり；R_7が、水素、アミノ、又はモノ（C_{1-6}アルキル）アミノであり；R_8が、水素、ヒドロキシル、又はC_{1-6}アルコキシであり；又は、R_6とR_7が一緒になって二環式を形成し；又は、R_7とR_8が一緒になって二環式を形成する、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

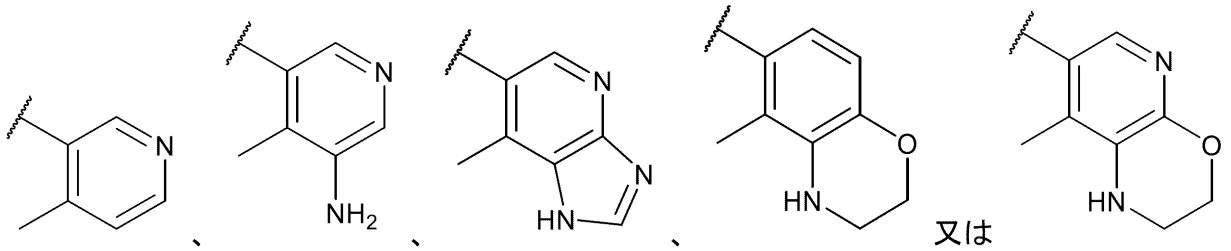
R_6が、メチルである、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

R_7がアミノである、請求項９又は１０に記載の化合物。

【請求項１２】

R_1が、



である、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１３】

R_2が－Ａ－Ｃ（Ｏ）－である、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１４】

Ａが、

ｉ．（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－［式中、ｊは１又は０であり；ここで、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、１、２、３又は４個のR_5で置換されていてもよく、式中、R_5は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}アルキル）－、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-}

$_{6}$アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－O－（C_{1-6}アルキル）－、－（C_{1-6}アルキル）－NHC（O）－（C_{1-6}アルキル）、アミノ、－NR’C（O）R”、アセチル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、C_{1-6}アルコキシ、CH_3CO_2－（C_{1-6}アルキル）－、－NR’SO_2R”、－SO_2R’、－SO_2NR’R”、－C（O）NR’R”、－NR’C（O）R”、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{6-10}アリール、置換されていてもよいC_{3-9}シクロアルキル－C（O）－、及びNR^eR^f－C（O）－（C_{1-6}アルキル）$_k$－からなる群から選択され、

ここで、前記C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、及びC_{6-10}アリールは、C_{1-6}アルキル又は（C_{1-6}アルキル）－O－（C_{1-6}アルキル）－で置換されていてもよく、ここで、前記（C_{1-6}アルキル）－O－（C_{1-6}アルキル）－は、アミノで置換されていてもよく、

式中、いかなる場合においても、R’及びR”は、独立して、H又はC_{1-6}アルキルであり、

式中、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、又は、R^e及びR^fは、それぞれが結合している窒素と一緒になって、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{3-4}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CHF_2又はヒドロキシルで置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキルを形成することができ；

かつ、kは１又は０であり；

あるいは、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、２個のR_5と一緒になって二環式又はスピロ環を形成し、ここで、異なる炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と共に、二環式を形成するか、又は、同じ炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と共に、スピロ環を形成し、ここで、前記二環式環又はスピロ環は、１、２、３又は４個の上記のR_5で置換されていてもよい］；

ｉｉ．－NR^gR^h［式中、

R^gは、H、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［ここで、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；－CHF_2及び－CF_3からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよい］であり；

R^hは、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［ここで、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、－CHF_2、－CF_3、又はN$R^{e'}R^{f'}$－C（O）－［式中、$R^{e'}$及び$R^{f'}$はそれぞれ独立して、水素又は分岐若しくは直鎖C_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；

及び、

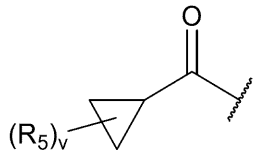
ｂ．（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_m$－、（C_{2-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_m$－、（C_{6-10}アリール）（C_{1-6}アルキル）$_m$－又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）（C_{1-6}アルキル）$_m$－［式中、mは１又は０であり；前記シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール又はヘテロシクリルは、１又は２個の$R_{5'}$で置換されていてもよく、

式中、$R_{5'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}アルキル）－、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、及びNR^iR^j－C（O）－（C_{1-6}アルキル）$_{k'}$－からなる群から選択され、

式中、R^i及びR^jは、独立して、水素及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、k’は１又は０である］

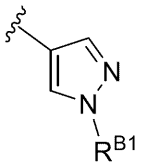
からなる群から選択される］；
ｉｉｉ．R_9－（C_{1-6}アルキル）－［式中、R_9は、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、－NR^oR^p、$NR^{o'}R^{p'}$－C（O）－からなる群から選択され；式中、R^o、R^p、$R^{o'}$及び$R^{p'}$は、それぞれ独立して、水素又は、分岐若しくは直鎖C_{1-6}アルキルである］；
ｉｖ．Ｂ－（C_{1-6}アルキル）$_t$－［式中、Ｂは、C_{3-9}ヘテロアリール又はC_{3-7}ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－３個のヘテロ原子を有し；前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、R^{10}、$R^{10'}$及び$R^{10''}$のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、
ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{3-4}シクロアルキル［ここで、前記アルキル又はシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、－C（O）NR^qR^r又は－NR^qC（O）R^r［式中、R^q及びR^rは独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；
ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；
ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル；
ｄ．ヒドロキシル；
ｅ．ハロゲン；
ｆ．－CHF_2；
ｇ．－CF_3；
ｈ．アミノ；
ｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；
ｊ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；
ｋ．シアノ；
ｌ．－C（O）NR^sR^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；及び
ｍ．－NR^sC（O）R^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］
からなる群から選択され；
式中、ｔは１又は０である］；
ｖ．（C_{6-10}アリール）$_{q'}$-（C_{1-6}アルキル）$_n$－Ｏ－又は（C_{2-7}ヘテロシクリル）－Ｏ－［式中、前記アリール又はヘテロシクリルは、R^{11}、R^{12}、及びR^{13}のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、アセチル、及びNR^uR^v－［式中、R^u及びR^vは、それぞれ独立して、Ｈ又は分岐若しくは直鎖C_{1-6}アルキルである］からなる群から選択され；ここで、前記ヘテロシクリル（存在する場合）に組み込まれた硫黄は、１個の酸素と一緒になってスルホキシドを形成することができ、又は２個の酸素と一緒になってスルホンを形成することができ；
ｎとｑ’のいずれかが１であることを条件として、ｎは、１又は０、ｑ’は１又は０である］；
あるいは
ｖｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン［ここで、前記アルキル、アルケニル、及びアルケニレンは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－C（O）$NR'R''$、又は－$NR'C$（O）R''で置換されていてもよく、式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］
である、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】
Ａが、（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）ｊ－、（Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクリル）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{j}$－、（Ｃ$_{6-10}$アリール）$_{q'}$-（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{n}$－Ｏ－、又は（Ｃ$_{2-7}$ヘテロシクリル）－Ｏ－［式中、前記シクロアルキル、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは、置換されていてもよく；ｊは１又は０であり；ｎとｑ’のいずれか一方が１であることを条件として、ｎは１又は０であり、ｑ’は１又は０である］である、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
Ａが、置換されていてもよいＣ$_{3-7}$シクロアルキルである、請求項１３に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｒ$_{2}$が、

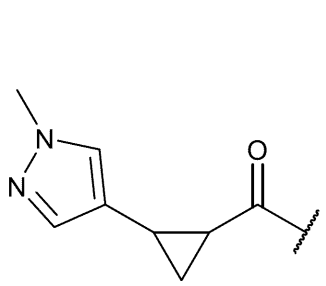
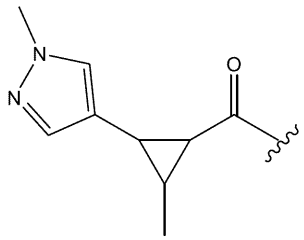
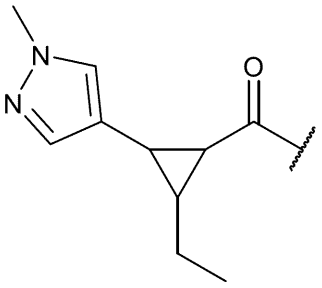
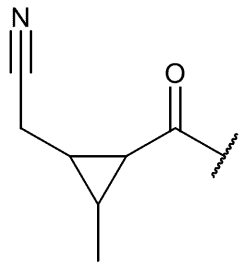
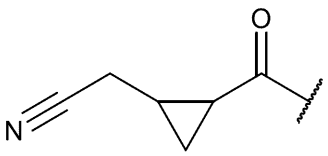
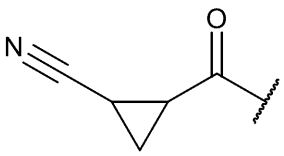


［式中、ｖは、０、１、２又は３であり；
Ｒ$_{5}$は、いかなる場合においても、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、ヒドロキシ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ハロ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ヒドロキシル、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＮＨＣ（Ｏ）－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、アミノ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”、アセチル、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、アミノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＣＨ$_{3}$ＣＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－、－ＮＲ’ＳＯ$_{2}$Ｒ”、－ＳＯ$_{2}$Ｒ’、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ’Ｒ”、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ”、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロアリール、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロシクリル、置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリール、置換されていてもよいＣ$_{3-9}$シクロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{3-9}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、及びＮＲ^{e}Ｒ^{f}－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{k}$－からなる群から選択され、
式中、前記Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクリル、及びＣ$_{6-10}$アリールは、Ｃ$_{1-6}$アルキル又は（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－で置換されていてもよく、式中、前記（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－は、アミノで置換されていてもよく、
式中、いかなる場合においても、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
式中、Ｒ^{e}及びＲ^{f}は、それぞれ独立して、水素及び分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、あるいはＲ^{e}及びＲ^{f}は、それぞれが結合している窒素と一緒になって、（例えば、分岐若しくは直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$又はヒドロキシルで）置換されていてもよいＣ$_{3-7}$シクロアルキルを形成することができ；
ｋは１又は０である］
である、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｒ$_{5}$が、いかなる場合においても、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フルオロ、シアノ、ＮＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－、アルキル－（Ｃ$_{1-6}$）アルコキシ－、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、及びシアノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキル［式中、各アルキル及びＣ$_{2-9}$ヘテロアリールは置換されていてもよい］からなる群から選択される、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
少なくとも１つのＲ$_{5}$がＣ$_{1-6}$アルキルである、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】
少なくとも１つのR_5がメチルである、請求項１９に記載の化合物。
【請求項２１】
R_5の１つが、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリールである、請求項１９又は２０に記載の化合物。
【請求項２２】
前記置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリールが、置換されていてもよいピラゾールである、請求項２１に記載の化合物。
【請求項２３】
前記置換されていてもよいピラゾールが、



［式中、波線はシクロプロピル環への結合点を示し；式中、R^{B1}はC_{1-6}アルキルである］である、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
R_2が、


、

、

、

、

又は


である、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２５】
R_2がＤである、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｄが、
ｉ．（C_{6-10}アリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、又は（C_{3-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－［式中、前記ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；前記アリール、シクロアルキル又はヘテロアリールは、R^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの１、２、３又は４つで置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、
ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{2-6}アルケニル［ここで、前記アルキル又はアルケニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノC_{1-6}アルコキシ、－

SO_2R'、$-SO_2NR'R''$、$-C(O)NR^wR^x$、及び$-NR^wC(O)R^x$［式中、R^w及びR^xは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］からなる群からから独立して選択される１－４個の置換基で置換されていてもよく；異なる原子に結合したR^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し、ここで、前記二環式又は三環式は、上記のR^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの１、２、３又は４つで置換されていてもよい］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；

ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル［ここで、前記ヘテロシクリルは、ヒドロキシル、アセチル又はオキセタンにより置換されていてもよい］；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．$-CHF_2$；

ｇ．$-CF_3$；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｊ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．$-NR^yC(O)R^z$［式中、R^y及びR^zは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；

ｍ．$-C(O)NR^yR^z$［式中、R^y及びR^zは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；

ｎ．－ＳＯ２ＮＲ^{y}Ｒ^z［式中、R^y及びR^zは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；及び

ｏ．$-C(O)OR^y$［式中、R^yは、H又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

ｚは１又は０である］；

ｉｉ．C_{3-7}シクロアルキル$-SO_2-$［式中、前記シクロアルキルは、１又は２個の$R^{6'}$で置換されていてもよく、ここで、$R^{6'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、$-CF_3$、$-CHF_2$、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、及びＮＲ$^{e'}$Ｒ$^{f'}$－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_n$－［式中、Ｒ$^{e'}$及びＲ$^{f'}$は、独立して、水素及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｎは１又は０である］からなる群から選択される］；

あるいは

ｉｉｉ．Ｈ、C_{1-6}アルキル又はピロリジン［ここで、前記アルキルはハロゲンで置換されていてもよい］

である、請求項２５に記載の化合物。

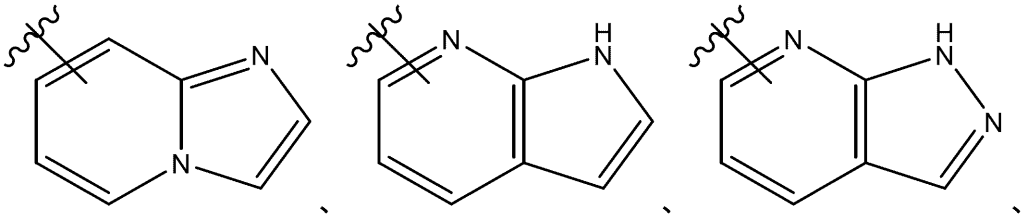
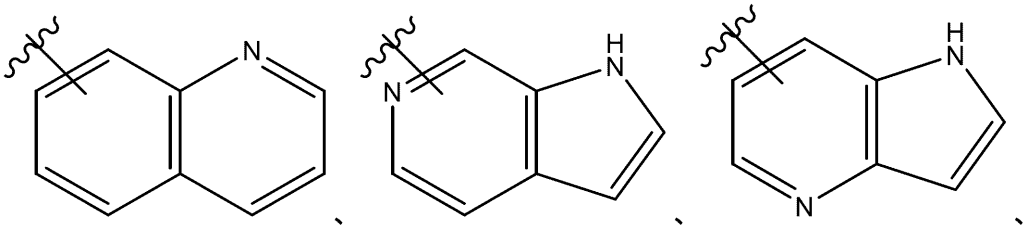
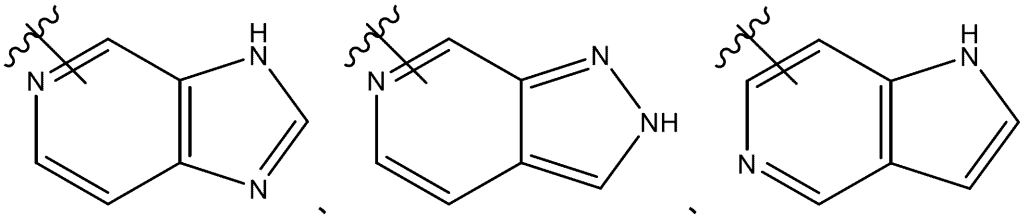
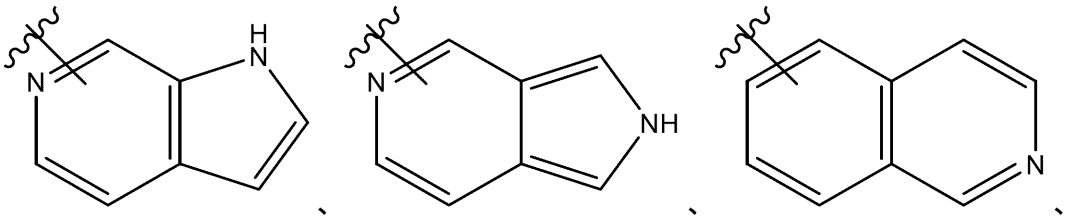
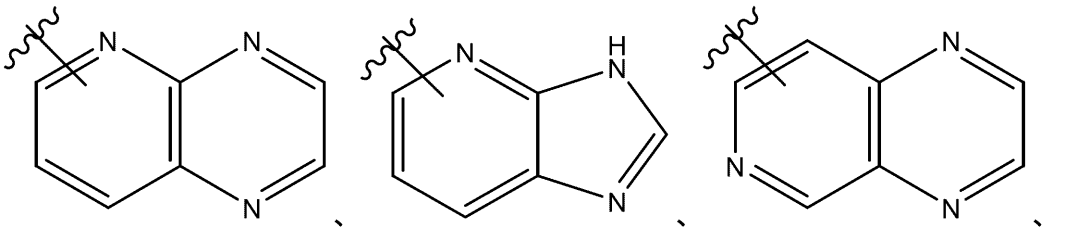
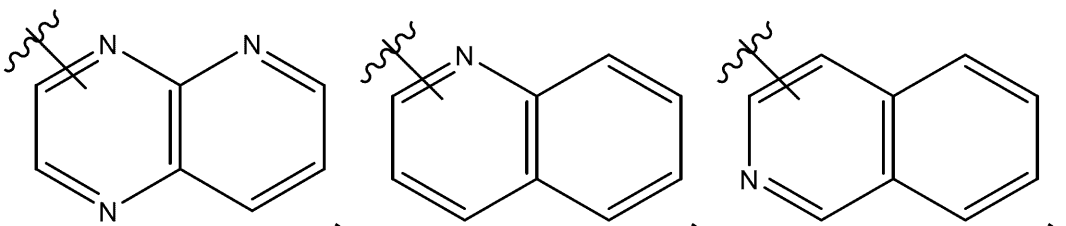
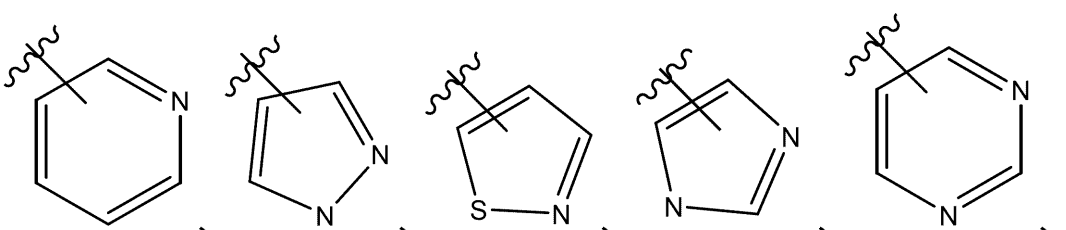
【請求項２７】

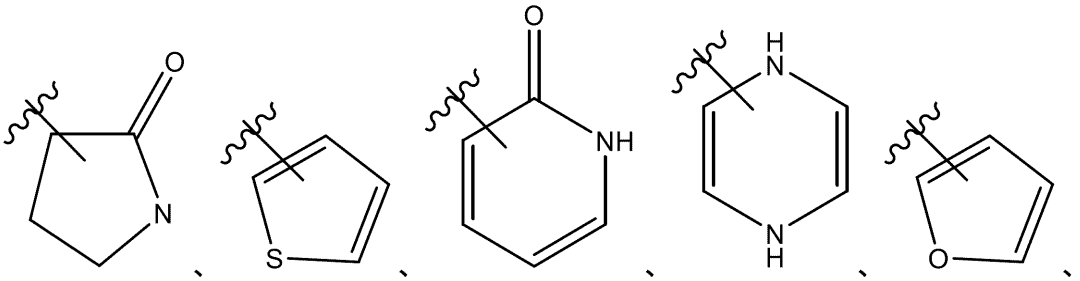
Ｄが、（C_{6-10}アリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、又は（C_{3-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－［式中、前記ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、前記アリール、シクロアルキル又はヘテロアリールは、１、２、３又は４個の置換基で置換されていてもよく；異なる原子に結合した２個の置換基は、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し；前記二環式又は三環式は置換されていてもよい］である、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】

Ｄが、置換されていてもよい（C_{3-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－であり、ｚが０又は１である、請求項２７に記載の化合物。

【請求項２９】
前記C_{3-9}ヘテロアリールが、

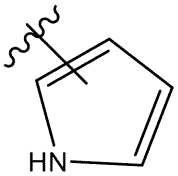
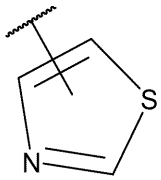
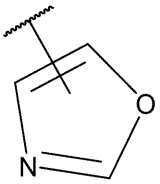
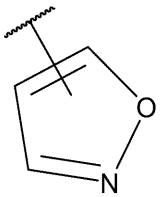
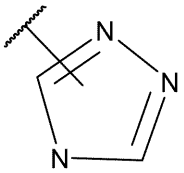
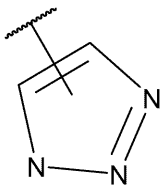
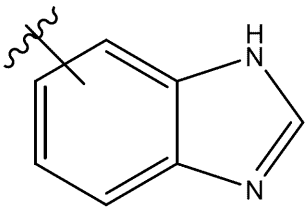
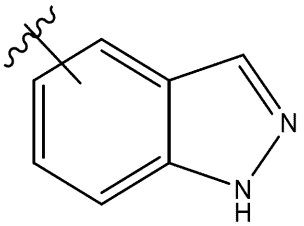
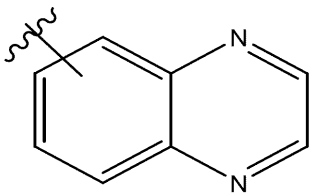
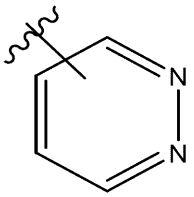









、

、

、

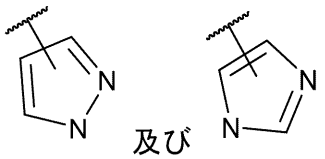
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

;及び


［これらの各々は、１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい］からなる群から選択される、請求項２７に記載の化合物。

【請求項３０】

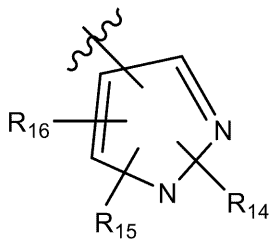
前記C_{3-9}ヘテロアリールが、


及び

［これらの各々は、１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい］からなる群から選択される、請求項２７に記載の化合物。

【請求項３１】

前記C_{3-9}ヘテロアリールが、



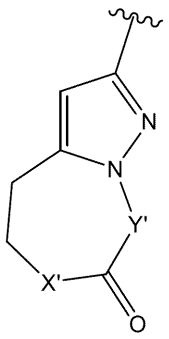
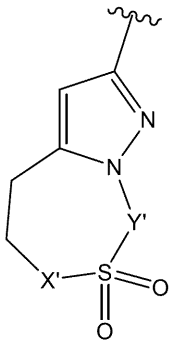
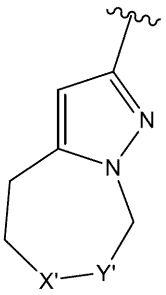
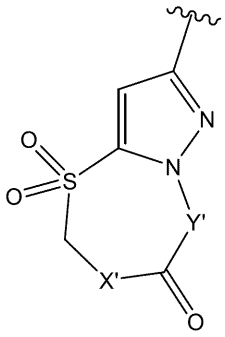
［式中、R^{14}、R^{15}、及びR^{16}の各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［ここで、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、シアノC_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－（CO）NR^wR^x、又は-NR^w（CO）R^xで置換されていてもよく、式中、R^w及びR^xは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルであり、又は式中、本明細書に記載のように、R^{14}、R^{15}、及びR^{16}のうちの２つが異なる原子に結合している場合、それらは、それぞれが結合している原子と一緒になって二環式を形成する］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；
ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル；
ｄ．ヒドロキシル；
ｅ．ハロゲン；
ｆ．－CF_2；
ｇ．－CF_3；
ｈ．アミノ；
ｉ．ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ；
ｊ．モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；
ｋ．シアノ；
ｌ．－NR^y（ＣＯ）R^z［式中、R^y及びR^zは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；
ｍ．－（ＣＯ）NR^yR^z［式中、R^y及びR^zは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；
ｎ．－$SO_2NR^yR^z$［式中、R^y及びR^zは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び
ｏ．－（ＣＯ）OR^y［式中、R^yは、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］
からなる群から選択され；
式中、異なる原子に結合したR^{14}、R^{15}、及びR^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し；ここで、前記二環式又は三環式は置換されていてもよい］である、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３２】
異なる原子に結合したR^{14}、R^{15}、及びR^{16}のうちの２つが、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成する、請求項３１に記載の化合物。

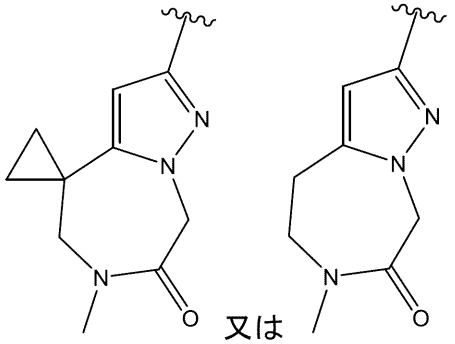
【請求項３３】
前記二環式が、


、

、

、又は


［式中、Ｘ’及びＹ’は、それぞれ独立して、Ｃ、Ｎ、Ｓ、又はＯである]であり；
ここで、前記二環式は、R^{17}、R^{18}、R^{19}、及びR^{20}で置換されていてもよく、R^{17}、R^{18}、R^{19}、及びR^{20}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、R^{17}、R^{18}、R^{19}、及びR^{20}のうちの２つは、それらが結合している炭素と一緒になって、C_3－C_5スピロ又はC_{2-9}ヘテロアリール環を形成することができる、請求項３２に記載の化合物。

【請求項３４】
Ｘ’又はＹ’の少なくとも１つがＮである、請求項３３に記載の化合物。

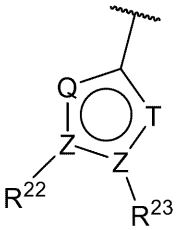
【請求項３５】
前記二環式が、



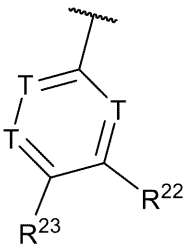
である、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３６】

Ｄが、式



を有する５員ヘテロアリールであるか、又は式



を有する６員ヘテロアリール［式中、

Ｑは、ＮＲ^{20}、ＣＲ^{20}、Ｏ又はＳであり；

各Ｔは、独立して、Ｎ又はＣＲ^{21}であり；

１つのＺのみがＮであることを条件として、各Ｚは、独立して、Ｎ又はＣであり；

各Ｒ^{20}及びＲ^{21}は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、又はシアノであり；かつ

Ｒ^{22}及びＲ^{23}は、それらが結合している原子と一緒になって、二環式を形成し；ここで、二環式は、Ｎ、Ｓ、及びＯから選択される１つ又は複数のヘテロ原子を含んでもよく；かつ二環式は、１、２、３、４又は５つのＲ^{30}で置換されていてもよく；

ここで、各Ｒ^{30}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-7}$ヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{33}、－ＯＲ^{33}、－ＮＲ^{33}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{34}、－ＮＲ^{33}ＳＯ$_2$Ｒ^{35}又は－ＳＯ$_2$Ｒ^{35}であり；ここで、Ｒ^{30}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル及びＣ$_{3-7}$ヘテロシクリルは、１から４つのＲ^{40}で置換されていてもよく；又は、２個のＲ^{30}基は、それらが結合している親部分と一緒になって、１から４個のＲ^{40}で置換されていてもよい環を形成し；

各Ｒ^{31}及びＲ^{32}は、独立して、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり；あるいは、Ｒ^{31}及びＲ^{32}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、１から４つのＲ^{40}で置換されていてもよいＣ$_{3-7}$ヘテロシクリルを形成し；

各Ｒ^{33}及びＲ^{34}は、独立して、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり；

R^{35}は、C_{1-6}アルキルであり；

各R^{40}は、独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－$NR^{41}R^{42}$、－$SO_2NR^{41}R^{42}$、－$C(O)NR^{41}R^{42}$、－$C(O)OR^{43}$、－OR^{43}、－$NR^{43}C(O)R^{44}$、－$NR^{43}SO_2R^{45}$又は－SO_2R^{45}；C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、オキソからなる群から選択され；あるいは、２個のR^{40}基は、それらが結合している親部分と一緒になって、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシル及びオキソから選択される１から３個の置換基で置換されていてもよい環を形成し；

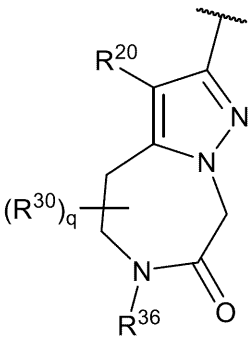
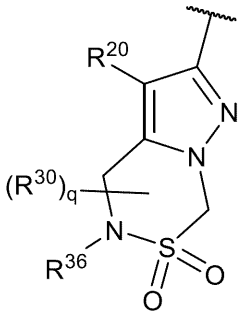
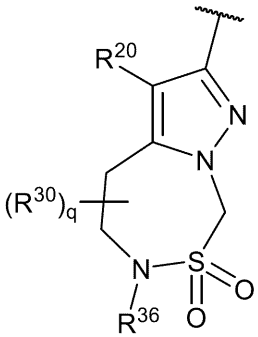
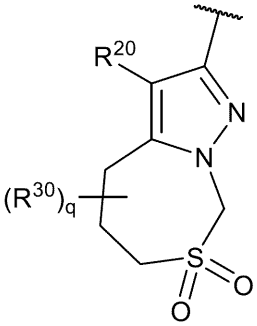
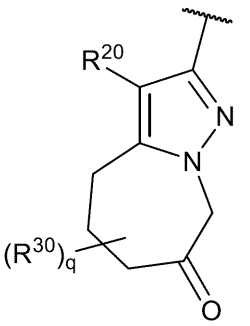
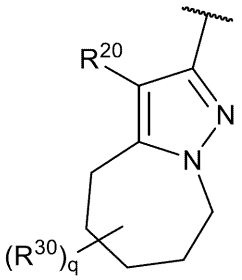
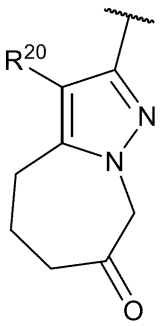
各R^{41}及びR^{42}は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；あるいは、R^{41}及びR^{42}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシル及びオキソから選択される１から３個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリルを形成し；

各R^{43}及びR^{44}は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；かつ

R^{45}はC_{1-6}アルキルである］である、請求項２５に記載の化合物。

【請求項３７】

Dが、


、

、

、

、

、


又は

［式中、ｑは、０、１、２、３、４、５又は６であり；

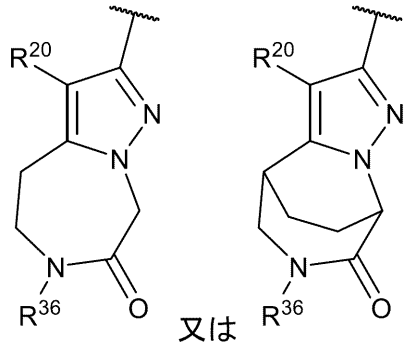
R^{36}は、独立して、水素又はR^{30}であり；かつ

R^{20}及びR^{30}は、請求項３６に記載のとおりである］

である、請求項３６に記載の化合物。

【請求項３８】

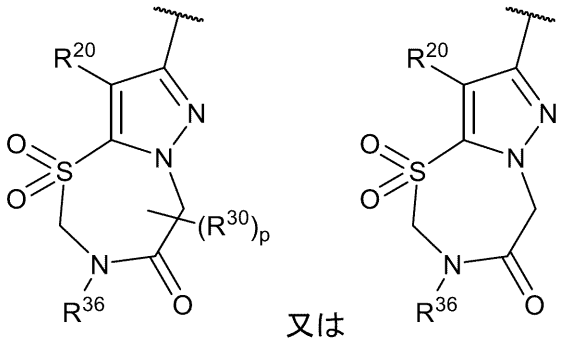
Dが、



［式中、R^{36}は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；かつR^{20}は、水素である］である、請求項３７に記載の化合物。

【請求項３９】

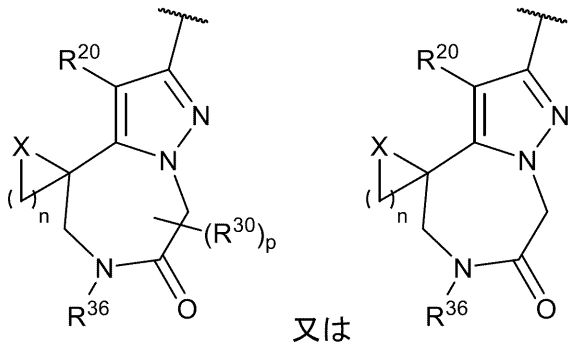
Ｄが、



［式中、ｐは０、１、２、３又は４であり；
R^{36}は、独立して、水素又はR^{30}であり；かつ
R^{20}及びR^{30}は、請求項３６に記載のとおりである］
である、請求項３６に記載の化合物。

【請求項４０】

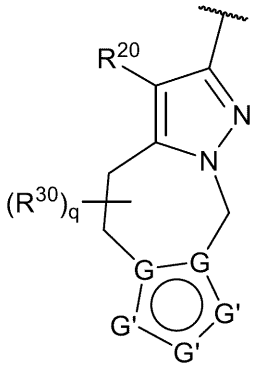
Ｄが、



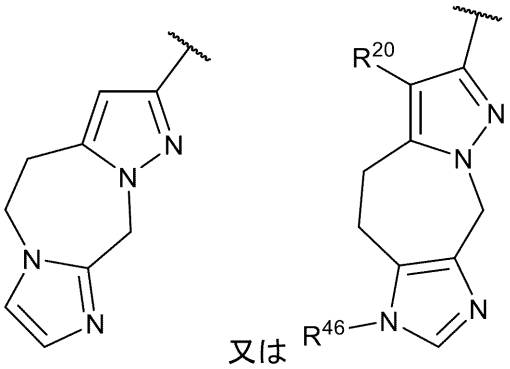
［式中、Ｘは、CH_2、Ｎ、Ｏ又はＳであり；
ｎは、１、２、３、又は４であり；
ｐは、０、１、２、３又は４であり；
R^{36}は、水素又はR^{30}であり；かつ
R^{20}及びR^{30}は、請求項３６に記載のとおりである］
である、請求項３６に記載の化合物。

【請求項４１】

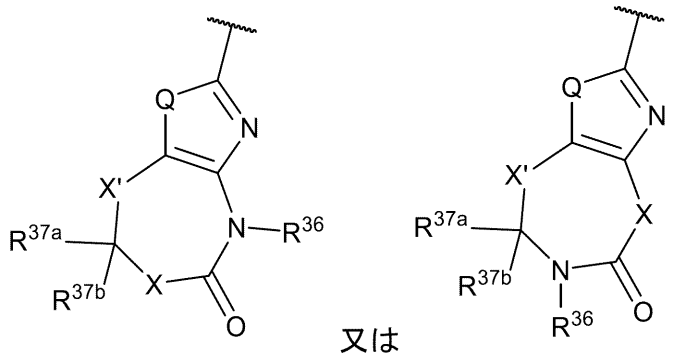
Ｄが、



［式中、ｑは、０、１、２、３、４、５又は６であり；
Ｇは、独立して、Ｃ又はＮであり；
Ｇ’は、独立して、Ｎ、ＮＲ^{46}、ＣＲ^{47}、Ｓ又はＯであり；
Ｒ^{46}及びＲ^{47}は、独立して、水素又はＲ^{40}であり；あるいは２つの基Ｒ^{46}とＲ^{47}は、一緒になって環を形成し；かつ
Ｒ^{20}及びＲ^{40}は、請求項３６に記載のとおりである］
である、請求項３６に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｄが、

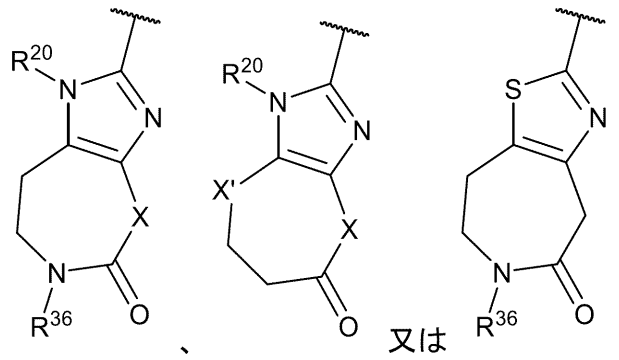


である、請求項４１に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｄが、



［式中、Ｑは、ＮＲ^{20}、Ｏ又はＳであり；
Ｘは、ＣＲ^{38a}Ｒ^{38b}、ＮＲ^{36}、Ｓ又はＯであり；
Ｘ’は、ＣＲ^{39a}Ｒ^{39b}、ＮＲ^{36}、Ｓ、ＳＯ$_2$又はＯであり；
Ｒ^{36}、Ｒ^{37a}、Ｒ^{37b}、Ｒ^{38a}及びＲ^{38b}は、独立して、水素又はＲ^{30}であり；
Ｒ^{39a}及びＲ^{39b}は、独立して、水素又はＲ^{30}であり、あるいはＲ^{39a}及びＲ^{39b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル又はＣ$_{3-7}$ヘテロシクリルを形成し；かつ

Ｒ^{20}及びＲ^{30}は、請求項３６に記載のとおりである］
である、請求項３６に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｄが、



、又は

である、請求項４３に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｒ$^{1'}$が水素、ハロゲン又はＣ$_{1-6}$アルキルである、請求項１から４４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ$^{1'}$が水素である、請求項４５に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ$^{2'}$が水素である、請求項１から４６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４８】
表１の化合物１－３４８番から選択される、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４９】
表２の化合物３４９－４２９番から選択される、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５０】
表３の化合物４３０－５７２番から選択される、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５１】
請求項１から５０のいずれか１項に記載の化合物又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薬学的組成物。
【請求項５２】
前記組成物が化学療法剤をさらに含む、請求項５１に記載の薬学的組成物。
【請求項５３】
ＨＰＫ１を阻害する方法であって、対象においてＨＰＫ１を、請求項１から５０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩；又は請求項５１若しくは５２に記載の薬学的組成物の有効量と接触させることを含む、方法。
【請求項５４】
必要とする対象において免疫応答を増強するための方法であって、請求項１から５０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩；又は請求項５１若しくは５２に記載の薬学的組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項５５】
前記対象が、がんを有する、請求項５３又は５４に記載の方法。
【請求項５６】
ＨＰＫ１依存性障害を治療するための方法であって、請求項１から５０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩；又は請求項５１若しくは５２に記載の薬学的組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項５７】
前記ＨＰＫ１依存性障害が、がんである、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
がんが、結腸直腸がん、メラノーマ、非小細胞肺がん、卵巣がん、乳がん、膵臓がん、血液悪性腫瘍、及び腎細胞癌からなる群から選択される少なくとも１種類のがんを含む、請求項５５又は５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記方法が、化学療法剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項５３から５８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６０】
請求項５３から５９のいずれか１項に記載の方法における使用のための、請求項１から５０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩；又は請求項５１若しくは５２に記載の薬学的組成物。
【請求項６１】
請求項５３から５９のいずれか１項に記載の方法における使用のための医薬の製造のための、請求項１から５０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩；又は請求項５１若しくは５２に記載の薬学的組成物の使用。
【請求項６２】
請求項５３から５９のいずれか１項に記載の方法における、請求項１から５０のいずれか１項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩；又は請求項５１若しくは５２に記載の薬学的組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
この出願は、２０１７年３月３０日に出願された国際特許出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０７８７９２及び２０１８年２月１５日に出願された国際特許出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０１８／０７６９０９に対する優先権の利益を主張し、それらの出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に援用される。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に援用される。２０１８年３月２６日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは、Ｐ３４１３９＿ＷＯ＿２＿ＳＬ．ＴＸＴと命名され、サイズは２１ＫＢである。
【背景技術】
【０００３】
発明の分野
本発明は、ＨＰＫ１の機能を調節する化合物に関し、がんなどのＨＰＫ１媒介疾患及び状態の治療に有用である。
【０００４】
背景
がんを治療するために腫瘍学者が使用する主な治療法は、外科的切除、放射線療法、及び古典的な化学療法薬物である。残念ながら、外科的切除は多くの腫瘍又はがんの形態にとって実行可能な選択肢ではない。さらに、放射線療法と化学療法薬物は、疾患細胞のみを標的とせず、したがって、健康な細胞を損傷することになる。腫瘍細胞をより特異的に標的とする治療薬は、抗原の腫瘍特異的発現又は腫瘍細胞内の特定のタンパク質の不適切な過剰発現若しくは活性化を利用して開発されているが、腫瘍細胞は突然変異を起こしやすく、腫瘍細胞を特異的に標的とする薬剤に耐性を持つようになる可能性がある。
【０００５】
多くのがんにより利用されている免疫回避戦略を克服し、抗腫瘍免疫を増強するために

、患者自身の免疫システムを利用する新規がん治療のパラダイムが現れた。１つのそのような戦略は、通常は末梢性寛容を維持するように機能する免疫応答の負の調節因子を阻害し、腫瘍抗原を非自己実体として認識できるようにすることである。

【０００６】

造血前駆キナーゼ１（ＨＰＫ１）は、樹状細胞活性化、及び抗腫瘍免疫を増強するために標的とすることができるＴ及びＢ細胞応答の負の調節因子の例である。ＨＰＫ１は、初期前駆細胞を含む造血細胞によって主に発現される。Ｔ細胞では、ＨＰＫ１は、ＳＬＰ７６をＳｅｒ３７６にて（Di Bartolo et al. (2007) JEM204:681-691）、ＧａｄｓをＴｈｒ２５４にてリン酸化し、これにより、リン酸化ＳＬＰ７６及びＧａｄｓに結合する１４－３－３タンパク質が動員され、ＬＡＴを含むマイクロクラスターからＳＬＰ７６－Ｇａｄｓ－１４－３－３複合体が放出され、シグナル伝達マイクロクラスターの持続性を低下させることにより、Ｔ細胞活性化を負に制御すると考えられている（Lasserre et al. (2011)J Cell Biol 195(5):839-853）。ＨＰＫ１は、腫瘍によってしばしば分泌されるプロスタグランジンＥ２に反応して活性化することもあり、免疫系からの腫瘍細胞の逃避に寄与する。

【発明の概要】

【０００７】

概要

酵素ＨＰＫ１のアンタゴニストが本明細書で提供される。化合物は、式Ｉ又はＩａに示される構造を有するか、又はその薬学的に許容される塩、代謝産物、プロドラッグ、若しくは誘導体である。式Ｉ又はＩａの化合物を調製する方法もさらに提供される。

【０００８】

その化合物は、ＨＰＫ１キナーゼ活性の阻害、免疫応答の増強、及びＨＰＫ１依存性障害の治療において用途がある。したがって、式Ｉ若しくはＩａの化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物若しくは誘導体、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物も提供される。ＨＰＫ１を阻害する方法は、ＨＰＫ１を式Ｉ若しくはＩａの化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物若しくは誘導体の有効量と接触させることを含む。ＨＰＫ１依存性障害を治療する方法は、それを必要とする対象に式Ｉ若しくはＩａの化合物又はその薬学的製剤を投与することを含む。式Ｉ又はＩａの化合物を含む薬学的組成物；及び使用説明書を含む、ＨＰＫ１依存性障害を治療するためのキットも提供される。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

詳細な説明

本明細書に開示されるのは、ＨＰＫ１（造血前駆キナーゼ１）の阻害剤又は調節剤である式Ｉ又はＩａの化合物及びその薬学的組成物である。したがって、化合物及び組成物は、ＨＰＫ１によって媒介される疾患及び障害の治療において有用である。治療方法の例は、がんを患っている対象の場合におけるものである。化合物は、がんと戦うために使用できるだけでなく、それを必要とする対象における免疫応答を増強するためにも有利に使用できる。

【００１０】

本開示の主題は、以下でより完全に説明されるであろう。しかしながら、本明細書に記載の本開示の主題の多くの修正及び他の実施態様が、本開示の主題が関係し、前述の説明において示された教示の利益を有する当業者に思い浮かぶであろう。したがって、本開示の主題は、開示された特定の実施態様に限定されるものではなく、修正及び他の実施態様が、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されることを理解されたい。言い換えれば、本明細書で説明される主題は、すべての代替、修正、及び同等物を網羅する。引用文献、特許及び類似物質の１つ又は複数が、限定されないが、本願の定義された用語、用語の用法、説明された技術などと相違又は矛盾する場合、本願が優先される。別途定義しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本技術分野の当業者

によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及されたすべての刊行物、特許出願、特許、及びその他の参考文献は、その全体が参照により援用される。

【００１１】

定義

「置換基」という用語は、分子上の水素原子を置換する１つの原子又は原子群を指す。「置換されている（ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ）」という用語は、特定の分子が１つ又は複数の置換基を有することを意味する。「式の化合物（ａ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｆｏｒｍｕｌａ）」又は「式の化合物（ａ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ　ｏｆ　ｆｏｒｍｕｌａ）」又は「式の化合物ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｆｏｒｍｕｌａ」又は「式の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ　ｏｆ　ｆｏｒｍｕｌａ）」という用語は、式Ｉ又はＩａによって定義される化合物の属から選択される任意の化合物を指す。

【００１２】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、１から１２個の炭素原子を含む直鎖又は分岐炭化水素基を指す。「低級アルキル」という用語は、C_1－C_6アルキル鎖を指す。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、ｔｅｒｔ－ブチル、及びｎ－ペンチルが含まれる。アルキル基は、１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。

【００１３】

「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち炭素－炭素、sp^2二重結合を有する、２から８個の炭素原子（C_2－C_8）、好ましくは（C_{2-6}）の直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基を指し、ここでアルケニル基は独立して、本明細書に記載の１つ又は複数の置換基で置換されていてもよく、「ｃｉｓ」及び「ｔｒａｎｓ」配向、あるいは「Ｅ」及び「Ｚ」配向を有する基を含む。例には、限定されないが、エチレニル又はビニル（－ＣＨ＝CH_2）、アリル（
－CH_2ＣＨ＝CH_2）などが含まれる。

【００１４】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち炭素－炭素、sp^2二重結合を有する、２から８個の炭素原子（C_2－C_8）、好ましくは（C_{2-6}）の直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素基を指し、ここでアルケニレン基は独立して、本明細書に記載の１つ又は複数の置換基で置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「Ｅ」及び「Ｚ」配向を有する基を含む。例には、限定されないが、エチレニレン又はビニレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）、アリル（－CH_2ＣＨ＝ＣＨ－）などが含まれる。

【００１５】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル基を指す。アルコキシ基は、１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。

【００１６】

「ハロアルコキシ」という用語は、１つ又は複数のハロ置換基で置換された－Ｏ－アルキル基を指す。ハロアルコキシ基の例には、トリフルオロメトキシ、及び２，２，２－トリフルオロエトキシが含まれる。

【００１７】

「ハロアルキル」という用語は、１つ又は複数のハロ置換基で置換されたアルキル基を指す。ハロアルキル基の例には、ジフルオロメチル（CHF_2）、トリフルオロメチル（CF_3）、及び２，２，２－トリフルオロエチルが含まれる。

【００１８】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲン」、「ハル」又は「ハロ」は、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ又は－Ｉを意味する。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「（ＣＯ）」及び「Ｃ（Ｏ）」という表示は、カルボニル部分を示すために使用される。適切なカルボニル部分の例には、限定されないが、ケトン

及びアルデヒド部分が含まれる。

【００２０】

「シクロアルキル」という用語は、３－８員又は３－７員又は３－６員又は３－５員又は３－４員の炭化水素を指し、単環式又は二環式であり得る。環は飽和していても、ある程度の不飽和を持っていてもよい。シクロアルキル基は、１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。一実施態様において、シクロアルキル基の各環の０、１、２、３、又は４個の原子が置換基で置換されていてもよい。シクロアルキル基の代表例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどが含まれる。

【００２１】

「アリール」という用語は、炭化水素単環式、二環式又は三環式芳香族環系を指す。アリール基は、１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。一実施態様において、アリール基の各環の０、１、２、３、４、５又は６個の原子が置換基で置換されていてもよい。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルなどが含まれる。

【００２２】

「ヘテロアリール」という用語は、ヘテロ原子がＯ、Ｎ、又はＳから選択され、残りの環原子が炭素である（特に明記しない限り適切な水素原子を含む）芳香族５－１０員環系を指す。ヘテロアリール基は、１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。一実施態様において、ヘテロアリール基の各環の０、１、２、３、又は４個の原子が置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例には、ピリジル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキノリニル、インダゾリルなどが含まれる。

【００２３】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式の場合は１－３個のヘテロ原子、二環式の場合は１－６個のヘテロ原子、又は三環式の場合は１－９のヘテロ原子を含む、非芳香族３－８員単環式、７－１２員二環式、又は１０－１４員三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｂ、Ｐ、又はＳｉから選択され、ここで非芳香族環系は完全に飽和している。ヘテロシクロアルキル基は、１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。一実施態様において、ヘテロシクロアルキル基の各環の０、１、２、３、又は４個の原子が置換基で置換されていてもよい。代表的なヘテロシクロアルキル基には、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，３－ジオキソラニル、ＴＨＦｙｌ、テトラヒドロチエニル、チエニルなどが含まれる。

【００２４】

「アルキルアミノ」という用語は、１つ又は２つのアルキル基でさらに置換されているアミノ置換基を指す。「アミノアルキル」という用語は、１つ又は複数のアミノ基でさらに置換されているアルキル置換基を指す。「ヒドロキシアルキル」という用語は、１つ又は複数のヒドロキシル基でさらに置換されているアルキル置換基を指す。アルキルアミノ、アミノアルキル、メルカプトアルキル、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルコキシ、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキルカルボニル、及びアルキルカルボニルアルキルのアルキル又はアリール部分は、１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。

【００２５】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、１つ又は複数のヒドロキシル基でさらに置換されているアルキル置換基を指す。アルキル部分は、１つ又は複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

【００２６】

置換基及び／又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせが正しい原子価をもたらす場合にのみ許容される。文脈によって示されない限り、ハイフン（－）は、ペンダント基又は基（ｒａｄｉｃａｌ）の結合点を示す。

【００２７】

「互変異性体」又は「互変異性形態」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動互変異性体としても知られる）は、プロトンの移動による相互変換、例えばケト－エノール及びイミン－エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、結合電子の一部の再編成による相互変換を含む。

【００２８】

「キラル」という用語は、その鏡像パートナーに重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、一方、用語「アキラル」は、その鏡像パートナーに重ね合わせることができる分子を指す。

【００２９】

「ジアステレオマー」という用語は、２つ以上の不均斉の中心を持つ立体異性体であって、それらの分子が互いの鏡像でない立体異性体を指す。

【００３０】

「光学異性体」という用語は、重ね合わせることができない互いの鏡像である、化合物の２つの立体異性体を指す。２つの鏡像異性体の等モル混合物は、「ラセミ混合物」又は「ラセミ体」と呼ばれる。

【００３１】

「異性体」又は「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、原子又は基の空間配置の点で異なる化合物を指す。

【００３２】

キラル中心の命名法に関して、用語「ｄ」及び「ｌ」（又はプラス及びマイナス）配置は、ＩＵＰＡＣ勧告により定義されているとおりである。

【００３３】

さらに、本明細書に記載される化合物は、いずれかの幾何学形状を有するオレフィンを含み得る：「Ｚ」は、「シス」（同じ側）配置と呼ばれ、「Ｅ」は「トランス」（反対側）配置と呼ばれる。

【００３４】

「溶媒和物」は、１つ又は複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合体又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【００３５】

「代謝産物」は、特定の化合物又はその塩の体内での代謝を通して生成される産物である。化合物の代謝産物は、当該技術分野で知られている慣用技術を用いて同定することができ、その活性は、本明細書に記載される試験を用いて決定することができる。このような産物は、投与された化合物の、例えば酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などから生じ得る。したがって、本発明は、本発明の化合物を、その代謝産物を得るのに十分な期間にわたって哺乳動物と接触させることを含む方法によって生成される化合物を含む、本発明の化合物の代謝産物を含む。

【００３６】

「薬学的に許容される」という語句は、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分及び／又はそれで治療される対象と、化学的及び／又は毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

【００３７】

本明細書中で使用される「薬学的に許容される塩」という語句は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機塩又は無機塩を指す。例示的な塩には、限定されないが、硫酸塩、

クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸ホスフェート、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチアニン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、スルホン酸塩「メシラート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩、アルカリ金属（例えば、ナトリウム及びカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウム塩が含まれる。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン又は他の対イオンなどの別の分子の包含を伴ってもよい。対イオンは、親化合物の電荷を安定化する任意の有機又は無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に複数の荷電原子を有することができる。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である場合、塩は複数の対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容される塩は、１つ若しくは複数の荷電原子及び／又は１つ若しくは複数の対イオンを有することができる。

【００３８】

本明細書において使用される「担体」は、用いられる投与量及び濃度でそれに曝露される細胞又は哺乳動物に対して非毒性の、薬学的に許容される担体、添加剤、又は安定剤を含む。多くの場合、生理的に許容される担体は、水性のｐＨ緩衝液である。生理学的に許容される担体の非限定的な例は、生理食塩水、又は緩衝液、例えばリン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン又はリジン；グルコース、マンノース又はデキストリンを含む単糖類、二糖類及び他の炭水化物；キレート剤、例えばＥＤＴＡ；糖アルコール、例えばマンニトール又はソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；及び／又は非イオン性界面活性剤、例えばＴＷＥＥＮ^{TM}、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）及びＰＬＵＲＯＮＩＣＳ^{TM}を含む。特定の実施態様において、薬学的に許容される担体は、天然に存在しない薬学的に許容される担体である。

【００３９】

本明細書における「阻害剤」という用語の使用は、ＨＰＫ１の活性を阻害する分子を意味することを意味する。本明細書における「阻害する」とは、阻害剤の非存在下でのその酵素の活性と比較して、標的酵素の活性を減少させることを意味する。いくつかの実施態様において、「阻害する」という用語は、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、又は少なくとも約９５％のＨＰＫ１活性の減少を意味する。他の実施態様において、阻害とは、約５％から約２５％、約２５％から約５０％、約５０％から約７５％、又は約７５％から１００％のＨＰＫ１活性の減少を意味する。いくつかの実施態様において、阻害とは、約９５％から１００％のＨＰＫ１活性の低下、例えば９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の活性の減少を意味する。そのような減少は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイを含む、当業者によって認識されるであろうさまざまな技術を使用して測定することができる。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「ＨＰＫ１アンタゴニスト」又は「ＨＰＫ１阻害剤」は、ＨＰＫ１の１つ又は複数の生物学的活性（例えば、セリン／スレオニンキナーゼ活性、ＴＣＲ活性化時のＴＣＲ複合体への動員、ＳＬＰ７６などのタンパク質結合パートナーとの相互作用）を低下させる、阻害する、又はさもなければ減少させる分子である。ＨＰＫ１アンタゴニストを使用した拮抗作用は、必ずしもＨＰＫ１活性の完全な消失を示すものではない。代わりに、活性は、適切なコントロールと比較して、ＨＰＫ１の活性の、例えば、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５

％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９５％、又は１００％の減少を含む、統計的に有意な量だけ減少する可能性がある。いくつかの実施態様において、ＨＰＫ１アンタゴニストは、ＨＰＫ１のセリン／スレオニンキナーゼ活性を低下させる、阻害する、又はさもなければ減少させる。これらの実施態様のいくつかでは、ＨＰＫ１アンタゴニストは、ＳＬＰ７６及び／又はＧａｄｓのＨＰＫ１媒介性リン酸化を低下、阻害、又はさもなければ減少させる。本開示の化合物は、ＨＰＫ１に直接結合し、そのキナーゼ活性を阻害する。

【００４１】

「特異的アンタゴニスト」とは、定義された標的の活性を、無関係の標的の活性よりも大きく、低下させる、阻害する、又はさもなければ減少させる薬剤を意図している。たとえば、ＨＰＫ１特異的アンタゴニストは、任意の他のタンパク質（たとえば、他のセリン／スレオニンキナーゼ）に対するアンタゴニストの阻害効果よりも統計的に大きい量で、ＨＰＫ１の少なくとも１つの生物活性を低下させる。いくつかの実施態様において、標的に対するアンタゴニストのＩＣ$_{50}$は、非標的に対するアンタゴニストのＩＣ$_{50}$の約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１０％、５％、１％、０．１％、０．０１％、０．００１％以下である。本開示の化合物は、特異的ＨＰＫ１アンタゴニストであってもなくてもよい。特異的ＨＰＫ１アンタゴニストは、任意の他のタンパク質（たとえば、他のセリン／スレオニンキナーゼ）に対するアンタゴニストの阻害効果よりも統計的に大きい量で、ＨＰＫ１の生物学的活性を低下させる。特定の実施態様において、ＨＰＫ１アンタゴニストは、ＨＰＫ１のセリン／スレオニンキナーゼ活性を特異的に阻害する。これらの実施態様のいくつかでは、ＨＰＫ１に対するＨＰＫ１アンタゴニストのＩＣ$_{50}$は、別のセリン／スレオニンキナーゼ又は他の型のキナーゼ（例えば、チロシンキナーゼ）に対するＨＰＫ１アンタゴニストのＩＣ$_{50}$の約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１０％、０．１％、０．０１％、０．００１％、又はそれ以下である。

【００４２】

「治療する（ｔｒｅａｔ）」及び「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、治療的処置及び予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）又は予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）処置の両方を含み、その目的は、がんの発生又は転移などの望ましくない生理学的変化又は障害を予防する、又は遅延させる（軽減する）ことである。本発明の目的のために、有益な又は所望の臨床結果は、検出可能か検出不可能かに関わらず、症候の軽減、疾患の程度の低減、疾患の安定した（すなわち悪化しない）状態、疾患進行の遅延又は緩徐化、病態の改善又は緩和、及び（部分的又は完全な）寛解を含むが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けない場合に予想される生存と比較して、生存期間の延長も意味し得る。治療を必要とする者には、既にその状態若しくは障害を有している者、並びに、その状態若しくは障害を有し易い者、又はその状態若しくは障害を予防すべき者が含まれる。

【００４３】

「投与」又は「投与する」という用語は、化合物（１つ又は複数）の意図された機能を実行するために、その化合物（１つ又は複数）を対象に導入する経路を含む。使用できる投与経路の例には、注射（皮下、静脈内、非経口、腹腔内、くも膜下腔内）、局所、経口、吸入、直腸及び経皮が含まれる。

【００４４】

「有効量」という用語は、所望の結果を達成するために、必要な投与量及び期間において有効な量を含む。化合物の有効量は、対象の病状、年齢、及び体重、並びに対象において所望の応答を導く化合物の能力などの要因に応じて変化し得る。投与計画は、最適な治療反応を提供するために調整され得る。

【００４５】

本明細書で使用される「全身投与」、「全身投与された」、「末梢投与」及び「末梢投与された」という語句は、患者の系に入り、代謝や他の同様のプロセスの対象となるよう

な、化合物（１つ又は複数）、薬物又は他の物質の投与を意味する。

【００４６】

「治療的に有効な量（治療的有効量）」という語句は、本明細書に記載の（ｉ）特定の疾患、状態、又は障害を治療又は予防する、（ｉｉ）特定の疾患、状態、又は障害の１つ若しくは複数の症候を軽減、改善又は排除する、又は（ｉｉｉ）特定の疾患、状態、又は障害の１つ若しくは複数の症候の開始を防止する又は遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。がんの場合、薬物の治療的有効量は、がん細胞数を減少させ；腫瘍サイズを縮小させ；末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、好ましくは停止させ）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、好ましくは停止させ）；腫瘍増殖をある程度まで阻害し；及び／又はがんに関連する１つ若しくは複数の症状をある程度軽減し得る。薬物は、既存のがん細胞の増殖を防ぎ、かつ／又は既存のがん細胞を死滅させ得る程度にまで、細胞増殖抑制性及び／又は細胞毒性であり得る。がん治療については、例えば無増悪期間（ＴＴＰ）を評価すること及び／又は奏効率（ＲＲ）を決定することにより、有効性を判定することができる。

【００４７】

「対象」という用語は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むがこれらに限定されない哺乳類などの動物を指す。特定の実施態様において、対象はヒトである。

【００４８】

「異常な細胞増殖」、「無秩序な細胞増殖」、及び「過剰増殖性障害」という用語は、本出願において互換的に使用される。本明細書で使用される「異常な細胞増殖」は、特に明記しない限り、正常な制御機構に依存しない細胞増殖（例えば、接触阻害の喪失）を指す。

【００４９】

「がん」という用語は、未制御細胞増殖を特徴とする対象の状態を指し、ここでがん性細胞は、局所的な浸潤及び／又は非隣接部位への転移が可能である。本明細書で使用される場合、「がん細胞」、「がん性細胞」、又は「腫瘍細胞」は、この未制御細胞増殖及び浸潤特性によって特徴づけられる細胞を指す。「がん」という用語は、限定されないが、膀胱がん、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、子宮内膜がん、肝細胞癌、喉頭がん、肺がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎癌及び甲状腺がん、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、上衣腫、ユーイング肉腫、神経膠芽腫、髄芽腫、神経芽腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、ラブドイドがん、腎芽腫（ウィルムス腫瘍）を含む、あらゆる形態の癌腫、黒色腫、芽細胞腫、肉腫、リンパ腫及び白血病を含むがこれらに限定されないあらゆる種類のがんを包含する。

【００５０】

「化学療法剤」は、がんの治療に有用な化学的化合物又は生物製剤である。化学療法剤の例には、アルキル化剤、例えばチオテパ及びシクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標））；アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン；アジリジン、例えばベンゾドーパ（ｂｅｎｚｏｄｏｐａ）、カルボコン、ツレドーパ（ｍｅｔｕｒｅｄｏｐａ）、及びウレドーパ（ｕｒｅｄｏｐａ）；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチローロメラミン（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含むメチルアミルアミン及びエチレンイミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；デルター９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））；ベーターラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似物トポテカン（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（登録商標））、ＣＰＴ－１１（イリノテカン、ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレクチン（ｓｃｏｐｏｌｅｃｔｉｎ）、及び９－アミノカンプトテシンを含む）；ブリオスタチン；ペメトレキセド；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドレゼシン、カルゼルシン及びビゼレシン合成アナログを含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプ

トフィシン（特にクリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；ズオカルマイシン（合成アナログ、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタン（ｐａｎｃｒａｔｉｓｔａｔｉｎ）；ＴＬＫ－２８６；ＣＤＰ３２３、経口アルファ－４インテグリン阻害剤；サルコジクチイン；スポンギスタチン（ｓｐｏｎｇｉｓｔａｔｉｎ）；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド（ｃｈｏｌｏｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、エストラムスチン（ｅｓｔｒａｍｕｓｔｉｎｅ）、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミン酸化塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン（ｎｏｖｅｍｂｉｃｈｉｎ）、フェネステリン（ｐｈｅｎｅｓｔｅｒｉｎｅ）、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン；抗生物質、例えばエンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンガンマ１Ｉ及びカリケアマイシンオメガＩ１（例えば、Nicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)を参照）；ダイネミシン（ｄｙｎｅｍｉｃｉｎ）Ａを含むダイネミシン；エスペラミシン；並びにネオカルジノスタチン発色団及び関連の色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン（ｃａｒａｂｉｃｉｎ）、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシス（ｃｈｒｏｍｏｍｙｃｉｎｉｓ）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン（ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、ドキソルビシンＨＣｌリポソーム注入（ＤＯＸＩＬ（登録商標）を含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン（ｏｌｉｖｏｍｙｃｉｎｓ）、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（ｐｏｔｆｉｒｏｍｙｃｉｎ）、ピューロマイシン、ケラマイシン（ｑｕｅｌａｍｙｃｉｎ）、ロドルビシン（ｒｏｄｏｒｕｂｉｃｉｎ）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキサート、ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））、テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））、カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））、エポチロン、及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸アナログ、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリンアナログ、例えばフルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジンアナログ、例えばアンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、及びフロクスウリジン；抗副腎、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補液、例えばフォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル（ｂｅｓｔｒａｂｕｃｉｌ）；ビスアントレン；エダトレキサート；デフォファミン（ｄｅｆｏｆａｍｉｎｅ）；デモコルシン；ジアジクオン；エフロルニチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；メイタンシノイド、例えばメイタンシン及びアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール（ｍｏｐｉｄａｎｍｏｌ）；ニトレリン（ｎｉｔｒａｅｒｉｎｅ）；ペントスタチン；フェナメット（ｐｈｅｎａｍｅｔ）；ピラルビシン；ロソキサントロン；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖類複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２”－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にＴ－２毒素、ベラクリン（ｖｅｒｒａｃｕｒｉｎ）Ａ、ロリジンＡ及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン（ＥＬＤＩＳＩＮＥ（登録商標）、ＦＩＬＤＥＳＩＮ（登録商標））；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（ｇａｃｙｔｏｓｉｎｅ）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；チオテパ；タキソイド、例えば、パク

リタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標））、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（ＡＢＲＡＸＡＮＥ^{TM}）、及びドキセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標））；クロランブシル；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金アナログ、例えばシスプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ（登録商標））；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（登録商標））；オキサリプラチン；ロイコボリン；ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））；ノバントロン；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ　２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド、例えばレチノイン酸；上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体；並びに上記のうちの２つ以上の組み合わせ、例えばＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾロンの併用療法の略）、及びＦＯＬＦＯＸ（５－ＦＵ及びロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ^{TM}）を用いた治療レジメンの略）が含まれる。

【００５１】

化学療法剤のさらなる例には、がんの増殖を促進し得るホルモンの作用を制御、低減、ブロック又は阻害するように作用し、しばしば全身性、又は全身治療の形態である抗ホルモン剤が含まれる。これらはそれ自体がホルモンである。これらの例には、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）（例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン（ＥＶＩＳＴＡ（登録商標））、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びトレミフェン（ＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標））を含む）；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体下方制御因子（ＥＲＤ）；フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標））などのエストロゲン受容体アンタゴニスト；卵巣を抑制又は閉鎖するように機能する薬剤、例えば、酢酸ロイプロリド（ＬＵＰＲＯＮ（登録商標）及びＥＬＩＧＡＲＤ（登録商標））、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン及びトリプテレリン（ｔｒｉｐｔｅｒｅｌｉｎ）といった黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト；抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド及びビカルタミド；並びに例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール（ＭＥＧＡＳＥ（登録商標））、エキセメスタン（ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標））、ホルメスタン（ｆｏｒｍｅｓｔａｎｉｅ）、ファドロゾール、ボロゾール（ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標））、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標））、及びアナストロゾール（ＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標））といった、酵素アロマターゼを阻害し、副腎におけるエストロゲン生成を調節するアロマターゼ阻害剤が含まれる。加えて、化学療法剤のこのような定義には、ビスホスホネート、例えばクロドロネート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）又はＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロネート（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／ゾレドロネート（ＺＯＭＥＴＡ（登録商標））、アレンドロネート（ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標））、パミドロネート（ＡＲＥＤＩＡ（登録商標））、チルドロネート（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、又はリセドロネート（ＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標））；並びにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関与しているシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓ、及び上皮増殖因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）；ワクチン、例えばＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチン及び遺伝子療法ワクチン、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、及びＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチン；トポイソメラーゼ１阻害剤（例：ルルトテカン（登録商標））；フルベストラントなどの抗エストロゲン剤；エルロチニブ又はセツキシマブなどのＥＧＦＲ阻害剤；ベバシズマブなどの抗ＶＥＧＦ阻害剤；アリノテカン；ｒｍＲＨ（例えばＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標））；１７ＡＡＧ（熱ショックタンパク質（Ｈｓｐ）９０毒であるゲルダナマイシン誘導体）；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が含まれる。

【００５２】
「化学療法剤」の定義には、次のものも含まれる。（Ｉ）例えばタモキシフェン（ノルバデックス（登録商標）；タモキシフェンクエン酸塩を含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン及びフェアストン（登録商標）（トレミフェンクエン酸塩）を含めた、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）といった、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤；（ｉｉ）副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害する、アロマターゼ阻害剤、例えば４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）（酢酸メゲストロール）、アロマシン（登録商標）（エキセメスタン；Ｐｆｉｚｅｒ）、フォルメスタン（ｆｏｒｍｅｓｔａｎｉｅ）、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）（ボロゾール）、フェマーラ（登録商標）（レトロゾール；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）及びアリミデックス（登録商標）（アナストロゾール；ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；（ｉｉｉ）抗アンドロゲン薬、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリン；並びにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ）；（ｉｖ）プロテインキナーゼ阻害剤；（ｖ）脂質キナーゼ阻害剤；（ｖｉ）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子、例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ及びＨ－Ｒａｓなどの発現を阻害するもの；（ｖｉｉ）リボザイム、例えばＶＥＧＦ発現阻害剤（例えばＡＮＧＩＯＺＹＭＥ（登録商標））及びＨＥＲ２発現阻害剤；（ｖｉｉｉ）遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えばアロベクチン（登録商標）、ロイベクチン（登録商標）及びＶＡＸＩＤ（登録商標）；プロロイキン（登録商標）ｒＩＬ－２；トポイソメラーゼ１阻害剤、例えばラルトテカン（登録商標）；アバレリックス（登録商標）ｒｍＲＨ；（ｉｘ）抗血管新生剤、例えばベバシズマブ（アバスチン（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；並びに（ｘ）上記のいずれのものの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体。

【００５３】
いくつかの実施態様において、化学療法剤は免疫療法剤である。本明細書で使用される場合、「免疫療法剤」は、免疫系を増強して、特異的又は非特異的にがんと闘うのを助ける化合物である。免疫療法には、モノクローナル抗体及び免疫系を増強する非特異的免疫療法、例えば、サイトカイン、インターロイキン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１）、インターフェロン（例えば、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－β、ＩＦＮ－γ）、ＧＭ－ＣＳＦ、サリドマイド（ＴＨＡＬＯＭＩＤ（登録商標）、Ｃｅｌｇｅｎｅ）、レナリドミド（レブラミド（登録商標）、Ｃｅｌｇｅｎｅ）、ポマリドミド（ポマリスト（登録商標）、Ｃｅｌｇｅｎｅ）、イミキモド（ＺＹＣＬＡＲＡ（登録商標）、Ｖａｌｅａｎｔ）などが含まれる。化学療法剤として有用なモノクローナル抗体の非限定的な例には、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標）、Ｇｅｎｚｙｍｅ）、オファツムマブ（ＡＲＺＥＲＲＡ（登録商標）、Ｇｅｎｍａｂ）、ゲムツズマブオゾガマイシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）、ブレンツキシマブベドチン（ＡＤＣＥＴＲＩＳ（登録商標）、Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）、^{90}Ｙ標識イブリツモマブチウキセタン（ＺＥＶＡＬＩＮ（登録商標）、Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ）、^{131}Ｉ標識トシツモマブ（ＢＥＸＸＡＲ（登録商標）、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、アドートラスツズマブエムタンシン（ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ブリナツモマブ（ＢＬＩＮＣＹＴＯ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）、ペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、オビヌツズマブ（ＧＡＺＹＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶ

Ｏ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ペムブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標）、Ｍｅｒｃｋ）、ピディリズマブ（ＣｕｒｅＴｅｃｈ）、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（ＷＯ２０１０／０７７６３４に記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）、ＭＤＸ－１１０５（国際公開第２００７／００５８７４号に記載され、その全体が参照により本明細書に援用される）、及びＭＥＤＩ４７３６（国際公開第２０１１／０６６３８９号及び米国特許出願公開第２０１３／０３４５５９号に記載され、これらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される）が挙げられる。別の有用な免疫療法剤は、ＡＭＰ－２２４である（国際公開第２０１０／０２７８２７号及び国際公開第２０１１／０６６３４２号に記載されており、これらのそれぞれは、その全体が本明細書に援用される）。

【００５４】

他の定義も本書の他の場所で提供されている。

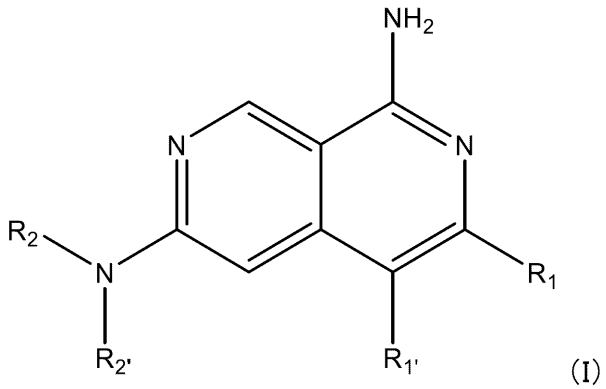
【００５５】

化合物

本発明の化合物は、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、プロドラッグ、代謝産物、若しくは誘導体である。これらの化合物は、ＨＰＫ１の有用な阻害剤である。

【００５６】

一態様において、式Ｉの化合物：



(I)

又はその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、溶媒和物（例えば、水和物）、プロドラッグ、代謝産物又は誘導体が提供され、式中：

R_1は、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{3-9}シクロアルキル、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、－Ｃ≡Ｃ－（C_{2-9}ヘテロアリール）、－Ｃ≡Ｃ－（C_{6-10}アリール）、－ＣＨ（$R^{j'}$）－Ｏ－（C_{2-9}ヘテロアリール）、－ＣＨ（$R^{j'}$）－Ｏ－（C_{2-9}ヘテロシクリル）、－ＣＨ（$R^{j'}$）－Ｏ－（C_{6-10}アリール）、－ＣＨ（$R^{j'}$）－Ｏ－（C_{3-9}シクロアルキル）、－ＣＨ（$R^{j'}$）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロアリール）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）$NR^{24}R^{25}$、－Ｃ（Ｏ）OR^{26}、－Ｃ（＝NR^{29}）R^{27}、－Ｃ（＝NR^{29}）$NR^{24}R^{25}$、－Ｃ（＝NOR^{29}）R^{27}、シアノ、水素、ハロゲン、－$R^{24}R^{25}$、－NR^{28}Ｃ（Ｏ）R^{27}、－NR^{28}Ｃ（Ｏ）$NR^{24}R^{25}$、－NR^{28}Ｃ（Ｏ）OR^{26}、－NR^{28}Ｓ（Ｏ）R^{29}；－$NR^{28}SO_2R^{29}$、－$NR^{28}SO_2NR^{24}R^{25}$、－OR^{26}、－ＯＣ（Ｏ）R^{27}、－ＯＣ（Ｏ）$NR^{24}R^{25}$、－Ｓ（Ｏ）R^{29}；－SO_2R^{29}、又は－$SO_2NR^{24}R^{25}$であり；

式中、R_1のC_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、独立して、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、R_1のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の

置換基で独立して置換されていてもよく；
式中、R_1のC_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルは、前記置換基のうちの２つと一緒になって、置換されていてもよい二環式を形成することができ；
ここで、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；
各$R^{j'}$は、独立して、水素又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
各R^{24}及びR^{25}は、独立して、水素又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；又は、R^{24}及びR^{25}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、１から４個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリル［例えば、置換されていてもよいピロリジン又はピロリジノン］を形成し；
各R^{26}、R^{27}及びR^{28}は、独立して、水素又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
各R^{29}は、独立して、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
$R_{1'}$は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、又はハロゲンであり、式中、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、１、２、３、４又は５個の置換基で置換されていてもよく；（ただし、R_1と$R_{1'}$の少なくとも一方が水素以外であることを条件とする）；
R_2は、A－C（O）－又はDであり；
Aは、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、（C_{3-7}シクロアルキル）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{6-10}アリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロシクリル）－（C_{1-6}アルキレン）－、－NR^gR^h又は－OR^hであり；
式中、AのC_{1-6}アルキル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；
R^gは、H、又はヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；－CHF_2及び－CF_3からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；
R^hは、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、（C_{3-7}シクロアルキル）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{6-10}アリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）－（C_{1-6}アルキレン）－であり；
式中、R^hのC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；
Dは、H、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、（C_{3-7}シクロアルキル）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{6-10}アリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロアリール）－（C_{1-6}アルキレン）－、（C_{2-9}ヘテロシクリル）－（C_{1-6}アルキレン）－、又は（C_{3-7}シクロアルキル）－S（O）$_2$－であり；
式中、DのC_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、独立して、O、S及びNから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、DのC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；

式中、異なる原子に結合した２個の置換基は、それらが結合した原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し、ここで、前記二環式又は三環式は置換されていてもよく；かつ、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；

かつ、$R_{2'}$は、H又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである。

【００５７】

式（Ｉ）の一般構造のいくつかの実施態様において：

R_1は、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、－C≡C－C_{2-9}ヘテロアリール、－C（O）N（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロアリール）、－C（O）N（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロシクリル）、－CH（$R^{j'}$）－O－（C_{2-9}ヘテロアリール）、C_{3-9}シクロアルキル、C_{1-6}アルキル又は水素であり；式中、各$R^{j'}$は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；

式中、R_1のC_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、独立して、O、S及びNから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、R_1のC_{1-6}アルキル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３、４又は５個の置換基で独立して置換されていてもよく；

式中、R_1のC_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルは、前記置換基のうちの２つと一緒になって、置換されていてもよい二環式を形成することができ；かつ

式中、前記アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；

$R_{1'}$は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、又はハロゲンであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、及びヘテロアリールは、（例えば、ヒドロキシル、ハロゲン、及び／又はアミノで）置換されていてもよく；（ただし、R_1と$R_{1'}$の少なくとも一方が水素以外であることを条件とする）；

R_2及び$R_{2'}$は上記に詳述されるとおりである。

【００５８】

式（Ｉ）の一般構造の一態様において、

R_1は、

C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、又はC_{6-10}アリールであり、式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、O、S及びNから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、前記アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、１、２、３又は４個の置換基、R_6、R_7、R_8、及び$R_{8'}$で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン、及びC_{3-9}シクロアルキル［式中、前記アルキル、アルケニル、アルケニレン、及びシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、シアノ、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、－SO_2R’、－SO_2NR’R”、－（CO）NR’R”、又は－NR’（CO）R”で置換されていてもよく、式中、R’及びR”は、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；

ｉｉ．NR^aR^b－C（O）－、

［式中、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり、ここで前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、又は－CF_3で置換されていてもよい］；

ｉｉｉ．C_{1-6}アルコキシ；

ｉｖ．ハロゲン；

ｖ．シアノ；

ｖｉ．ヒドロキシル；

ｖｉｉ．アミノ；
ｖｉｉｉ．ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ；
ｉｘ．モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；
ｘ．－NR^c（ＣＯ）R^d［式中、R^c及びR^dは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；
ｘｉ．－CF_3；
ｘｉｉ．－CF_2；
ｘｉｉｉ．－SO_2R'［式中、Ｒ’は上記のとおりである］；
ｘｉｖ．－$SO_2NR'R''$［式中、Ｒ’及びＲ”は上記のとおりである］；
ｘｖ．－（ＣＯ）NR^cR^d［式中、R^c及びR^dは上記のとおりである］；
ｘｖｉ．－（ＣＯ）OR^e［式中、R^eはＨ、C_{1-6}アルキル、又はCH_2－アリールである］；
ｘｖｉｉ．置換又は非置換C_{3-5}ヘテロシクリル
からなる群から選択され；
式中、前記アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；
R_1，は、
Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、又はハロゲンであり、式中、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、及びヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、又はアミノで置換されていてもよく；
R_2は、Ａ－Ｃ（Ｏ）－であり、式中、Ａは、
ｉ．C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}）$_j$アルキル－又はC_{2-9}ヘテロシクリル（C_{1-6}）$_j$アルキル－［式中、ｊは１又は０であり；式中、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、１、２、３又は４個のR_5で置換されていてもよく、式中、R_5は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}）アルキル－、－CF_3、－CF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}）アルキル、ハロ（C_{1-6}）アルキル、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、アミノ（C_{1-6}）アルキル、C_{1-6}アルコキシ、CH_3CO_2－（C_{1-6}アルキル）－、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－（ＣＯ）$NR'R''$、－NR'（ＣＯ）Ｒ”からなる群から選択され、式中、いかなる場合においても、Ｒ’とＲ”は上記のとおりであり、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{6-10}アリール及びNR^eR^f－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_k$－であり、
式中、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、又は、R^e及びR^fは、それぞれが結合している窒素と一緒になって、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{3-4}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CF_2、又はヒドロキシルで置換されていてもよい、C_{3-7}シクロアルキルを形成することができ；
かつ、ｋは１又は０であり；
又は、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、２個のR_5と一緒になって二環式又はスピロ環を形成し、式中、異なる炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になって二環式を形成し、又は、同じ炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になってスピロ環を形成する］；
ｉｉ．－NR^gR^h［式中、
R^gは、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；－CF_2、又は－CF_3で置換されていてもよい］であり；
R^hは、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、－CF_2、－CF_3、又は$NR^{e'}R^{f'}$－Ｃ（Ｏ）－［式中、$R^{e'}$及び$R^{f'}$はそれぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；

及び

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）$_m$－、C_{2-9}ヘテロアリール（C_{1-6}アルキル）$_m$－、C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキル）$_m$－又はC_{2-9}ヘテロシクリル（C_{1-6}アルキル）$_m$－、［式中、ｍは１又は０であり；前記シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール又はヘテロシクリルは、１又は２個の$R_{5'}$で置換されていてもよく、

式中、$R_{5'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}）アルキル、ハロ（C_{1-6}）アルキル、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、アミノ（C_{1-6}）アルキル、及びNR^iR^j－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_{k'}$－からなる群から選択され、

式中、R^i及びR^jは、独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｋ’は１又は０である］

からなる群から選択される］；

ｉｉｉ．R_9－（C_{1-6}アルキル）－［式中、R_9は、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、－NR^oR^pからなる群から選択され、式中、R^o及びR^pは、それぞれ独立して、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、$NR^{o'}R^{p'}$－ＣＯ－であり、式中、$R^{o'}$及び$R^{p'}$は、それぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］；

ｉｖ．Ｂ－（C_{1-6}アルキル）$_t$－［式中、Ｂは、C_{3-9}ヘテロアリール又はC_{3-7}ヘテロシクリルであり、式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－３個のヘテロ原子を有し；式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、R^{10}、$R^{10'}$及び$R^{10''}$のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{3-4}シクロアルキル［式中、前記アルキル又はシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、シアノ、－（ＣＯ）NR^qR^r又は－NR^q（ＣＯ）R^r［式中、R^q及びR^rは独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；及び

ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－CF_2；

ｇ．－CF_3；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ；

ｊ．モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－（ＣＯ）NR^sR^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｍ．－NR^s（ＣＯ）R^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

式中、ｔは１又は０である］；

ｖ．（C_{6-10}アリール）$_{q'}$-（C_{1-6}アルキル）$_n$－Ｏ－又はピロリジニル－Ｏ－［式中、アリールは、R^{11}、R^{12}、及びR^{13}のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、及びNR^uR^v－［式中、R^u及びR^vは、それぞれ独立して、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］からなる群から選択され、

かつ、ｎとｑ’の一方が１であることを条件として、ｎは、１又は０、ｑ’は１又は０である］；

ｖｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン［式中、前記アルキル、アルケニル、及びアルケニレンは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、シアノ、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－（ＣＯ）ＮＲ’Ｒ”、又は－ＮＲ’（ＣＯ）Ｒ”で置換されていてもよく、式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

であり；

又は、R_2はＤであり、ここで、Ｄは、

ｉ．C_{6-10}アリール－（C_{1-6}アルキル）$_z$－、又はC_{3-9}ヘテロアリール－（C_{1-6}アルキル）$_z$－［式中、前記ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、前記アリール又はヘテロアリールは、R^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの１、２、３又は４個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、シアノC_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－（ＣＯ）NR^wR^x、又は-NR^w（ＣＯ）R^xで置換されていてもよく、式中、R^w及びR^xは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルであり、式中、異なる原子に結合しているR^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって二環式を形成する］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；

ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－CF_2；

ｇ．－CF_3；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ；

ｊ．モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－NR^y（ＣＯ）R^z［式中、R^y及びR^zは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；

ｍ．－（ＣＯ）NR^yR^z［式中、R^y及びR^zは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；

ｎ．－ＳＯ２NR^yR^z［式中、R^y及びR^zは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｏ．－（ＣＯ）OR^y［式中、R^yは、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

式中、ｚは１又は０である］；

ｉｉ．C_{3-7}シクロアルキル－（SO_2）－［式中、前記シクロアルキルは、１又は２個の$R^{6'}$で置換されていてもよく、ここで、$R^{6'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CF_2、ヒ

ドロキシ（C_{1-6}）アルキル、ハロ（C_{1-6}）アルキル、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、アミノ（C_{1-6}）アルキル、及び$NR^{e'}R^{f'}$－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_n$－［式中、$R^{e'}$及び$R^{f'}$は、独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｎは１又は０である］からなる群から選択される］；及び

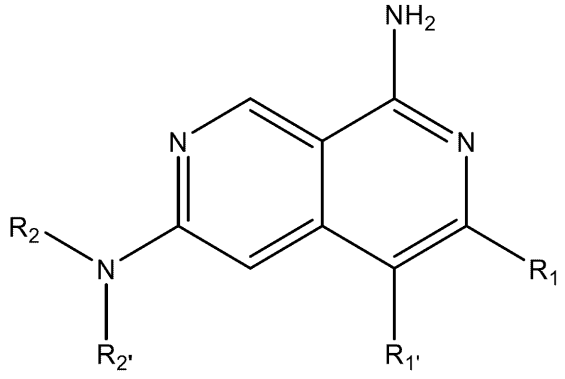
ｉｉｉ．C_{1-6}アルキル又はピロリジン［式中、前記アルキルはハロゲンで置換されていてもよい］

であり；

かつ、$R_{2'}$は、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである。

【００５９】

一態様において、式Ｉａの化合物：



(Ia)

又はその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、溶媒和物（例えば、水和物）、プロドラッグ、代謝産物又は誘導体が提供され、式中：

R_1は、

C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、－Ｃ≡Ｃ－C_{2-9}ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロアリール）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{j'}$）（C_{2-9}ヘテロシクリル）、－ＣＨ（$R^{j''}$）－Ｏ－（C_{2-9}ヘテロアリール）、又はC_{1-6}アルキルであり；式中、各$R^{j'}$は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；

式中、R_1のC_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、独立して、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、R_1のC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール及びC_{2-9}ヘテロシクリルは、１、２、３又は４個の置換基、R_6、R_7、R_8及び$R_{8'}$で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン、及びC_{3-9}シクロアルキル［式中、前記アルキル、アルケニル、アルケニレン、及びシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－SO_2Ｒ’、－SO_2ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＯ）ＮＲ’Ｒ”、及び－ＮＲ’（ＣＯ）Ｒ”［式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよい］；

ｉｉ．NR^aR^b－Ｃ（Ｏ）－［式中、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、又は－CF_3で置換されていてもよい］；

ｉｉｉ．C_{1-6}アルコキシ；

ｉｖ．ハロゲン；

ｖ．シアノ；

ｖｉ．ヒドロキシル；
ｖｉｉ．アミノ；
ｖｉｉｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；
ｉｘ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；
ｘ．－$NR^cC(O)R^d$［式中、R^c及びR^dは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；
ｘｉ．－CF_3；
ｘｉｉ．－CF_2；
ｘｉｉｉ．－SO_2R'［式中、R’は、H又はC_{1-6}アルキルである］；
ｘｉｖ．－$SO_2NR'R''$［式中、R’及びR”は、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；
ｘｖ．－$C(O)NR^cR^d$［式中、R^c及びR^dは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；
ｘｖｉ．－$C(O)OR^e$［式中、R^eはH、C_{1-6}アルキル、又はCH_2－アリールである］；
ｘｖｉｉ．C_{3-5}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、－（C_{1-6}アルキル）（C_{6-10}アリール）、又はC_{2-9}ヘテロアリール［式中、前記ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、又は－$C(O)OR^e$［式中、R^eはH、C_{1-6}アルキル、又はCH_2－アリールである］で置換されていてもよい］；
ｘｖｉｉｉ．－O－（C_{2-9}ヘテロアリール）；
ｘｉｘ．－$NR'S(O)_{k'}R''$［式中、k’は１又は２であり、R’及びR”は、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］
からなる群から選択され；

式中、R_1のC_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルは、R_6、R_7、R_8、$R_{8'}$のうちの２つと一緒になって、二環式を形成することができ；かつ

式中、前記アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；

$R_{1'}$は、
水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、又はハロゲンであり、式中、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、及びヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、又はアミノで置換されていてもよく；

R_2は、A－C（O）－又はDであり、式中、Aは、
ｉ．（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－［式中、ｊは１又は０であり；式中、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、１、２、３又は４個のR_5で置換されていてもよく、式中、R_5は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}アルキル）－、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－O－（C_{1-6}アルキル）－、－（C_{1-6}アルキル）－NHC（O）－（C_{1-6}アルキル）、アミノ、－$NR'C(O)R''$、アセチル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、C_{1-6}アルコキシ、CH_3CO_2－（C_{1-6}アルキル）－、－$NR'SO_2R''$、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－$C(O)NR'R''$、－$NR'C(O)R''$、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{6-10}アリール、置換されていてもよいC_{3-9}シクロアルキル－C（O）－、及びNR^eR^f－C（O）－（C_{1-6}アルキル）$_k$－からなる群から選択され、

式中、前記C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、及びC_{6-10}アリ

ールは、C_{1-6}アルキル又は（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－で置換されていてもよく、式中、前記（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－は、アミノで置換されていてもよく、

式中、いかなる場合においても、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルであり、

式中、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、又は、R^e及びR^fは、それぞれが結合している窒素と一緒になって、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{3-4}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CHF_2、又はヒドロキシルで置換されていてもよい、C_{3-7}シクロアルキルを形成することができ；

かつ、ｋは１又は０であり；

又は、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、２個のR_5と一緒になって二環式又はスピロ環を形成し、式中、異なる炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になって二環式を形成し、又は、同じ炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になってスピロ環を形成し、式中、前記二環式環又はスピロ環は、１、２、３又は４個の上記のR_5で置換されていてもよい］；

ｉｉ．－NR^gR^h［式中、

R^gは、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；－CHF_2及び－CF_3からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよい］であり；

R^hは、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、－CHF_2、－CF_3、又は$NR^{e'}R^{f'}$－Ｃ（Ｏ）－［式中、$R^{e'}$及び$R^{f'}$はそれぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；

及び

ｂ．（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_m$－、（C_{2-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_m$－、（C_{6-10}アリール）（C_{1-6}アルキル）$_m$－又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）（C_{1-6}アルキル）$_m$－［式中、ｍは１又は０であり；前記シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール又はヘテロシクリルは、１又は２個の$R_{5'}$で置換されていてもよく、

式中、$R_{5'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}アルキル）－、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、及びNR^iR^j－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_{k'}$－からなる群から選択され、

式中、R^i及びR^jは、独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｋ’は１又は０である］

からなる群から選択される］；

ｉｉｉ．R_9－（C_{1-6}アルキル）－［式中、R_9は、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、－NR^oR^p、$NR^{o'}R^{p'}$－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択され；式中、R^o、R^p、$R^{o'}$及び$R^{p'}$は、それぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］；

ｉｖ．Ｂ－（C_{1-6}アルキル）$_t$－［式中、Ｂは、C_{3-9}ヘテロアリール又はC_{3-7}ヘテロシクリルであり、式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－３個のヘテロ原子を有し；式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、R^{10}、$R^{10'}$及び$R^{10''}$のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{3-4}シクロアルキル［式中、前記アルキル又はシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NR^qR^r又は－NR^qC（Ｏ）R^r［式中、R^q及びR^rは独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；

ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－CHF_2；

ｇ．－CF_3；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｊ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－Ｃ（Ｏ）NR^sR^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｍ．－NR^sC（Ｏ）R^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

式中、ｔは１又は０である］；

ｖ．（C_{6-10}アリール）$_{q'}$-（C_{1-6}アルキル）$_n$－Ｏ－又は（C_{2-7}ヘテロシクリル）－Ｏ－［式中、前記アリール又はヘテロシクリルは、R^{11}、R^{12}、及びR^{13}のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、アセチル、及びNR^uR^v－［式中、R^u及びR^vは、それぞれ独立して、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］からなる群から選択され；ここで、存在する場合、前記ヘテロシクリルに組み込まれた硫黄は、１個の酸素と一緒になってスルホキシドを形成することができ、又は２個の酸素と一緒になってスルホンを形成することができ；

かつ、ｎとｑ’の一方が１であることを条件として、ｎは、１又は０、ｑ’は１又は０である］；

ｖｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン［式中、前記アルキル、アルケニル、及びアルケニレンは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－Ｃ（Ｏ）$NR'R''$、又は－$NR'C$（Ｏ）R''で置換されていてもよく、式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

であり；

Ｄは、

ｉ．（C_{6-10}アリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、又は（C_{3-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－［式中、前記ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、前記アリール、シクロアルキル又はヘテロアリールは、R^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの１、２、３又は４個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{2-6}アルケニル［式中、前記アルキル又はアルケニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノC_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－Ｃ（Ｏ）NR^wR^x、及び－NR^wC（Ｏ）R^x

［式中、R^w及びR^xは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］からなる群からから独立して選択される、１－４個の置換基で置換されていてもよく；式中、異なる原子に結合したR^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し、ここで、前記二環式又は三環式は、上記のR^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの１、２、３又は４個で置換されていてもよい］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；

ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル［式中、前記ヘテロシクリルは、ヒドロキシル、アセチル、又はオキセタンにより置換されていてもよい］；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－CHF_2；

ｇ．－CF_3；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｊ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－$NR^yC(O)R^z$［式中、R^y及びR^zは、独立して、H又はC_{1-6}アルキルである］；

ｍ．－$C(O)NR^yR^z$［式中、R^y及びR^zは、独立して、H又は$_{1-6}$アルキルである］；

ｎ．－$SO2NR^yR^z$［式中、R^y及びR^zは、独立して、H又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｏ．－$C(O)OR^y$［式中、R^yは、H又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

式中、ｚは１又は０である］；

ｉｉ．C_{3-7}シクロアルキル－SO_2－［式中、前記シクロアルキルは、１又は２個の$R^{6'}$で置換されていてもよく、ここで、$R^{6'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、及び$NR^{e'}R^{f'}$－C（O）－（C_{1-6}アルキル）$_n$－［式中、$R^{e'}$及び$R^{f'}$は、独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｎは１又は０である］からなる群から選択される］；

又は

ｉｉｉ．H、C_{1-6}アルキル又はピロリジン［式中、前記アルキルはハロゲンで置換されていてもよい］

であり；

かつ、$R_{2'}$は、H、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである。

【００６０】

式Ｉ又はＩａの化合物のさまざまな実施態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、１から５個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルは、独立して、１から５個のR^{30}で置換されていてもよい。

【００６１】

いくつかの実施態様において、R^{30}は、いかなる場合においても、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-9}シクロアルキル、C_6

$_{-10}$アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、オキソ、－C（O）$NR^{31}R^{32}$、－C（O）OR^{33}、－C（＝NR^{36}）R^{34}、－C（＝NR^{36}）$NR^{31}R^{32}$、－C（＝NOR^{36}）R^{34}、シアノ、水素、ハロゲン、－$R^{31}R^{32}$、－NR^{35}C（O）R^{34}、－NR^{35}C（O）$NR^{31}R^{32}$、－NR^{35}C（O）OR^{33}、－NR^{35}S（O）R^{36}；－$NR^{35}SO_2R^{36}$、－$NR^{35}SO_2NR^{31}R^{32}$、－OR^{33}、－OC（O）R^{34}、－OC（O）$NR^{31}R^{32}$、－S（O）R^{36}；－SO_2R^{36}又は－$SO_2NR^{31}R^{32}$であり；［式中、R^{30}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリルは1から4個のR^{40}で置換されていてもよく；又は、2個のR^{30}基は、それらが結合している親部分と一緒になって、1から4個のR^{40}で置換されていてもよい環を形成する］；

各R^{31}とR^{32}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルであり、各々は独立して、1から4個のR^{40}で置換されていてもよく；又は、R^{31}及びR^{32}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、1から4個のR^{40}で置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリルを形成し；

各R^{33}、R^{34}及びR^{35}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール又はC_{2-9}ヘテロシクリルであり、各々は独立して、1から4個のR^{40}で置換されていてもよく；

R^{36}は、1から4個のR^{40}で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである。

【００６２】

いかなる場合においてもR^{40}は、独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－$NR^{41}R^{42}$、－$SO_2NR^{41}R^{42}$、－C（O）$NR^{41}R^{42}$、－C（O）OR^{43}、－OR^{43}、－NR^{43}C（O）R^{44}、－NR^{43}C（O）OR^{43}、－NR^{43}C（O）$NR^{41}R^{42}$、$NR^{43}SO_2R^{45}$、－SO_2R^{45}、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、又はC_{2-9}ヘテロシクリルからなる群から選択され；又は、2個のR^{40}基は、それらが結合している親部分と一緒になって、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシル及びオキソから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい環を形成し；R^{40}のC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロアリール、又はC_{2-9}ヘテロシクリルは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシル及びオキソから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく；

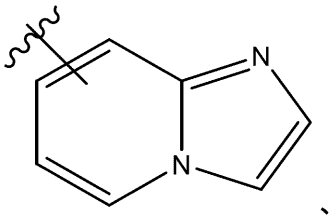
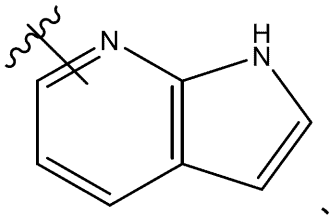
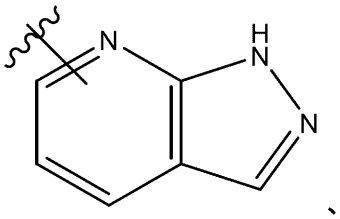
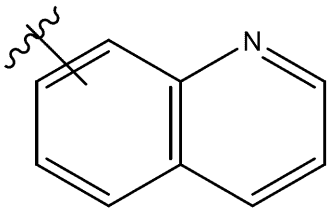
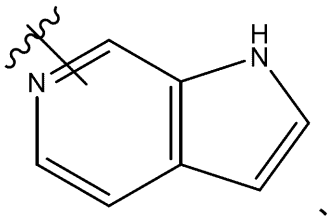
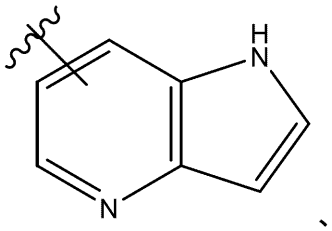
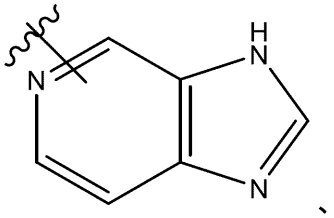
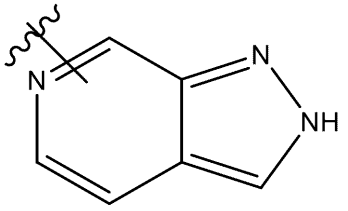
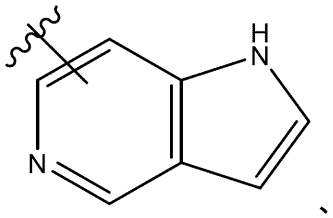
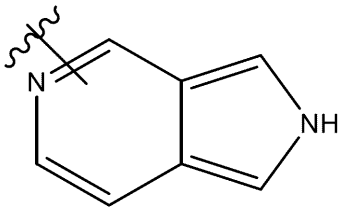
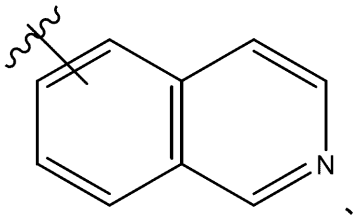
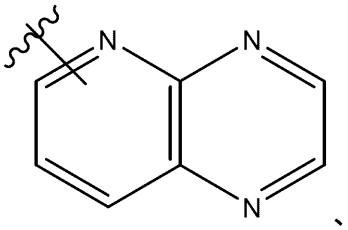
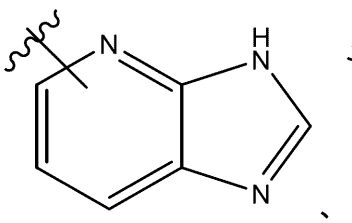
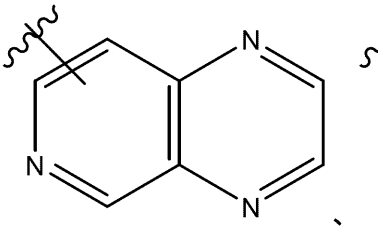
各R^{41}及びR^{42}は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；又は、R^{41}及びR^{42}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシル及びオキソから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリルを形成し；

各R^{43}及びR^{44}は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；かつ

R^{45}は、C_{1-6}アルキルである。

【００６３】

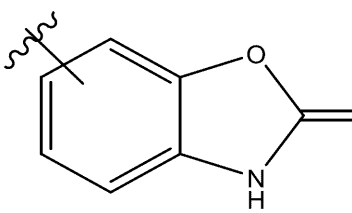
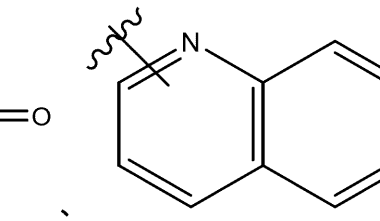
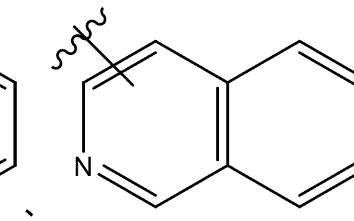
他のすべての変数が上記で定義された実施態様において、R_1の有用な値は、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、又は置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリルである。いくつかの実施態様において、R_1は、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、又は置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリルである。他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1は、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

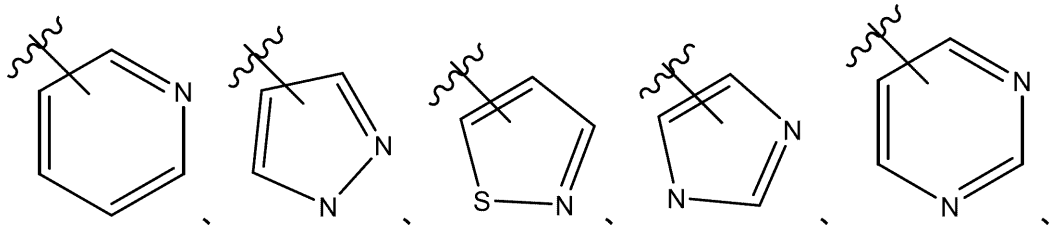
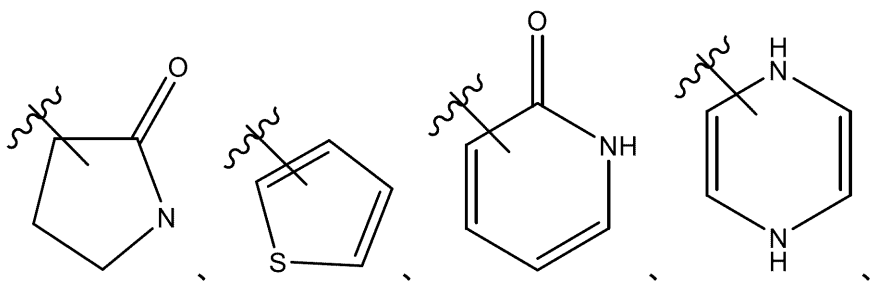
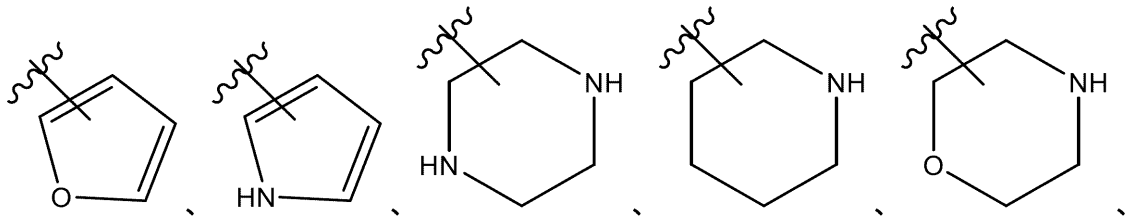
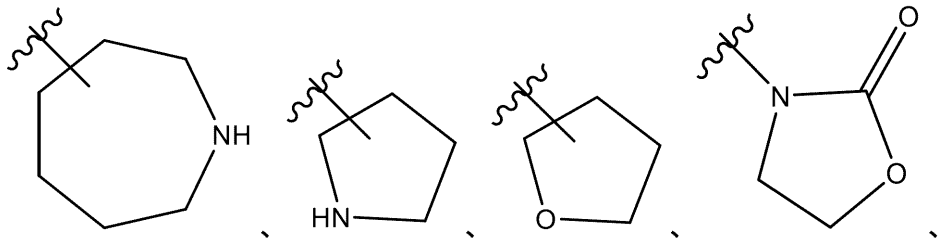
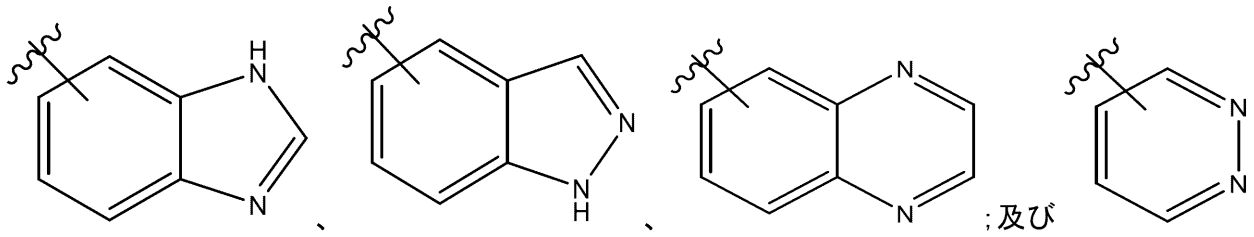
、

、

、

、

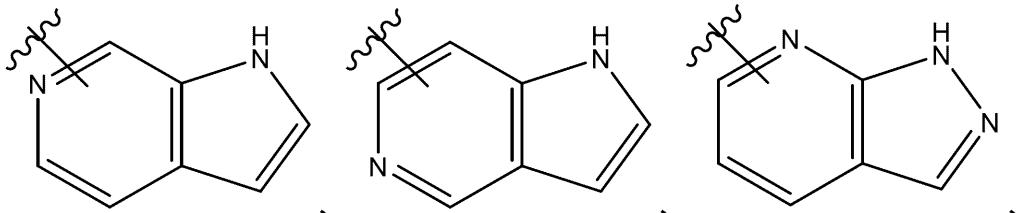
、

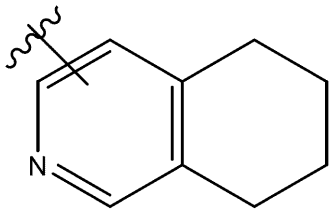
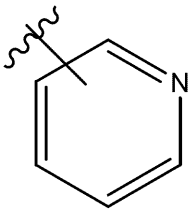
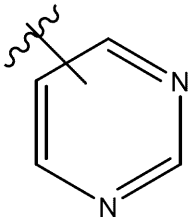
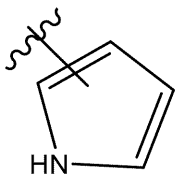
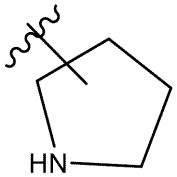
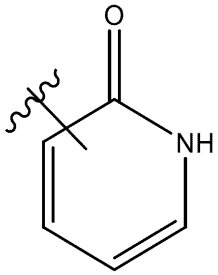
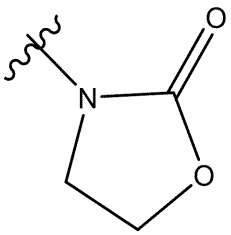
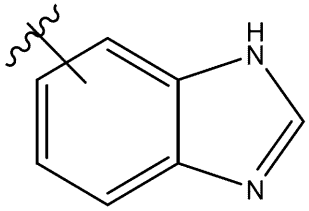
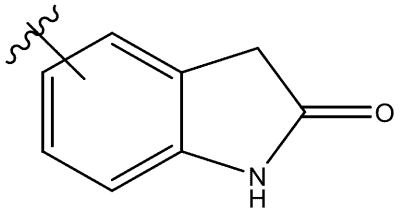
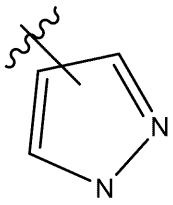
からなる群から選択され；これらの各々は、１、２、３、又は４個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、上記の部分の各々は、１、２又は３個の置換基、R_6、R_7及びR_8で置換されていてもよい。

【００６４】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1の有用な値は、


、

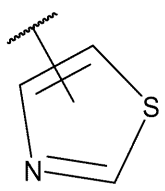
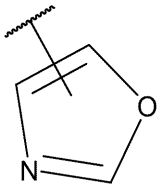
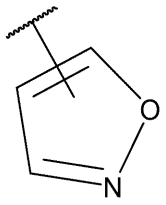
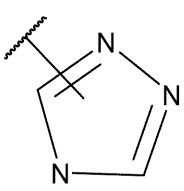
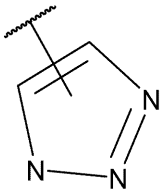
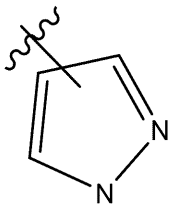
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及び

からなる群から選択され；これらの各々は、１、２、３、又は４個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、上記の部分の各々は、１、２又は３個の置換基、R_6、R_7及びR_8で置換されていてもよい。

【００６５】

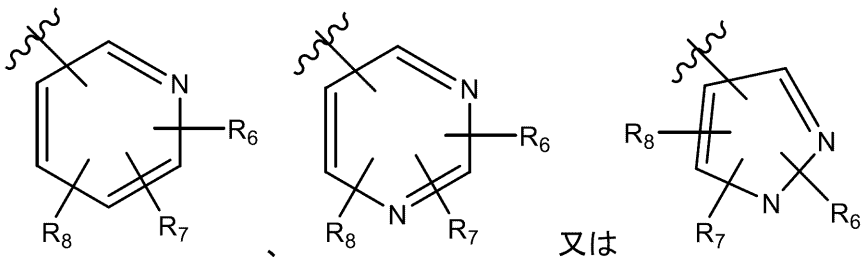
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1の有用な値は、


、

、

、

、

及び


からなる群から選択され；これらの各々は、１、２、３、又は４個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、上記の部分の各々は、１、２又は３個の置換基、R_6、R_7及びR_8で置換されていてもよい。

【００６６】

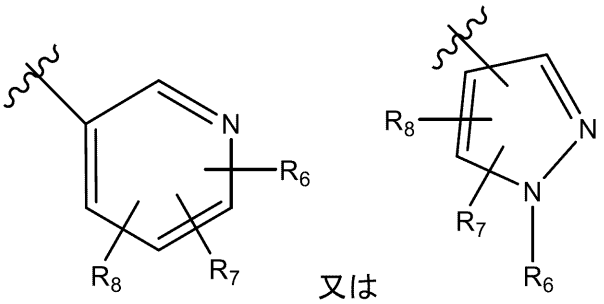
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1の有用な値は、



である。

【００６７】

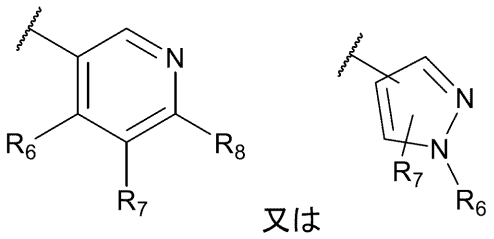
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1は、



である。

【００６８】

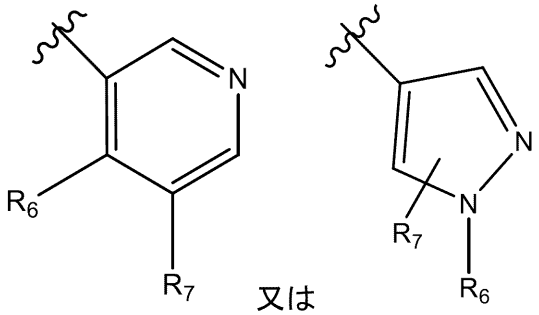
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1は、



である。

【００６９】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1は、



である。

【００７０】

いくつかの実施態様において、R_6、R_7、及びR_8は、各々独立して、

ｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン、及びC_{3-9}シクロアルキル［式中、前記アルキル、アルケニル、アルケニレン、及びシク

ロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、アミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、シアノ、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－ＳＯ$_2$Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＯ）ＮＲ’Ｒ”、及び－ＮＲ’（ＣＯ）Ｒ”［式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよい］；

ｉｉ．ＮＲ^{a}Ｒ^b－Ｃ（Ｏ）－［式中、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、ここで前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＨＦ$_2$、又は－ＣＦ$_3$で置換されていてもよい］；

ｉｉｉ．Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；

ｉｖ．ハロゲン；

ｖ．シアノ；

ｖｉ．ヒドロキシル；

ｖｉｉ．アミノ；

ｖｉｉｉ．ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ；

ｉｘ．モノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ；

ｘ．－ＮＲ^{c}Ｃ（Ｏ）Ｒ^d［式中、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］；

ｘｉ．－ＣＦ$_3$；

ｘｉｉ．－ＣＦ$_2$；

ｘｉｉｉ．－ＳＯ$_2$Ｒ’［式中、Ｒ’は、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］；

ｘｉｖ．－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”［式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］；

ｘｖ．－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d［式中、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］；

ｘｖｉ．－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^e［式中、Ｒ^{e}はＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣＨ$_2$－アリールである］；

ｘｖｉｉ．Ｃ$_{3-5}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{6-10}$アリール）、又はＣ$_{2-9}$ヘテロアリール［式中、前記ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、又は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^e［式中、Ｒ^{e}はＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣＨ$_2$－アリールである］で置換されていてもよい］；

ｘｖｉｉｉ．－Ｏ－（Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール）；

ｘｉｘ．－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）$_k$Ｒ”［式中、ｋ’は１又は２であり、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］

からなる群から選択され；

式中、Ｒ$_1$のＣ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール又はＣ$_{2-9}$ヘテロシクリルは、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、及びＲ$_8$のうちの２つと一緒になって、二環式を形成することができ；かつ

式中、前記アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができる。

【００７１】

いくつかの実施態様において、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、及びＲ$_8$のうちの１つ又は複数は、独立して、分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、及びＣ$_{3-9}$シクロアルキルからなる群から選択され、式中、前記アルキル、アルケニル、アルケニレン、及びシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、アミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、シアノ、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリール、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロアリール、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－ＳＯ$_2$Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＲ”’Ｒ”、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ”’

Ｒ”、及び－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）ＯＲ”、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ”’、－ＮＲ’$ＳＯ_2$ＮＲ”Ｒ”’又は－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）Ｒ”からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよく、式中、Ｒ’及びＲ”’は独立して、Ｈ又は$Ｃ_{1-6}$アルキルであり、Ｒ”は独立して、$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、又は$Ｃ_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$Ｃ_{6-10}$アリールであり；又は、Ｒ”及びＲ”’は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換又は非置換ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施態様において、$Ｒ_6$、$Ｒ_7$、及び$Ｒ_8$のうちの１つ又は複数は、独立して、$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル（例えば、$ＣＨＦ_2$又は$ＣＦ_3$）である。

【００７２】

いくつかの実施態様において、$Ｒ_6$、$Ｒ_7$、及び$Ｒ_8$のうちの１つ又は複数は、独立して、－Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^aＲ^b$、－$ＮＲ^cＣ$（Ｏ）$Ｒ^d$、－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ^e$；－$ＮＲ^cＣ$（Ｏ）$ＯＲ^e$；－$ＮＲ^cＣ$（Ｏ）$Ｒ^aＲ^b$であり；式中、$Ｒ^a$及び$Ｒ^b$は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル、置換されていてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール、置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテロシクリル、又は置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテロアリールであり；又は、$Ｒ^a$及び$Ｒ^b$は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し；式中、$Ｒ^c$及び$Ｒ^d$は、独立して、Ｈ、置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル、置換されていてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール、置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテロシクリル、又は置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテロアリールであり；式中、$Ｒ^e$はＨ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、又は$ＣＨ_2$－アリールである。任意の置換基の例には、ヒドロキシル、ハロゲン、－$ＣＨＦ_2$、及び－$ＣＦ_3$が含まれるが、これらに限定されない。

【００７３】

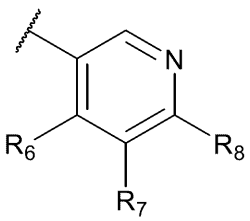
いくつかの実施態様において、$Ｒ_6$、$Ｒ_7$、及び$Ｒ_8$のうちの１つ又は複数は、独立して、ｉｉｉ．ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、アミノ、モノ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）アミノ、又はジ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）アミノからなる群から選択される。

【００７４】

いくつかの実施態様において、$Ｒ_6$、$Ｒ_7$、及び$Ｒ_8$のうちの１つ又は複数は、独立して、－$ＳＯ_2$Ｒ’、－$ＳＯ_2$ＮＲ”Ｒ”’、－ＮＲ’$ＳＯ_2$ＮＲ”Ｒ”’、－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）Ｒ”又は－ＮＲ’$ＳＯ_2$Ｒ”であり；式中、Ｒ’及びＲ”’は、独立して、Ｈ又は置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキルであり；Ｒ”は独立して、$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、又は$Ｃ_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$Ｃ_{6-10}$アリールであり；又はＲ”及びＲ”’は、それらが結合している窒素と一緒になって、置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテロシクリルを形成する。

【００７５】

いくつかの実施態様において、$Ｒ_1$は、



であり、式中、$Ｒ_6$、$Ｒ_7$、及び$Ｒ_8$は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、及びモノ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）アミノからなる群から選択され；又は、$Ｒ_6$、$Ｒ_7$、及び$Ｒ_8$のうちの２つが二環式を形成することができる。

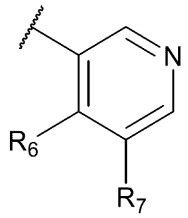
【００７６】

これらの実施態様のいくつかにおいて、$Ｒ_6$は$Ｃ_{1-6}$アルキルであり；$Ｒ_7$は水素、

アミノ、又はモノ（C_{1-6}アルキル）アミノであり；かつR_8は水素、ヒドロキシル、又はC_{1-6}アルコキシであり；又は、R_6とR_7が一緒になって二環式を形成し；又は、R_7とR_8が一緒になって二環式を形成する。いくつかの実施態様において、R_6はメチルである。いくつかの実施態様において、R_7はアミノである。いくつかの実施態様において、R_6はメチルであり、R_7はアミノである。

【００７７】

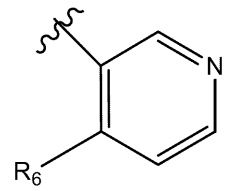
いくつかの実施態様において、R_1は、



であり、式中、R_6及びR_7は、水素、アミノ、及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施態様において、R_6は、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施態様において、R_7は、水素又はアミノである。いくつかの実施態様において、R_7は水素である。いくつかの実施態様において、R_7はアミノである。いくつかの実施態様において、R_6は、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）であり、R_7は、水素又はアミノである。

【００７８】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1は、



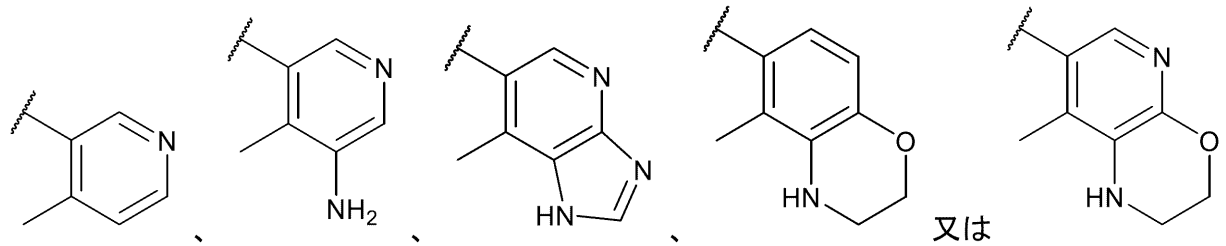
であり、式中、R_6は、ヒドロキシル、－CF_2、－CF_3、又はハロゲンで置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである。

【００７９】

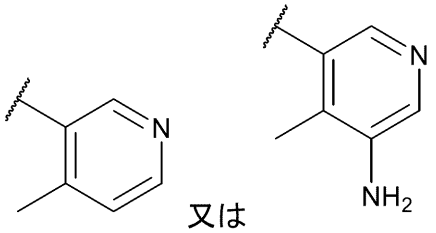
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_6はメチルである。

【００８０】

いくつかの実施態様において、R_1は、

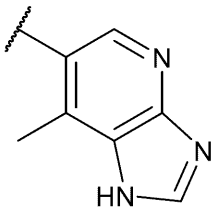


である。いくつかの実施態様において、R_1は、

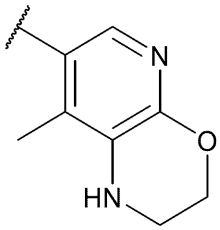


又は

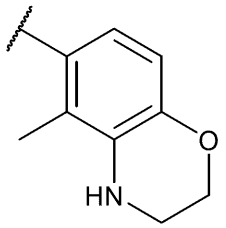
である。いくつかの実施態様において、R_1は、



である。いくつかの実施態様において、R_1は、



である。いくつかの実施態様において、R_1は、



である。

【００８１】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_2は、－Ａ－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施態様において、Ａは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル、置換されていてもよい$Ｃ_{3-9}$シクロアルキル、置換されていてもよい$Ｃ_{6-10}$アリール、置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテロアリール、置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテロシクリル、$－ＮＲ^{g}Ｒ^{h}$又は$－ＯＲ^{h}$である。

【００８２】

いくつかの実施態様において、Ａは、

ｉ．（$Ｃ_{3-7}$シクロアルキル）（$Ｃ_{1-6}$アルキル）$_{j}$－又は（$Ｃ_{2-9}$ヘテロシクリル）（$Ｃ_{1-6}$アルキル）$_{j}$－［式中、ｊは１又は０であり；式中、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、１、２、３又は４個の$Ｒ_5$で置換されていてもよく、式中、$Ｒ_5$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖$Ｃ_{1-6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－、$－ＣＦ_3$、$－ＣＨＦ_2$、ヒドロキシ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、ハロ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、ヒドロキシル、（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－、－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－ＮＨＣ（Ｏ）－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、アミノ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”、アセチル、ジ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）アミノ、モノ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）アミノ、アミノ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$ＣＨ_3ＣＯ_2$－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－、$－ＮＲ’ＳＯ_2Ｒ”$、$－ＳＯ_2Ｒ’$、$－ＳＯ_2ＮＲ’Ｒ”$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”、置換されていてもよい$Ｃ_{2-9}$ヘテ

ロアリール、置換されていてもよいC2－9ヘテロシクリル、置換されていてもよいC6－10アリール、置換されていてもよいC3－9シクロアルキル－C（O）－、及びNReRf－C（O）－（C1－6アルキル）k－からなる群から選択され、

式中、前記C2－9ヘテロアリール、C2－9ヘテロシクリル、及びC6－10アリールは、C1－6アルキル又は（C1－6アルキル）－O－（C1－6アルキル）－で置換されていてもよく、式中、前記（C1－6アルキル）－O－（C1－6アルキル）－は、アミノで置換されていてもよく、

式中、いかなる場合においても、R’及びR”は、独立して、H又はC1－6アルキルであり、

式中、Re及びRfは、それぞれ独立して、水素、及び分岐又は直鎖C1－6アルキルからなる群から選択され、又は、Re及びRfは、それぞれが結合している窒素と一緒になって、分岐又は直鎖C1－6アルキル、C3－4シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－CF3、－CHF2、又はヒドロキシルで置換されていてもよい、C3－7シクロアルキルを形成することができ；

かつ、kは１又は０であり；

又は、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、２個のR5と一緒になって二環式又はスピロ環を形成し、式中、異なる炭素に結合した２個のR5は、それぞれが結合している炭素と一緒になって二環式を形成し、又は、同じ炭素に結合した２個のR5は、それぞれが結合している炭素と一緒になってスピロ環を形成し、式中、前記二環式環又はスピロ環は、１、２、３又は４個の上記のR5で置換されていてもよい］；

ｉｉ．－NRgRh［式中、

Rgは、H、又は、分岐又は直鎖C1－6アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C1－6アルキル）アミノ、モノ（C1－6アルキル）アミノ；－CHF2及び－CF3からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよい］であり；

Rhは、

ａ．分岐又は直鎖C1－6アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C1－6アルキル）アミノ、モノ（C1－6アルキル）アミノ、－CHF2、－CF3、又はNRe’Rf’－C（O）－［式中、Re’及びRf’はそれぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C1－6アルキルである］で置換されていてもよい］；

及び

ｂ．（C3－7シクロアルキル）（C1－6アルキル）m－、（C2－9ヘテロアリール）（C1－6アルキル）m－、（C6－10アリール）（C1－6アルキル）m－又は（C2－9ヘテロシクリル）（C1－6アルキル）m－［式中、mは１又は０であり；前記シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール又はヘテロシクリルは、１又は２個のR5，で置換されていてもよく、

式中、R5，は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C1－6アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C1－6アルキル）－、－CF3、－CHF2、ヒドロキシ（C1－6アルキル）、ハロ（C1－6アルキル）、ヒドロキシル、C1－6アルコキシ、アミノ、アミノ（C1－6アルキル）、及びNRiRj－C（O）－（C1－6アルキル）k，－からなる群から選択され、

式中、Ri及びRjは、独立して、水素、及び分岐又は直鎖C1－6アルキルからなる群から選択され、k’は１又は０である］

からなる群から選択される］；

ｉｉｉ．R9－（C1－6アルキル）－［式中、R9は、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF2、－CF3、シアノ、C1－6アルコキシ、－NRoRp、NRo’Rp’－C（O）－からなる群から選択され；式中、Ro、Rp、Ro’及びRp’は、それぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C1－6アルキルである］；

ｉｖ．B－（C1－6アルキル）t－［式中、Bは、C3－9ヘテロアリール又はC3

$_{-7}$ヘテロシクリルであり、式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－３個のヘテロ原子を有し；式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、R^{10}、$R^{10'}$及び$R^{10''}$のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{3-4}シクロアルキル［式中、前記アルキル又はシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NR^qR^r又は－NR^qC（Ｏ）R^r［式中、R^q及びR^rは独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；

ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－CHF_2；

ｇ．－CF_3；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｊ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－Ｃ（Ｏ）NR^sR^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｍ．－NR^sC（Ｏ）R^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

式中、ｔは１又は０である］；

ｖ．（C_{6-10}アリール）$_q$，-（C_{1-6}アルキル）$_n$－Ｏ－又は（C_{2-7}ヘテロシクリル）－Ｏ－［式中、前記アリール又はヘテロシクリルは、R^{11}、R^{12}、及びR^{13}のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、アセチル、及びNR^uR^v－［式中、R^u及びR^vは、それぞれ独立して、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］からなる群から選択され；ここで、存在する場合、前記ヘテロシクリルに組み込まれた硫黄は、１個の酸素と一緒になってスルホキシドを形成することができ、又は２個の酸素と一緒になってスルホンを形成することができ；

かつ、ｎとｑ’の一方が１であることを条件として、ｎは、１又は０、ｑ’は１又は０である］；

又は

ｖｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン［式中、前記アルキル、アルケニル、及びアルケニレンは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CHF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－Ｃ（Ｏ）$NR'R''$、又は－$NR'C$（Ｏ）R''で置換されていてもよく、式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

である。

【００８３】

いくつかの実施態様において、Ａは、（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－であり、式中、ｊは１又は０であり、式中、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、１、２、３又は４個のR_5で置換されていてもよく、

式中、R_5は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、

ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}アルキル）－、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－O－（C_{1-6}アルキル）－、－（C_{1-6}アルキル）－NHC（O）－（C_{1-6}アルキル）、アミノ、－NR’C（O）R”、アセチル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、C_{1-6}アルコキシ、CH_3CO_2－（C_{1-6}アルキル）－、－NR’SO_2R”、－SO_2R’、－SO_2NR’R”、－C（O）NR’R”、－NR’C（O）R”、－NR’C（O）NR’R”、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{6-10}アリール、置換されていてもよいC_{3-9}シクロアルキル、置換されていてもよいC_{3-9}シクロアルキル－C（O）－、及びNR^eR^f－C（O）－（C_{1-6}アルキル）$_k$－からなる群から選択され；

式中、前記C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、及びC_{6-10}アリールは、C_{1-6}アルキル又は（C_{1-6}アルキル）－O－（C_{1-6}アルキル）－で置換されていてもよく、式中、前記（C_{1-6}アルキル）－O－（C_{1-6}アルキル）－は、アミノで置換されていてもよく、

式中、いかなる場合においても、R’及びR”は、独立して、H又はC_{1-6}アルキルであり、

式中、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、又は、R^e及びR^fは、それぞれが結合している窒素と一緒になって、（例えば、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{3-4}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CHF_2、又はヒドロキシルで）置換されていてもよい、C_{3-7}シクロアルキルを形成することができ；

かつ、kは１又は０であり；

又は、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、２個のR_5と一緒になって二環式又はスピロ環を形成し、式中、異なる炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になって二環式を形成し、又は、同じ炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になってスピロ環を形成し、式中、前記二環式環又はスピロ環は、１、２、３又は４個の置換基（例えば、一緒に取り込まれていない場合、上記のR_5）で置換されていてもよい。

【００８４】

いくつかの実施態様において、Aは、$-NR^gR^h$又は$-OR^h$であり、式中、R^gは、H又は置換されていてもよいC_{1-6}アルキルであり；R^hは、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、置換されていてもよいC_{3-9}シクロアルキル、置換されていてもよいC_{6-10}アリール、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、又は置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリルである。

【００８５】

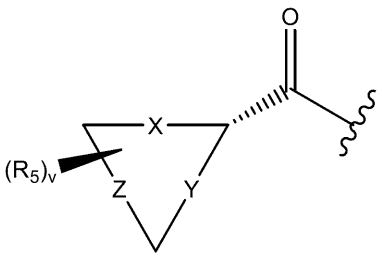
いくつかの実施態様において、R^gのC_{1-6}アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；－CHF_2及び－CF_3からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されていてもよい。

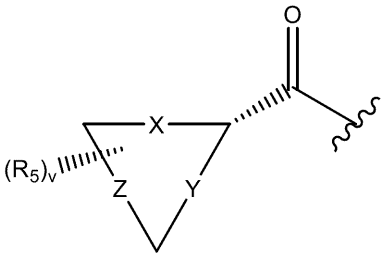
【００８６】

R^hの例としては、限定されないが、

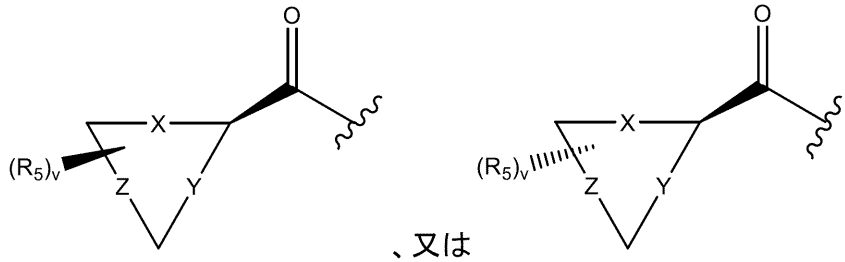
ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、－CHF_2、－CF_3、－S（O）R’、－SO_2R’、－SO_2NR”’R”、－C（O）NR”’R”、－NR’C（O）R”、－NR’C（O）OR”、－NR’C（O）NR”R”’、－NR’SO_2NR”R”’、又は－NR’S（O）R”で置換されていてもよく、式中、R’及びR”’は、独立して、H又はC_{1-6}アルキルであり、R”は独立して、C_{1-6}アルキル、ハロ（C_{1-6}アルキル）又はC_{1-6}アルキルで置換されていてもよいC_{6-10}アリールであり；又は、R”及びR”’は、それらが結合して

いる窒素と一緒になって、置換又は非置換ヘテロシクリルを形成する］；及び
ｂ．（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_m$－、（C_{2-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_m$－、（C_{6-10}アリール）（C_{1-6}アルキル）$_m$－又は（C_{2-9}ヘテロシクリル）（C_{1-6}アルキル）$_m$－［式中、ｍは１又は０であり；式中、前記シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール又はヘテロシクリルは、１又は２個のR_5，で置換されていてもよく；式中、R_5，は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}アルキル）－、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、及びNR^iR^j－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_k$，－からなる群から選択され；式中、R^i及びR^jは、独立して、水素及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｋ’は１又は０である］
が挙げられる。
【００８７】
いくつかの実施態様において、Ａは、（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－、（C_{2-9}ヘテロシクリル）（C_{1-6}アルキル）$_j$－、（C_{6-10}アリール）$_q$，-（C_{1-6}アルキル）$_n$－Ｏ－、又は（C_{2-7}ヘテロシクリル）－Ｏ－であり、式中、前記シクロアルキル、アルキル、アリール又はヘテロシクリルは、置換されていてもよく；ｊは１又は０であり；ｎとｑ’の一方が１であることを条件として、ｎは１又は０であり、ｑ’は１又は０である。いくつかの実施態様において、Ａは、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。
【００８８】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ａはｉである（上記の通り）。この実施態様において、Ａの有用な値には、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}）$_j$アルキル－が含まれる。実施態様において、ｊは０である。
【００８９】
いくつかの実施態様において、R_2は、



、又は


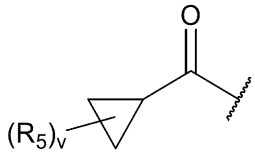
であり、
式中、ｖは０、１、２、３又は４であり；Ｘ、Ｙ、及びＺは、それぞれ独立して存在しないか、又は－CH_2－であり、存在する場合、Ｘ、Ｙ、及びＺのそれぞれにおける１つ又は２つのＨは、R_5であり得る。
【００９０】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_2は、



であり、
式中、ｖは０、１、２、３又は４であり；Ｘ、Ｙ、及びＺは、それぞれ独立して存在しないか、又は－ＣＨ$_2$－であり、存在する場合、Ｘ、Ｙ、及びＺのそれぞれにおける１つ又は２つのＨは、Ｒ$_5$であり得る。

【００９１】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｒ$_2$は



［式中、ｖは０、１、２又は３である］であり；かつ

Ｒ$_5$は、いかなる場合においても、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、ヒドロキシ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ハロ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ヒドロキシル、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＮＨＣ（Ｏ）－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、アミノ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”、アセチル、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、アミノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＣＨ$_3$ＣＯ$_2$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－、－ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｒ”、－ＳＯ$_2$Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ”、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロアリール、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロシクリル、置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリール、置換されていてもよいＣ$_{3-9}$シクロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{3-9}$シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、及びＮＲ^{e}Ｒ^f－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_k$－からなる群から選択され、

式中、前記Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクリル、及びＣ$_{6-10}$アリールは、Ｃ$_{1-6}$アルキル又は（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－で置換されていてもよく、式中、前記（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－は、アミノで置換されていてもよく、

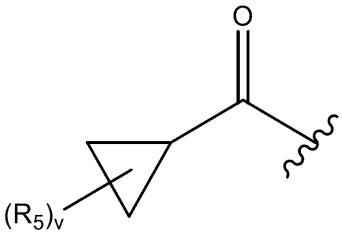
式中、いかなる場合においても、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

式中、Ｒ^{e}及びＲ^{f}は、それぞれ独立して、水素、及び分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、又は、Ｒ^{e}及びＲ^{f}は、それぞれが結合している窒素と一緒になって、（例えば、分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、又はヒドロキシルで）置換されていてもよい、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルを形成することができ；

かつ、ｋは１又は０である。

【００９２】

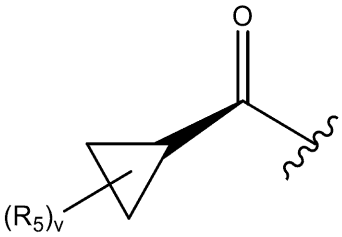
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｒ$_2$は、



であり、ｖは０、１又は２である。

【００９３】

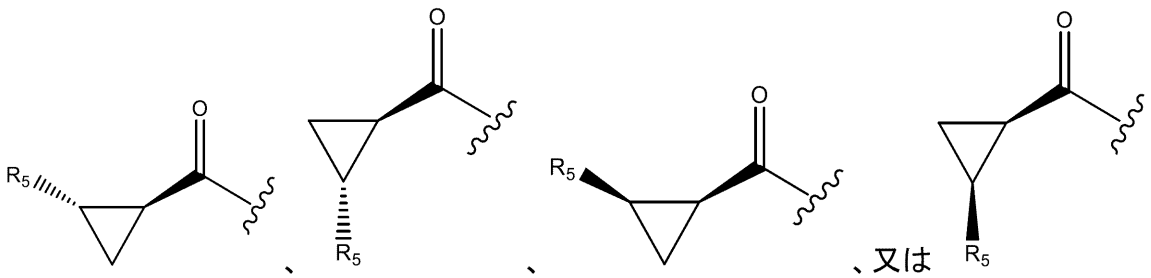
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｒ$_2$は、



である。

【００９４】

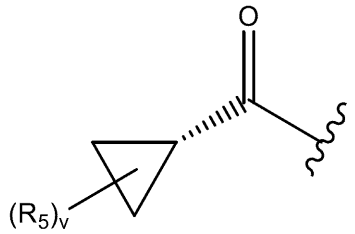
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｒ$_5$は、水素以外であり、Ｒ$_2$は、



である。

【００９５】

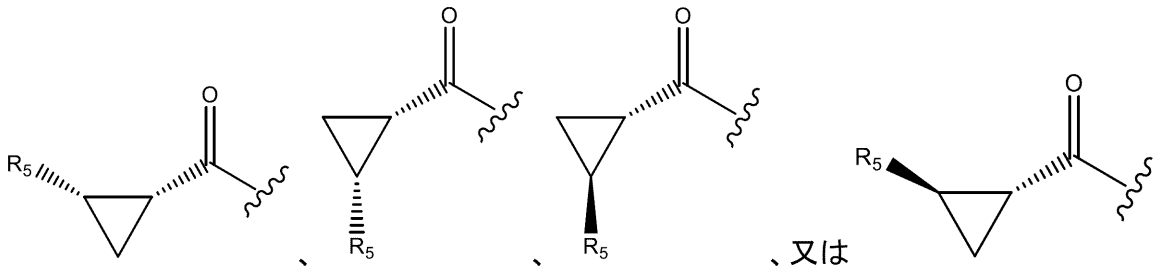
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｒ$_2$は、



である。

【００９６】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｒ$_5$は、水素以外であり、Ｒ$_2$は、



である。

【００９７】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ａがシクロアルキルである場合、シクロアルキルは、二環式、スピロ又は不飽和であり得る。

【００９８】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_5は、水素、フッ素、シアノ、NH_2－Ｃ（Ｏ）－、アルキル－（C_{1-6}）アルコキシ－、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、及びシアノ（C_{1-6}）アルキルからなる群から選択される。これらの実施態様において、R_5は、フルオロ又はシアノである。これらの実施態様において、R_5は水素である。これらの実施態様において、R_5は、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール又はシアノ（C_{1-6}）アルキルである。これらの実施態様において、R_5は、シアノ－CH_2－である。いくつかの実施態様において、少なくとも１つのR_5は、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）である。

【００９９】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、少なくとも１つのR_5が、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリールである、化合物である。

【０１００】

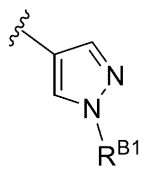
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、少なくとも１つのR_5が、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリールである化合物は、１又は２個の窒素原子を含む、置換されていてもよい５員ヘテロアリールである。

【０１０１】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、置換されていてもよい５員ヘテロアリールが、置換されていてもよいピラゾールである、化合物である。

【０１０２】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、置換されていてもよいピラゾールが、



である化合物であって、

式中、波線はシクロプロピル環への結合点を示し；式中、R^{B1}は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルであり、式中、アルキルは、１から４個のヒドロキシル、ハロゲン、ニトリル、アミノ、－Ｏ－（C_{1-6}）アルキル、－Ｏ－（C_{1-6}）アルキルアミノ－、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ－、又は－NR^y（ＣＯ）R^z［式中、R^y及びR^zは、いかなる場合においても独立して、水素又はC_{1-6}アルキルである］；又は－SO_2R'［式中、Ｒ’は、C_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい。

【０１０３】

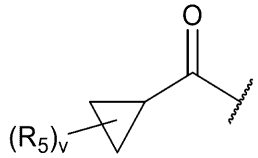
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R^{B1}が、置換されていてもよい直鎖C_{1-6}アルキルである、化合物である。

【０１０４】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、置換されていてもよい直鎖C_{1-6}アルキルがメチルである、化合物である。

【０１０５】

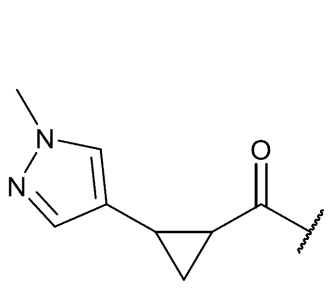
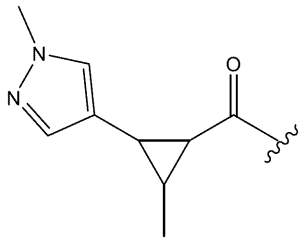
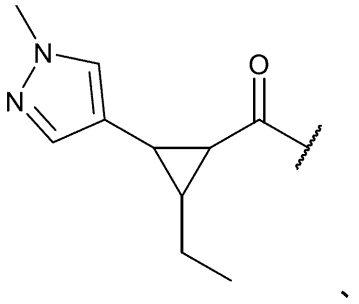
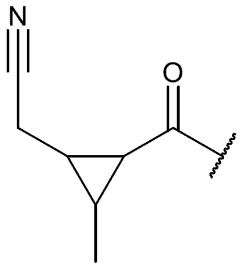
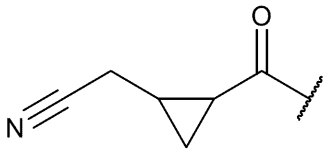
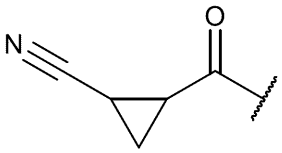
いくつかの実施態様において、R_2は、



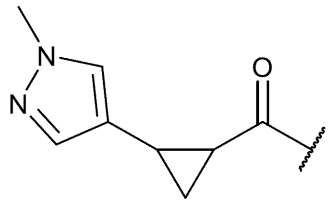
［式中、ｖは２であり、１つのR_5はメチルであり、２番目のR_5は１－メチルピラゾール－４－イルである］である。

【０１０６】

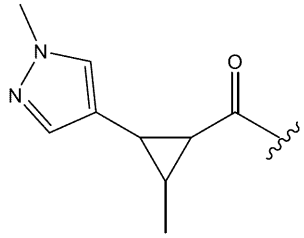
いくつかの実施態様において、R_2は、


、

、

、

、

又は


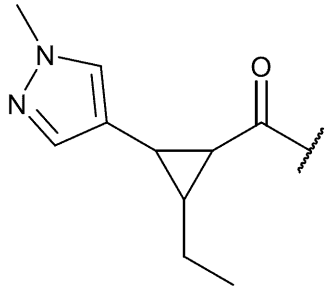
である。いくつかの実施態様において、R_2は、



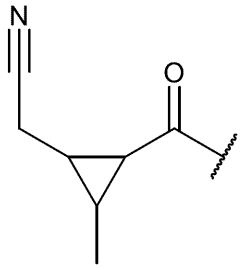
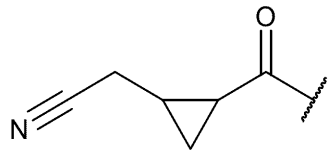
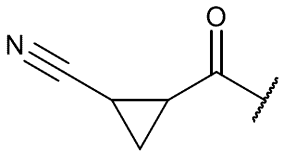
である。いくつかの実施態様において、R_2は、



である。いくつかの実施態様において、R_2は、



である。いくつかの実施態様において、R_2は、


、

又は


である。

【０１０７】

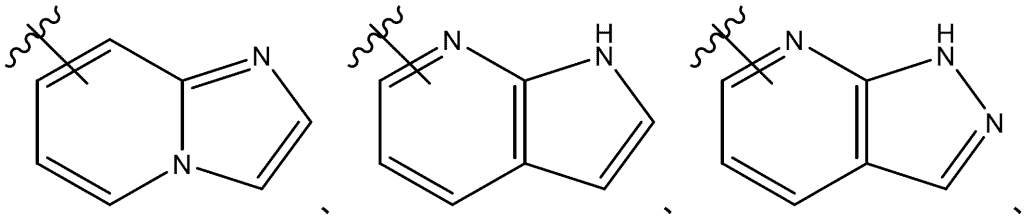
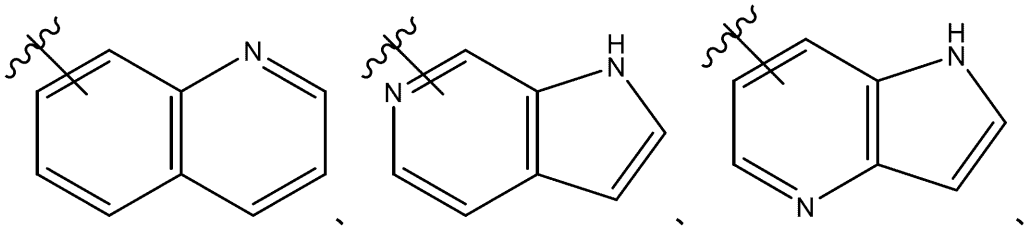
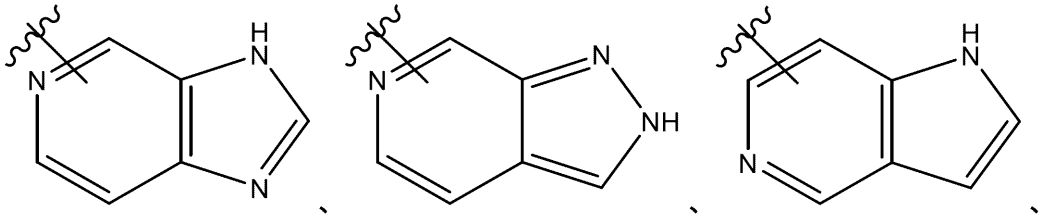
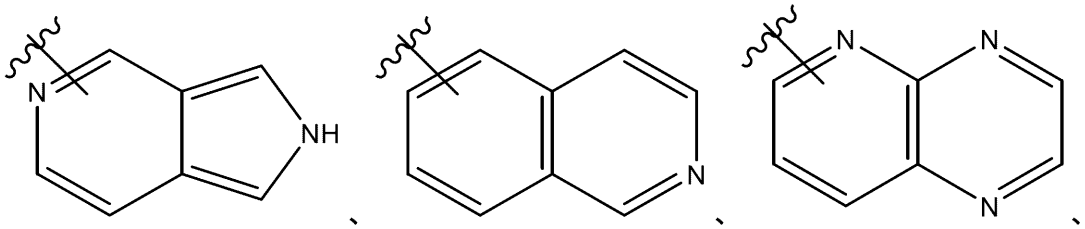
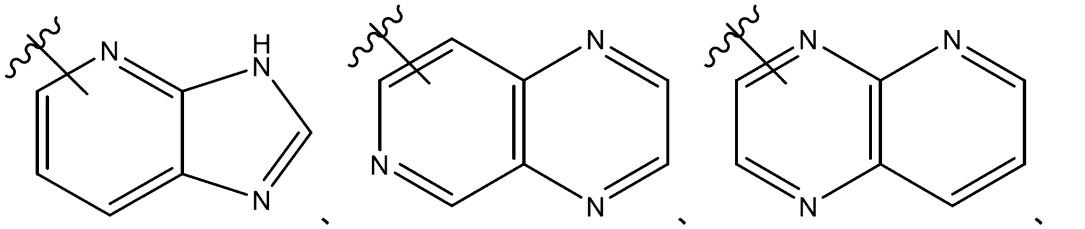
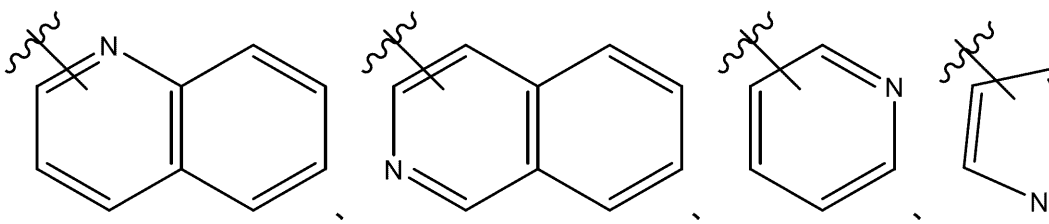
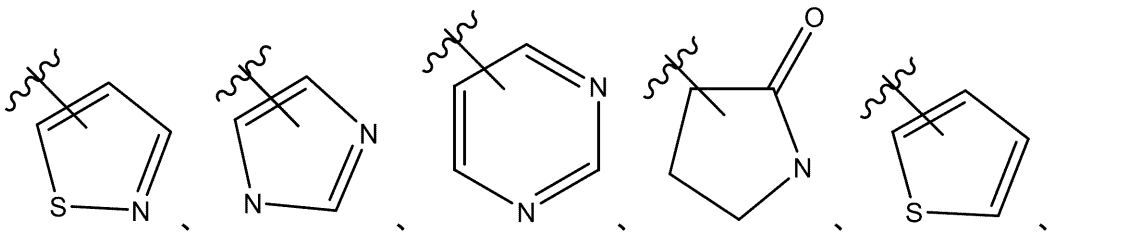
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ａは－ＮＲ^{g}Ｒ^{h}である。これらの実施態様において、R_5は、Ｈ又はメチルである。特定の実施態様において、Ｒ^{g}はＨである。特定の実施態様において、ｍは０である。

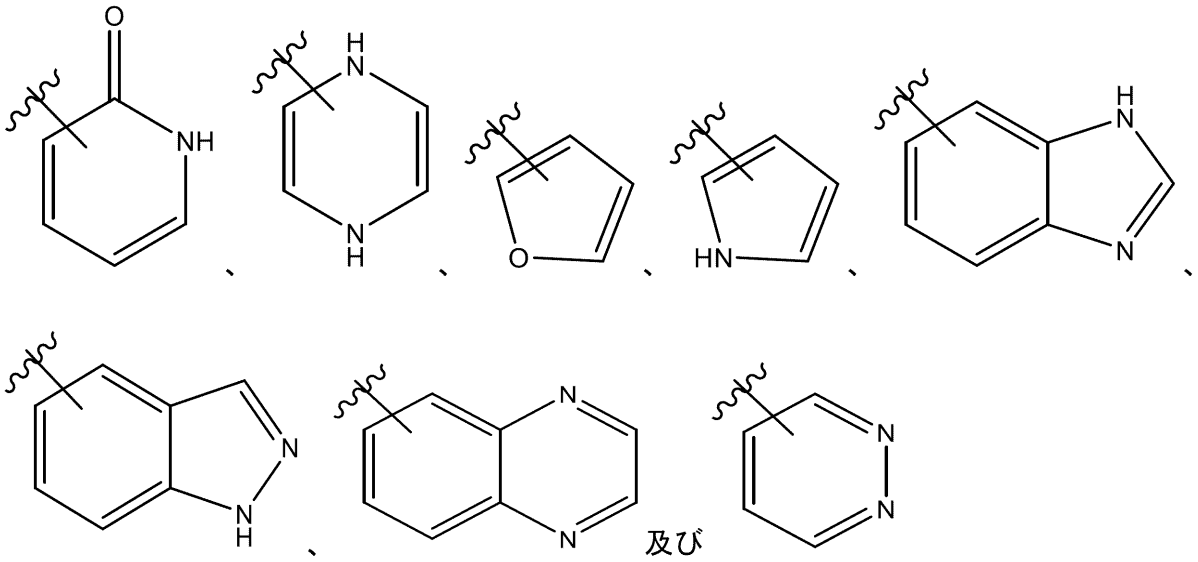
【０１０８】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ａは、R_9－（C_{1-6}アルキル）－である。これらの実施態様において、R_9－（C_{1-6}アルキル）－の特定の値は、R_9－（C_{1-4}アルキル）－であり、式中、アルキルは直鎖又は分岐鎖であり、置換されていてもよい。

【０１０９】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ａは、Ｂ－（C_{1-6}アルキル）$_t$－である。これらの実施態様において、ｔの特定の値は０である。これらの実施態様において、Ｂの特定の値は、C_{3-9}ヘテロアリールである。これらの実施態様において、Ｂは、

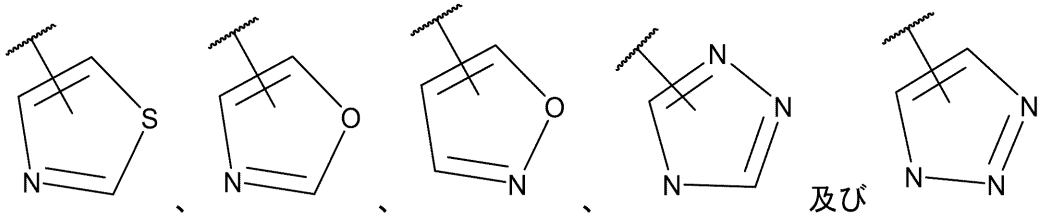










からなる群から選択され；
これらの各々は、１、２、３、又は４個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、上記の部分の各々は、１、２又は３個の置換基、Ｒ１０、Ｒ１０’及びＲ１０”で置換されていてもよい。

【０１１０】

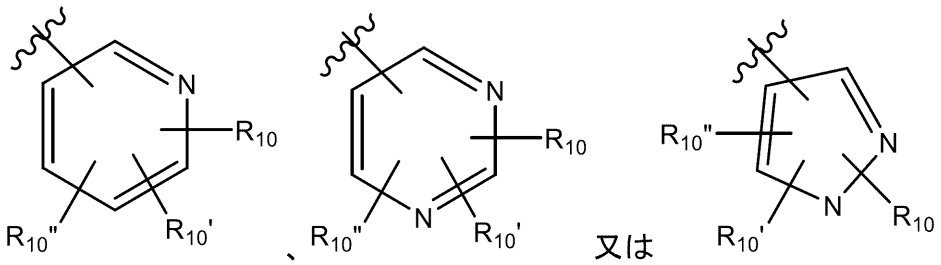
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｂの有用な値は、



からなる群から選択され；これらの各々は、１、２、３、又は４個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、上記の部分の各々は、１、２又は３個の置換基、Ｒ１０、Ｒ１０’及びＲ１０”で置換されていてもよい。

【０１１１】

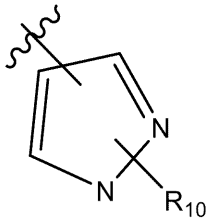
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｂは、



からなる群から選択される。

【０１１２】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｂは、



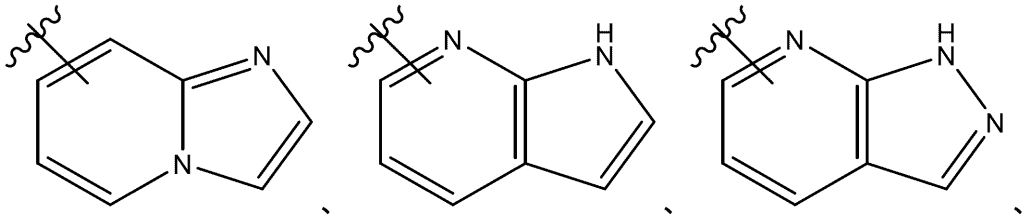
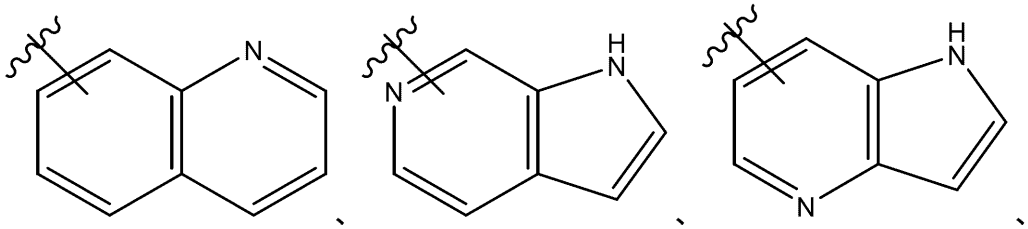
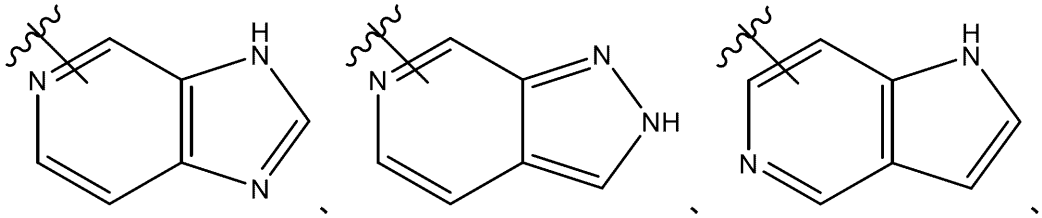
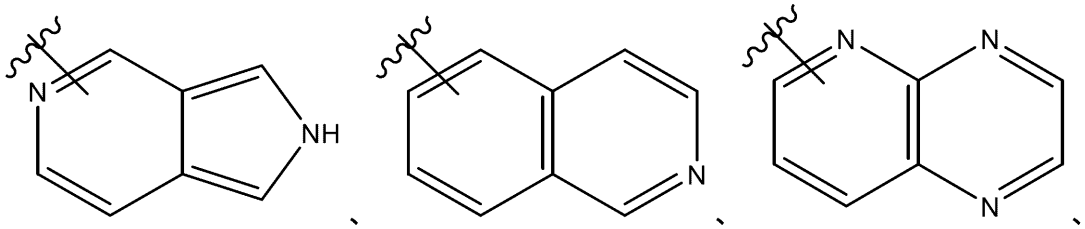
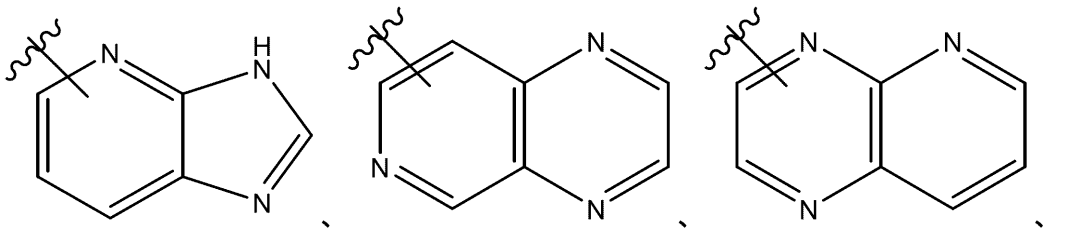
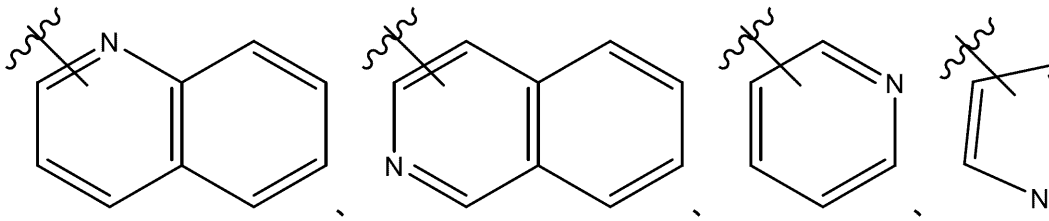
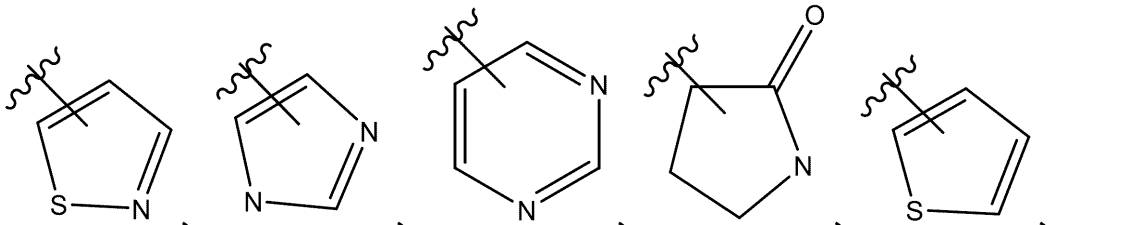
であり、
式中、R_{10}は、C_{1-6}アルキルである。
【０１１３】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_2はＤである。いくつかの実施態様において、Ｄは、
ｉ．（C_{6-10}アリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、（C_{3-7}シクロアルキル）（C_{1-6}アルキル）$_z$－、又は（C_{3-9}ヘテロアリール）（C_{1-6}アルキル）$_z$－［式中、前記ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、前記アリール、シクロアルキル又はヘテロアリールは、R^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの１、２、３又は４個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、
ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{2-6}アルケニル［式中、前記アルキル又はアルケニルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノC_{1-6}、アルコキシ、-ＳＯ$_2$Ｒ’、-ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、-ＮＲ”ＳＯ$_2$Ｒ’、ハロアルキル、ヘテロアリール、アリール、オキソ、スピロアルキル、縮合アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{w}Ｒ^x、及び－ＮＲ^{w}Ｃ（Ｏ）Ｒ^x［式中、Ｒ^{w}及びＲ^{x}は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルであり、又は、一緒になって環を形成する］からなる群からから独立して選択される、１－４個の置換基で置換されていてもよく；式中、異なる原子に結合したR^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し、ここで、前記二環式又は三環式は、上記のR^{14}、R^{15}、$R^{16'}$及びR^{16}のうちの１、２、３又は４個で置換されていてもよい］；
ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；
ｃ．置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリル［例えば、ヘテロシクリルは、ヒドロキシル、アセチル、又はオキセタンにより置換されていてもよい］；
ｄ．ヒドロキシル；
ｅ．ハロゲン；
ｆ．－ＣＨＦ$_2$；
ｇ．－ＣＦ$_3$；
ｈ．アミノ；
ｉ．ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ；
ｊ．モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ；
ｋ．シアノ；
ｌ．－ＮＲ^{y}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}又は－ＮＲ^{y}ＳＯ$_2$Ｒ^z［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルであり、又は、一緒になって環を形成する］；
ｍ．－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{y}Ｒ^z［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルであり、又は、一緒になって環を形成する］；
ｎ．－ＳＯ２ＮＲ^{y}Ｒ^z［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び
ｏ．－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^y［式中、Ｒ^{y}は、Ｈ又はC_{1-6}アルキルであり、又は、一緒になって環を形成する］
からなる群から選択され；
式中、ｚは１又は０である］；

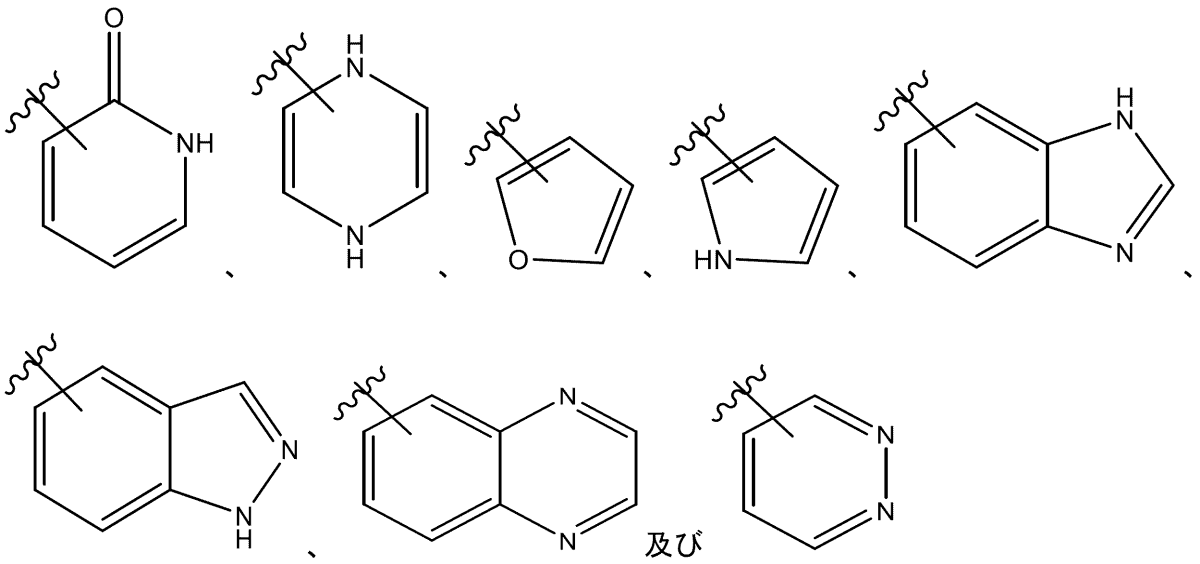
ｉｉ．C_{3-7}シクロアルキル－SO_2－［式中、前記シクロアルキルは、１又は２個の$R^{6'}$で置換されていてもよく、ここで、$R^{6'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CHF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}アルキル）、ハロ（C_{1-6}アルキル）、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、モノ（C_{1-6}アルキル）アミノ、アミノ（C_{1-6}アルキル）、及び$NR^{e'}R^{f'}$－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_n$－［式中、$R^{e'}$及び$R^{f'}$は、独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｎは１又は０である］からなる群から選択される］；及び

ｉｉｉ．Ｈ、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル（例えば、ハロアルキル）、又は置換されていてもよいC_{3-9}シクロアルキル、置換されていてもよいC_{6-10}アリール、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、又は置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリル（例えば、ピロリジン）である。

【０１１４】

いくつかの実施態様において、Ｄは、C_{3-9}ヘテロアリール－（C_{1-6}アルキル）$_z$－である。これらの実施態様において、ｚの特定の値は０である。これらの実施態様において、ヘテロアリールの特定の値は、

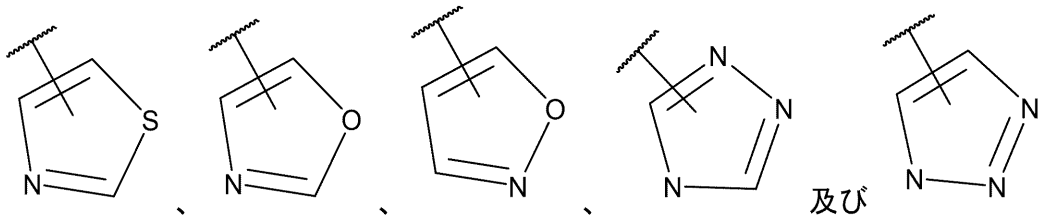










であり；
これらの各々は、１、２、３、又は４個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、上記の部分の各々は、１、２又は３個の置換基、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}及びＲ^{16}で置換されていてもよい。

【０１１５】

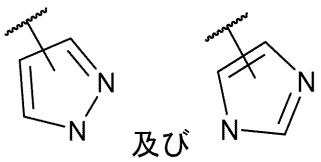
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｄの有用な値は、



からなる群から選択され；これらの各々は、１、２、３、又は４個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、上記の部分の各々は、１、２又は３個の置換基、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}及びＲ^{16}で置換されていてもよい。

【０１１６】

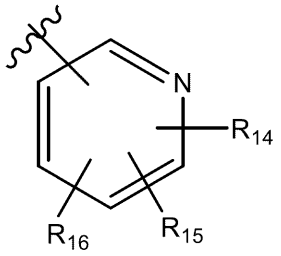
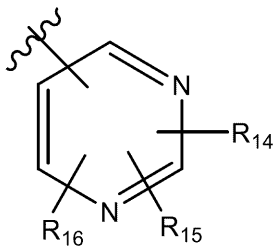
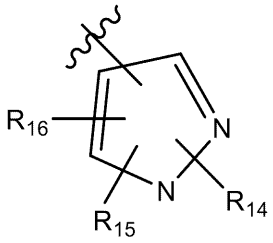
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｄの有用な値は、



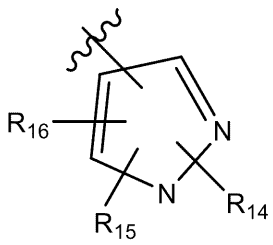
からなる群から選択され；これらの各々は、１、２、又は３個の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、３個の置換基は、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}及びＲ^{16}である。

【０１１７】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｄのヘテロアリールは、



、

又は

である。いくつかの実施態様において、Ｄは、



である。

【０１１８】

これらの実施態様のいくつかにおいて、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、及びＲ^{16}の各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、アミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、シアノＣ$_{1-6}$アルコキシ、－ＳＯ$_2$Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＯ）ＮＲ^{w}Ｒ^{x}、又は-ＮＲ^{w}（ＣＯ）Ｒ^{x}で置換されていてもよく、式中、Ｒ^{w}及びＲ^{x}は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、又は式中、本明細書に記載されるように、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、及びＲ^{16}のうちの２つが、異なる原子に結合している場合、それぞれが結合している原子と一緒になって二環式を形成する］；

ｂ．Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル；

ｃ．Ｃ$_{3-7}$ヘテロシクリル；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－ＣＦ$_2$；

ｇ．－ＣＦ$_3$；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ；

ｊ．モノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－ＮＲ^{y}（ＣＯ）Ｒ^{z}［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］；

ｍ．－（ＣＯ）ＮＲ^{y}Ｒ^{z}［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；

ｎ．－ＳＯ$_2$ＮＲ^{y}Ｒ^{z}［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｏ．－（ＣＯ）ＯＲ^{y}［式中、Ｒ^{y}は、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］

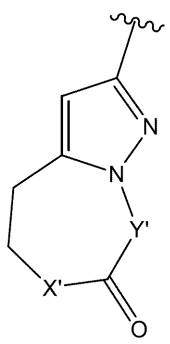
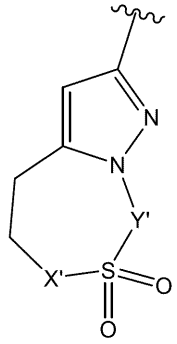
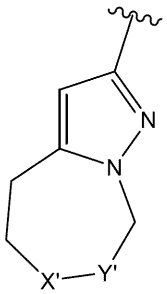
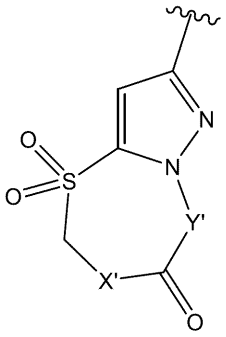
からなる群から選択され；

式中、異なる原子に結合したＲ^{14}、Ｒ^{15}、及びＲ^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成し；ここで、前記二環式又は三環式は置換されていてもよい。

【０１１９】

これらの実施態様のいくつかにおいて、異なる原子に結合したＲ^{14}、Ｒ^{15}、及びＲ

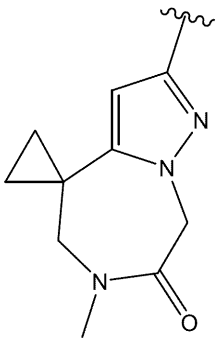
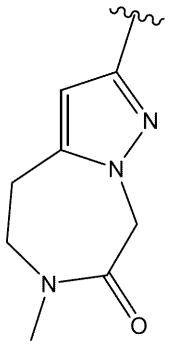
^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって、二環式又は三環式を形成する。いくつかの実施態様において、Ｄは二環式（又は、さらに環縮合が存在する場合は三環式）であって、これは、


、

、

、又は


であり、
式中、Ｘ’及びＹ’は、それぞれ独立して、Ｃ、Ｎ、Ｓ、又はＯであり；かつ式中、前記二環式は、R^{17}、R^{18}、R^{19}、及びR^{20}で置換されていてもよく、式中、R^{17}、R^{18}、R^{19}、及びR^{20}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、式中、R^{17}、R^{18}、R^{19}、及びR^{20}のうちの２つは、それらが結合している炭素と一緒になって、C_3－C_5スピロ又はC_{2-9}ヘテロアリール環を形成することができる。これらの実施態様のいくつかにおいて、Ｘ’又はＹ’の少なくとも１つはＮである。

【０１２０】

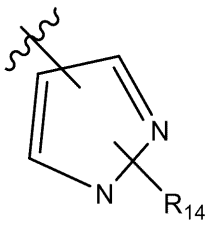
いくつかの実施態様において、Ｄは、


又は


である二環式である。

【０１２１】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｄのヘテロアリールは、



である。

【０１２２】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｄが、置換されていてもよいC_{6-10}アリールである、化合物である。

【０１２３】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様におい

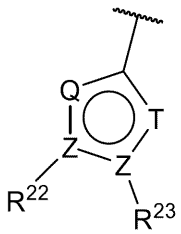
て、置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリールが、置換されていてもよいフェニルである、化合物である。

【０１２４】

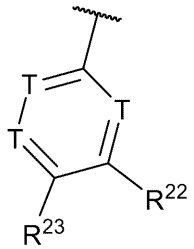
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、置換されていてもよいフェニルは、置換されていてもよい分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル又はＣ$_{3-7}$ヘテロシクリルで置換されている、化合物である。

【０１２５】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｄが式



を有する５員ヘテロアリールであるか、又は式



を有する６員ヘテロアリールである化合物であって、式中；

Ｑは、ＮＲ^{20}、ＣＲ^{20}、Ｏ又はＳであり；

各Ｔは、独立して、Ｎ又はＣＲ^{21}であり；

１つのＺのみがＮであることを条件として、各Ｚは、独立して、Ｎ又はＣであり；

各Ｒ^{20}及びＲ^{21}は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、又はシアノであり；かつ

Ｒ^{22}及びＲ^{23}は、それらが結合している原子と一緒になって、二環式を形成し；ここで、二環式は、Ｎ、Ｓ、及びＯから選択される１つ又は複数のヘテロ原子を含んでもよく；かつ二環式は、１、２、３、４又は５個のＲ^{30}で置換されていてもよく；

式中、各Ｒ^{30}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-7}$ヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{31}Ｒ^{32}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{33}、－ＯＲ^{33}、－ＮＲ^{33}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{34}、－ＮＲ^{33}ＳＯ$_2$Ｒ^{35}又は－ＳＯ$_2$Ｒ^{35}であり；式中、Ｒ^{30}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル及びＣ$_{3-7}$ヘテロシクリルは、１から４個のＲ^{40}で置換されていてもよく；又は、２個のＲ^{30}基は、それらが結合している親部分と一緒になって、１から４個のＲ^{40}で置換されていてもよい環を形成し；

各Ｒ^{31}及びＲ^{32}は、独立して、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり；又は、Ｒ^{31}及びＲ^{32}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、１から４個のＲ^{40}で置換されていてもよいＣ$_{3-7}$ヘテロシクリルを形成し；

各Ｒ^{33}及びＲ^{34}は、独立して、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{35}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

各Ｒ^{40}は、独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＮＲ^{41}Ｒ^{42}、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{41}Ｒ^{42}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{41}Ｒ^{42}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{43}、－ＯＲ^{43}、－ＮＲ^{43}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{44}、－ＮＲ^{43}ＳＯ$_2$Ｒ^{45}又は－ＳＯ$_2$Ｒ^{45}；Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル［例えば、－ＣＨＦ$_2$、又は－ＣＦ$_3$］、Ｃ$_{2-9}$ヘテロアリール、Ｃ

$_{6-10}$アリール、オキソからなる群から選択され；又は、２個のR^{40}基は、それらが結合している親部分と一緒になって、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシル及びオキソから選択される１から３個の置換基で置換されていてもよい環を形成し；

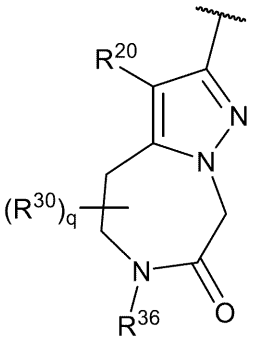
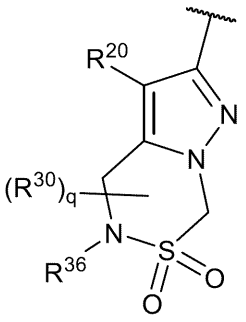
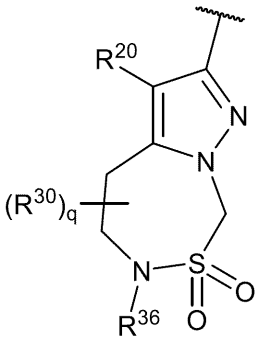
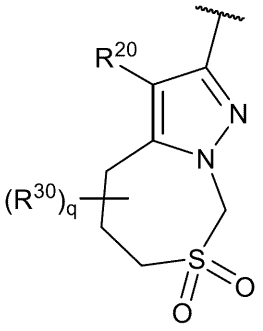
各R^{41}及びR^{42}は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；又は、R^{41}及びR^{42}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシル及びオキソから選択される１から３個の置換基で置換されていてもよいC_{3-7}ヘテロシクリルを形成し；

各R^{43}及びR^{44}は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり；かつ

R^{45}は、C_{1-6}アルキルである。

【０１２６】

いくつかの実施態様において、Ｄは、

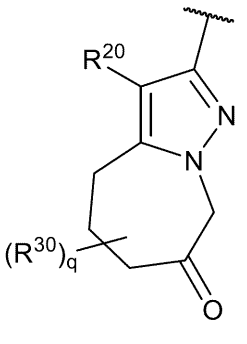
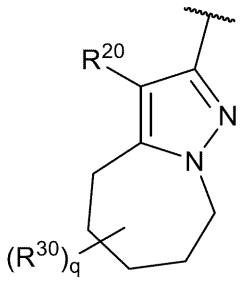
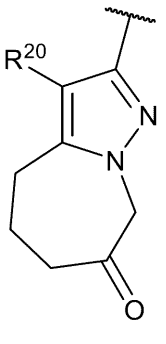

、

、

、又は


であり、

式中、ｑは０、１、２、３、４、５又は６であり、R^{36}は独立して、水素又はR^{30}であり；かつR^{20}及びR^{30}は本明細書で詳述されるとおりである。これらの実施態様のいくつかにおいて、R^{20}は、水素、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ）、ヒドロキシル、又はC_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ）である。いくつかの実施態様において、R^{20}は、Ｈ、Ｍｅ、Ｆ又はＯＨである。これらの実施態様のいくつかにおいて、R^{36}は、水素又はC_{1-6}アルキル（例えば、メチル）である。これらの実施態様のいくつかにおいて、ｑは０である。

【０１２７】

いくつかの実施態様において、Ｄは、

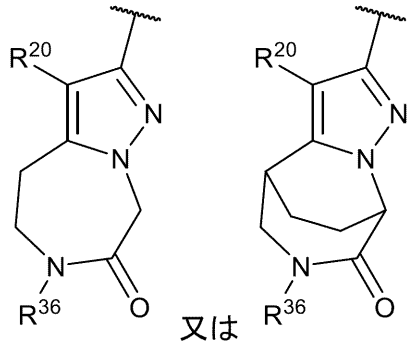

、

又は


であり、

式中、ｑは０、１、２、３、４、５又は６であり；かつR^{20}及びR^{30}は本明細書で詳述されるとおりである。これらの実施態様のいくつかにおいて、ｑは０である。これらの実施態様のいくつかにおいて、R^{20}は、水素、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、フルオロ）、ヒドロキシル、又はC_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシ）である。いくつかの実施態様において、R^{20}は、Ｈ、Ｍｅ、Ｆ又はＯＨである。

【０１２８】

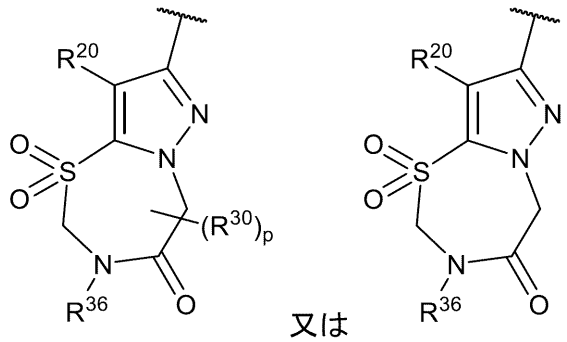
いくつかの実施態様において、Ｄは、



であり、
式中、Ｒ^{36}は独立して、水素又はＲ^{30}であり；かつＲ^{20}及びＲ^{30}は本明細書で詳述されるとおりである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{36}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）であり；かつＲ^{20}は、水素である。

【０１２９】

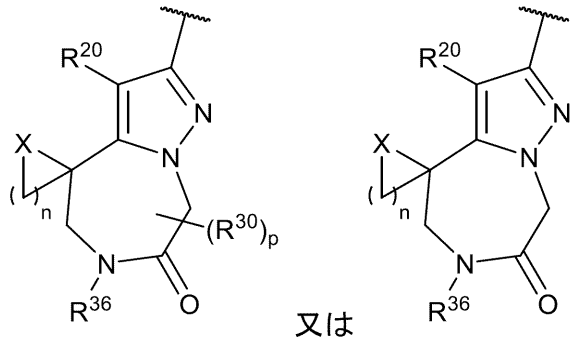
いくつかの実施態様において、Ｄは、



であり、
式中、ｐは０、１、２、３、又は４であり、Ｒ^{36}は独立して、水素又はＲ^{30}であり；かつＲ^{20}及びＲ^{30}は本明細書で詳述されるとおりである。いくつかの実施態様において、ｐは０である。いくつかの実施態様において、Ｒ^{36}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）であり；かつＲ^{20}は、水素である。

【０１３０】

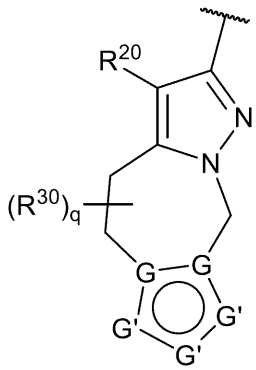
いくつかの実施態様において、Ｄは、



であり、
式中、Ｘは、ＣＨ$_2$、Ｎ、Ｏ又はＳであり；ｎは１、２、３、又は４であり；ｐは０、１、２、３又は４であり；Ｒ^{36}は、水素又はＲ^{30}であり；かつＲ^{20}及びＲ^{30}は本明細書で詳述されるとおりである。これらの実施態様のいくつかにおいて、ＸはＣＨ$_2$であり、かつｎは１である。いくつかの実施態様において、Ｒ^{36}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）であり；かつＲ^{20}は、水素である。

【０１３１】

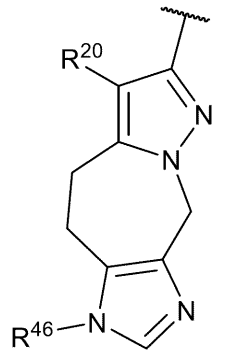
いくつかの実施態様において、Ｄは、



であり、
式中、ｑは０、１、２、３、４、５又は６であり、Ｇは独立して、Ｃ又はＮであり；Ｇ’は独立して、Ｎ、ＮＲ^{46}、ＣＲ^{47}、Ｓ又はＯであり；Ｒ^{46}及びＲ^{47}は独立して、水素又はＲ^{40}であり、Ｒ^{20}及びＲ^{40}は本明細書に詳述されるとおりである。いくつかの実施態様において、２つの基、Ｒ^{46}とＲ^{47}は、一緒になって環を形成する。これらの実施態様のいくつかにおいて、Ｇの１つはＣであり、Ｇのもう１つはＮである。いくつかの実施態様において、各ＧはＣである。いくつかの実施態様において、Ｇ’の少なくとも１つはＮである。いくつかの実施態様において、Ｇ’の少なくとも１つはＣＲ^{47}である。いくつかの実施態様において、Ｒ^{47}はＨである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{20}は水素である。

【０１３２】

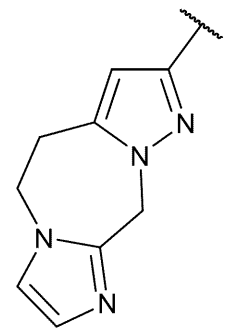
いくつかの実施態様において、Ｄは、



であり、式中、Ｒ^{20}及びＲ^{46}は、本明細書に詳述されるとおりである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{46}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）であり；かつＲ^{20}は、水素である。

【０１３３】

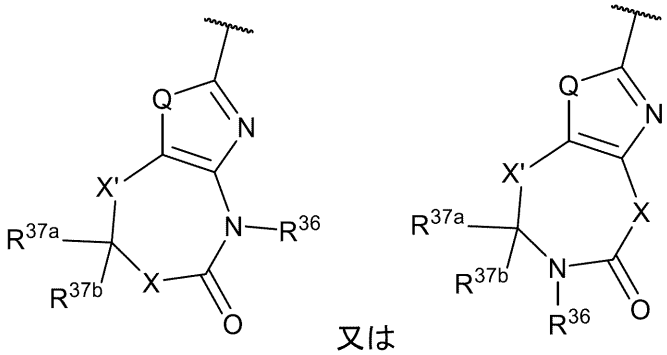
いくつかの実施態様において、Ｄは、



である。

【０１３４】

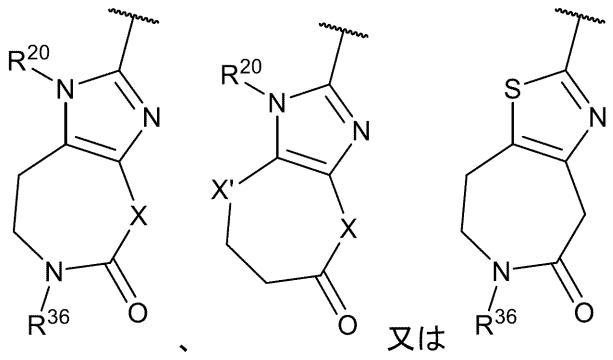
いくつかの実施態様において、Ｄは、



であり、
式中、Ｑは、ＮＲ^{20}、Ｏ又はＳであり；Ｘは、ＣＲ^{38a}Ｒ^{38b}、ＮＲ^{36}、Ｓ又はＯであり；Ｘ’は、ＣＲ^{39a}Ｒ^{39b}、ＮＲ^{36}、Ｓ、ＳＯ$_2$又はＯであり；Ｒ^{36}、Ｒ^{37a}、Ｒ^{37b}、Ｒ^{38a}及びＲ^{38b}は、独立して、水素又はＲ^{30}であり；Ｒ^{39a}及びＲ^{39b}は、独立して、水素又はＲ^{30}であり、又はＲ^{39a}及びＲ^{39b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル又はＣ$_{3-7}$ヘテロシクリルを形成し；かつＲ^{20}及びＲ^{30}は、本明細書で詳述されるとおりである。これらの実施態様のいくつかにおいて、Ｑは、ＮＲ^{20}である。これらの実施態様のいくつかにおいて、Ｑは、Ｓである。いくつかの実施態様において、Ｘは、ＣＨ$_2$又はＮＲ^{36}である。いくつかの実施態様において、Ｘ’は、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施態様において、Ｘ’は、ＳＯ$_2$である。いくつかの実施態様において、Ｘ’は、ＣＲ^{39a}Ｒ^{39b}であり、ここで、Ｒ^{39a}とＲ^{39b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になってシクロプロピルを形成する。いくつかの実施態様において、Ｒ^{36}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）であり；かつＲ^{20}は、水素である。

【０１３５】

いくつかの実施態様において、Ｄは、



であり、式中、Ｘ、Ｘ’、Ｒ^{20}及びＲ^{36}は、本明細書に詳述されるとおりである。これらの実施態様のいくつかにおいて、Ｘは、ＣＨ$_2$又はＮＲ^{36}である。いくつかの実施態様において、Ｘ’は、ＣＨ$_2$である。いくつかの実施態様において、Ｘ’は、ＳＯ$_2$である。いくつかの実施態様において、Ｘ’は、ＣＲ^{39a}Ｒ^{39b}であり、ここで、Ｒ^{39a}とＲ^{39b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になってシクロプロピルを形成する。いくつかの実施態様において、Ｒ^{36}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施態様において、Ｒ^{20}は水素である。

【０１３６】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、Ｒ$_1$が、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロアリールである、化合物である。

【０１３７】

他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロアリールが、１又は２個の窒素原子を含む、置換されていてもよい５員ヘテロアリールである、化合物である。

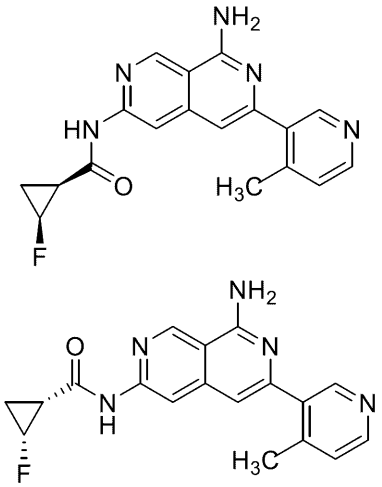
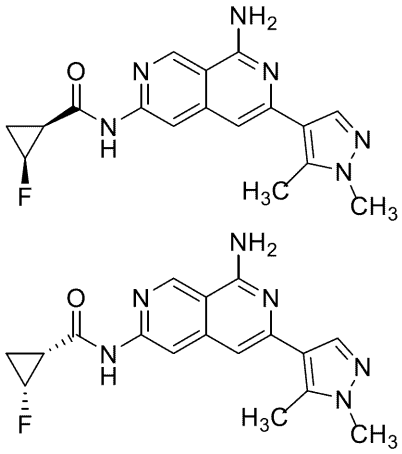
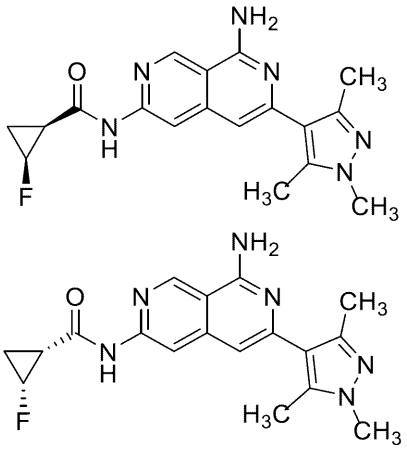
【０１３８】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、５員ヘテロアリールがピラゾールである、化合物である。
【０１３９】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1がハロゲンである、化合物である。
【０１４０】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、ハロゲンがフルオロ又はクロロである、化合物である。
【０１４１】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、又はC_{3-6}シクロアルキルである、化合物である。
【０１４２】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである、化合物である。
【０１４３】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1が、置換されていてもよいメチル又はエチルである、化合物である。
【０１４４】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1がメチルである、化合物である。
【０１４５】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、R_1が、置換されていてもよいC_{6-10}アリールである、化合物である。
【０１４６】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、置換されていてもよいC_{6-10}アリールが、置換されていてもよいフェニルである、化合物である。
【０１４７】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、置換されていてもよいフェニルが、置換されていてもよい分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、－CF_3、又は－（ＣＯ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}で置換された、化合物であり；式中、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は上記の通りである。
【０１４８】
他のすべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されている実施態様において、化合物は、化合物番号１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、

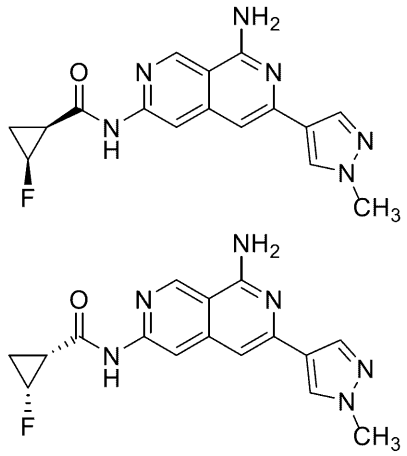
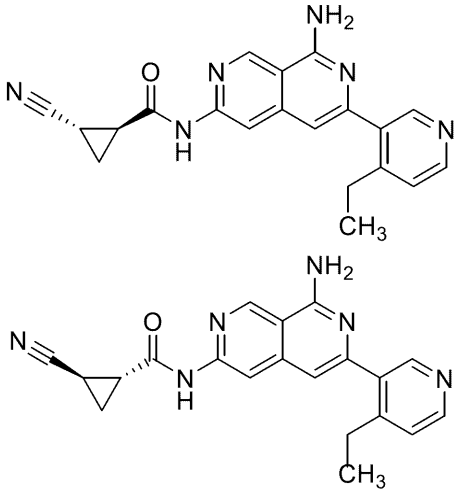
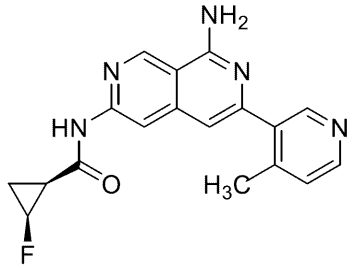
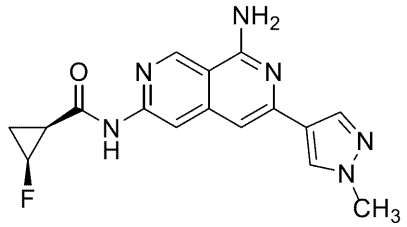
１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、
１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、
１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、
１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、
１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、
２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、
２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、
２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、
２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、
２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、
２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、
２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、
２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、
２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、
２９８、２９９、３００、３０１、３０２、３０３、３０４、３０５、３０６、３０７、
３０８、３０９、３１０、３１１、３１２、３１３、３１４、３１５、３１６、３１７、
３１８、３１９、３２０、３２１、３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、３２７、
３２８、３２９、３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、
３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５、３４６、３４７、
及び３４８を含む。

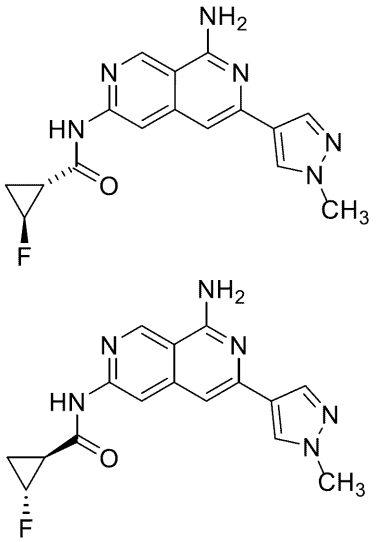
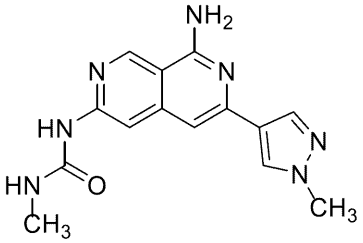
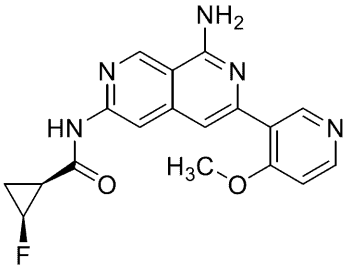
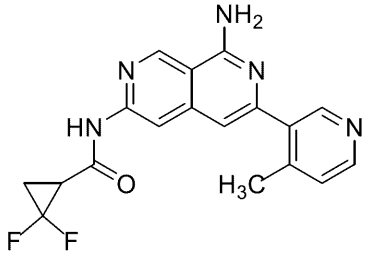
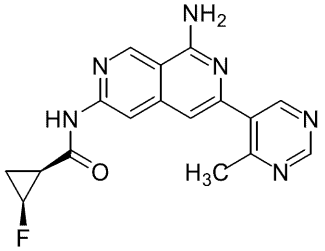
【０１４９】

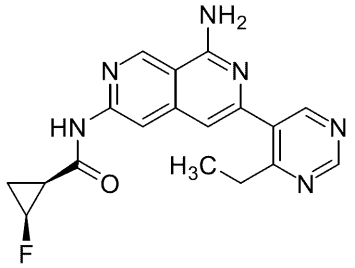
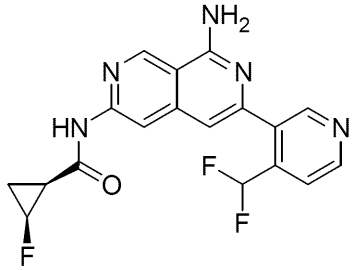
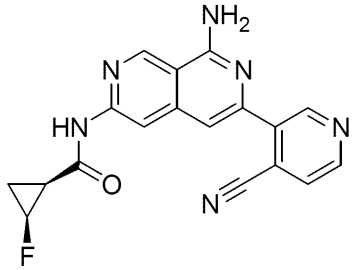
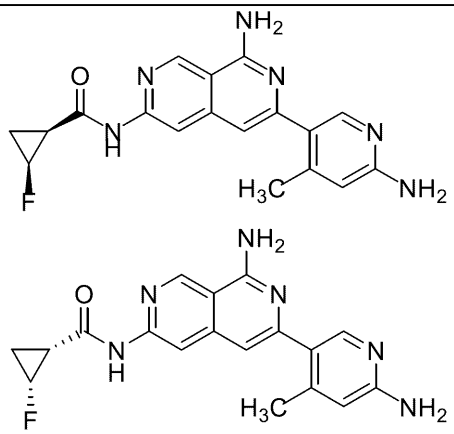
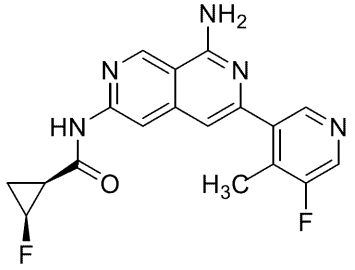
いくつかの実施態様において、本開示は、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物は、表１、表２、及び表３における１つ又は複数の化合物からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、化合物は、表１における化合物番号１－３４８、又はその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施態様において、化合物は、表２における化合物番号３４９－４２９、又はその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施態様において、化合物は、表３における化合物番号４３０－５７２、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

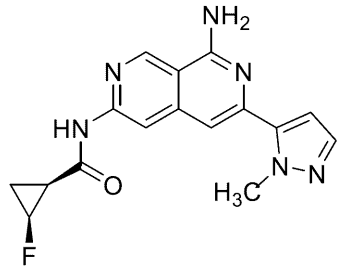
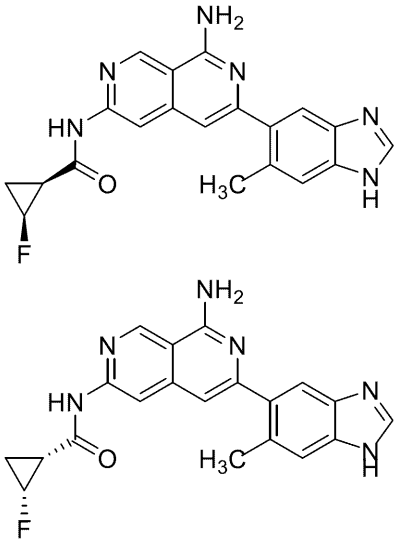
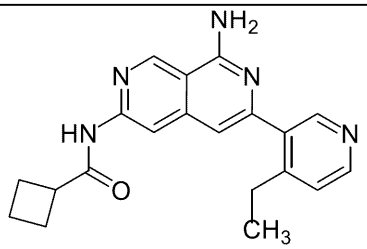
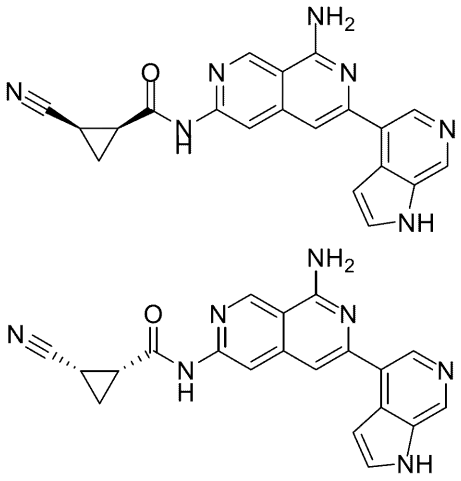
表１

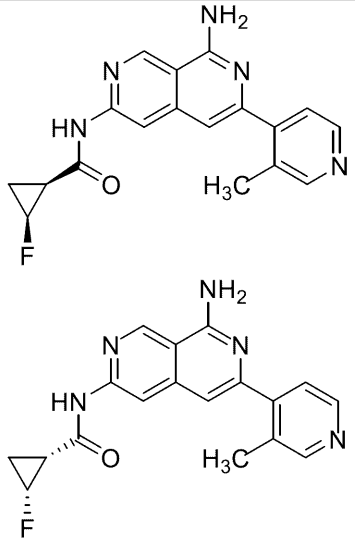
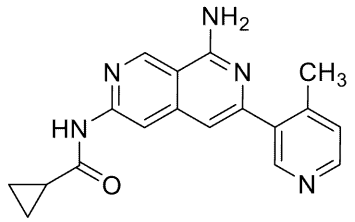
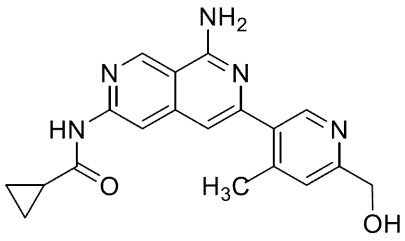
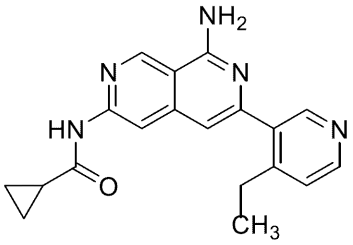
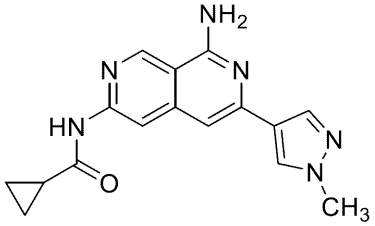
化合物番号	構造	名称
1		シス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド
2		シス-N-(8-アミノ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
3		シス-N-(8-アミノ-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

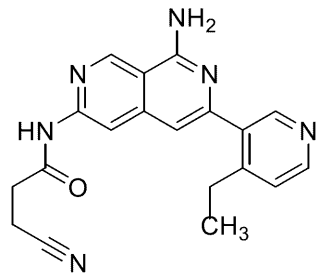
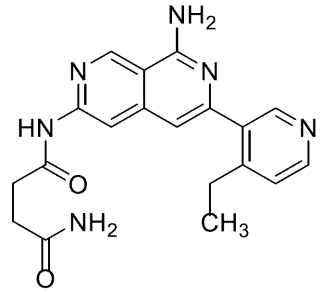
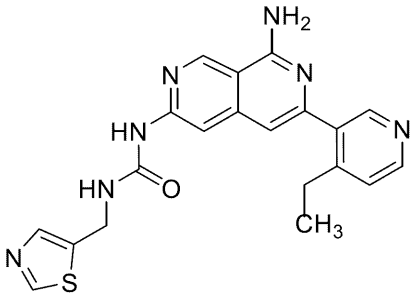
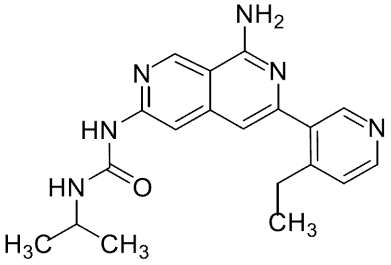
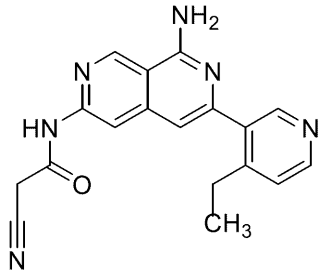
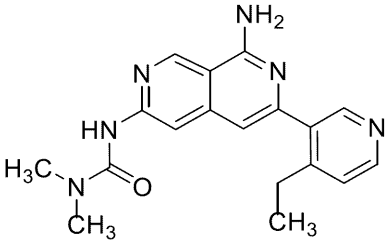
4		シス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
5		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
6		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
7		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

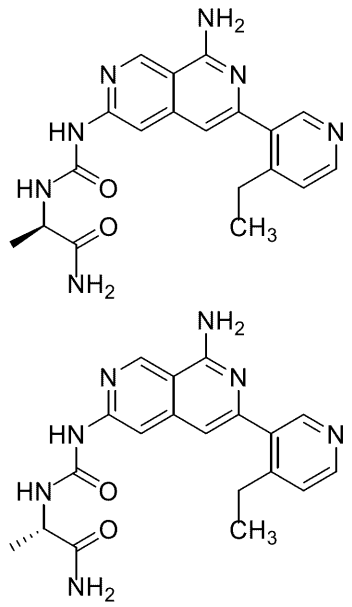
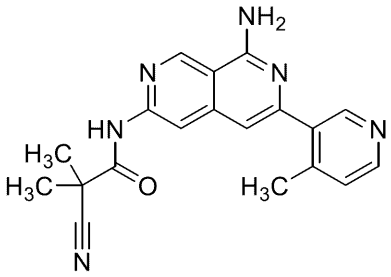
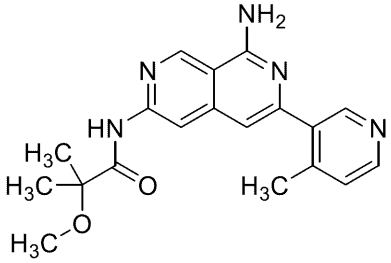
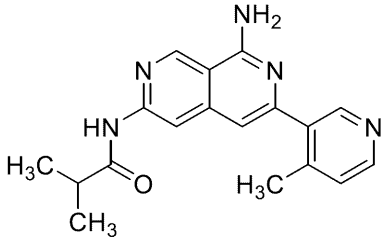
8		トランス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
9		1-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチル尿素
10		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メトキシピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
11		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド
12		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリミジン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

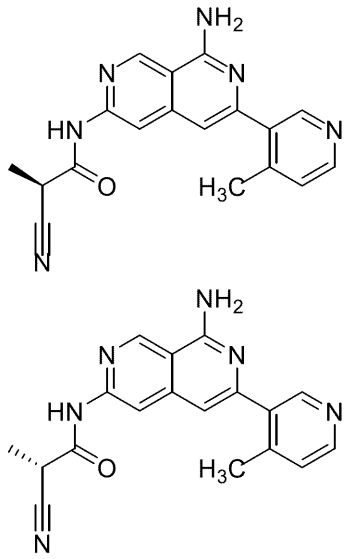
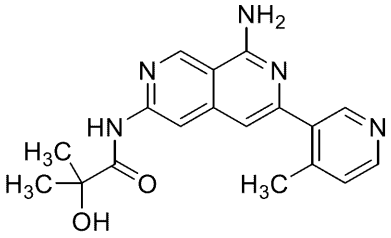
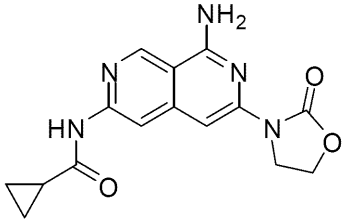
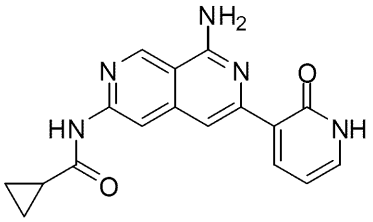
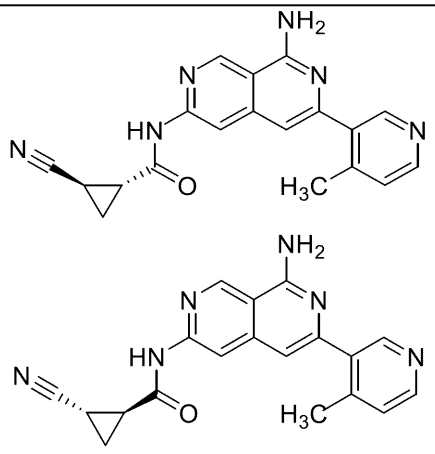
13		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリミジン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
14		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
15		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-シアノピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
16		シス-N-(8-アミノ-6-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
17		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

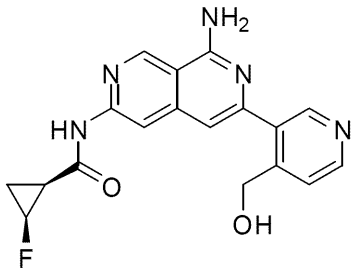
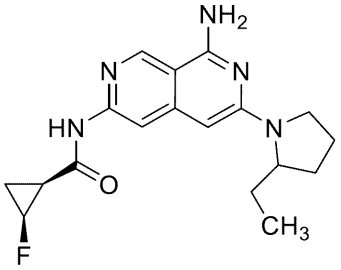
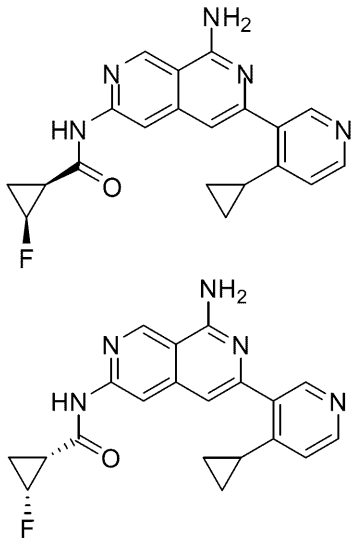
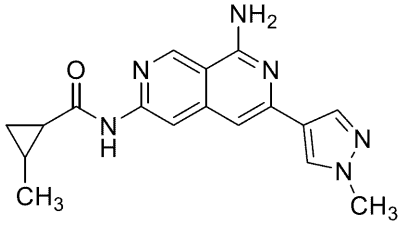
18		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
19		シス-N-(8-アミノ-6-(6-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
20		N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]シクロブタンカルボキサミド
21		シス-N-(8-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド

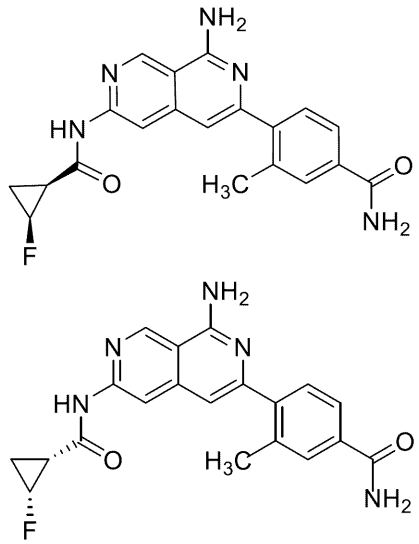
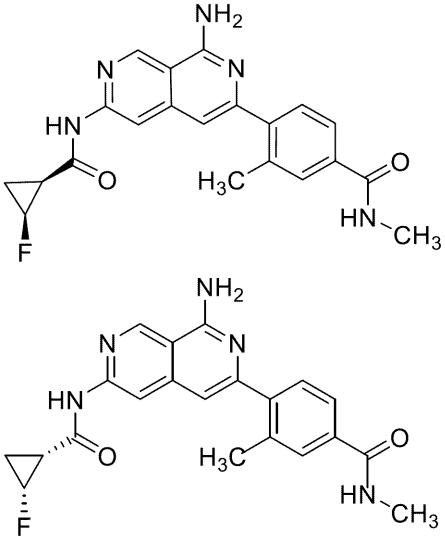
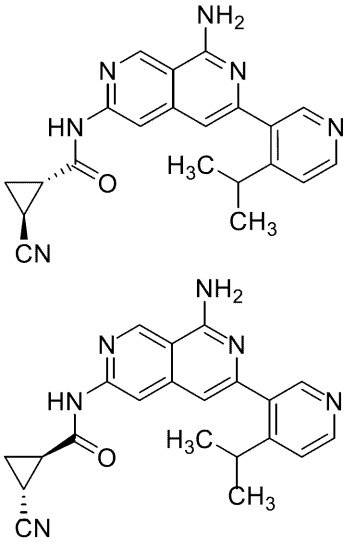
22		シス-N-(8-アミノ-6-(3-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
24		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド
25		N-(8-アミノ-6-(6-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド
26		N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド
27		N-[8-アミノ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド

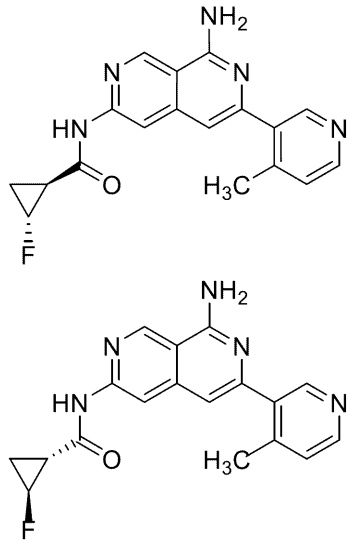
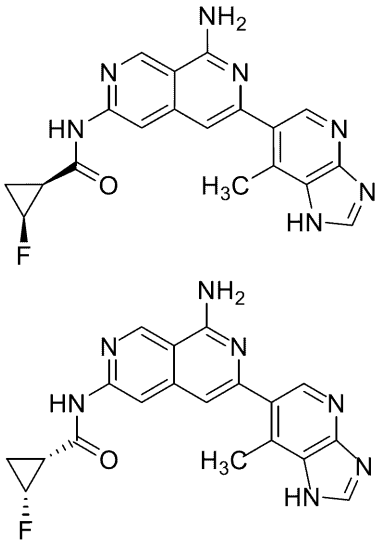
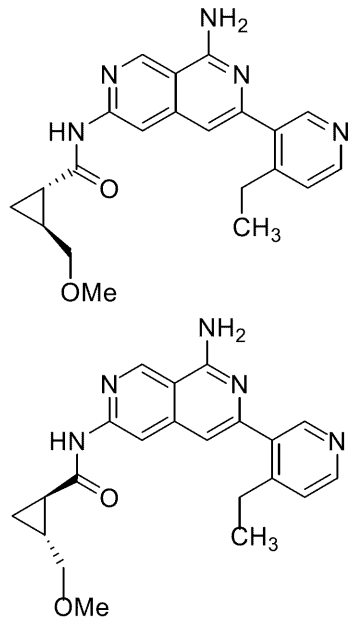
28		N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-シアノ-プロパンアミド及び N'-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]ブタンジアミド
29		N'-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]ブタンジアミド
30		1-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(チアゾール-5-イルメチル)尿素
31		1-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-イソプロピル-尿素
32		N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-アセトアミド
33		3-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジメチル-尿素

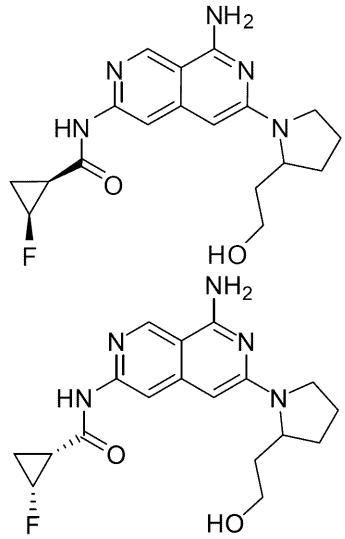
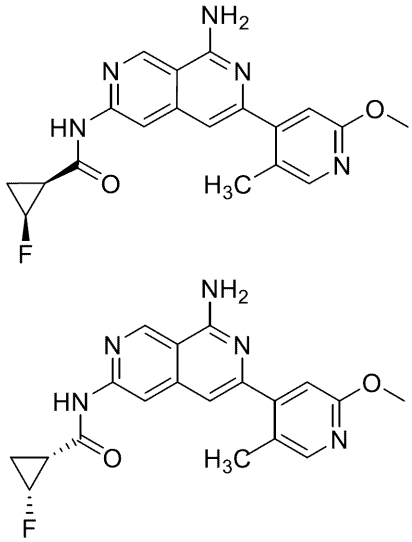
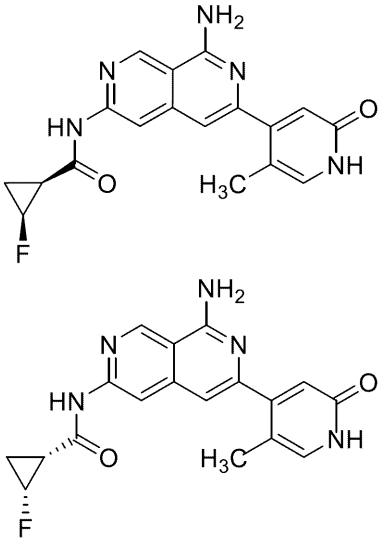
34		2-[[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]カルバモイルアミノ]プロパンアミド
35		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノ-2-メチルプロパンアミド
36		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパンアミド
37		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)イソブチルアミド

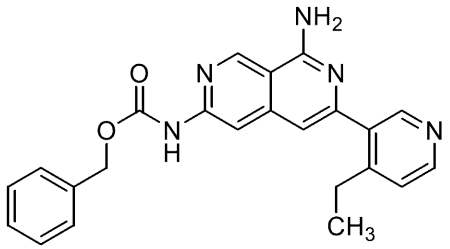
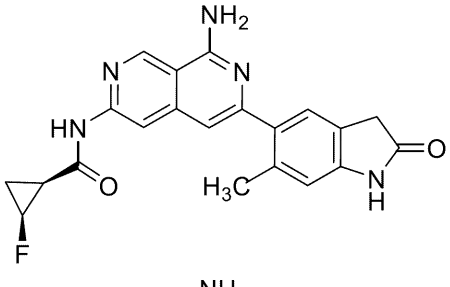
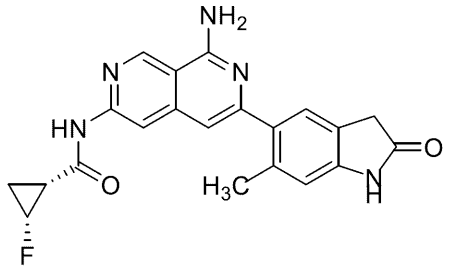
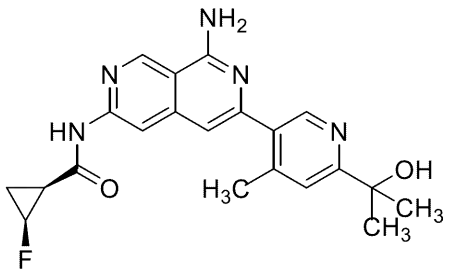
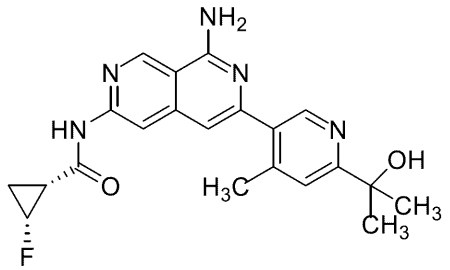
38		N−(8−アミノ−6−(4−メチルピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−シアノプロパンアミド
39		N−(8−アミノ−6−(4−メチルピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−ヒドロキシ−2−メチルプロパンアミド
40		N−(8−アミノ−6−(2−オキソオキサゾリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)シクロプロパンカルボキサミド
42		N−(8−アミノ−6−(2−オキソ−1,2−ジヒドロピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)シクロプロパンカルボキサミド
43		トランス−N−(8−アミノ−6−(4−メチルピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−シアノシクロプロパンカルボキサミド

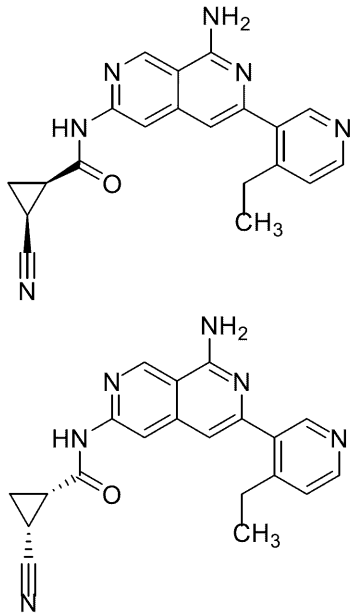
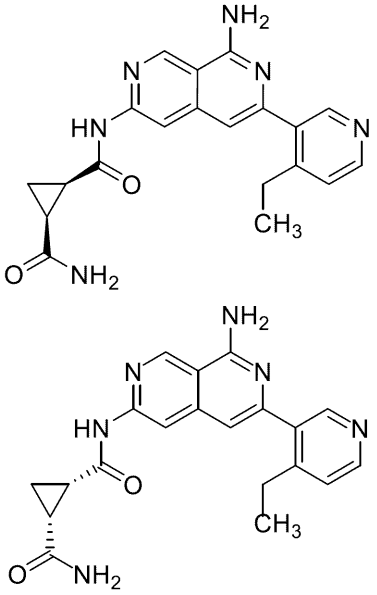
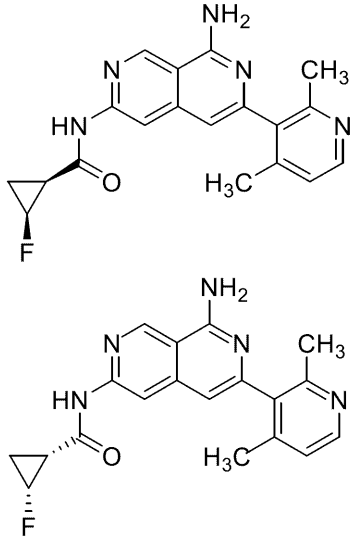
44		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
45		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-エチルピロリジン-1-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
46		シス-N-(8-アミノ-6-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
47		N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド(トランス/シスの比が 3:1)

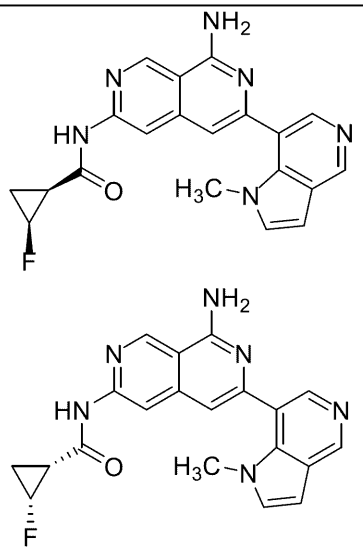
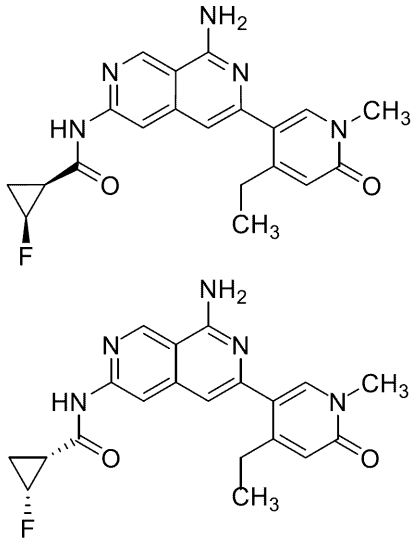
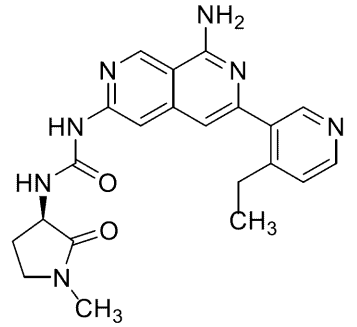
48		4-(1-アミノ-6-((シス)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチルベンズアミド
49		4-(1-アミノ-6-((シス)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,3-ジメチルベンズアミド
50		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド

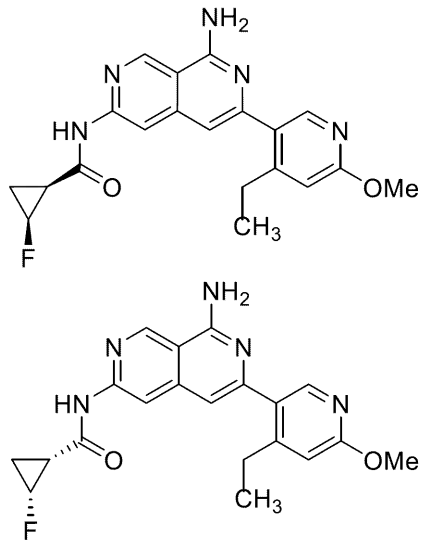
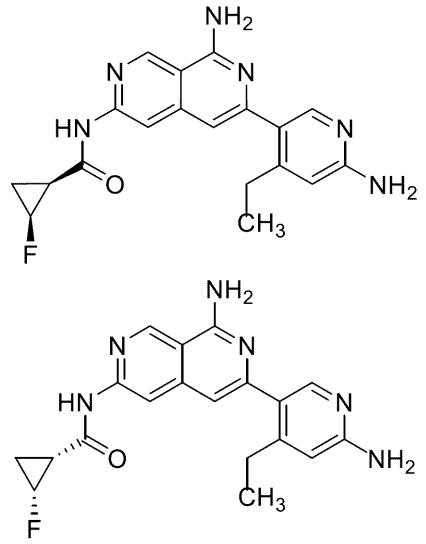
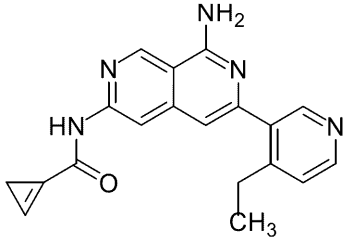
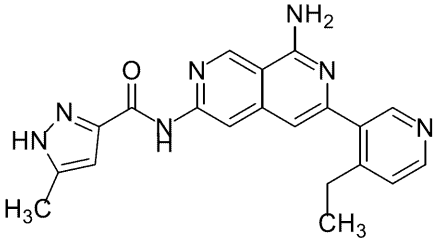
51		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
52		シス-N-(8-アミノ-6-(7-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
53		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(メトキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド

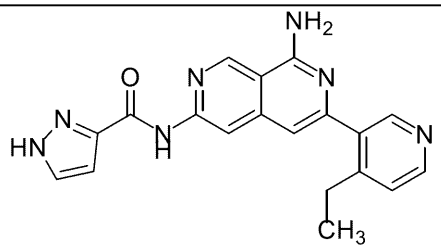
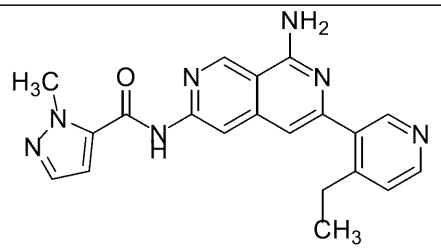
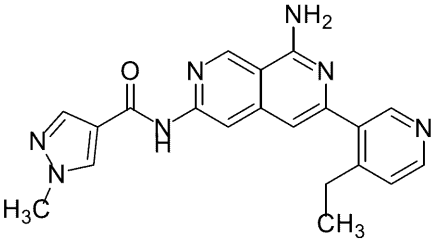
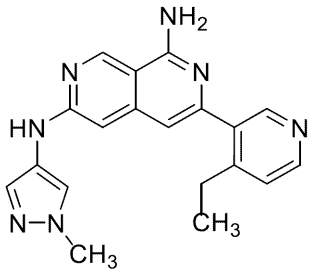
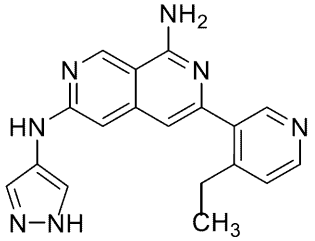
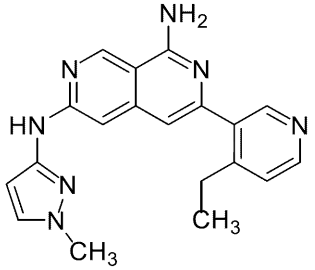
54		シス-N-(8-アミノ-6-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
55		シス-N-(8-アミノ-6-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
56		シス-N-[8-アミノ-6-(5-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド

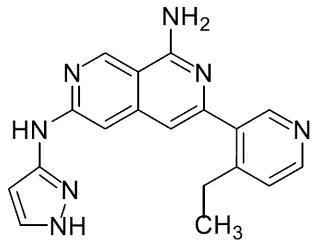
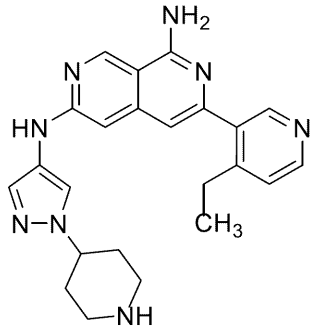
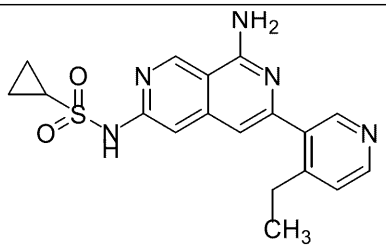
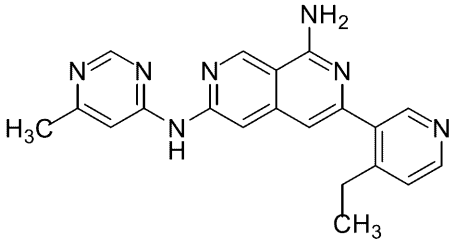
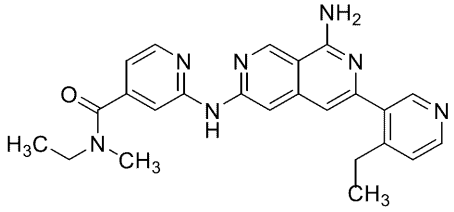
57		ベンジル 8−アミノ−6−(4−エチルピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イルカルバメート
58	 	シス−N−(8−アミノ−6−(6−メチル−2−オキソインドリン−5−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−フルオロシクロプロパンカルボキサミド
59	 	シス−N−(8−アミノ−6−(6−メチル−2−オキソインドリン−5−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−フルオロシクロプロパンカルボキサミド

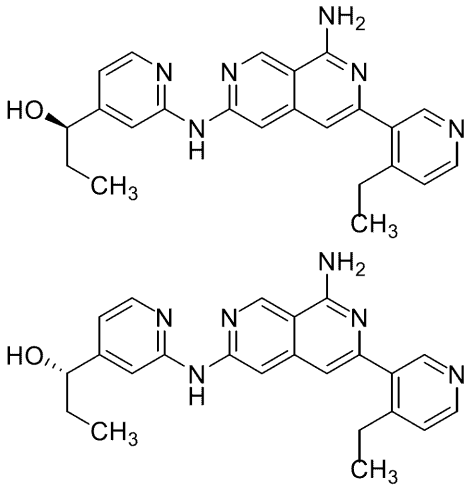
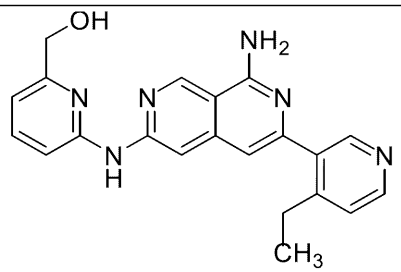
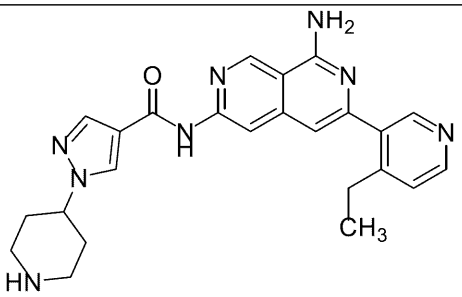
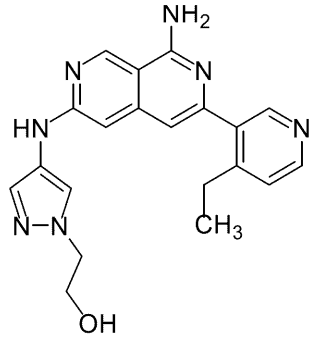
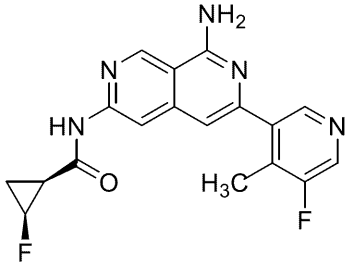
60		シス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
61		シス-N1-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド
62		シス-N-(8-アミノ-6-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

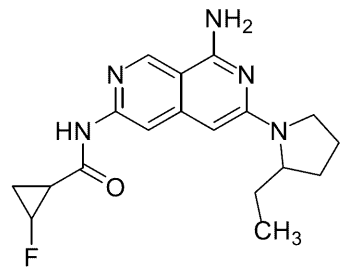
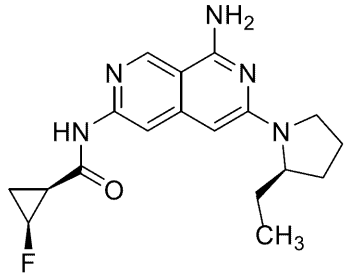
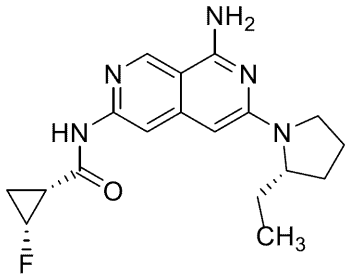
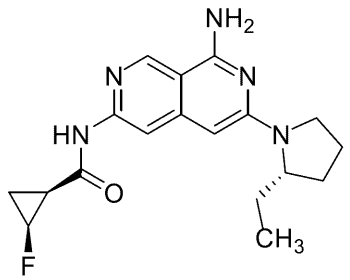
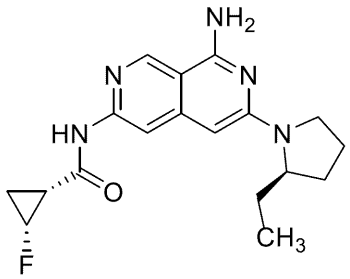
63		シス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
64		シス-N-[8-アミノ-6-(4-エチル-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド
65		(R)-1-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)尿素

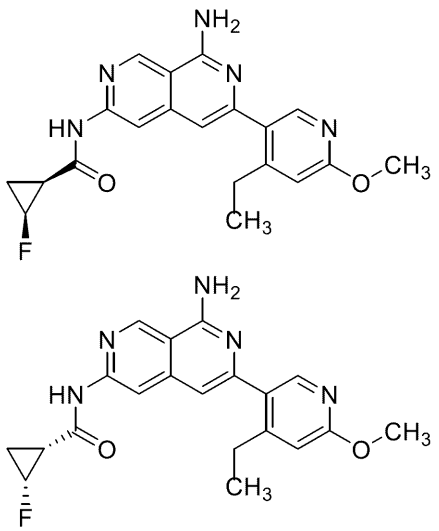
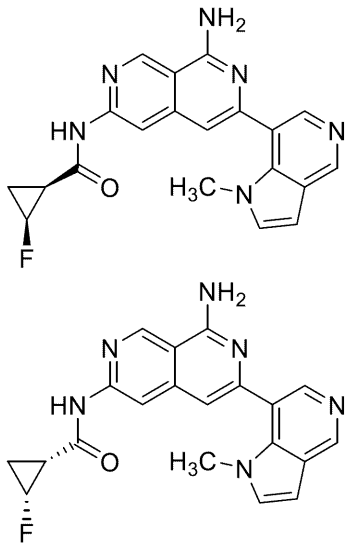
66		シス-N-(8-アミノ-6-(4-エチル-6-メトキシピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
67		シス-N-(8-アミノ-6-(6-アミノ-4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
68		N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]シクロプロペン-1-カルボキサミド
70		5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド

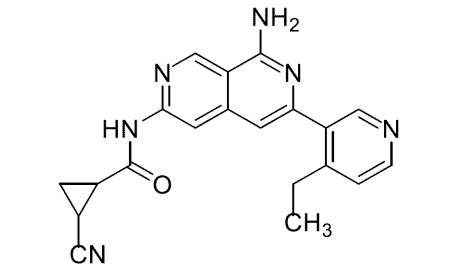
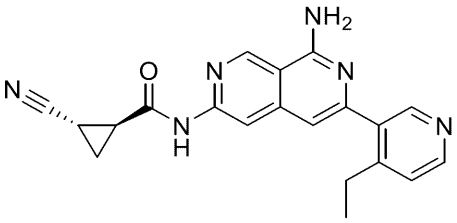
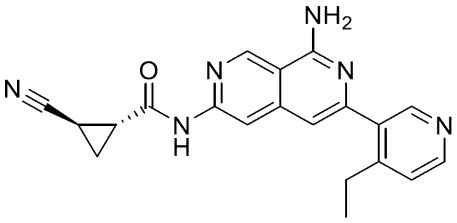
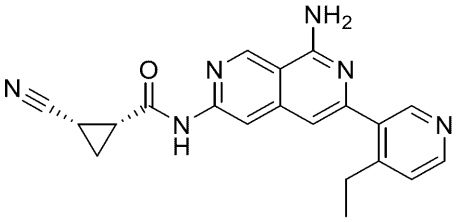
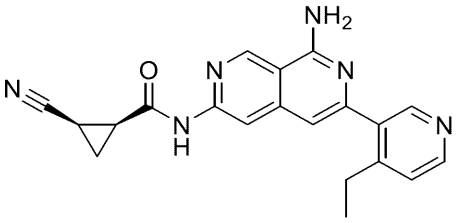
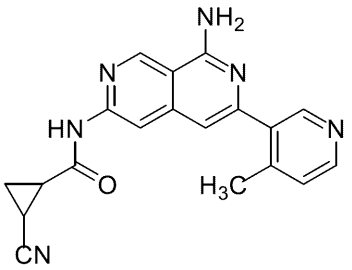
71		2H-ピラゾール-3-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド
72		2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド
73		1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド
74		3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン
75		3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン
76		3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン

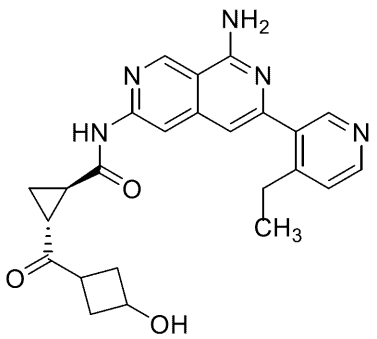
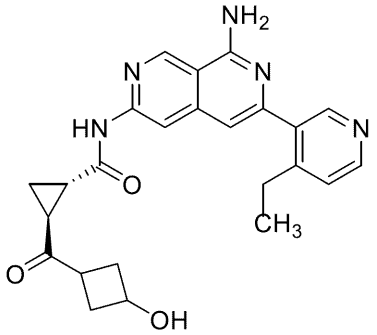
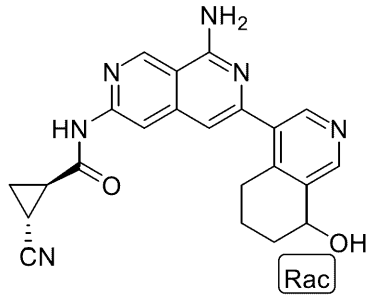
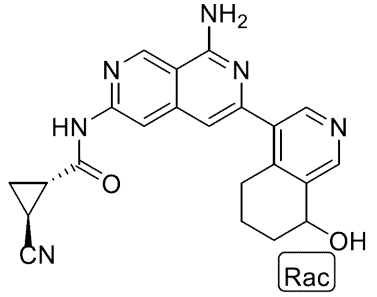
77		3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1H-ピラゾール-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン
78		3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン
79		シクロプロパンスルホン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド
80		3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(6-メチルピリミジン-4-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン
81		2-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]-N-エチル-N-メチルイソニコチンアミド

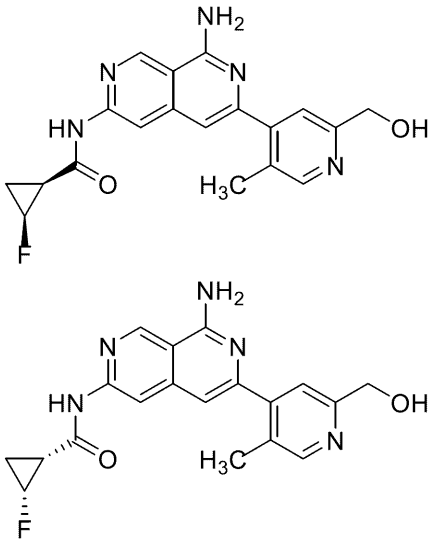
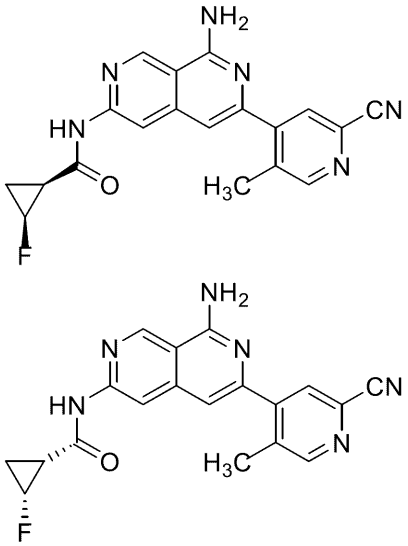
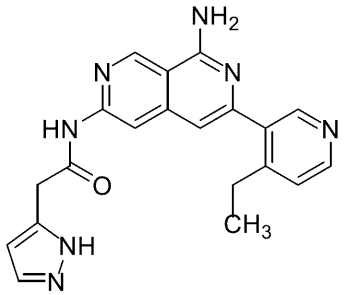
82		1-{2-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]-ピリジン-4-イル}プロパン-1-オール
83		{6-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]ピリジン-2-イル}メタノール
84		N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
85		2-{4-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]ピラゾール-1-イル}エタノール
86		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

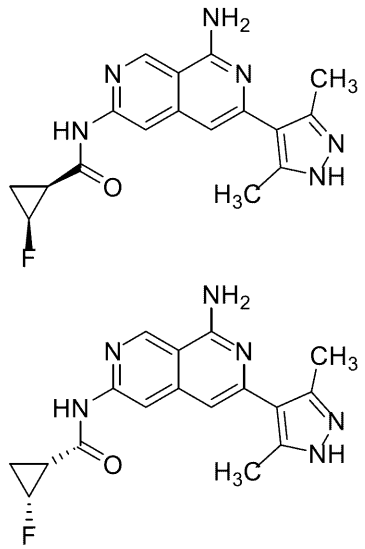
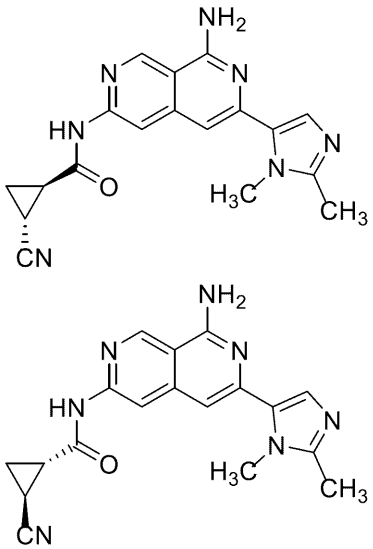
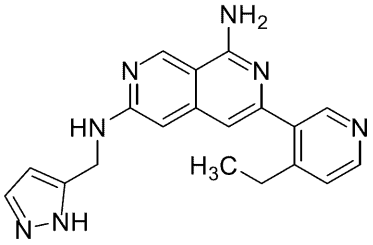
87, 88	    	シス-N-(8-アミノ-6-(2-エチルピロリジン-1-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

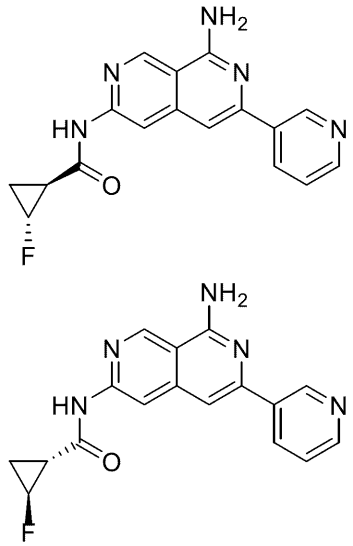
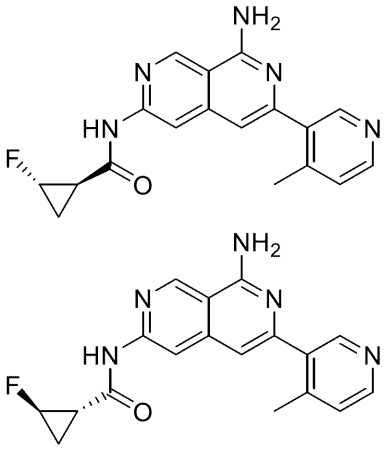
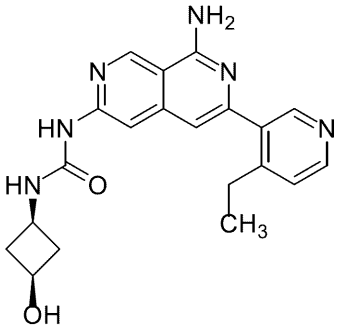
89		シス-N-(8-アミノ-6-(4-エチル-6-メトキシピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
90		シス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

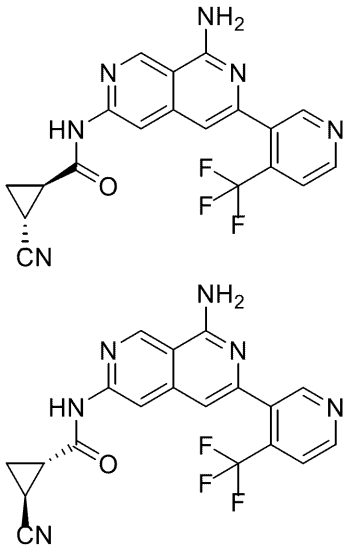
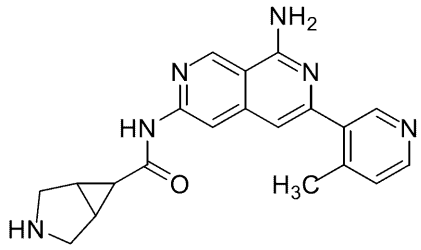
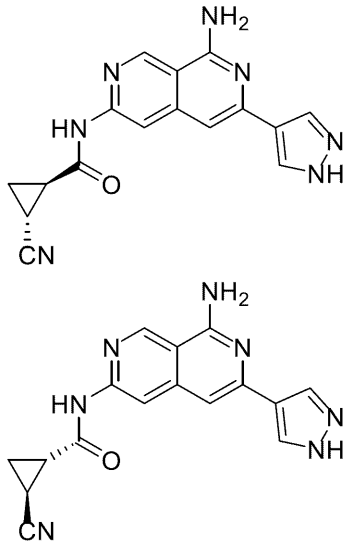
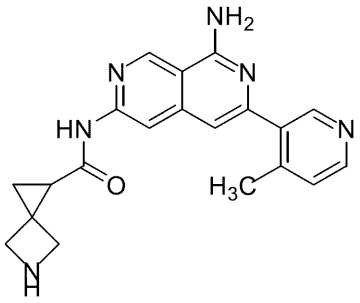
91, 92, 93, 94	    	N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド トランス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド シス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
96, 97		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド

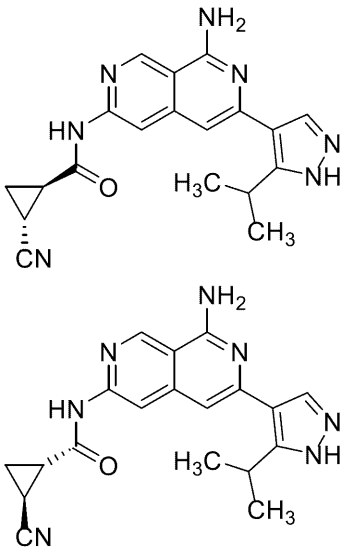
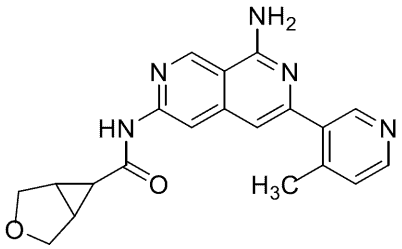
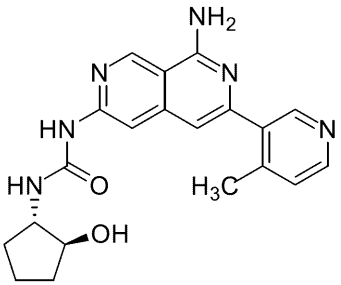
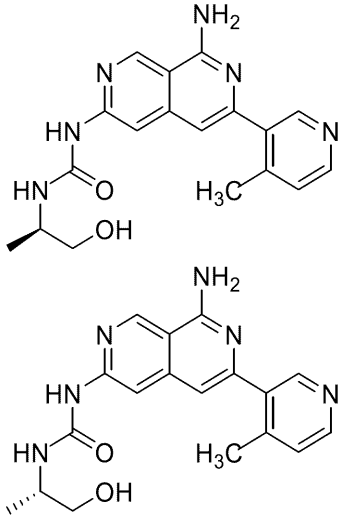
98	 	トランス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
99	 	トランス-N-(8-アミノ-6-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド

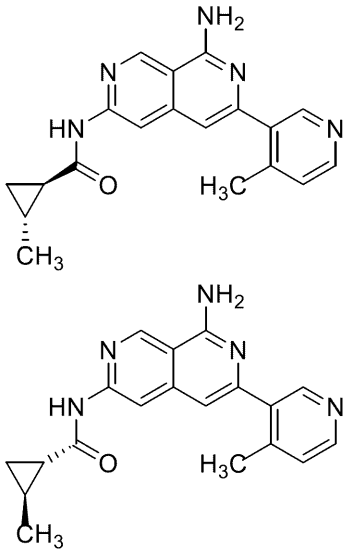
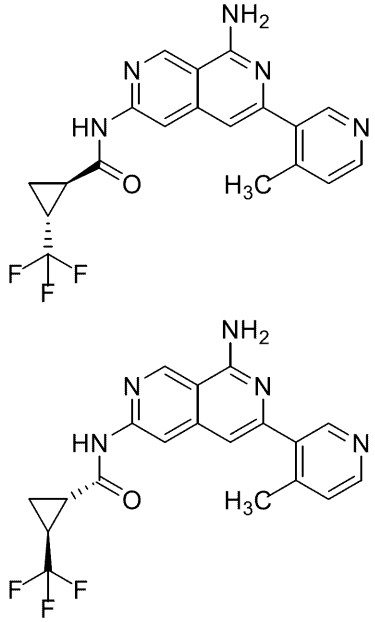
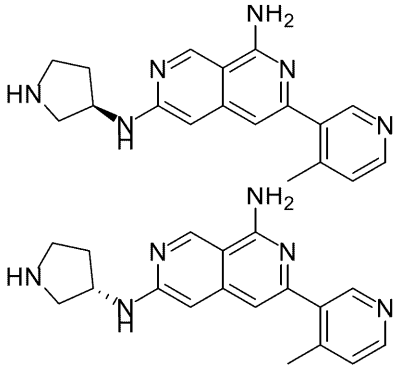
100		シス-N-(8-アミノ-6-(2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
101		シス-N-(8-アミノ-6-(2-シアノ-5-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
102		N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド

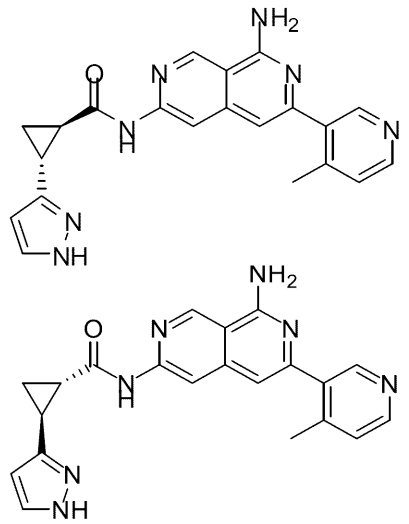
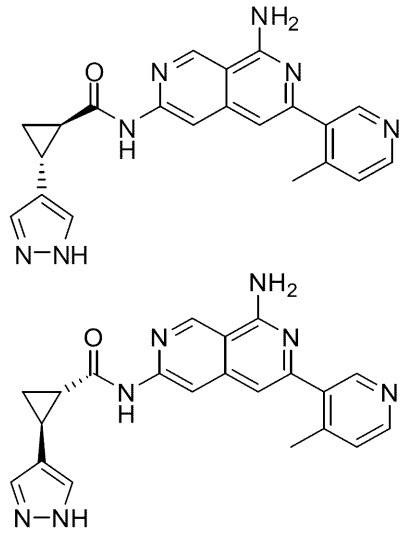
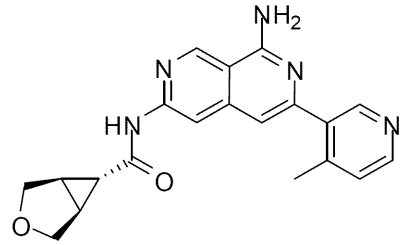
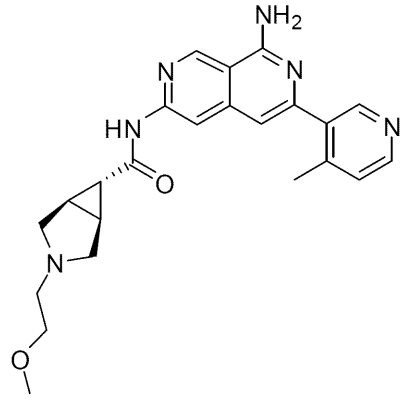
103		シス-N-(8-アミノ-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
104		トランス-N-(8-アミノ-6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
105		N6-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン

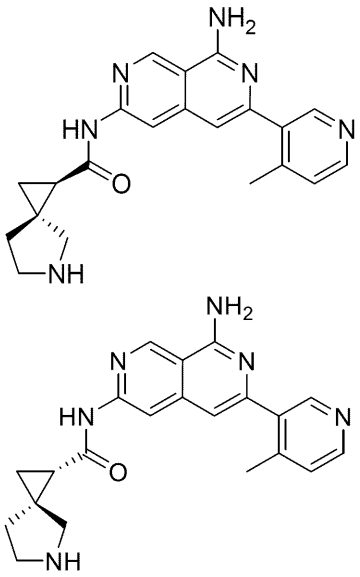
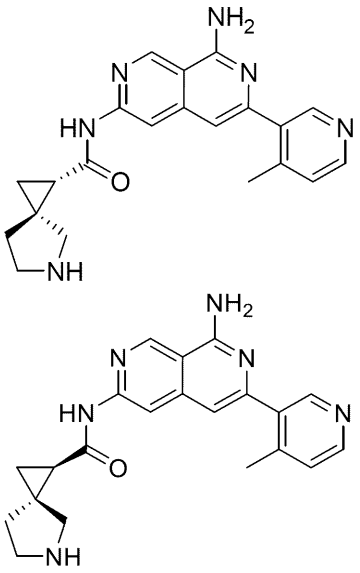
106		シス-N-(8-アミノ-6-(ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
107, 108		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
109		1-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)尿素

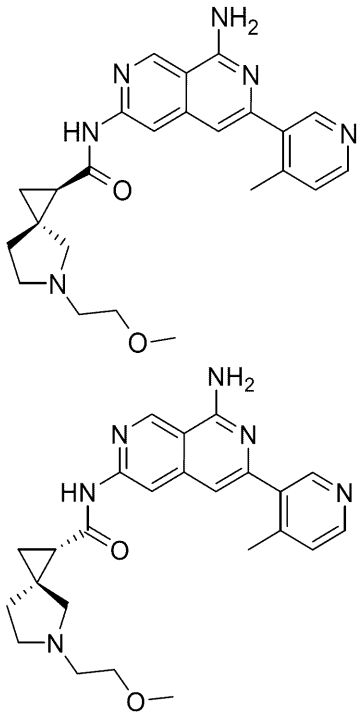
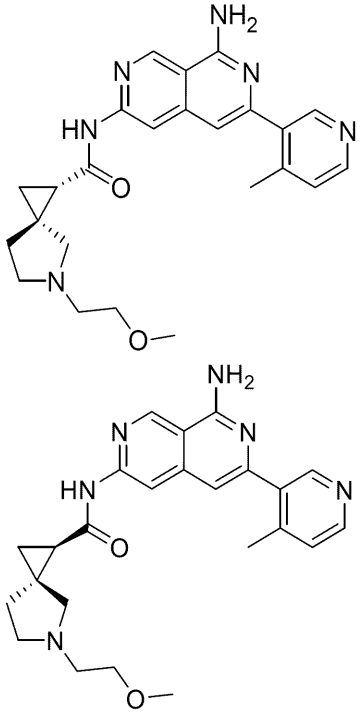
110		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
111		N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
112		トランス-N-(8-アミノ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
113		N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボキサミド

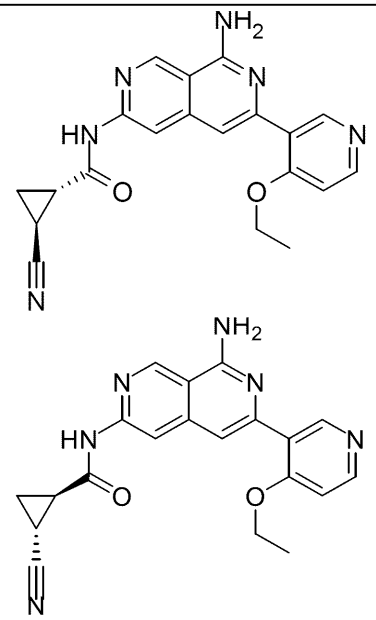
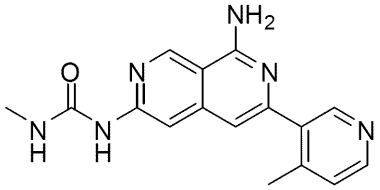
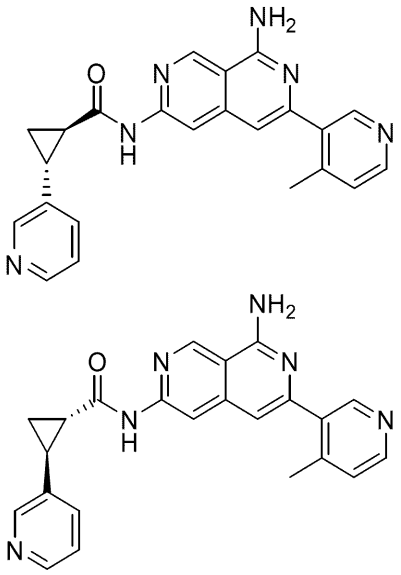
114		トランス-N-(8-アミノ-6-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
115		rac-(1R,5S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
116		1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-[rac-(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]尿素
117		1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)尿素

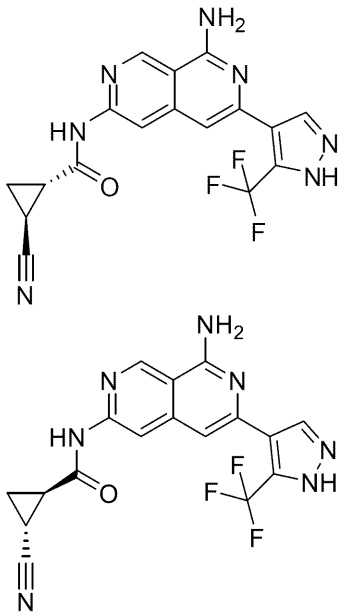
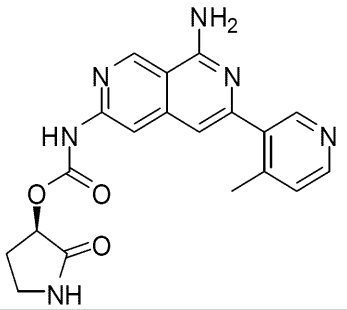
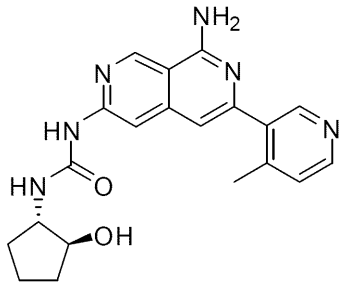
118		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド
119		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
120		3-(4-メチル-3-ピリジル)-N6-ピロリジン-3-イル-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン

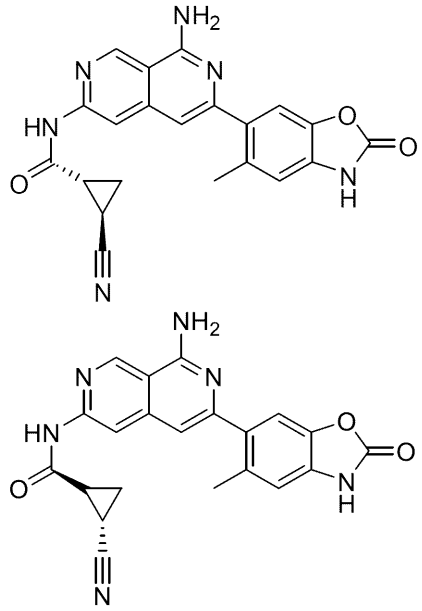
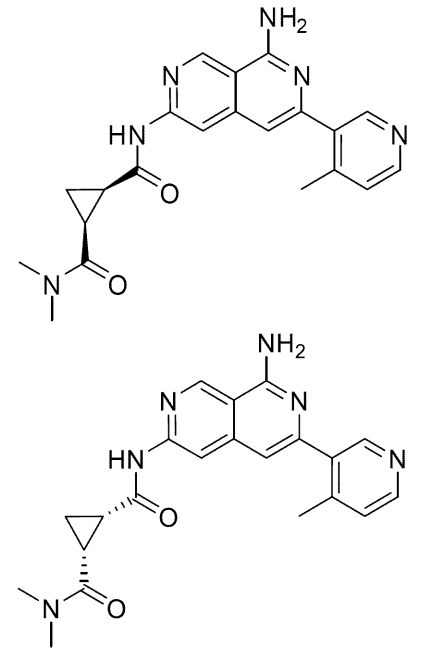
121		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド
122		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
123		(1R,5S,6R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
124		エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(2-メトキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド

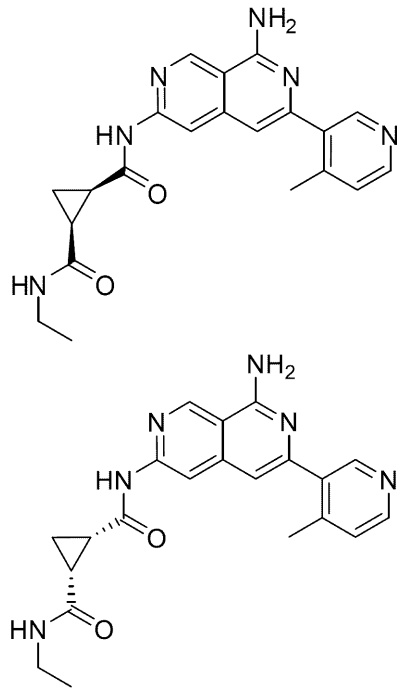
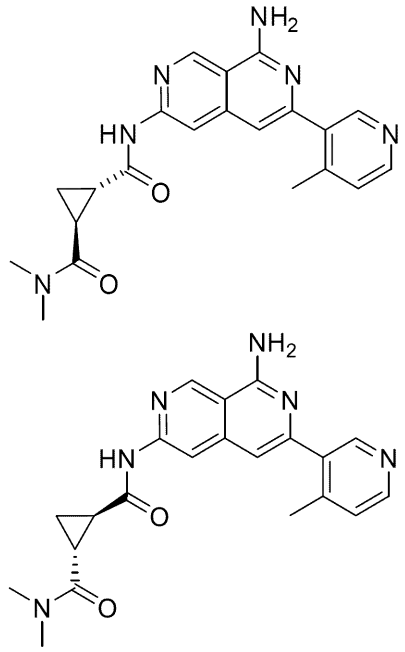
125		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド
126		シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド

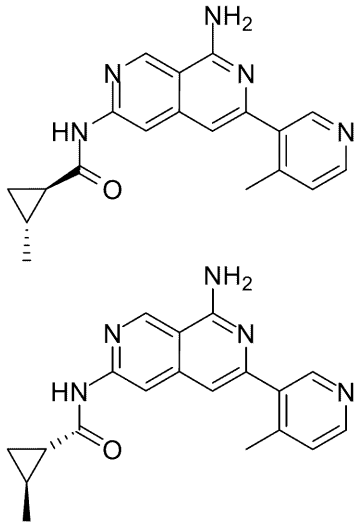
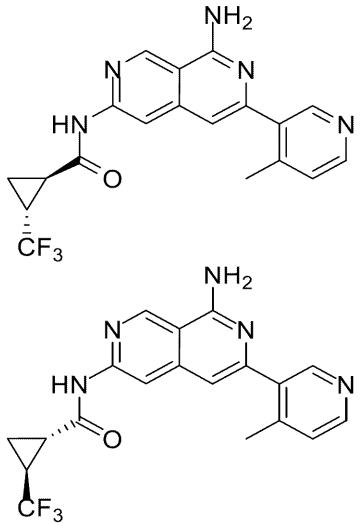
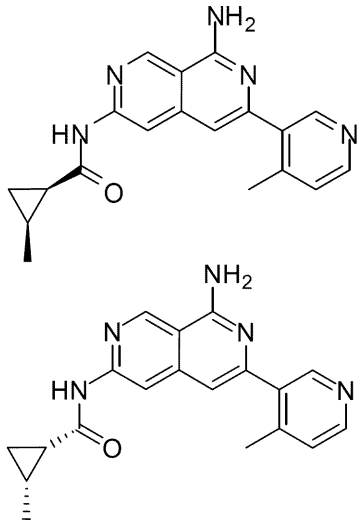
127		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(2-メトキシエチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド
128		シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(2-メトキシエチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド

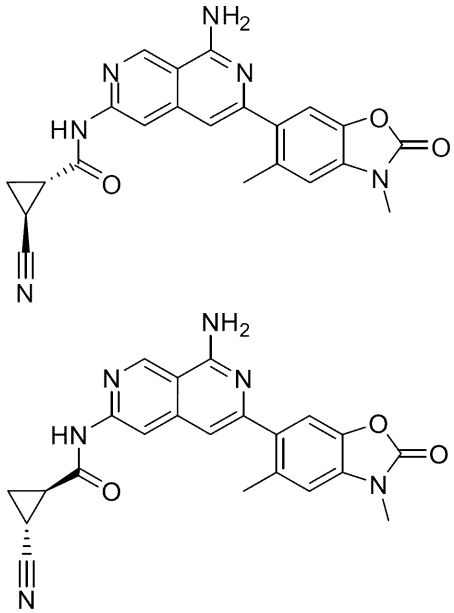
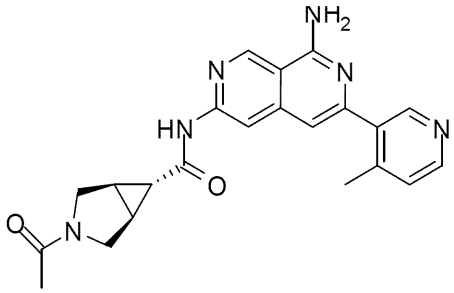
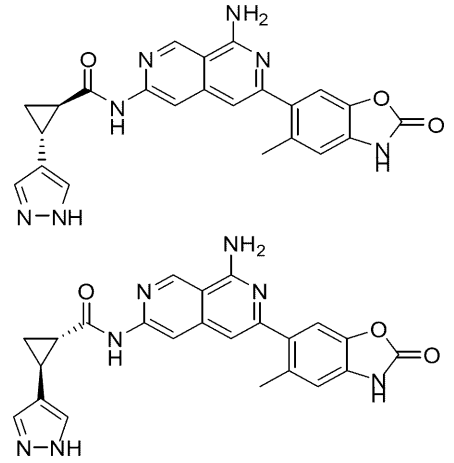
129		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-エトキシ-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-シクロプロパンカルボキサミド
130		1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-メチル-尿素
131		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(3-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド

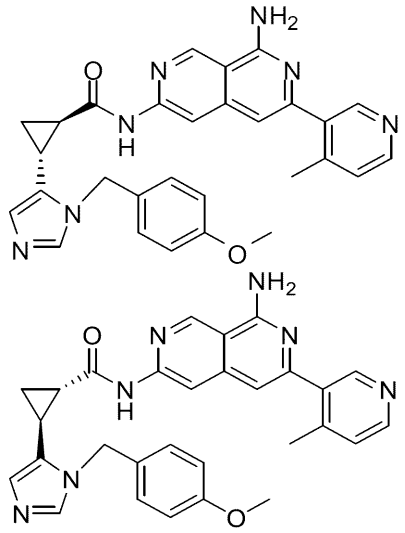
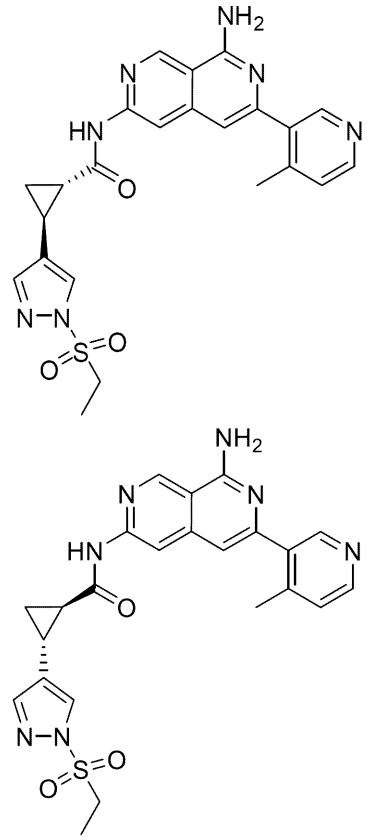
132		トランス-N-[8-アミノ-6-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-シクロプロパンカルボキサミド
133		[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]カルバメート
134		1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]尿素

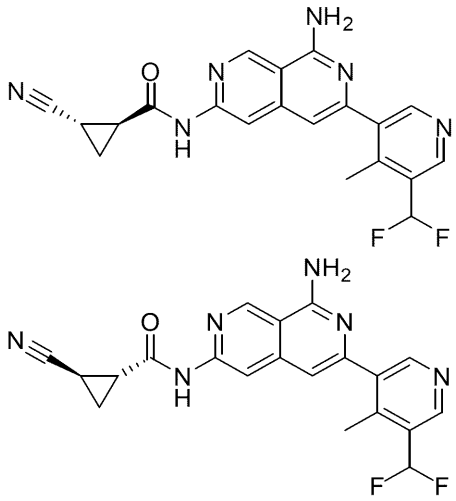
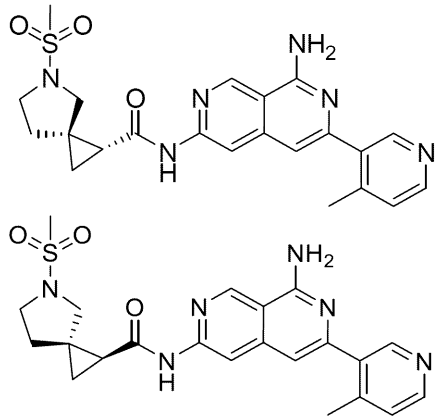
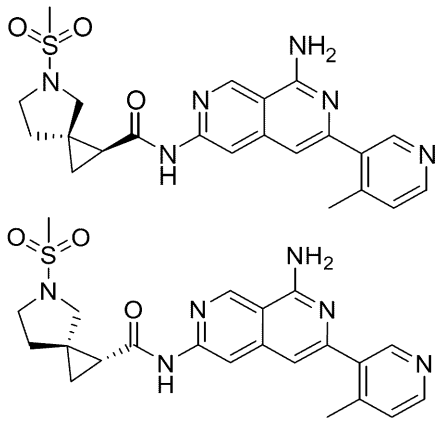
135		トランス-N-(8-アミノ-6-(5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
136		シス-N1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N2,N2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド

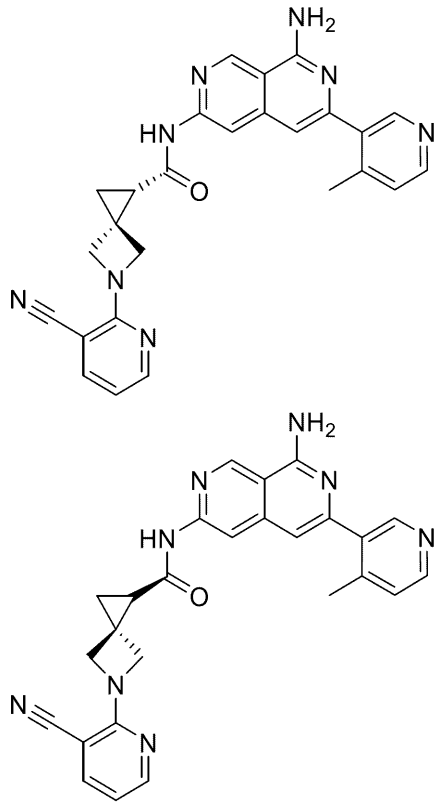
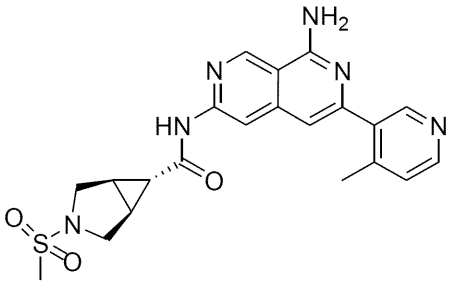
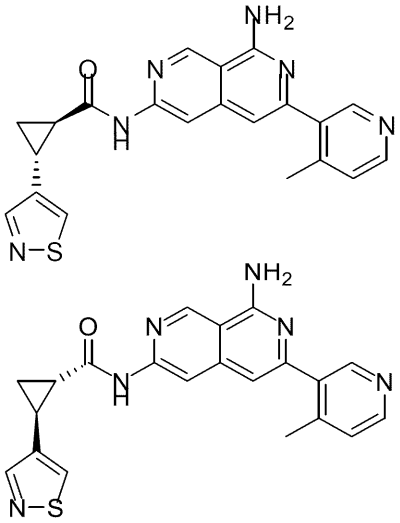
137		シス-N1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N2-エチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド
138		トランス-N1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N2,N2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド

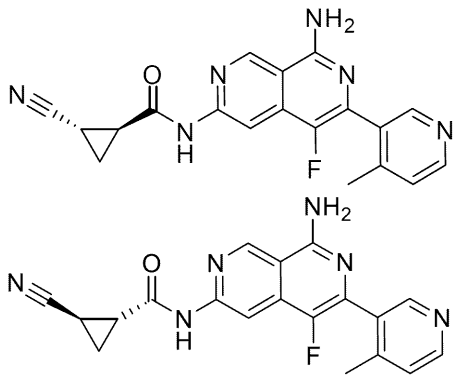
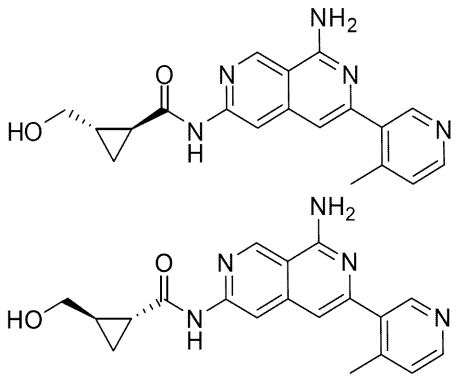
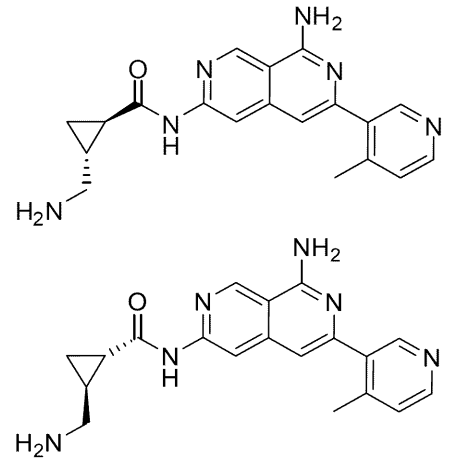
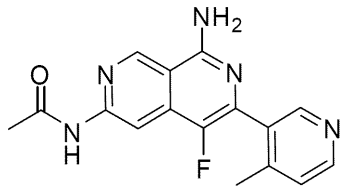
139		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド
140		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド
141		シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド

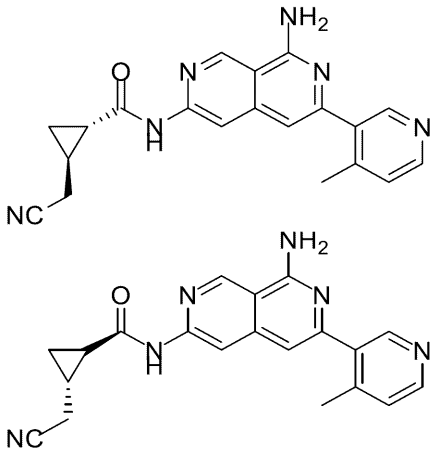
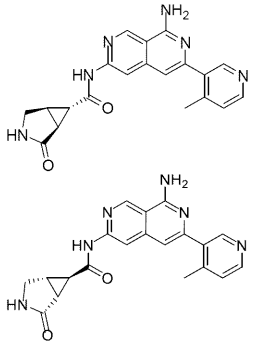
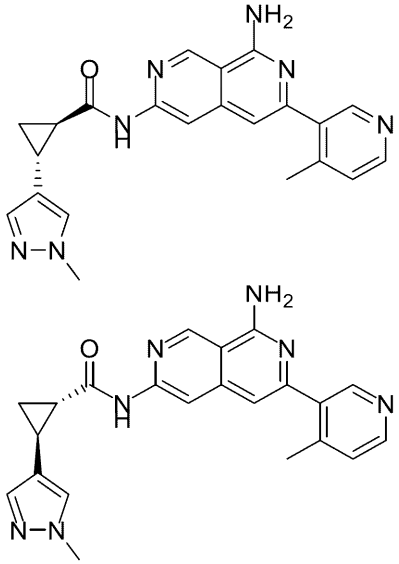
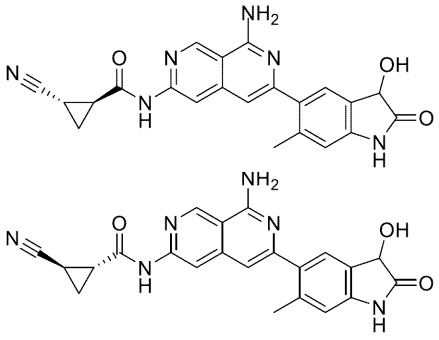
142		トランス-N-(8-アミノ-6-(3,5-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
143		エキソ-3-アセチル-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
144		トランス-N-[8-アミノ-6-(5-メチル-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

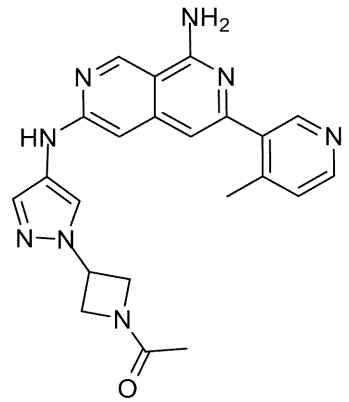
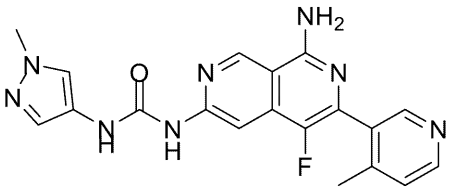
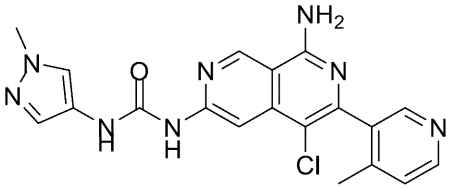
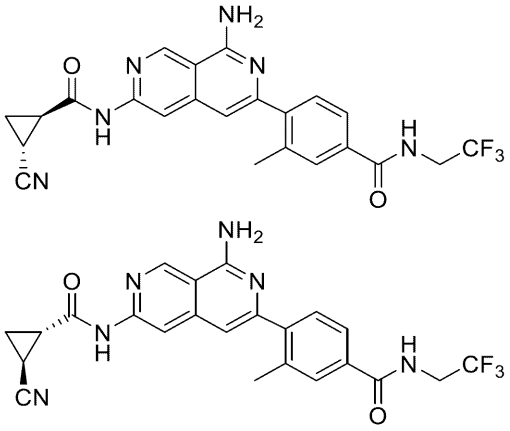
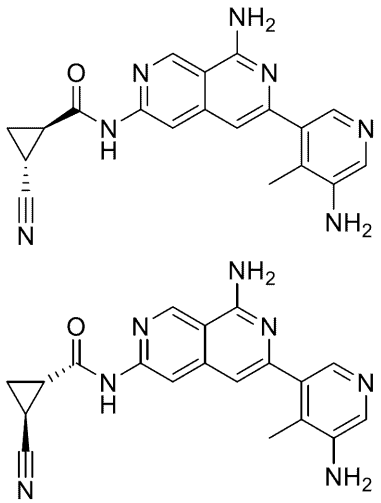
145		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[3-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド
146		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-エチルスルホニルピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

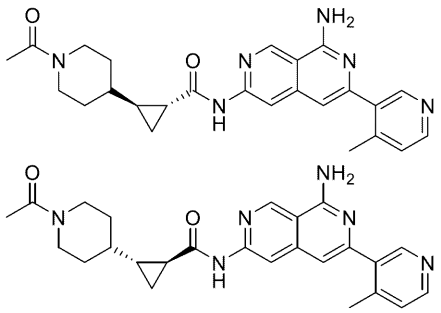
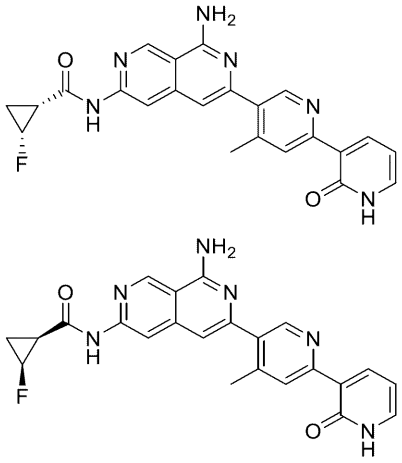
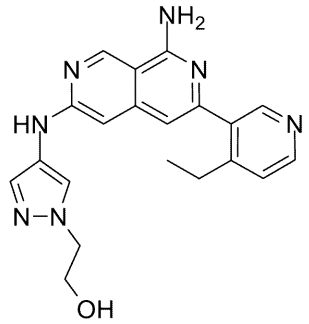
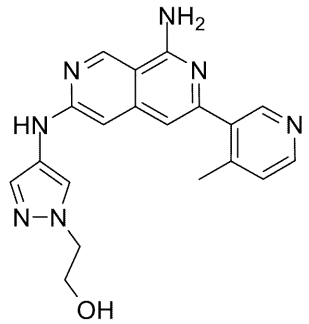
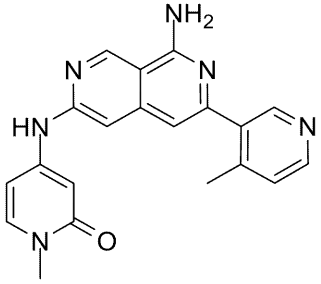
147		トランス-N-(8-アミノ-6-(5-(ジフルオロメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
148		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(メチルスルホニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド
149		シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(メチルスルホニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド

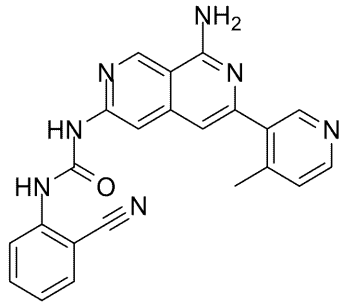
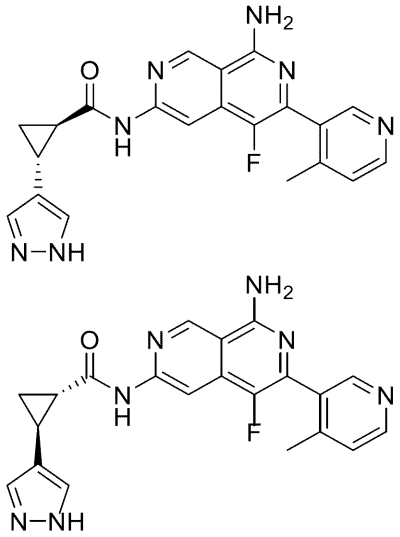
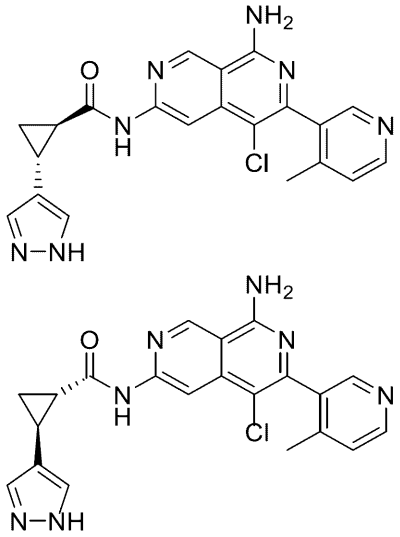
150		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-1-カルボキサミド
151		エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-メチルスルホニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
152		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-イソチアゾール-4-イル-シクロプロパンカルボキサミド

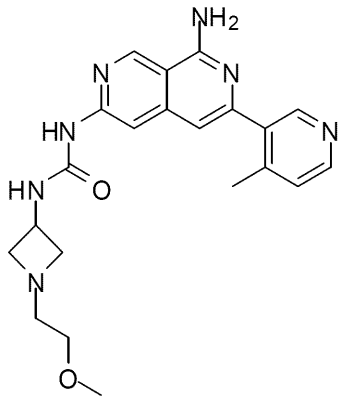
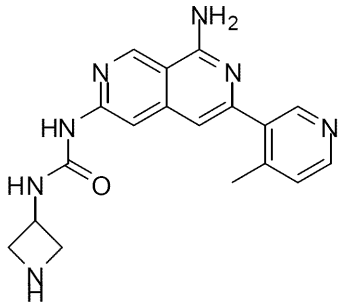
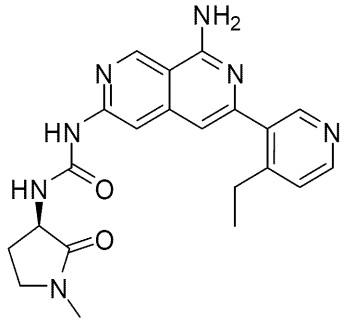
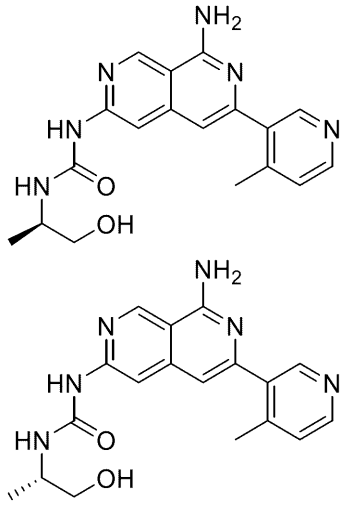
153		トランス-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
154		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド
155		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(アミノメチル)シクロプロパンカルボキサミド
156		N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アセトアミド

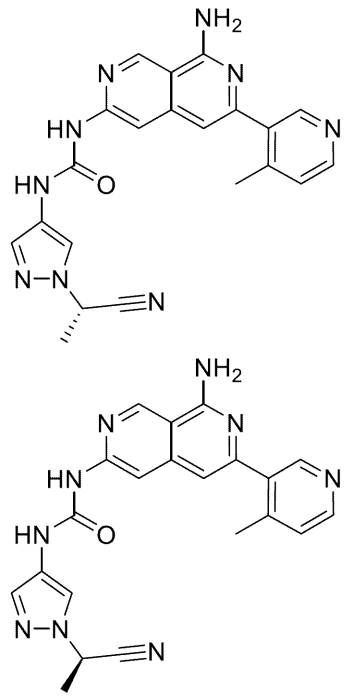
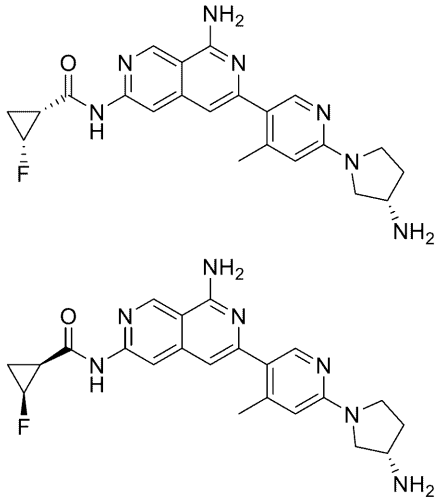
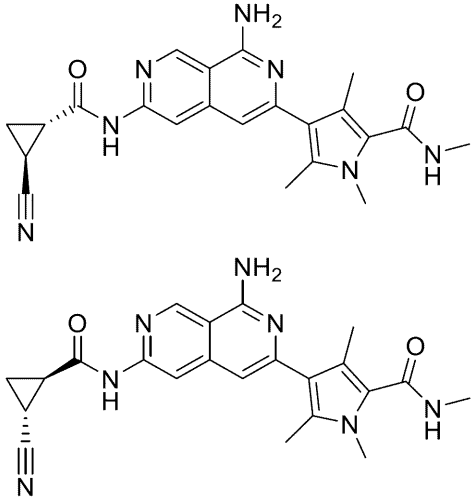
157		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド
158		エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
159		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチルピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
160		トランス-N-[8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソ-インドリン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-シクロプロパンカルボキサミド

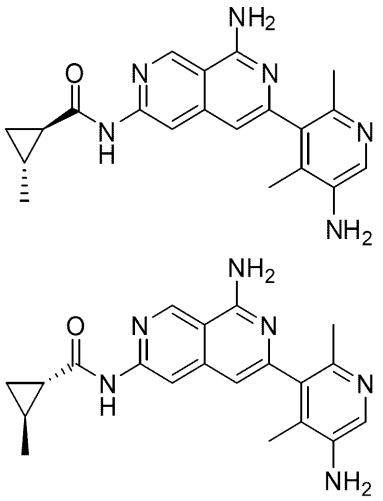
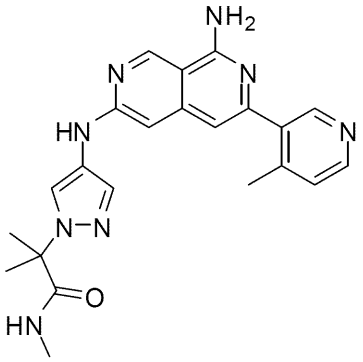
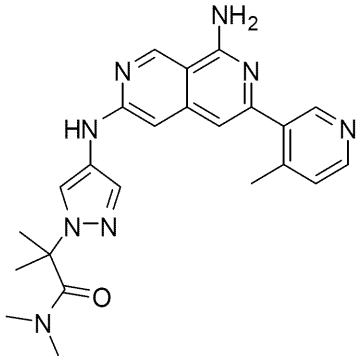
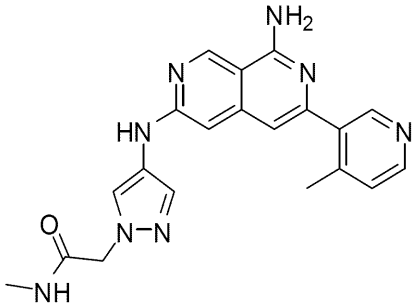
161		1-[3-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル]エタノン
162		1-[8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素
163		1-[8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素
164		トランス-4-(1-アミノ-6-((トランス)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド)
165		トランス-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド

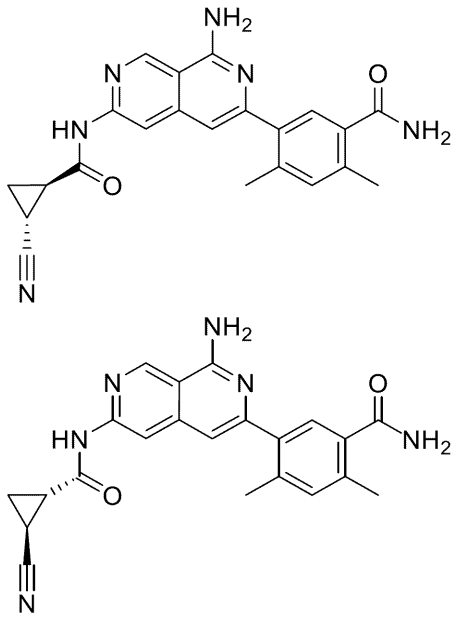
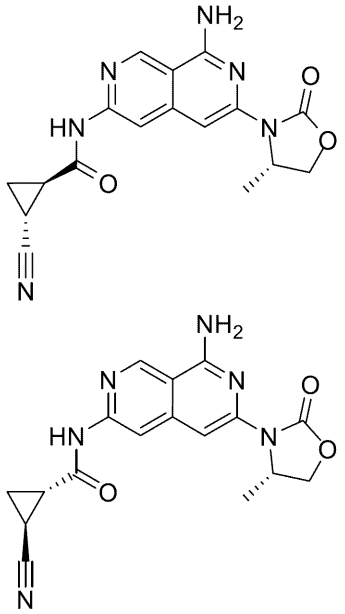
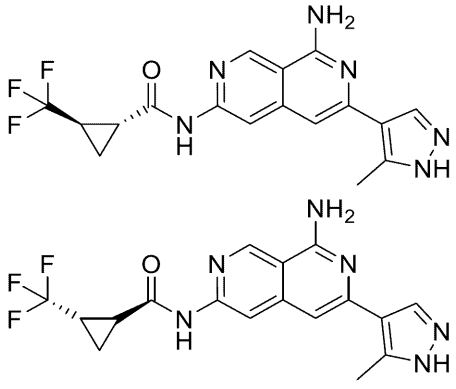
166		トランス-2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド
167		シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
168		2-[4-[[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]エタノール
169		2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]エタノール
170		4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1-メチル-ピリジン-2-オン

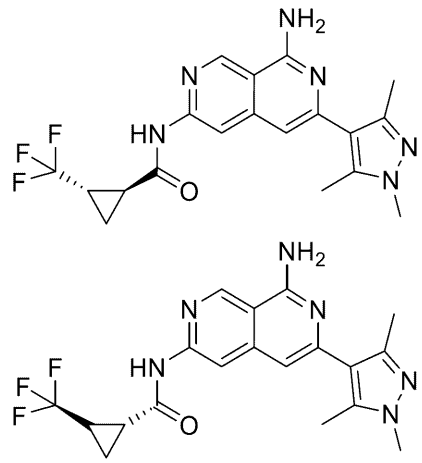
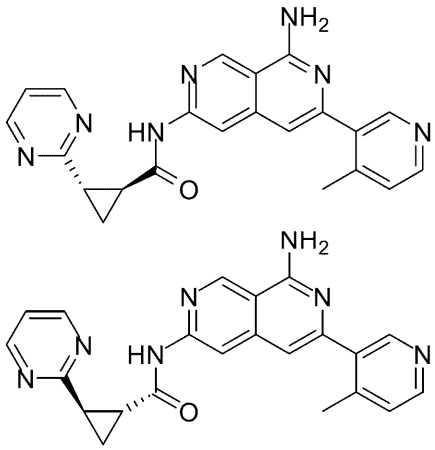
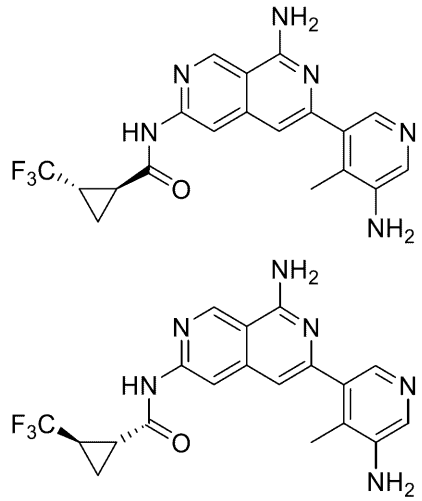
171		1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(2-シアノフェニル)尿素
172		トランス-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
173		トランス-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

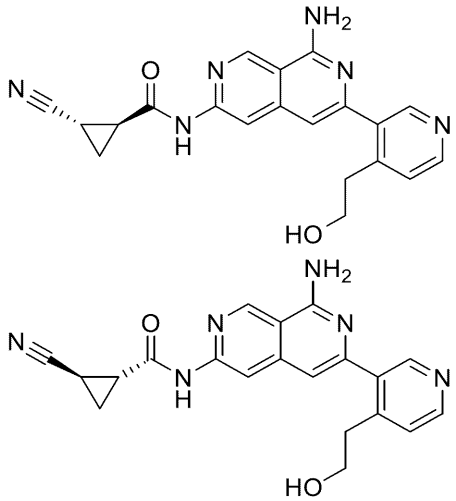
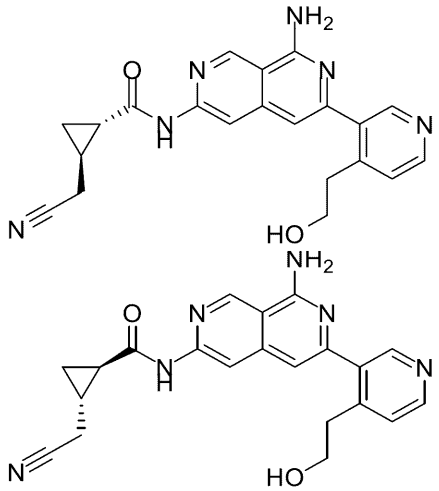
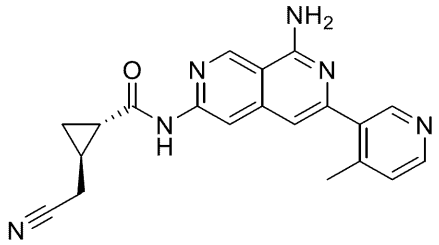
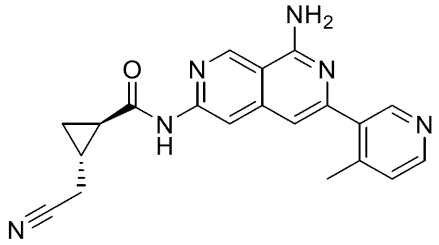
174		1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)尿素
175		1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(アゼチジン-3-イル)尿素
176		(R)-1-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)尿素
177		1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)尿素

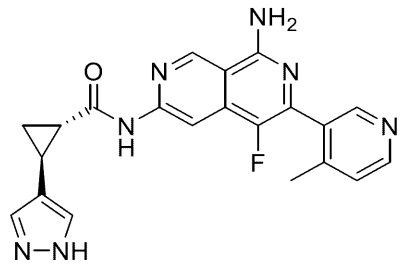
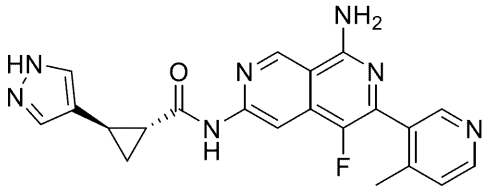
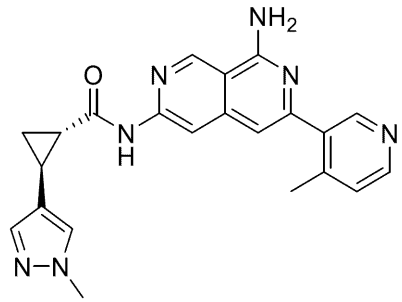
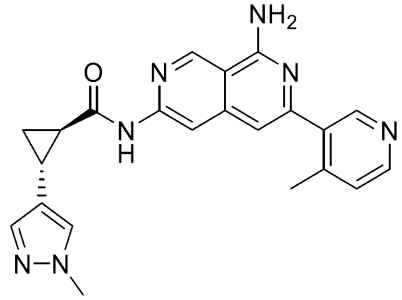
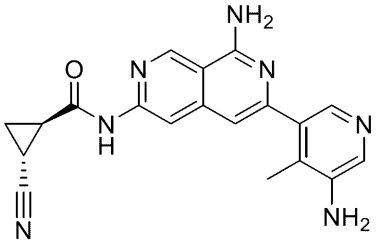
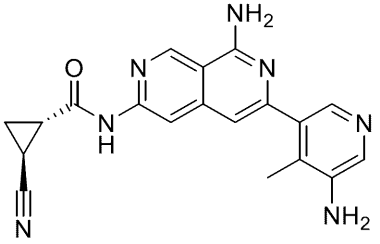
178		1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-[1-(1-シアノエチル)ピラゾール-4-イル]尿素
179		シス-N-[8-アミノ-6-[6-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-4-メチル-3-ピリジル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド
180		トランス-4-[1-アミノ-6-[[トランス-2-シアノシクロプロパンカルボニル]アミノ]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-N,1,3,5-テトラメチル-ピロール-2-カルボキサミド

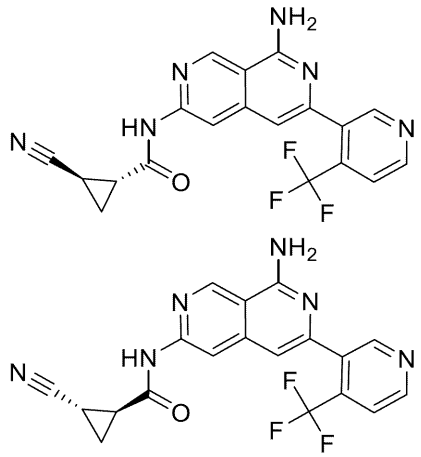
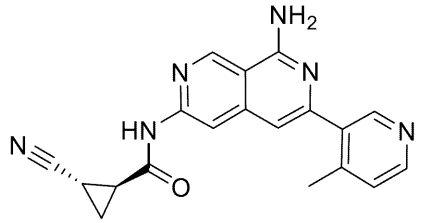
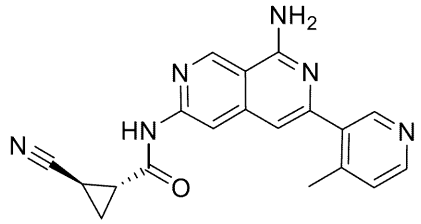
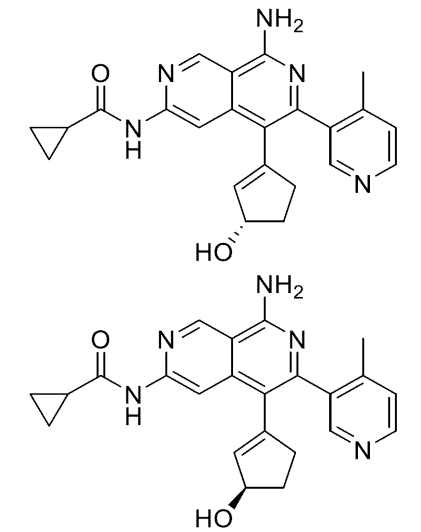
181		トランス-N-[8-アミノ-6-(5-アミノ-2,4-ジメチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-メチル-シクロプロパンカルボキサミド
182		2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]-N,2-ジメチル-プロパンアミド
183		2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]-N,N,2-トリメチル-プロパンアミド
184		2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド

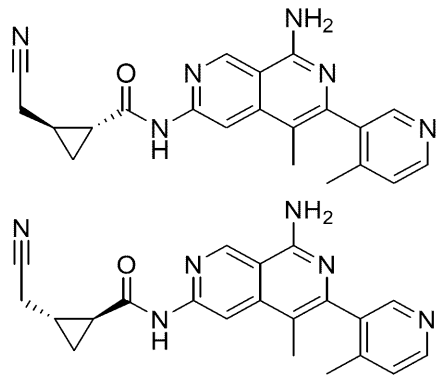
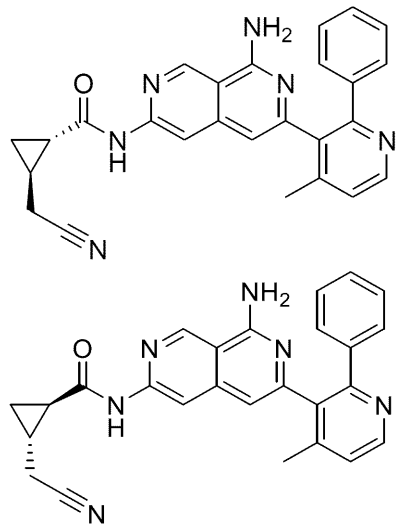
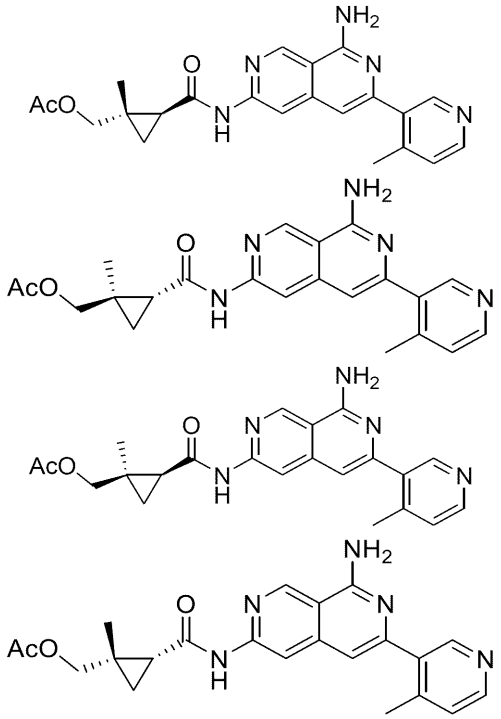
185		トランス-5-(1-アミノ-6-(トランス-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジメチルベンズアミド
186		トランス-N-(8-アミノ-6-((S)-4-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
187		トランス-N-(8-アミノ-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド

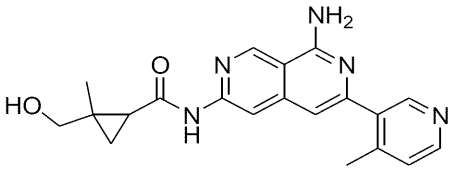
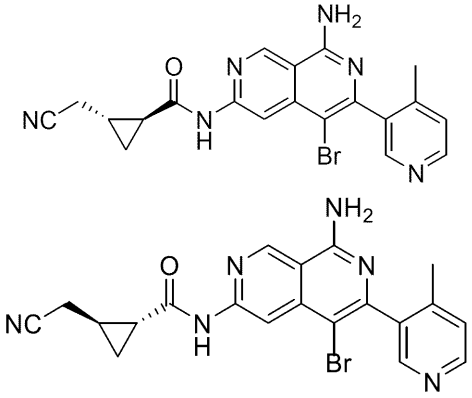
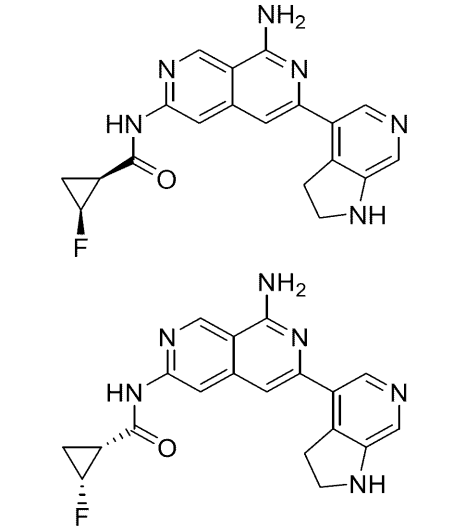
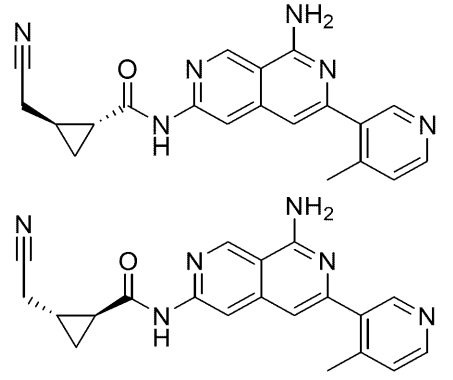
188		トランス-N-(8-アミノ-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド
189		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド
190		トランス-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド

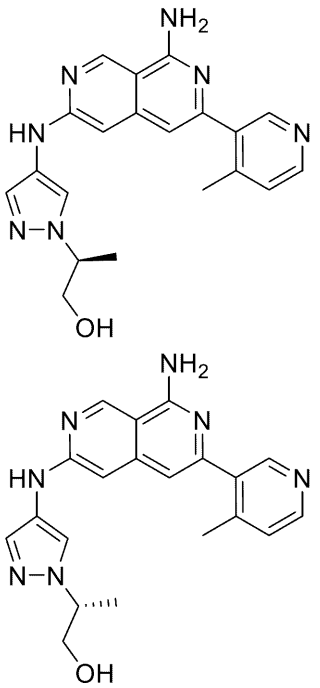
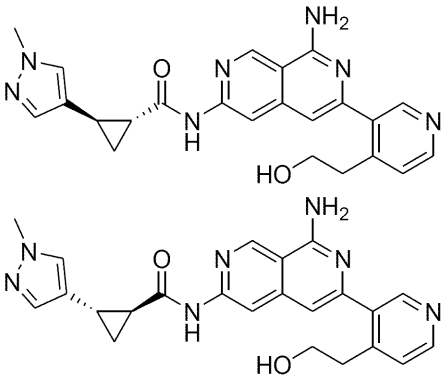
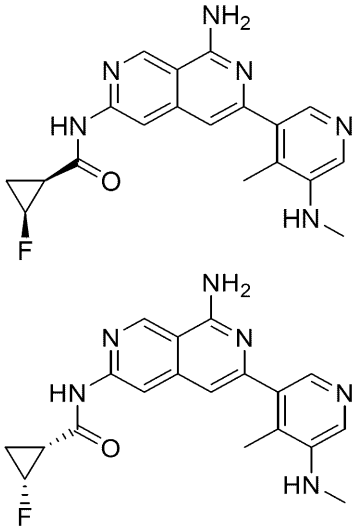
191		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
192		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド
193		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
194		(1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

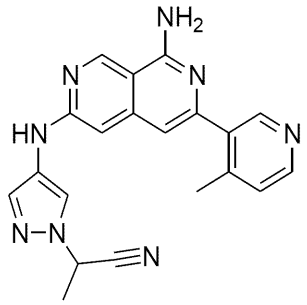
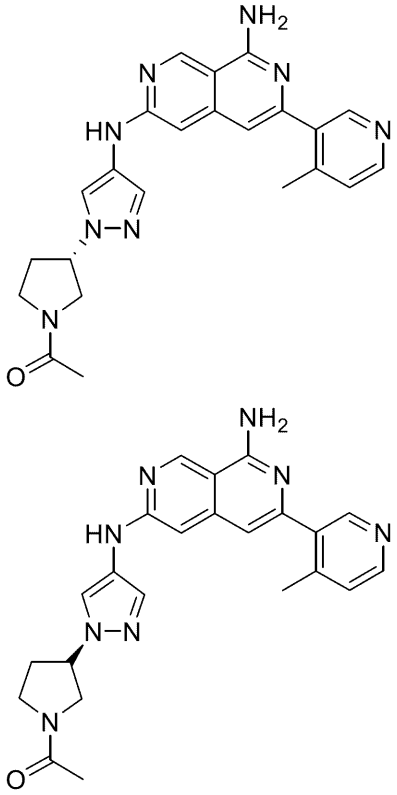
195		(1S,2S)-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
196		(1R,2R)-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
197		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
198		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
199		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
200		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド

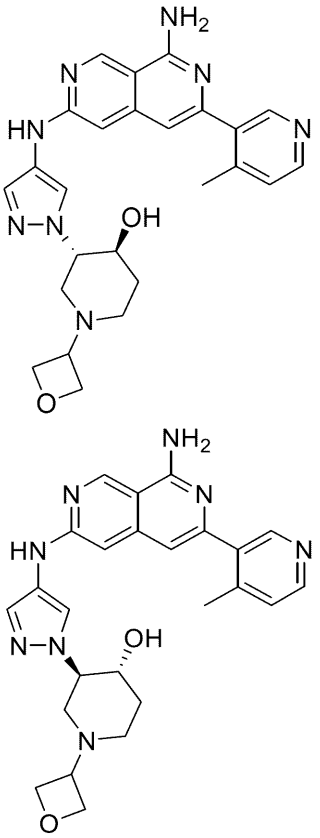
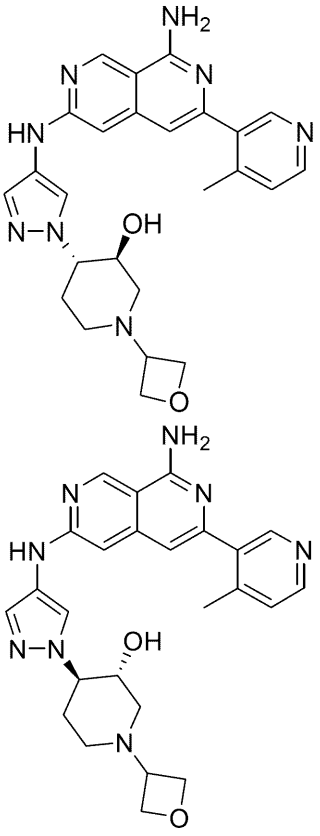
201		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
202		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
203		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド
204		N-(8-アミノ-5-(3-ヒドロキシシクロペンタ-1-エニル)-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド

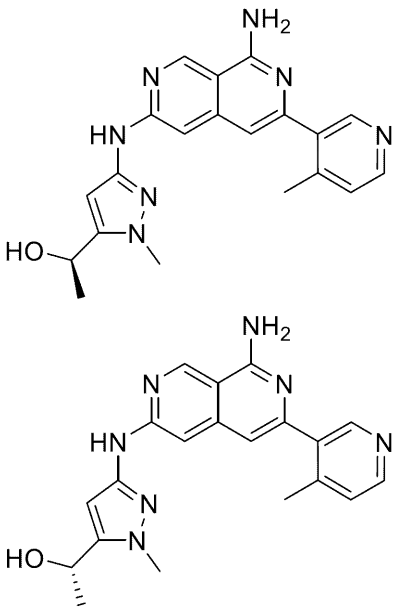
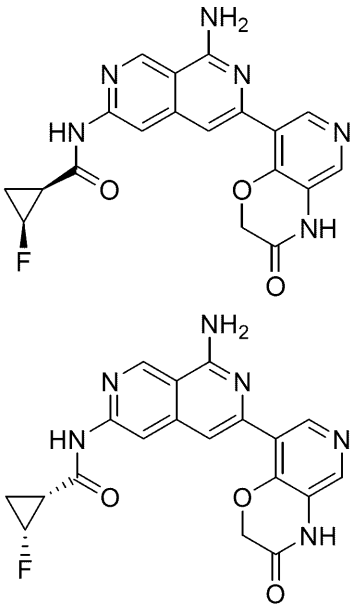
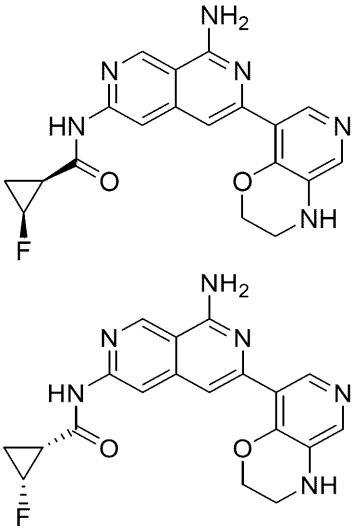
205		トランス-N-(8-アミノ-5-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド
206		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド
207, 208		2-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルカルバモイル)-1-メチルシクロプロピル)酢酸メチル

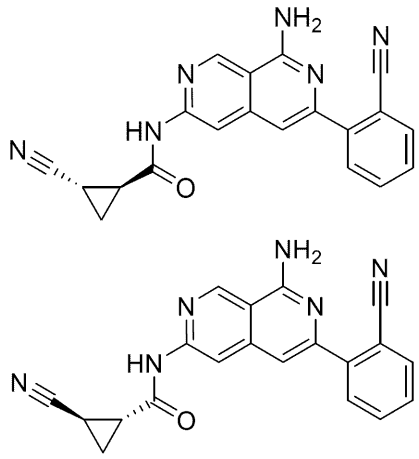
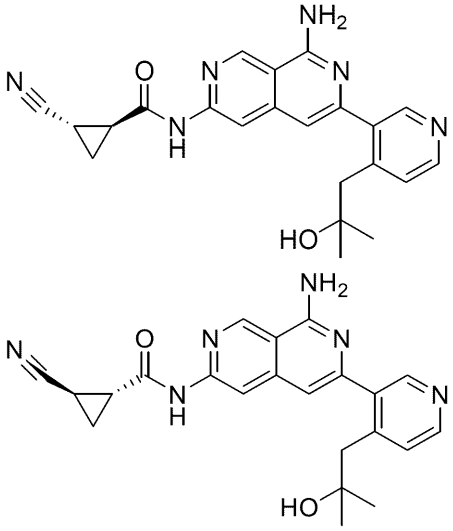
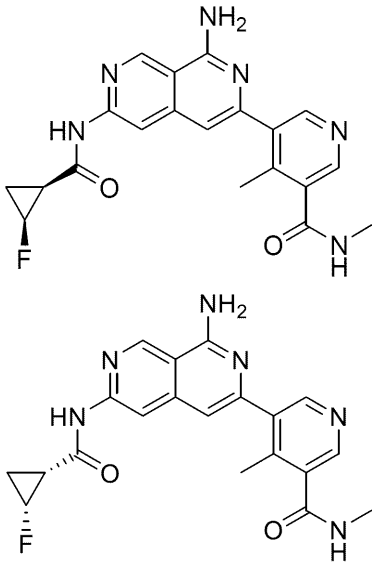
209		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド
210		トランス-N-(8-アミノ-5-ブロモ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド
211		シス-N-(8-アミノ-6-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
212		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド

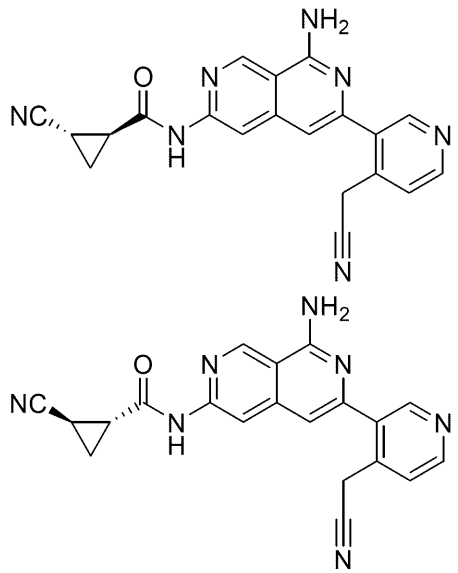
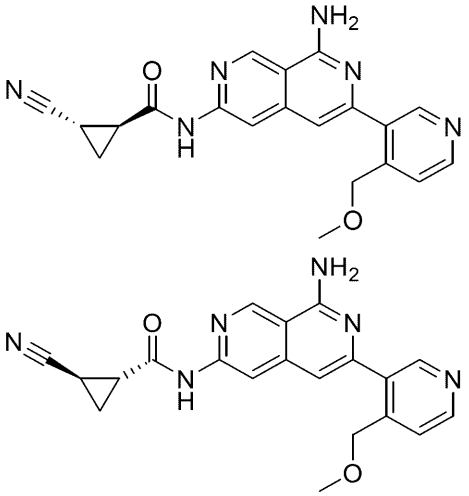
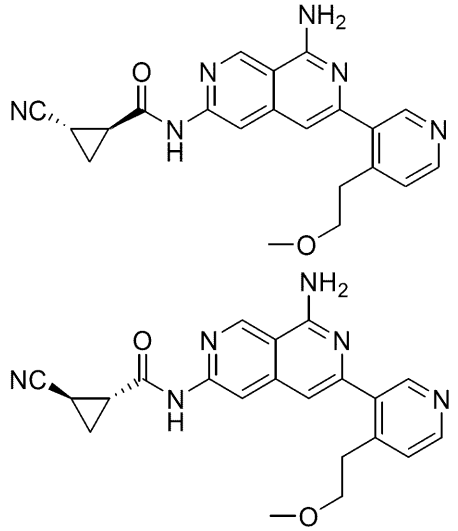
213		2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール
214, 215		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
216		シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

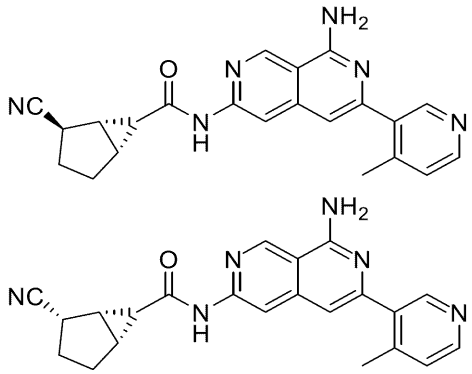
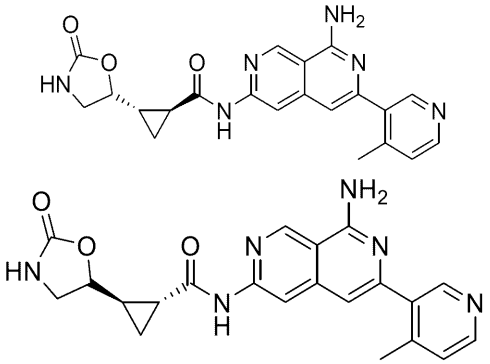
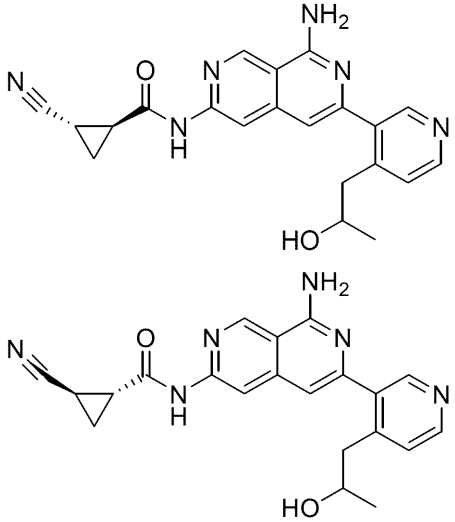
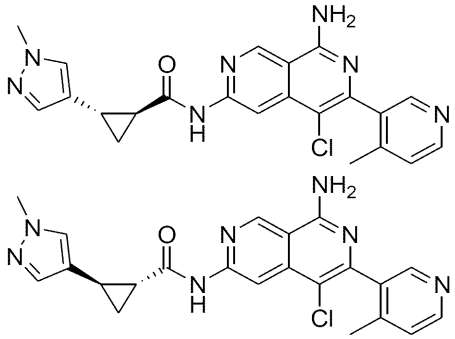
217		2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル
218		1-(3-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン

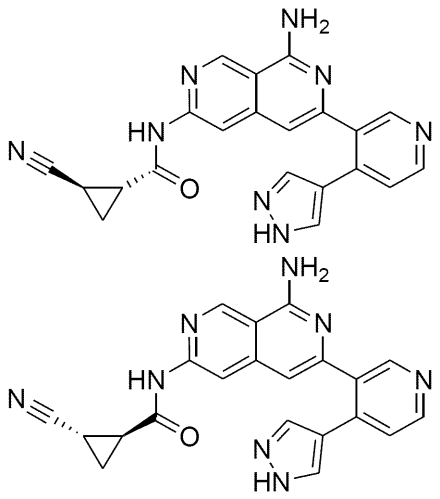
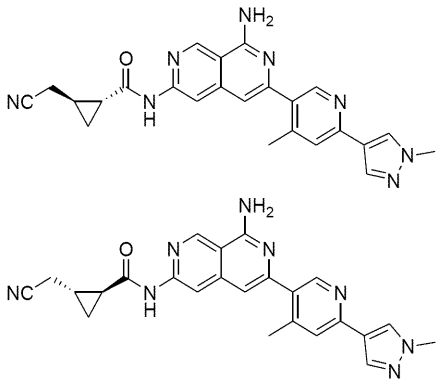
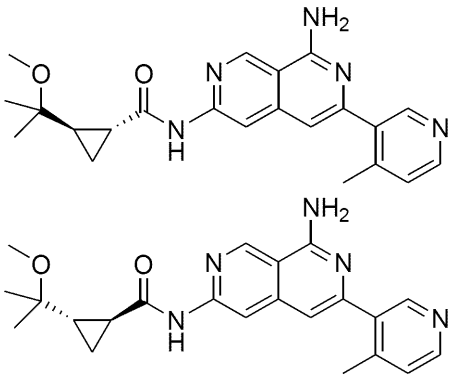
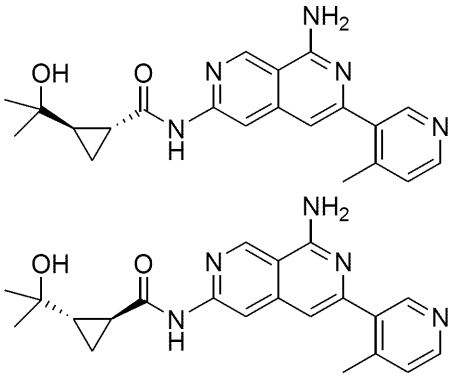
219		(トランス)-3-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-オール
220		(トランス)-4-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-オール

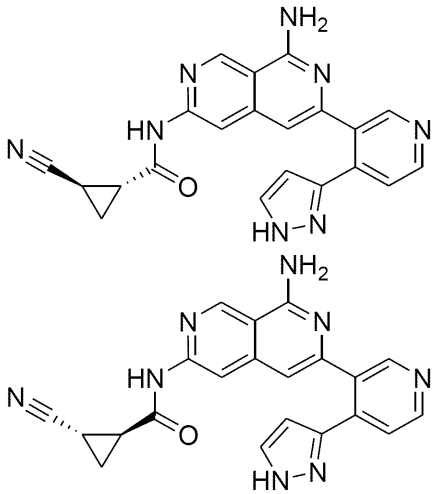
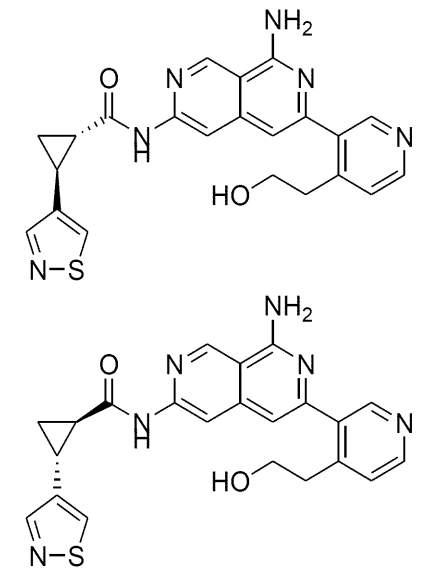
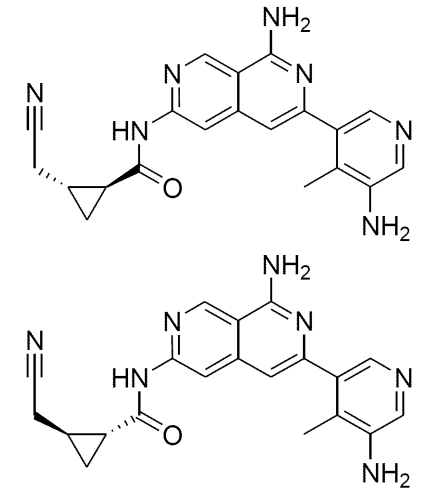
221		1-(3-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エタノール
222		シス-N-(8-アミノ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド
223		シス-N-(8-アミノ-6-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド

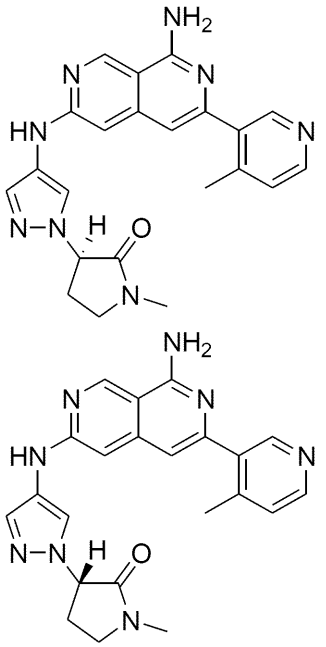
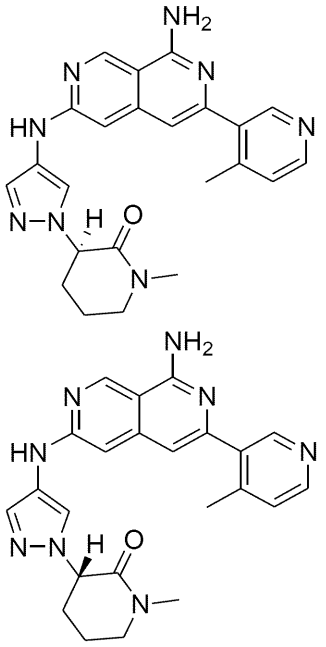
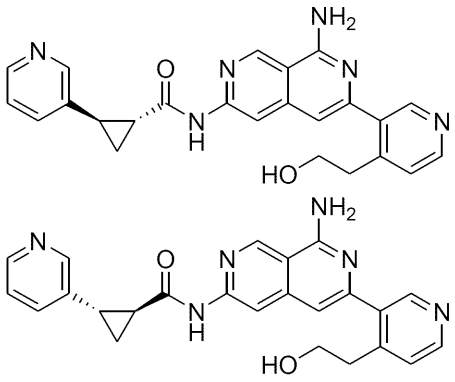
224		トランス-N-(8-アミノ-6-(2-シアノフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
225		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
226		シス-5-(1-アミノ-6-(-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,4-ジメチルニコチンアミド

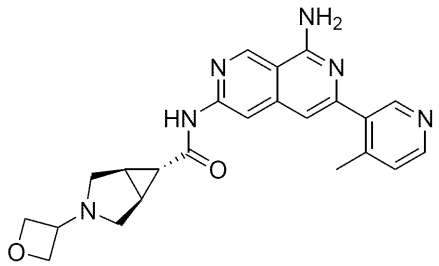
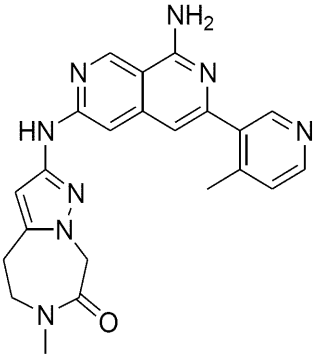
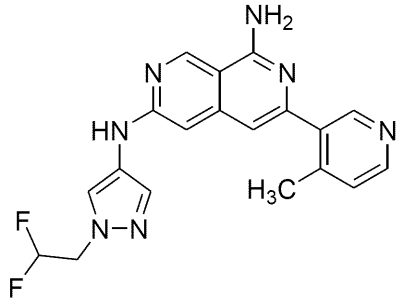
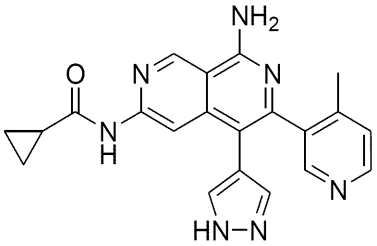
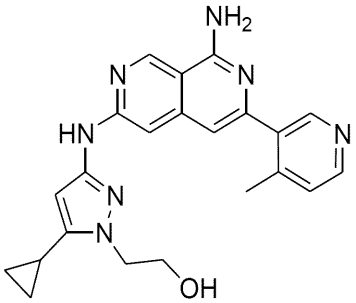
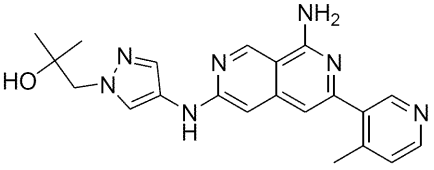
227		トランス−N−(8−アミノ−6−(4−(シアノメチル)ピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−シアノシクロプロパンカルボキサミド
228		トランス−N−(8−アミノ−6−(4−(メトキシメチル)ピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−シアノシクロプロパンカルボキサミド
229		トランス−N−(8−アミノ−6−(4−(2−メトキシエチル)ピリジン−3−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−シアノシクロプロパンカルボキサミド

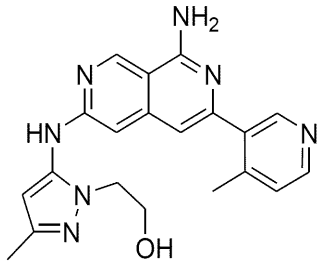
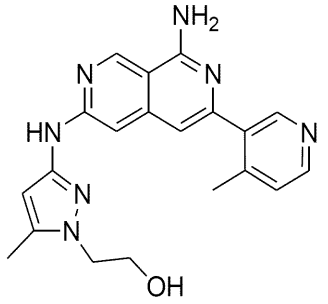
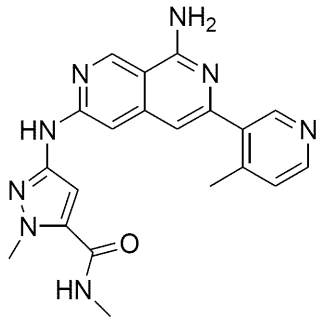
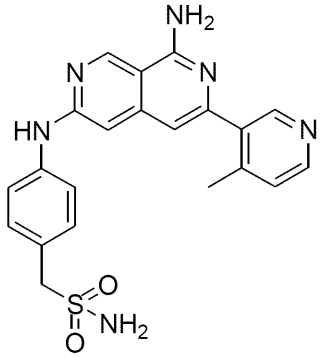
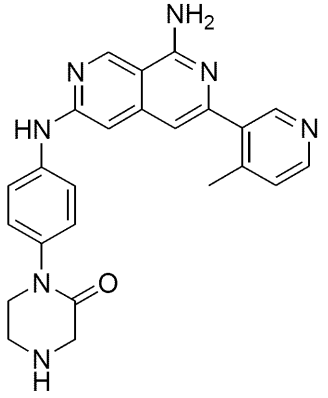
230		（エキソ）-N-（8-アミノ-6-（4-メチルピリジン-3-イル）-2,7-ナフチリジン-3-イル）-2-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
231		トランス-N-（8-アミノ-6-（4-メチルピリジン-3-イル）-2,7-ナフチリジン-3-イル）-2-（2-オキソオキサゾリジン-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド
232		トランス-N-（8-アミノ-6-（4-（2-ヒドロキシプロピル）ピリジン-3-イル）-2,7-ナフチリジン-3-イル）-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
233, 234		トランス-N-（8-アミノ-5-クロロ-6-（4-メチルピリジン-3-イル）-2,7-ナフチリジン-3-イル）-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）シクロプロパンカルボキサミド

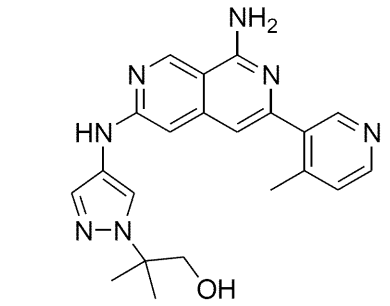
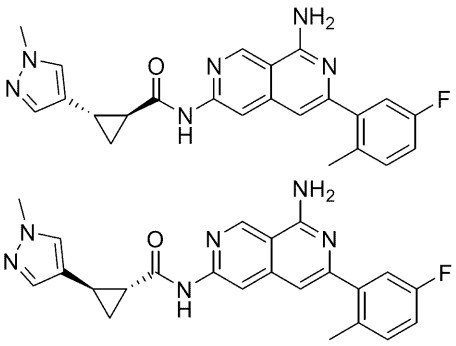
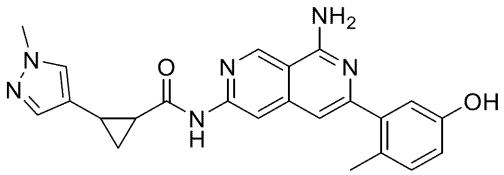
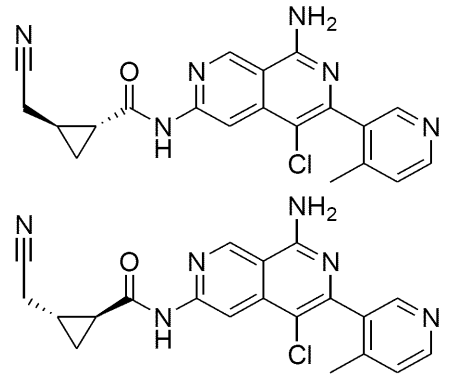
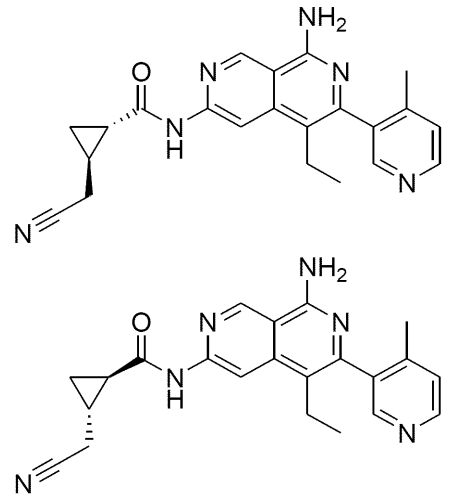
235, 236		トランス-N-(6-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
237, 238		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド
239, 240		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
241, 242		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

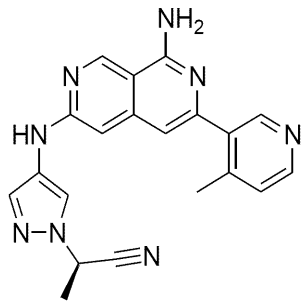
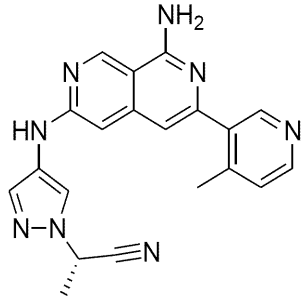
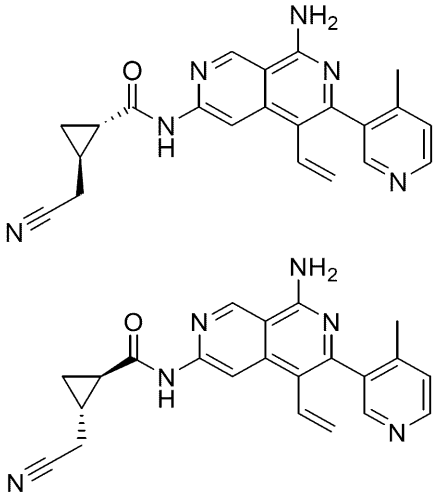
243, 244		トランス-N-(6-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド
245, 246		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(イソチアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
247, 248		トランス-N-[8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

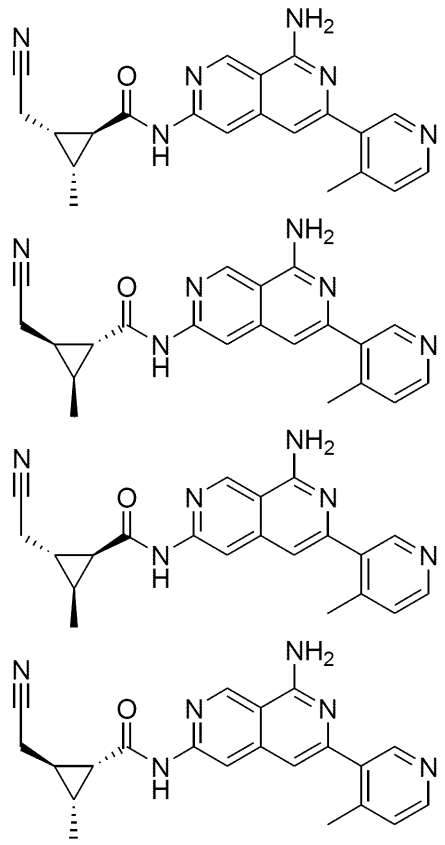
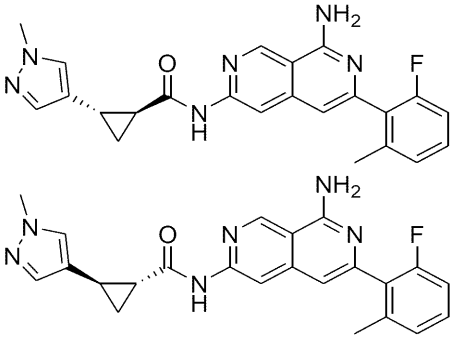
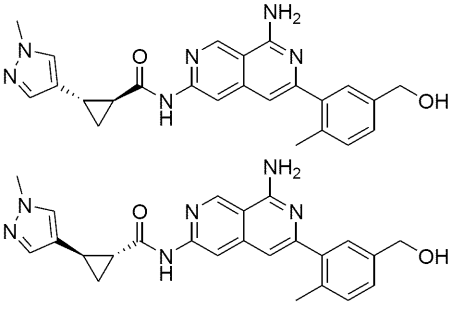
249, 250		3-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルピロリジン-2-オン
251, 252		3-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルピペリジン-2-オン
253, 254		トランス-N-[8-アミノ-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

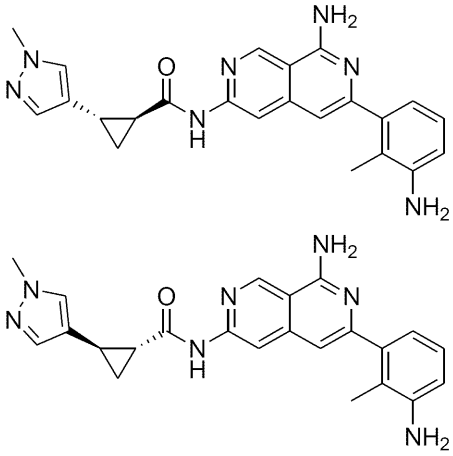
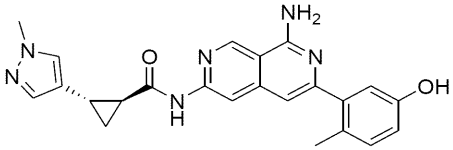
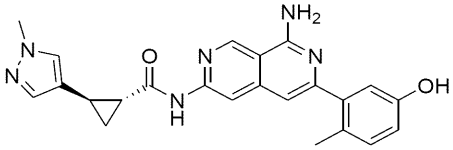
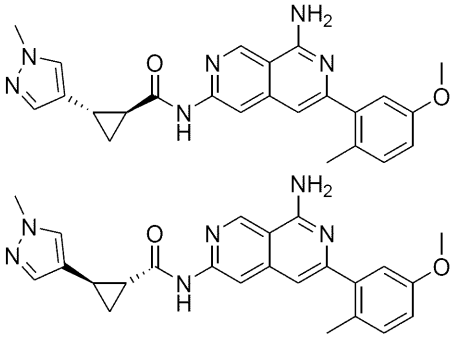
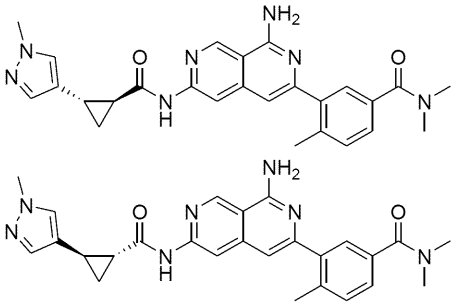
255		エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
256		2-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-6-メチル-4H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7-オン
257		6-N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
258		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド
259		2-(3-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール
260		1-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

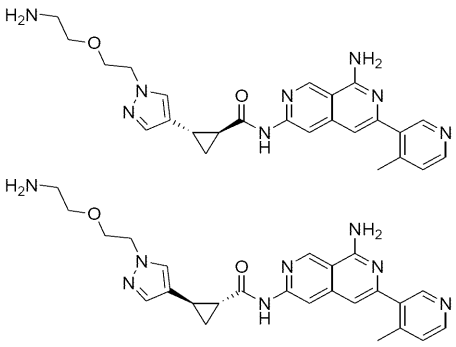
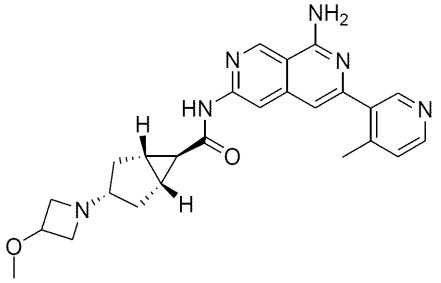
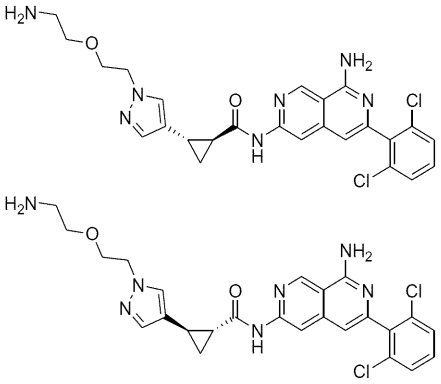
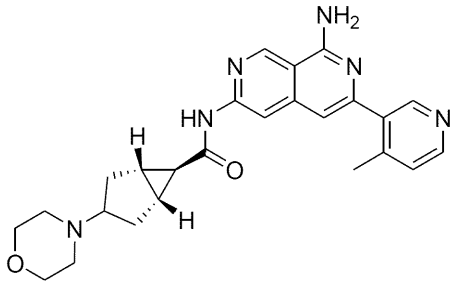
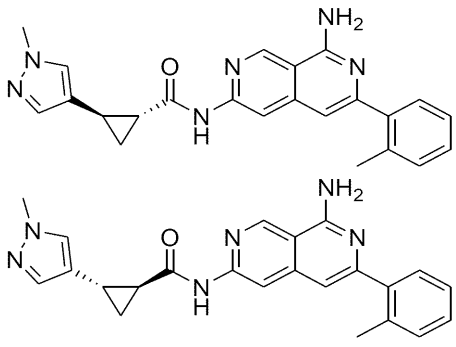
261		2-(5-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール
262		2-(3-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール
263		3-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
264		(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]フェニル)メタンスルホンアミド
265		1-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]フェニル)ピペラジン-2-オン

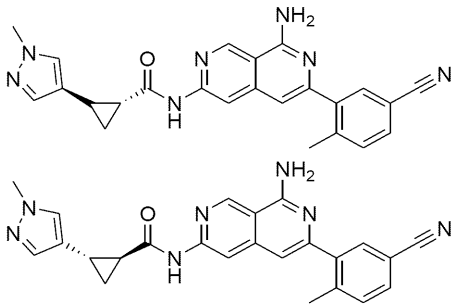
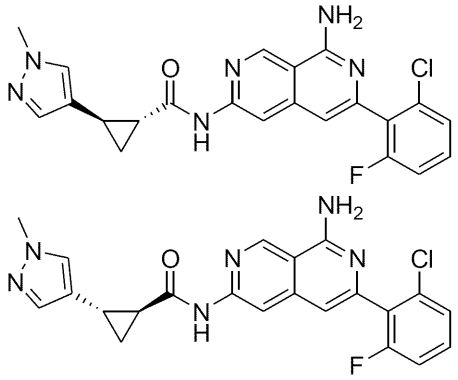
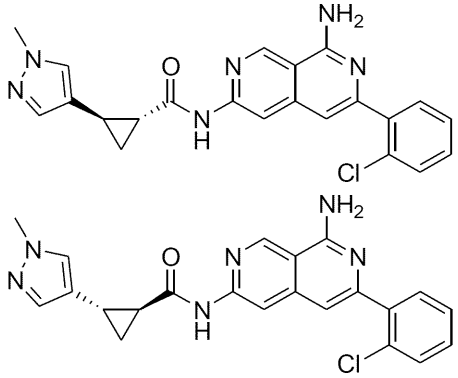
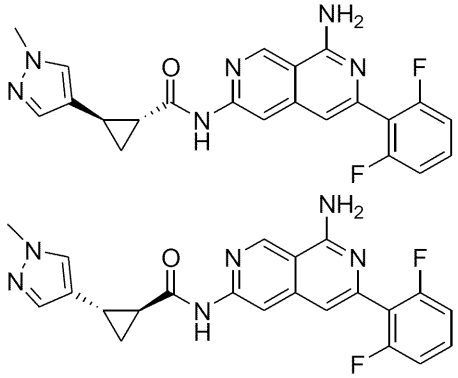
266		2-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール
267		トランス-N-(8-アミノ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
268		トランス-N-[8-アミノ-6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
269, 270		トランス-N-[8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
271, 272		トランス-N-[8-アミノ-5-エチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

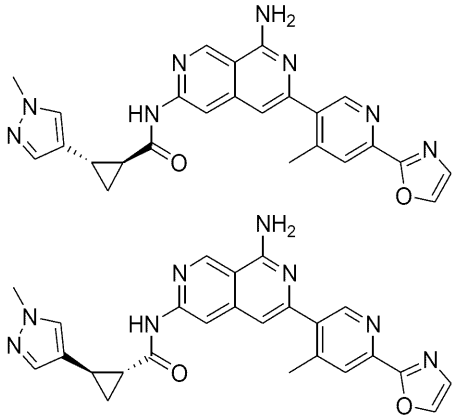
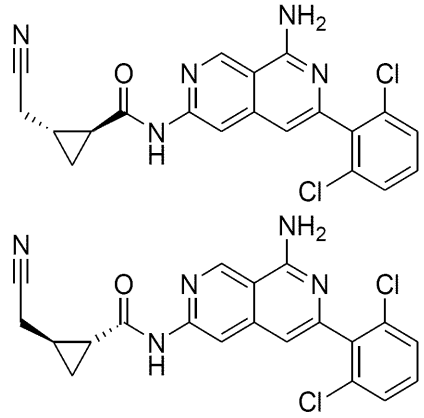
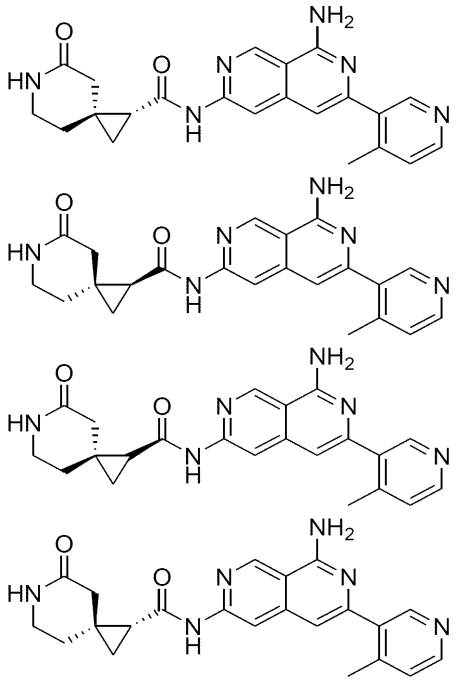
273		(R)-2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル
274		(S)-2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル
275		トランス-N-[8-アミノ-5-エテニル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

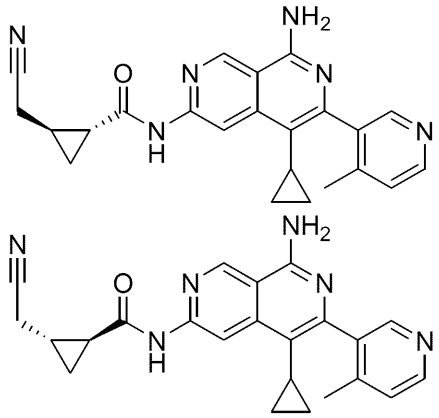
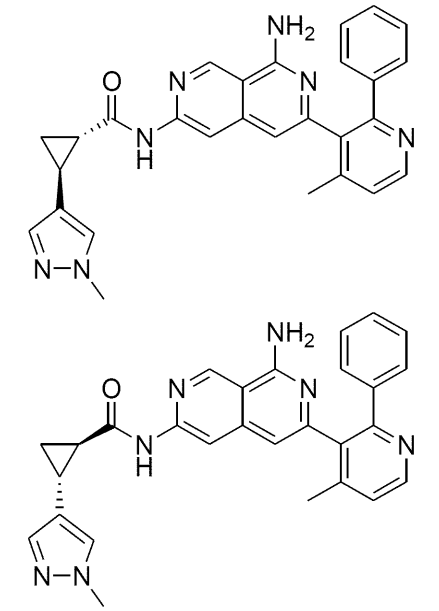
276, 277, 278, 279		(1,2)トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド
280, 281		トランス-N-[8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
282, 283		トランス-N-[8-アミノ-6-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

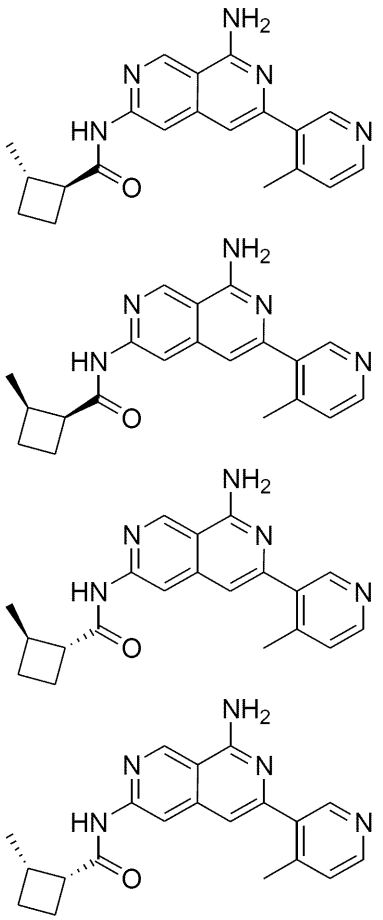
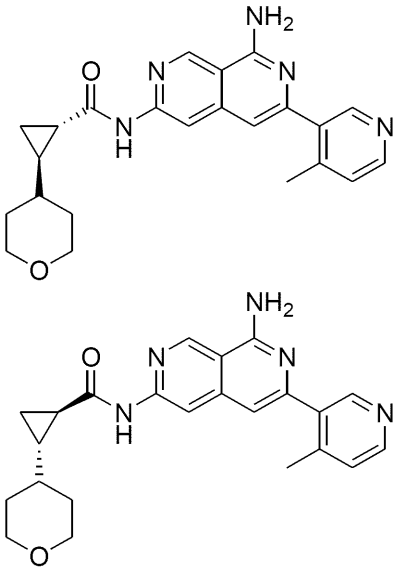
284, 285		トランス-N-[8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
286		(1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
287		(1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
288, 289		トランス-N-[8-アミノ-6-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
290, 291		トランス-3-(1-アミノ-6-[[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン]アミド]-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,N,4-トリメチルベンズアミド

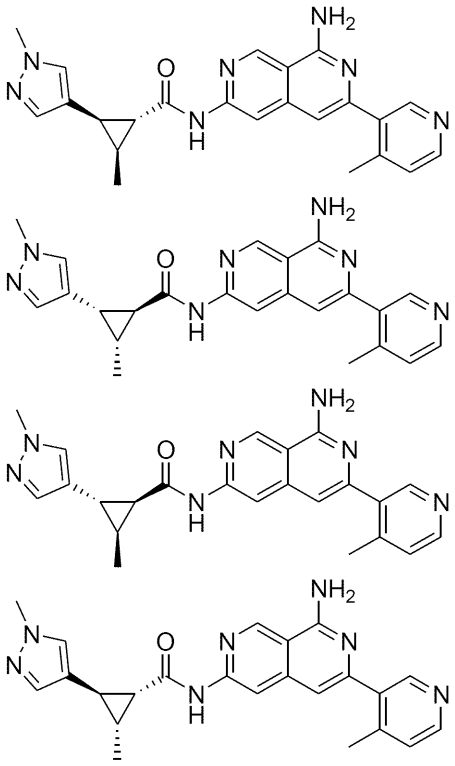
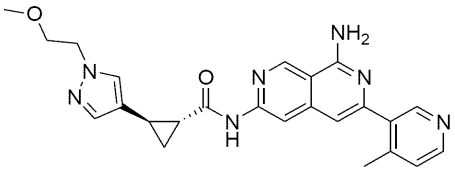
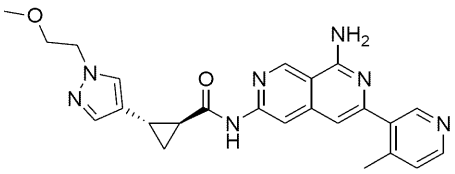
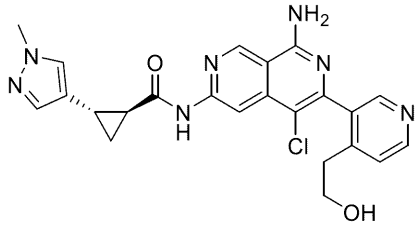
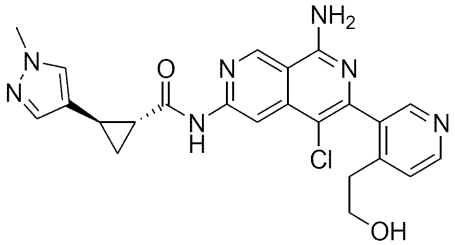
292, 293		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパン-1-カルボキサミド
294		(1R,3r,5S,6s)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
295, 296		トランス-N-[8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパン-1-カルボキサミド
297		エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(モルホリン-4-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
298, 299		トランス-N-[8-アミノ-6-(2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

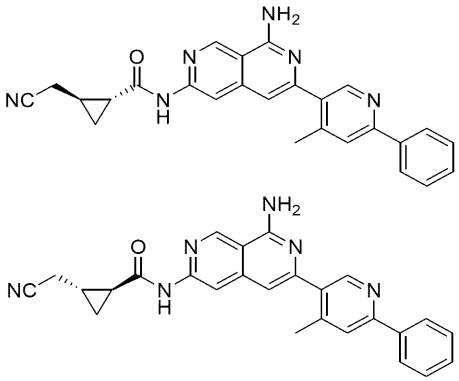
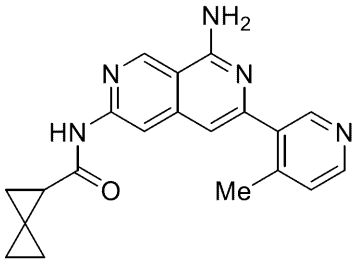
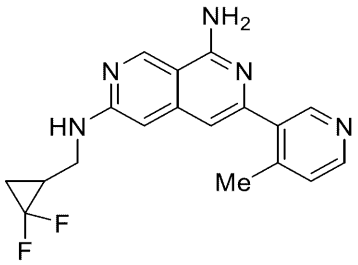
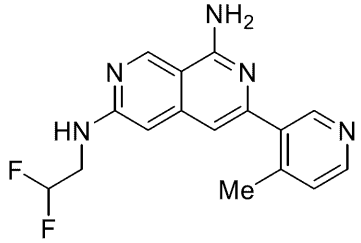
300, 301		トランス-N-[8-アミノ-6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
302, 303		トランス-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
304, 305		トランス-N-[8-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
306, 307		トランス-N-[8-アミノ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

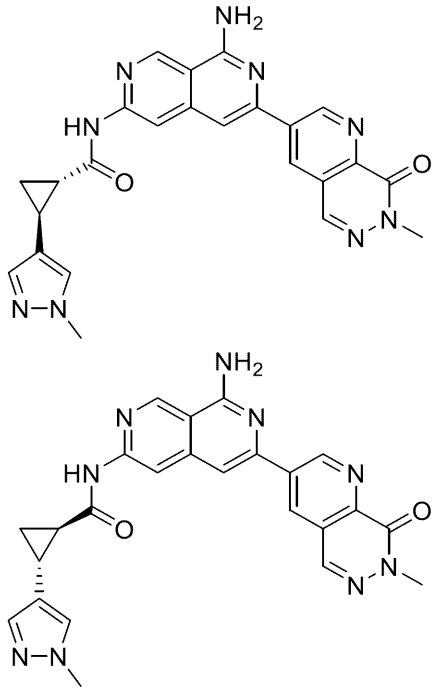
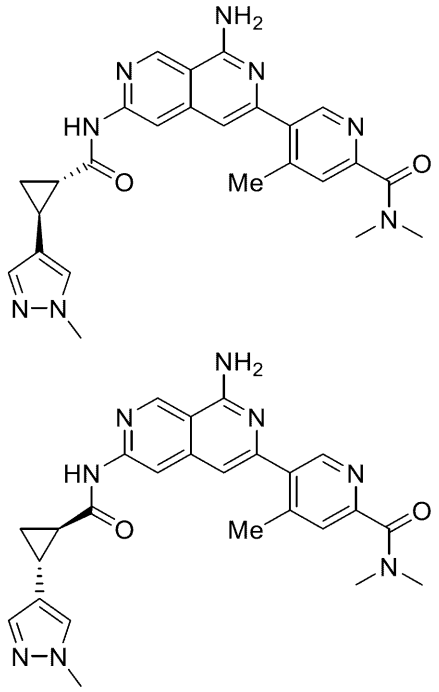
308, 309		トランス-N-[8-アミノ-6-[4-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
310, 311		トランス-N-(8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
312, 313, 314, 315		N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-5-オキソ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド

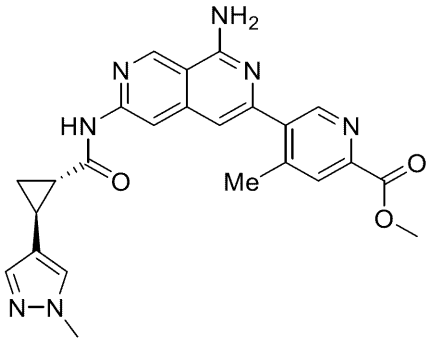
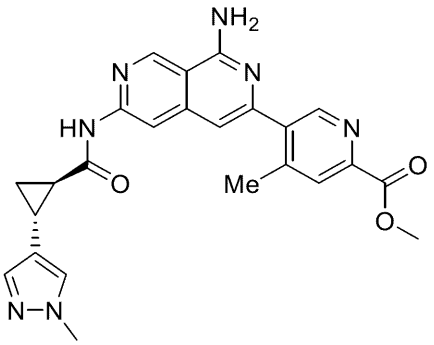
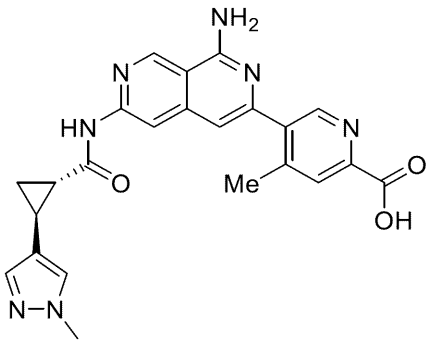
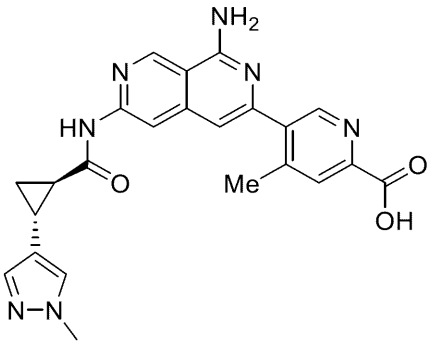
316, 317		トランス-N-(8-アミノ-5-シクロプロピル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
318, 319		トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

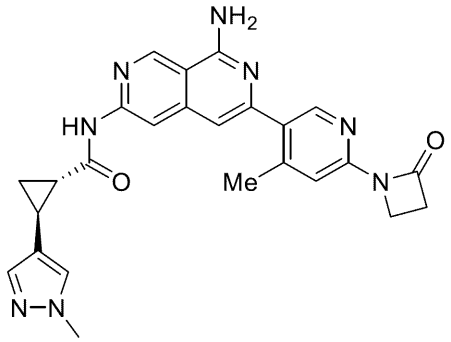
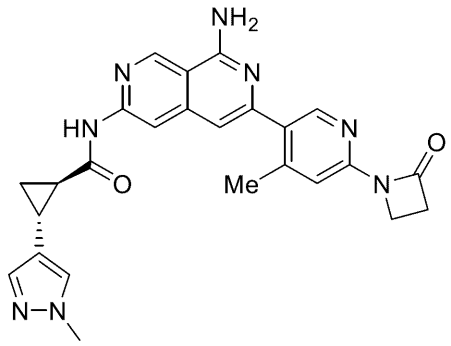
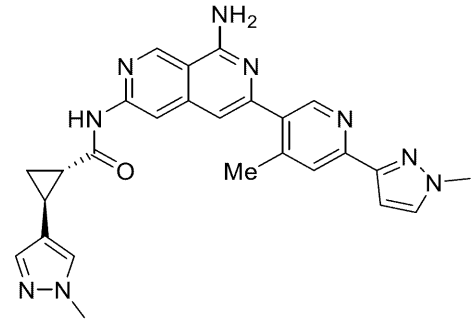
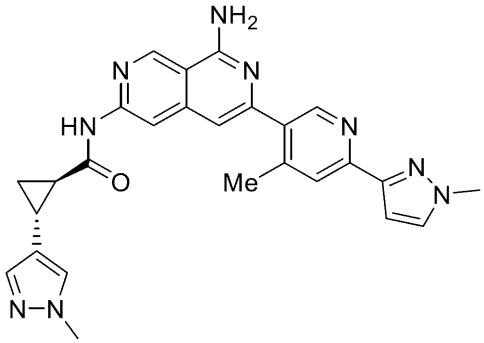
320, 321, 322, 323		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロブタンカルボキサミド
324, 325		トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(オキサン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

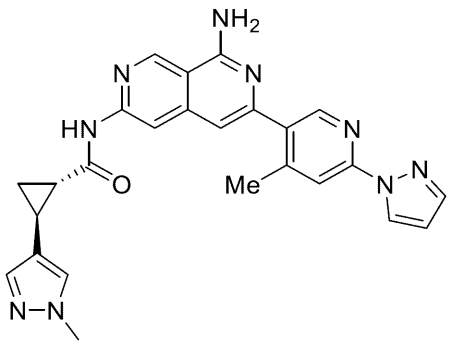
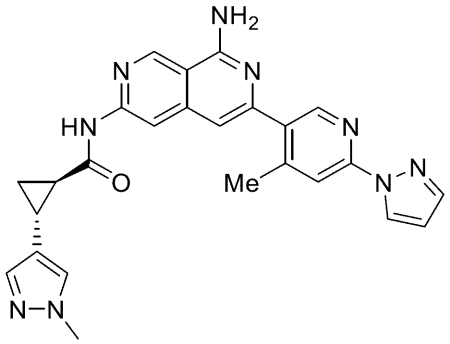
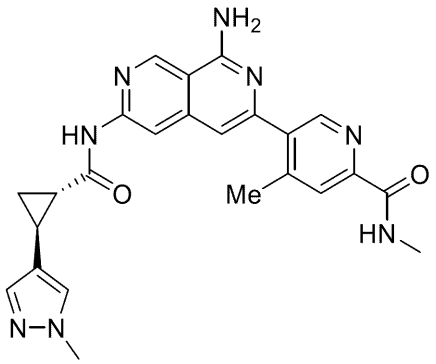
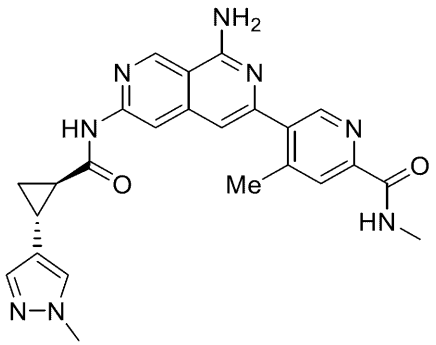
326, 327, 328, 329		(1,3)トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
330		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
331		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド
332		(1S,2S)-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
333		(1R,2R)-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

334, 335	 	トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
336		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)スピロ[2.2]ペンタン-1-カルボキサミド
337		N6-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
338		N6-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン

339		トランス-N-(8-アミノ-6-(7-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
340		5-(1-アミノ-6-(トランス-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,N,4-トリメチルピコリンアミド

341	 	メチル 5-(1-アミノ-6-(トランス-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート
342	 	5-(1-アミノ-6-(トランス-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリン酸

343	 	トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
344	 	トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

345	 	トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
346	 	5-(1-アミノ-6-(トランス-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,4-ジメチルピコリンアミド

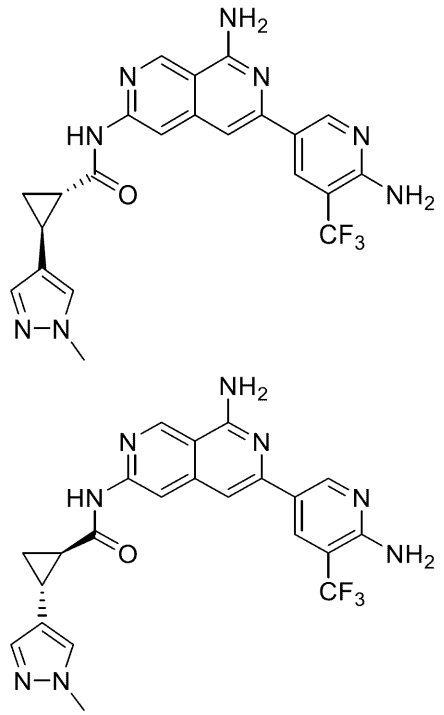
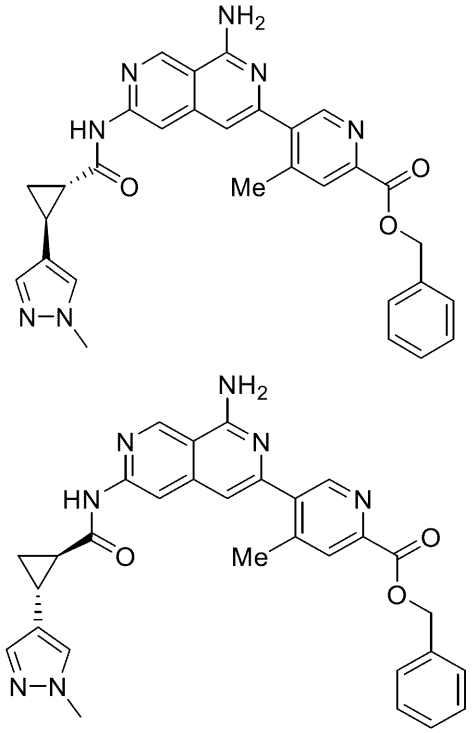
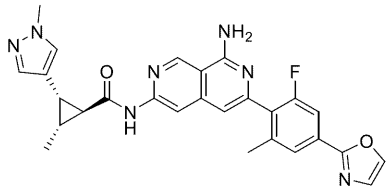
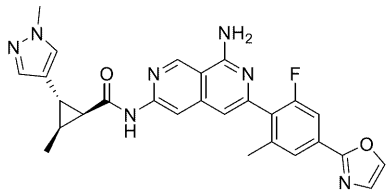
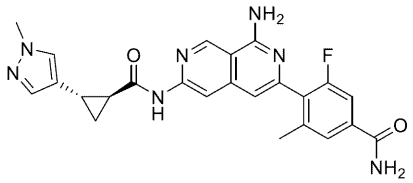
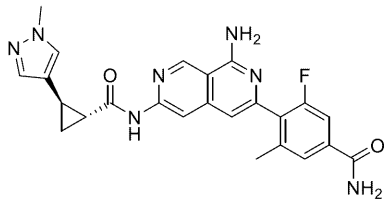
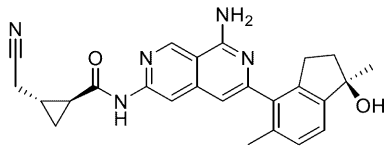
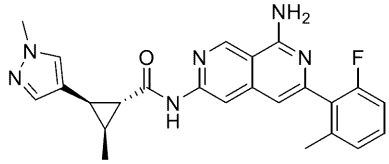
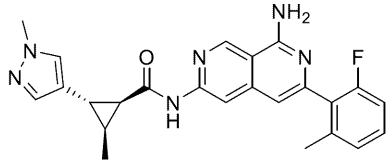
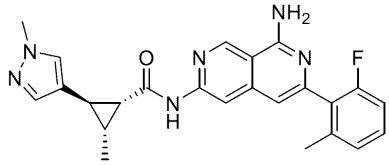
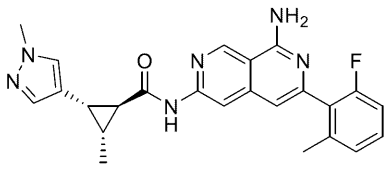
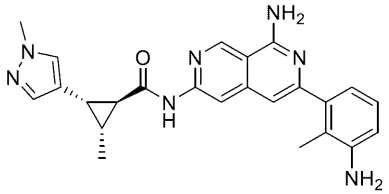
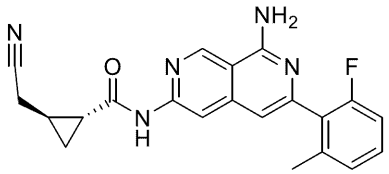
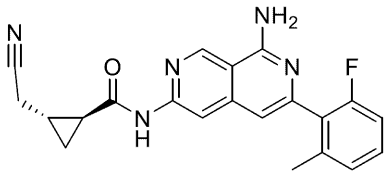
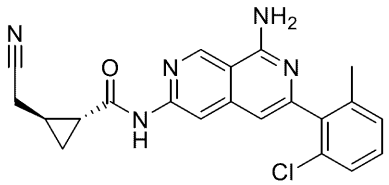
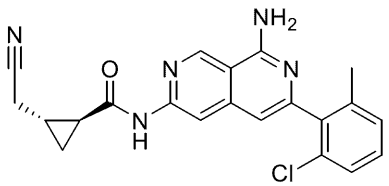
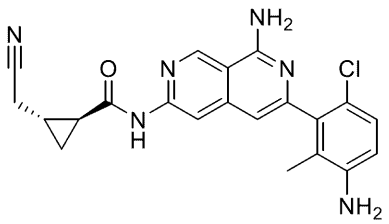
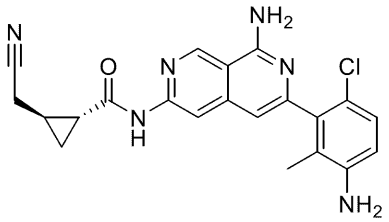
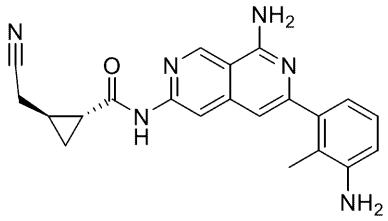
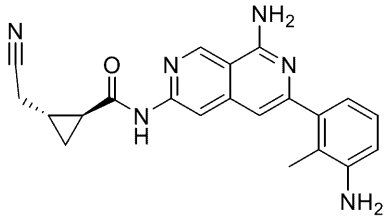
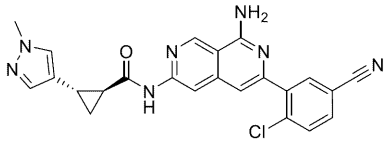
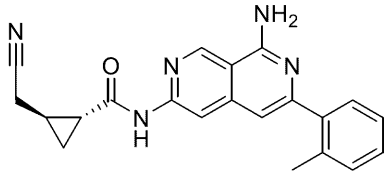
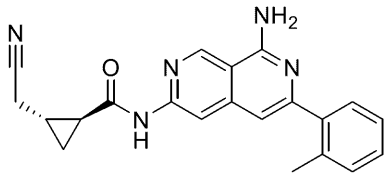
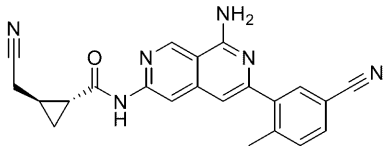
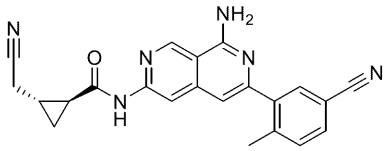
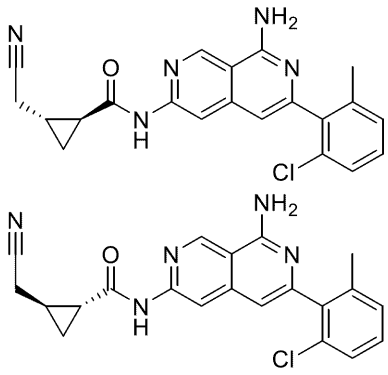
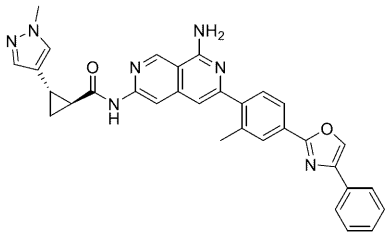
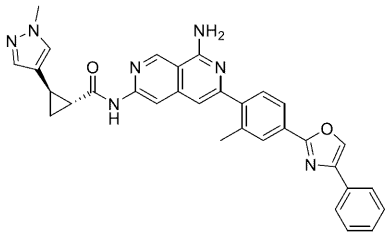
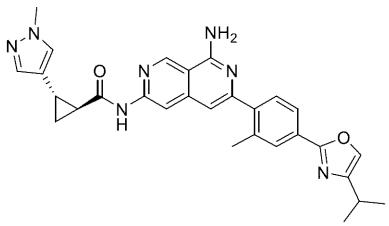
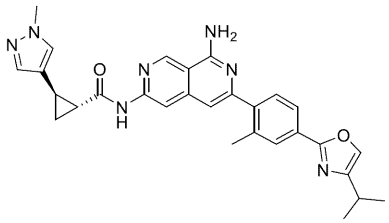
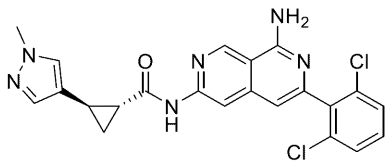
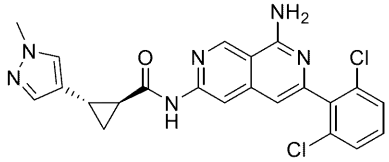
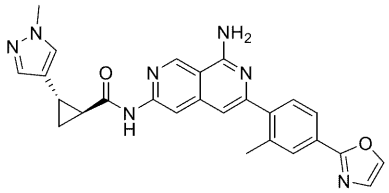
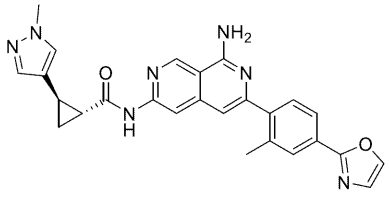
347		トランス-N-(8-アミノ-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
348		5-(1-アミノ-6-(トランス-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート

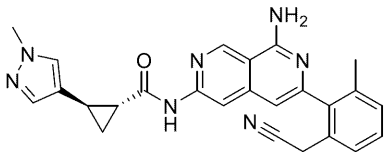
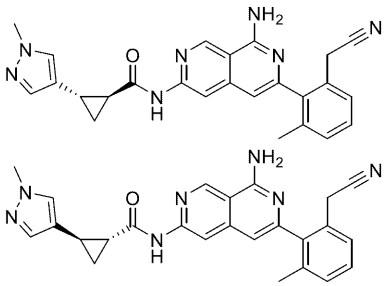
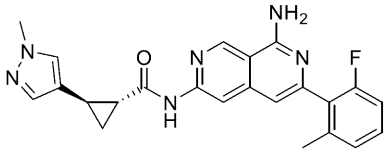
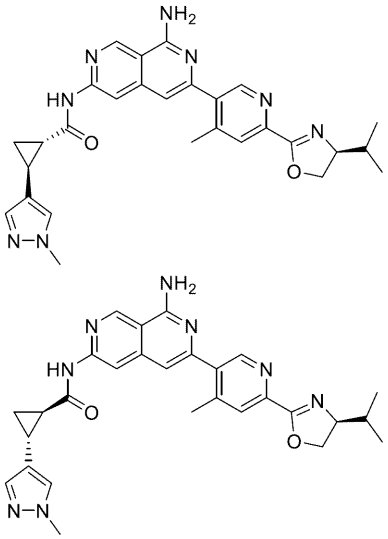
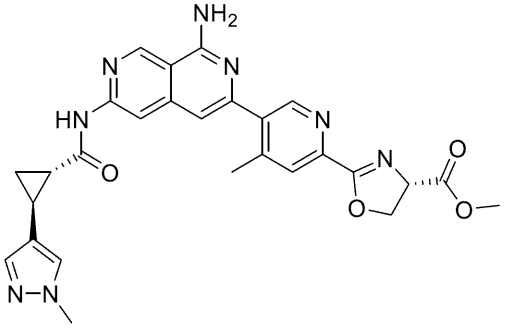
表 2

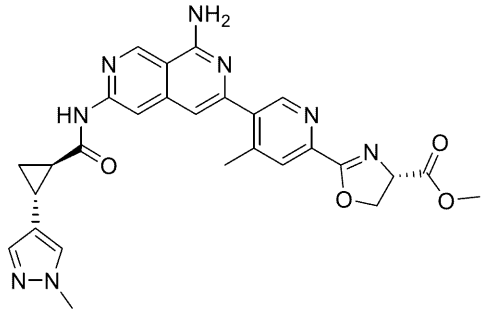
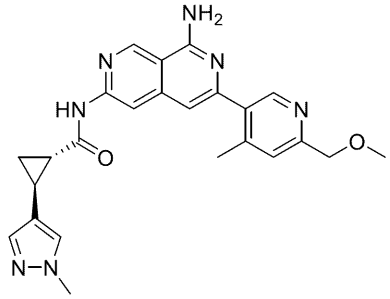
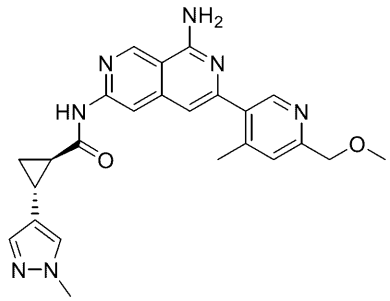
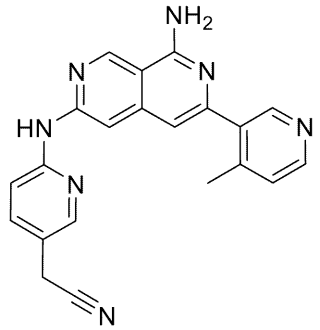
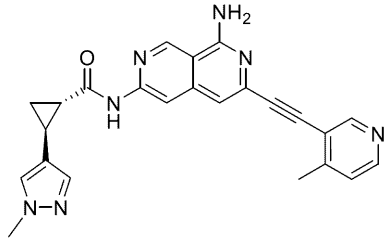
化合物番号	構造	名称
349		N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
350		(1S,2S,3S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
351		4-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミド
352		4-(1-アミノ-6-((1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミド
353		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-((R)-1-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
354		(1R,2S,3R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
355		(1S,2S,3S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
356		(1R,2R,3R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

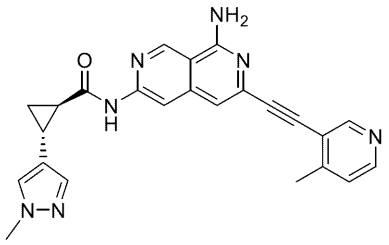
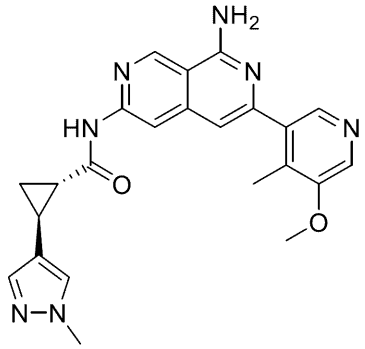
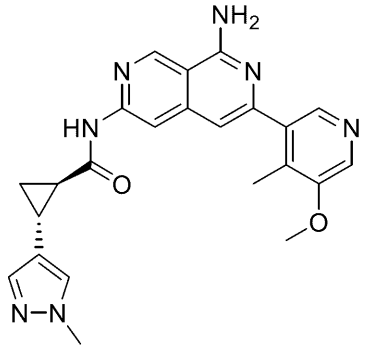
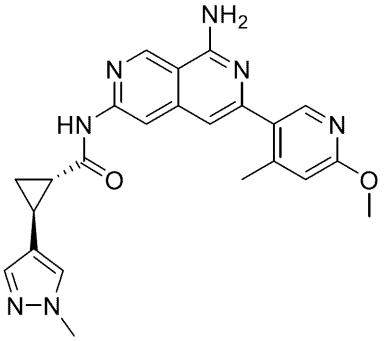
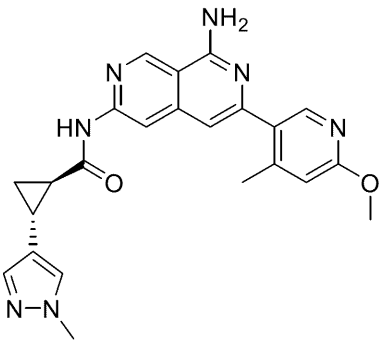
357		(1S,2R,3S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
358		(1S,2R,3S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
359		(1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
360		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
361		(1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
362		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
363		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-6-クロロ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
364		(1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-6-クロロ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

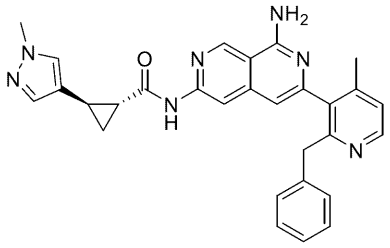
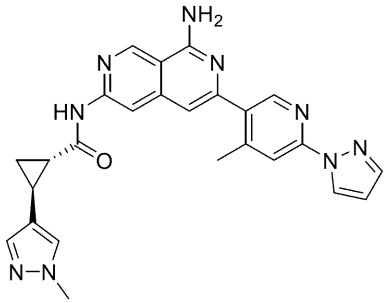
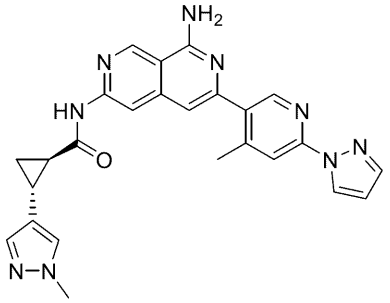
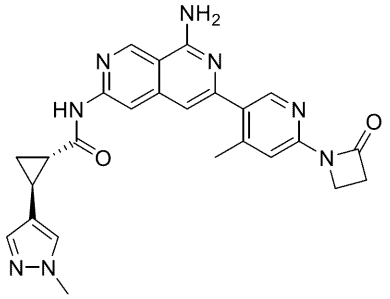
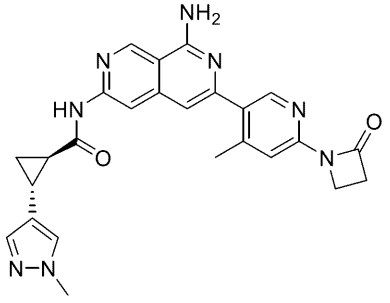
365		(1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
366		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
367		(+/-)-トランス-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-5-シアノフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
368		(1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(o-トリル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
369		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(o-トリル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
370		(1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
371		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
372		トランス-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

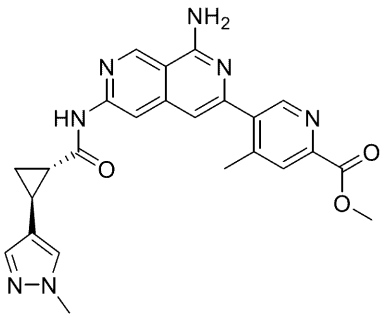
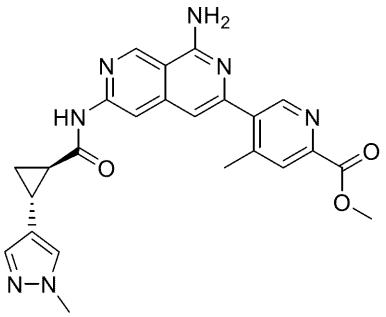
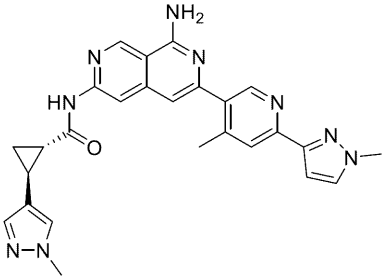
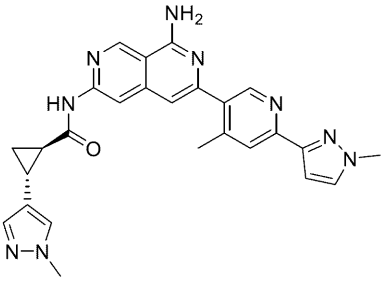
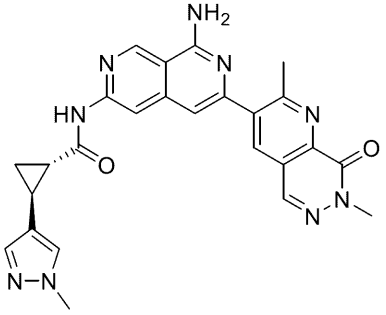
373		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(4-フェニルオキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
374		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(4-フェニルオキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
375		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(4-イソプロピルオキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
376		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-(4-イソプロピルオキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
377		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
378		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
379		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
380		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

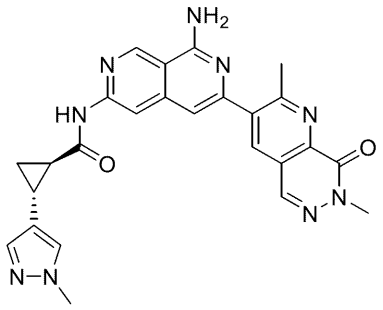
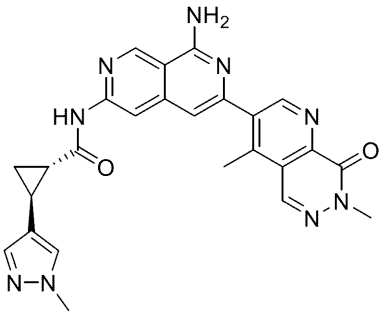
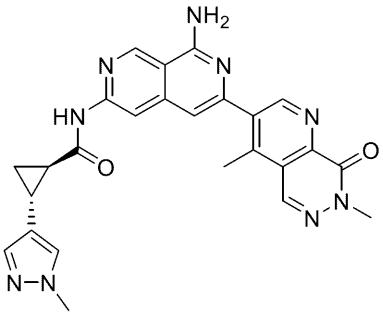
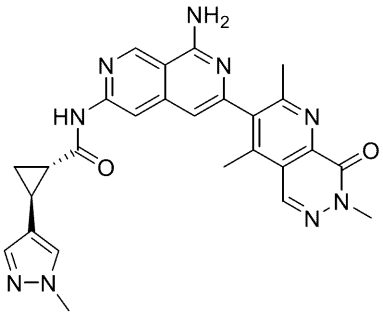
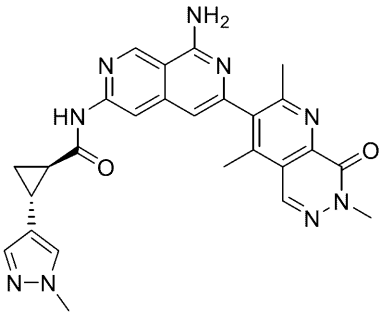
381		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-(シアノメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
382		トランス-N-(8-アミノ-6-(2-(シアノメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
383		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
384		トランス-N-(8-アミノ-6-(6-((S)-4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
385		メチル(S)-2-(5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキシレート

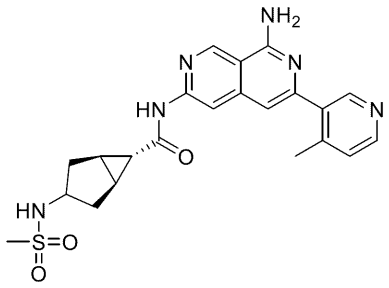
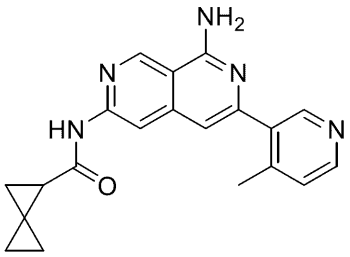
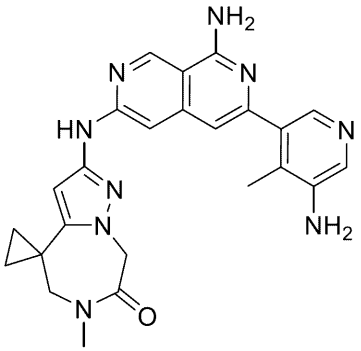
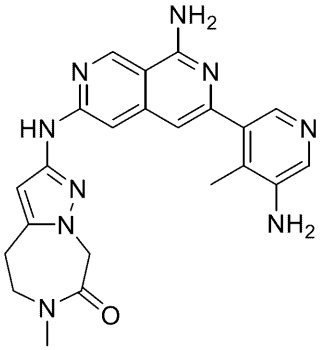
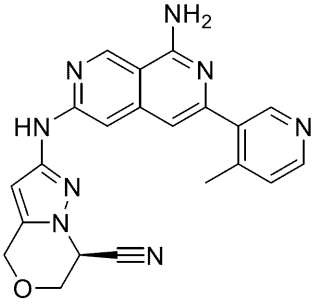
386		メチル(S)-2-(5-(1-アミノ-6-((1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキシレート
387		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(6-(メトキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
388		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(6-(メトキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
389		2-[6-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]アセトニトリル
391		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-((4-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

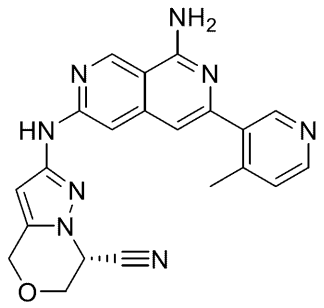
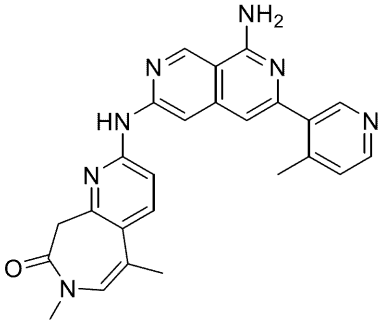
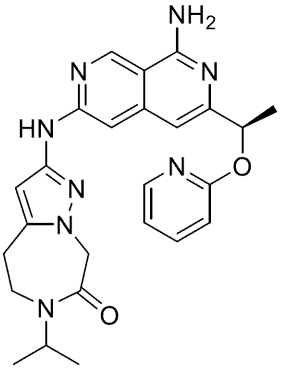
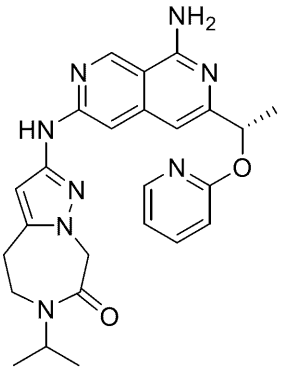
392		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-((4-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
393		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
394		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
395		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
396		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

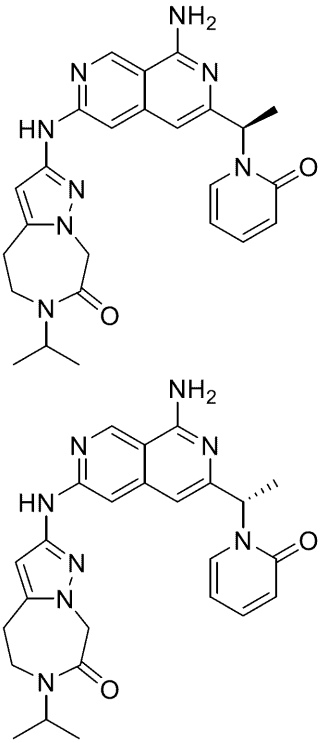
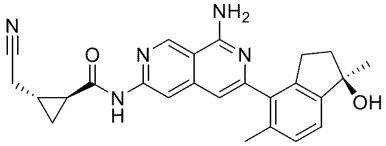
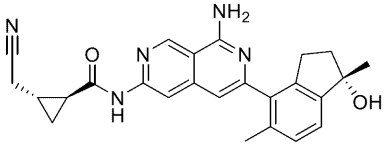
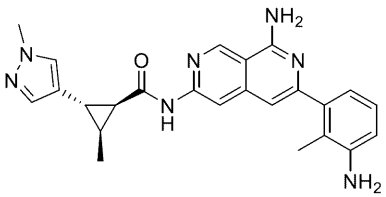
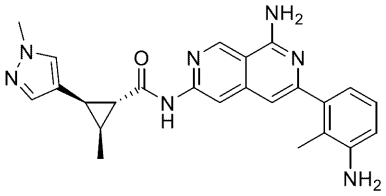
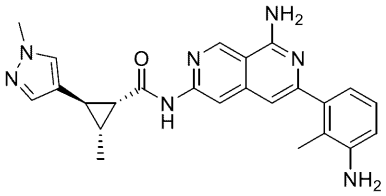
397		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-ベンジル-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
398		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
399		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
400		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
401		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

402		メチル 5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート
403		メチル 5-(1-アミノ-6-((1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート
404		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
405		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
406		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

407		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
408		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
409		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
410		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2,4,7-トリメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
411		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2,4,7-トリメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

412		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(メチルスルホンアミド)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド
413		N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)スピロ[2.2]ペンタン-1-カルボキサミド
414		2'-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6'-メチル-5',6'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン]-7'(8'H)-オン
415		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
416		(S)-2-((8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-7-カルボニトリル

417		(R)-2-((8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-7-カルボニトリル
418		2-((8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,7-ジメチル-7,9-ジヒドロ-8H-ピリド[2,3-d]アゼピン-8-オン
419	 	2-((8-アミノ-6-(1-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

420		2-((8-アミノ-6-(1-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)エチル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
421		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-((R)-1-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
422		(1S,2R)-N-(8-アミノ-6-((S)-1-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
423		(1S,2S,3S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
424		(1R,2S,3R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
425		(1R,2R,3R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

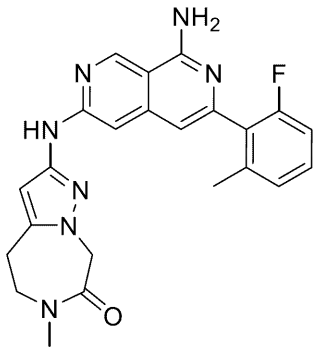
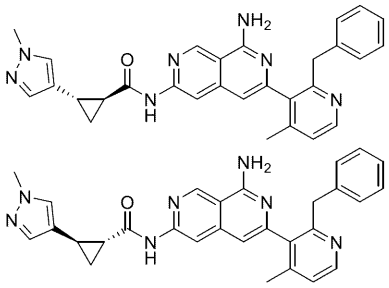
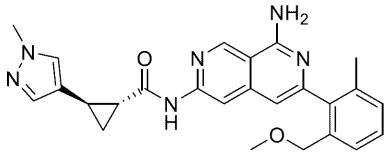
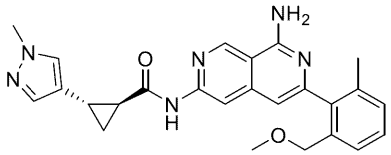
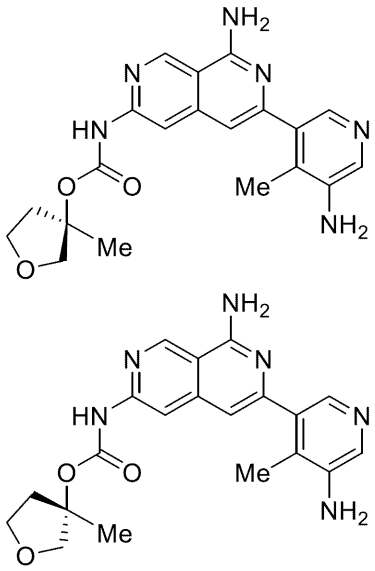
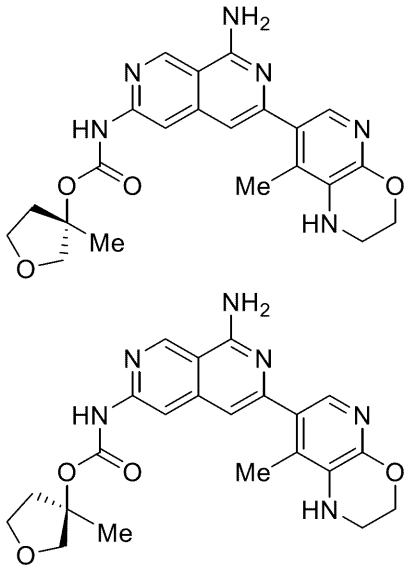
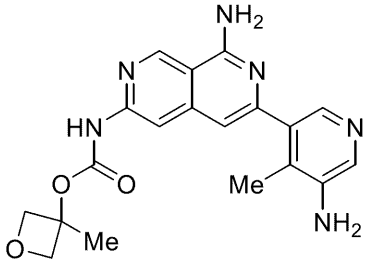
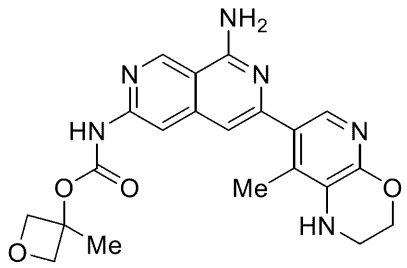
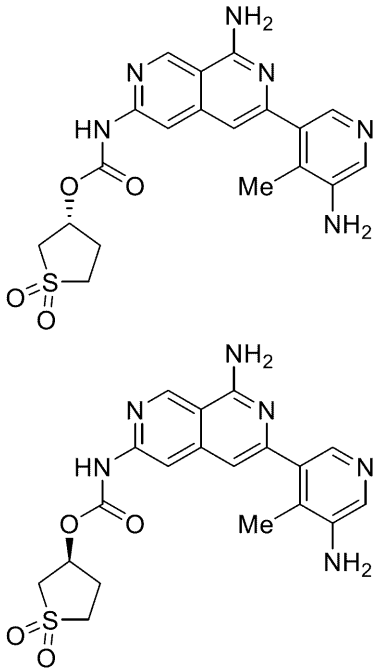
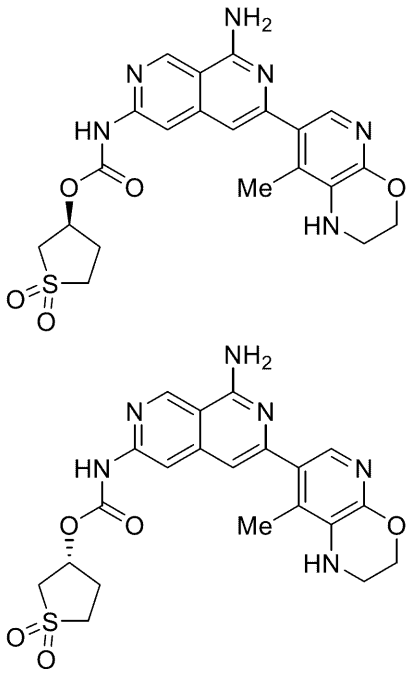
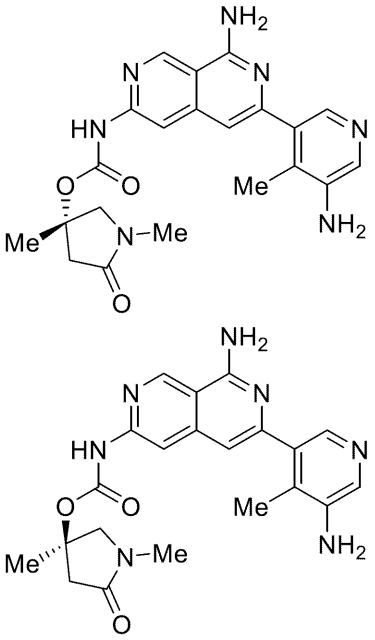
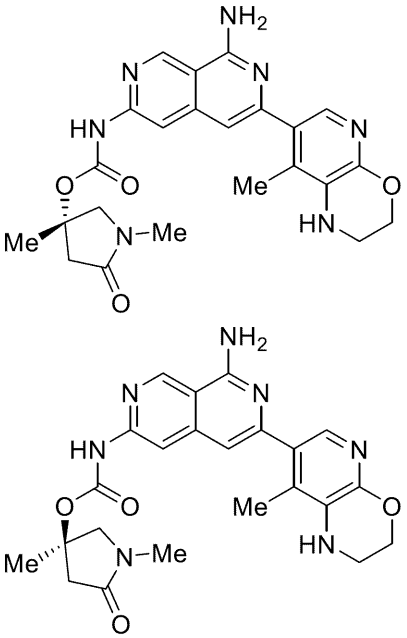
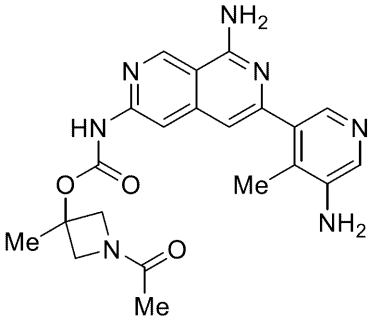
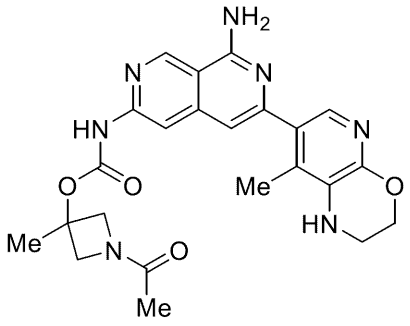
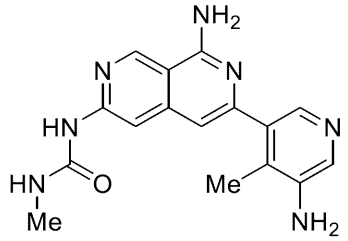
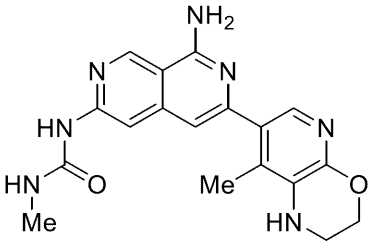
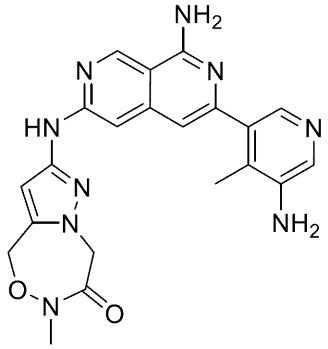
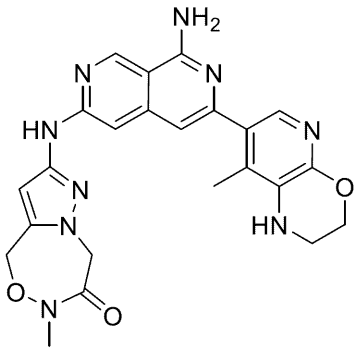
426		2-((8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
427		トランス-N-(8-アミノ-6-(2-ベンジル-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
428		(1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-(メトキシメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
429		(1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-(メトキシメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

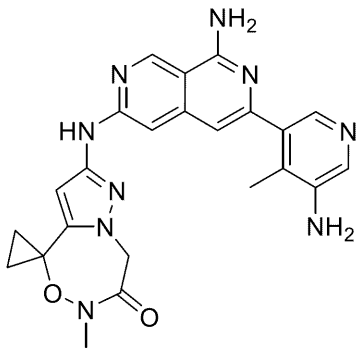
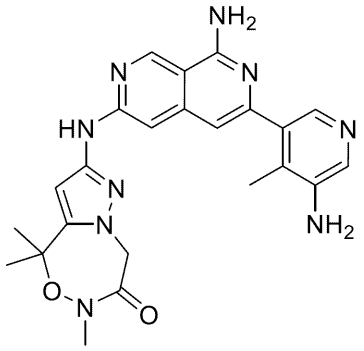
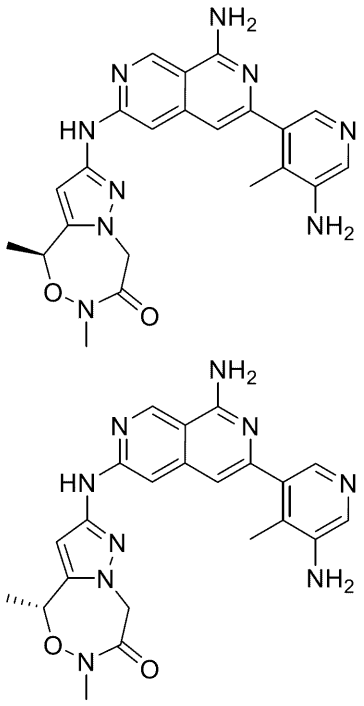
表 3

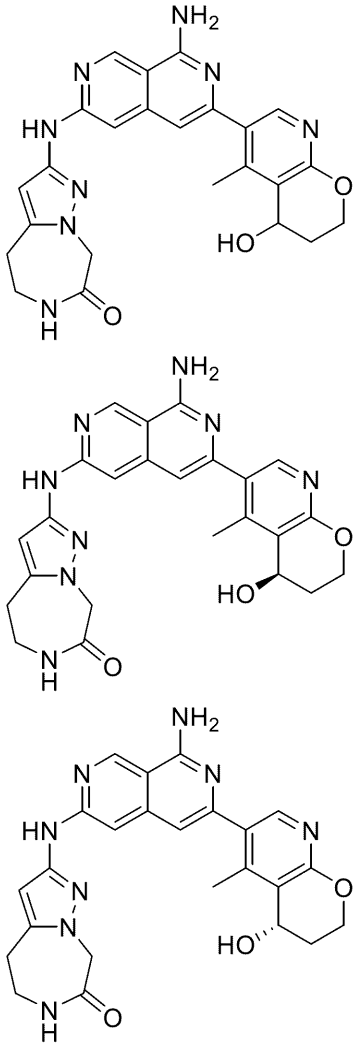
化合物番号	構造	名称
430		3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート
431		3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート
432		3-メチルオキセタン-3-イル(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート

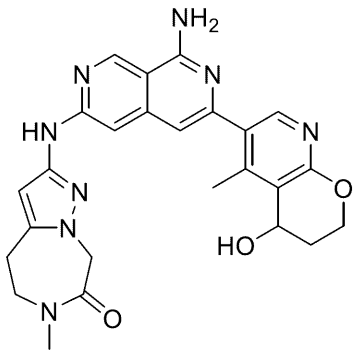
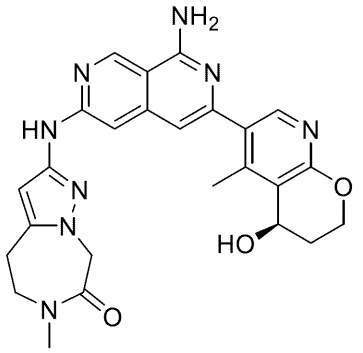
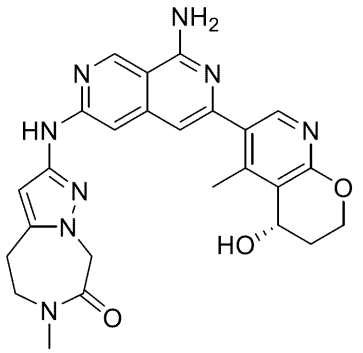
433		3-メチルオキセタン-3-イル(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート
434		1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート
435		1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート

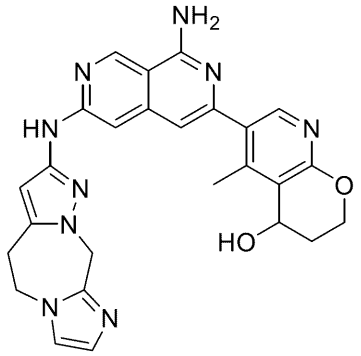
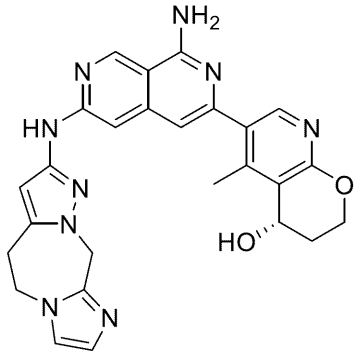
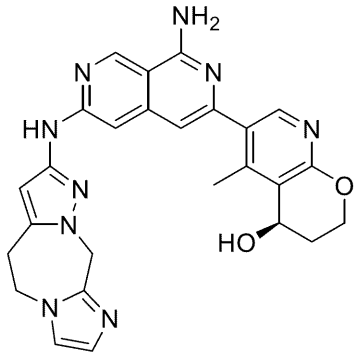
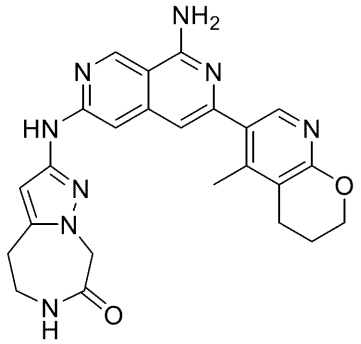
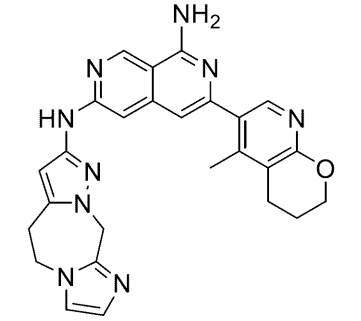
436		1,3-ジメチル-5-オキソピロリジン-3-イル(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート
437		1,3-ジメチル-5-オキソピロリジン-3-イル(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート
438		1-アセチル-3-メチルアゼチジン-3-イル(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート

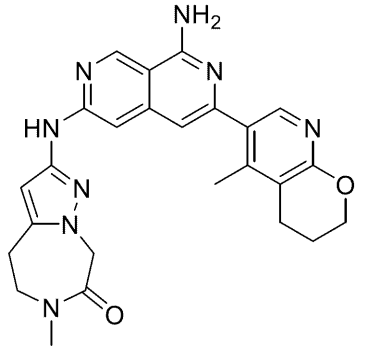
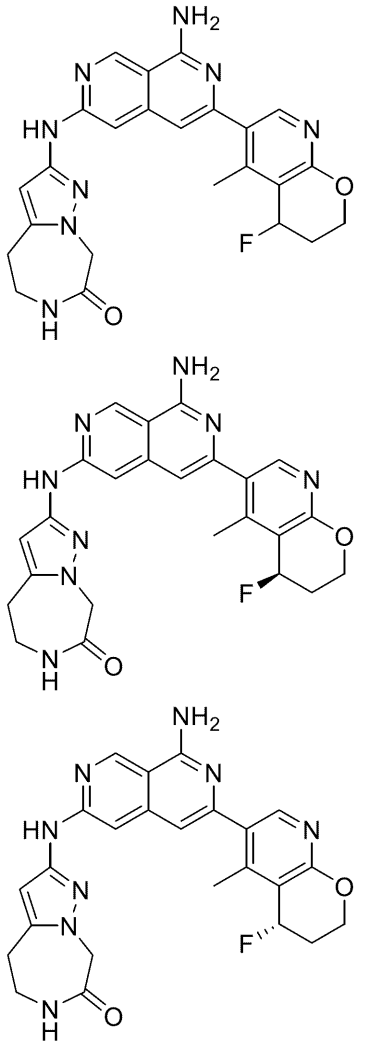
439		1-アセチル-3-メチルアゼチジン-3-イル(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)カルバメート
440		1-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチル尿素
441		1-(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチル尿素
442		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-4H,6H-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]オキサジアゼピン-7(8H)-オン
443		2-((8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-4H,6H-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]オキサジアゼピン-7(8H)-オン

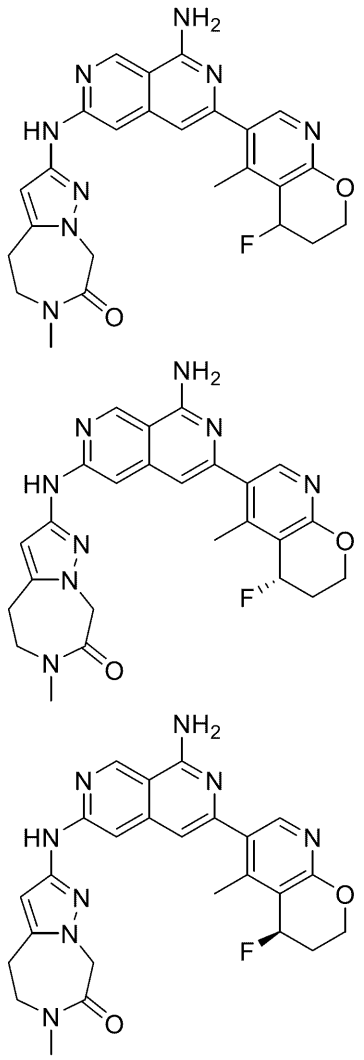
444		2'-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6'-メチル-6'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]オキサジアゼピン]-7'(8'H)-オン
445		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-4,4,6-トリメチル-4H,6H-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]オキサジアゼピン-7(8H)-オン
446		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-4,6-ジメチル-4H,6H-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]オキサジアゼピン-7(8H)-オン

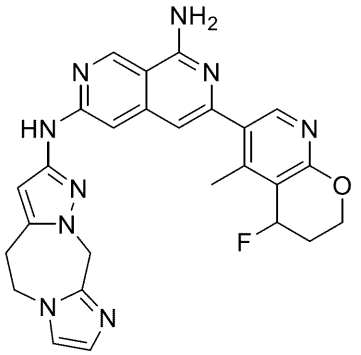
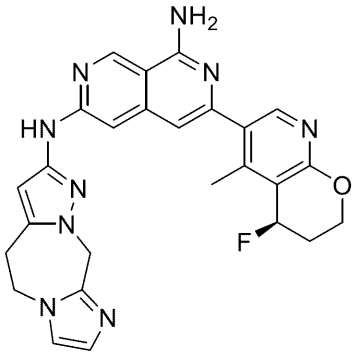
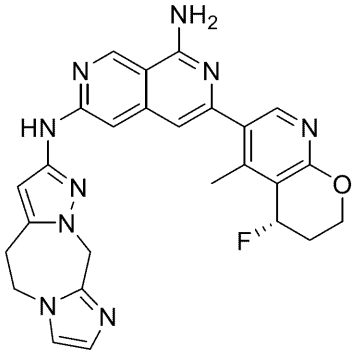
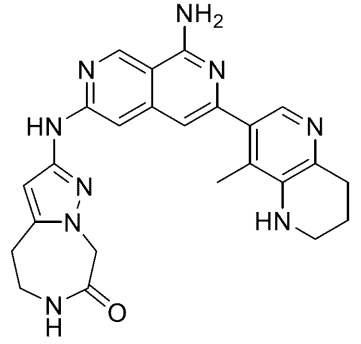
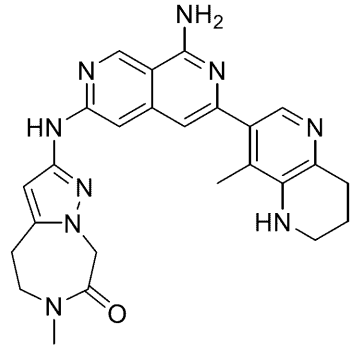
447		2-((8-アミノ-6-(4-ヒドロキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

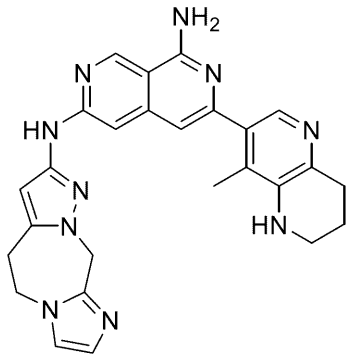
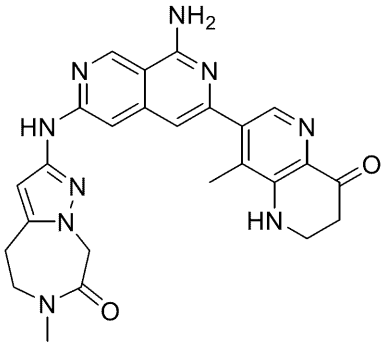
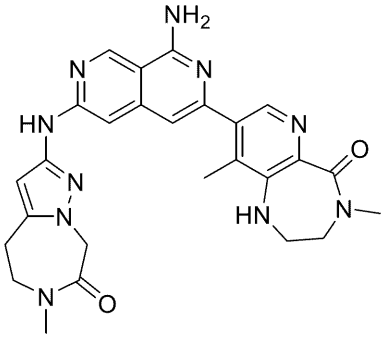
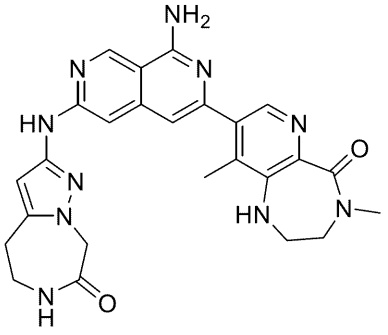
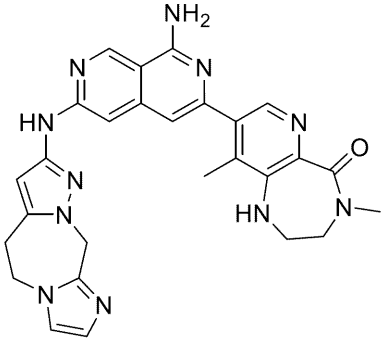
448	  	2-((8-アミノ-6-(4-ヒドロキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

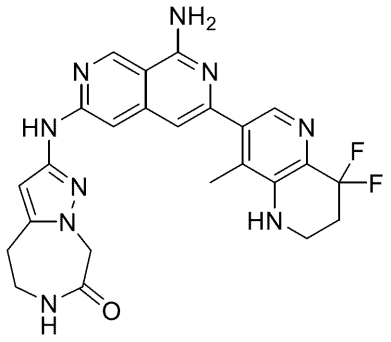
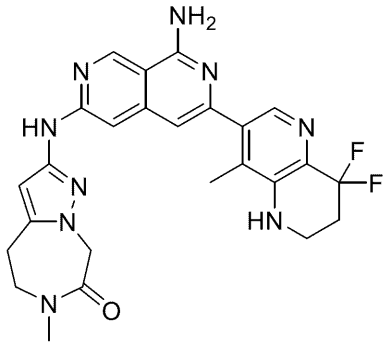
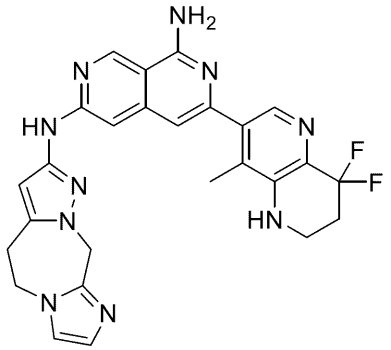
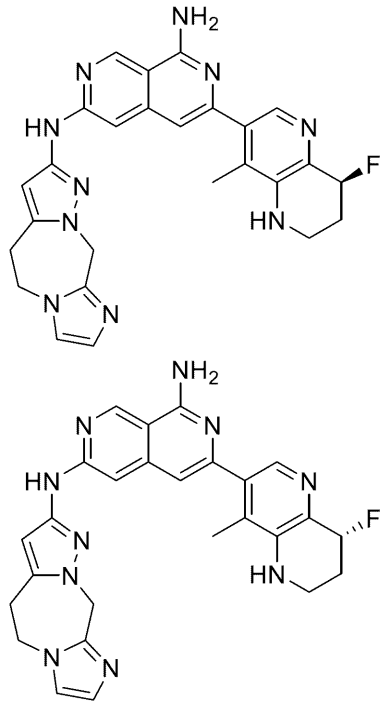
449	  	6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オール
450		2-((8-アミノ-6-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
451		N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-3-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン

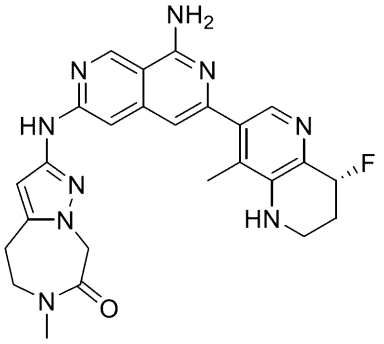
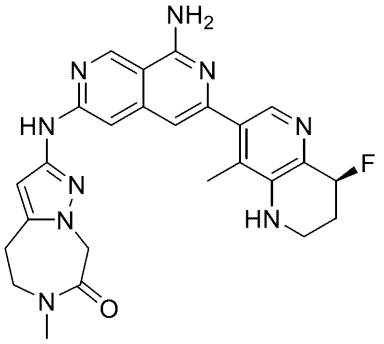
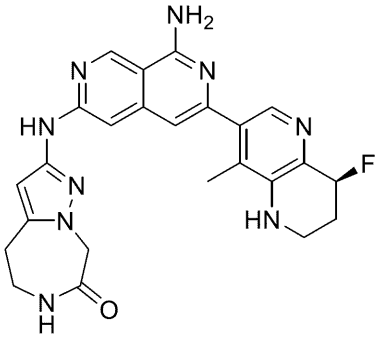
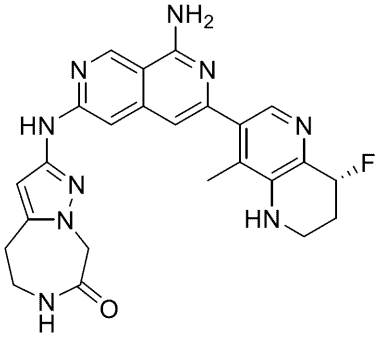
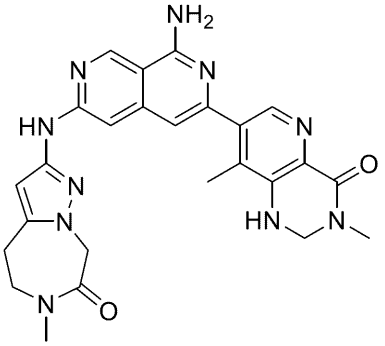
452		2-((8-アミノ-6-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
453		2-((8-アミノ-6-(4-フルオロ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

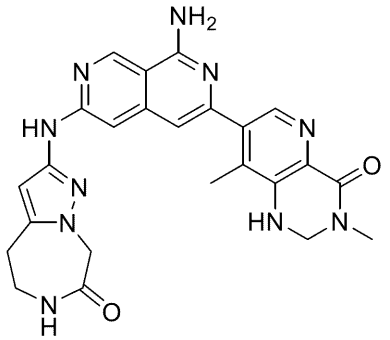
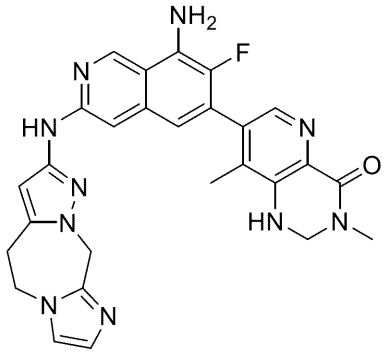
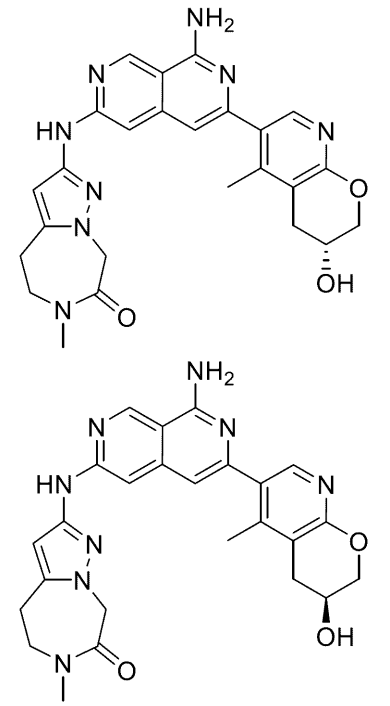
454		2-((8-アミノ-6-(4-フルオロ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

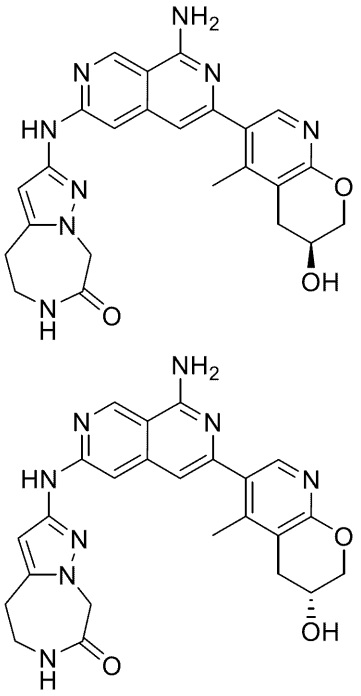
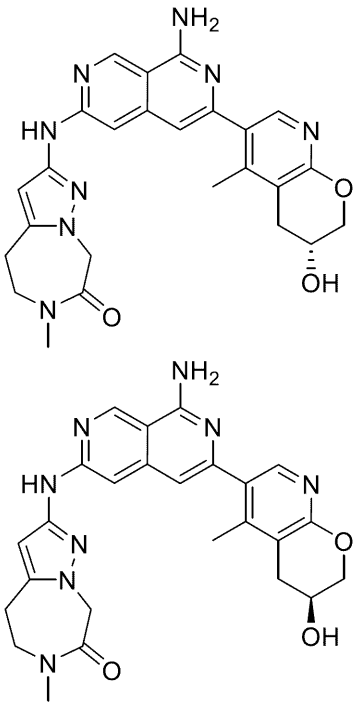
455	  	N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-3-(4-フルオロ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
456		2-((8-アミノ-6-(4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
457		2-((8-アミノ-6-(4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

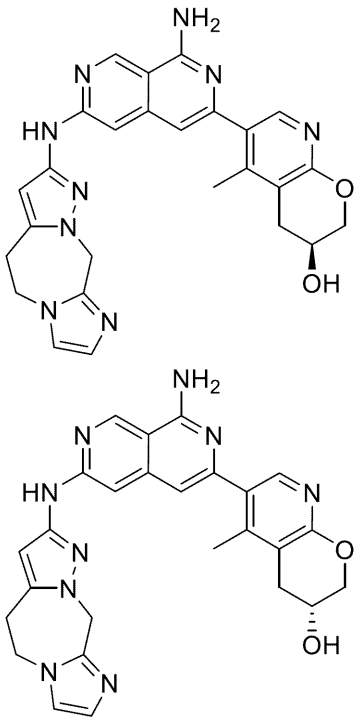
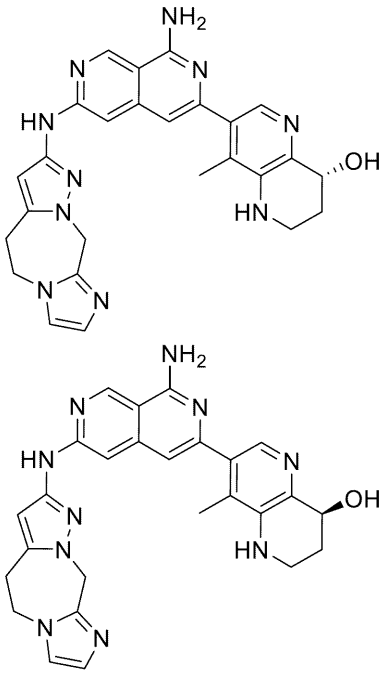
458		N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-3-(4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
459		2-((8-アミノ-6-(4-メチル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
460		8-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4,9-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン
461		8-(1-アミノ-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4,9-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン
462		8-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4,9-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オン

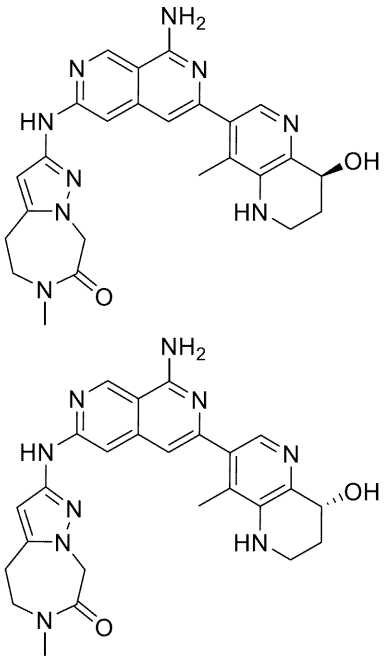
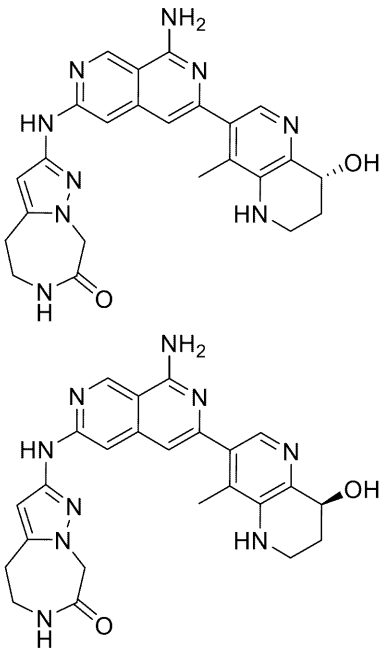
463		2-((8-アミノ-6-(8,8-ジフルオロ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
464		2-((8-アミノ-6-(8,8-ジフルオロ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
465		3-(8,8-ジフルオロ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
466		N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-3-(8-フルオロ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン

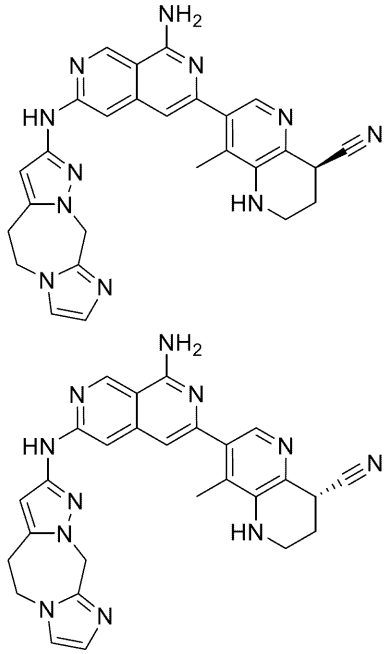
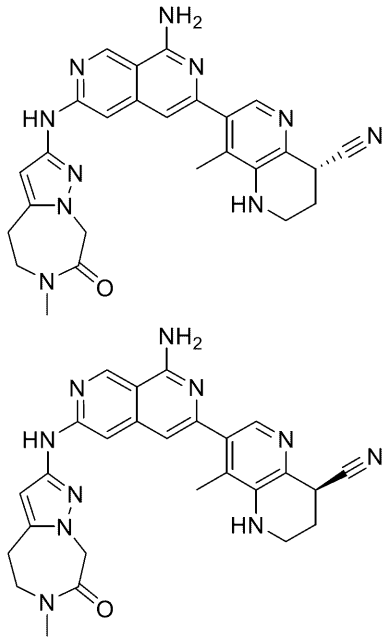
467	 	2-((8-アミノ-6-(8-フルオロ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
468	 	2-((8-アミノ-6-(8-フルオロ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
469		7-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3,8-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オン

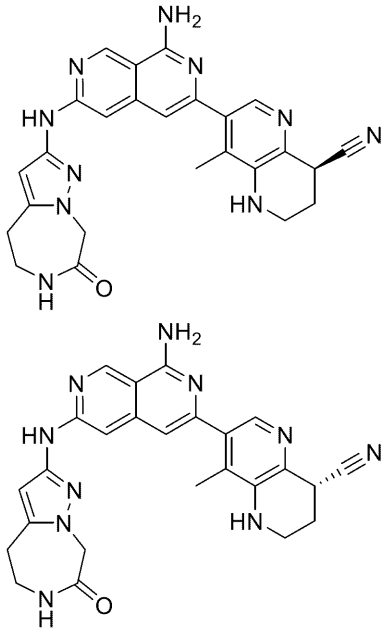
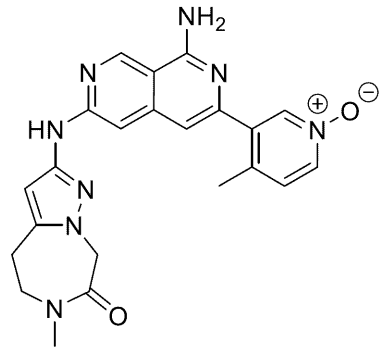
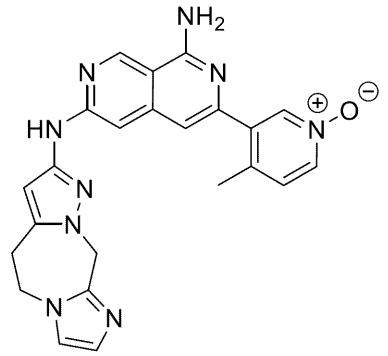
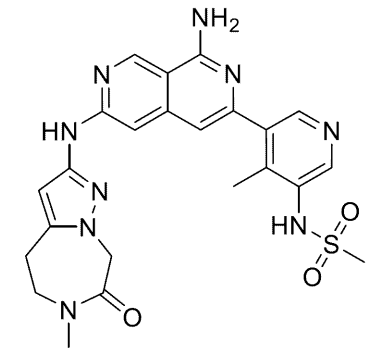
470		7-(1-アミノ-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3,8-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オン
471		7-(8-アミノ-3-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-7-フルオロイソキノリン-6-イル)-3,8-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オン
472		2-((8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

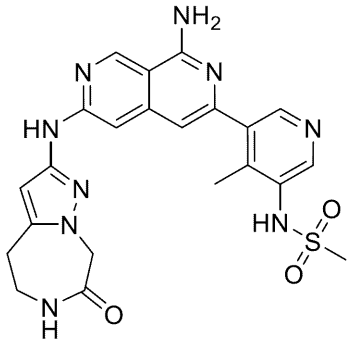
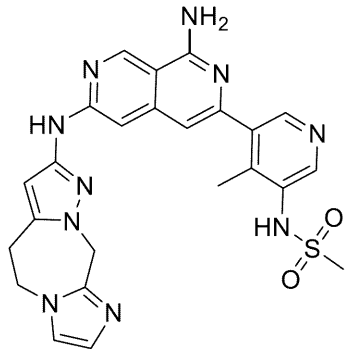
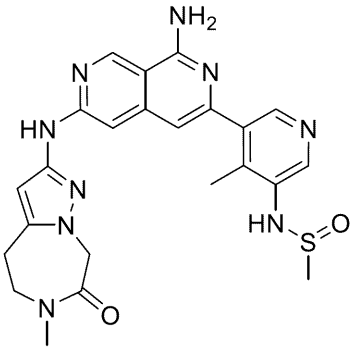
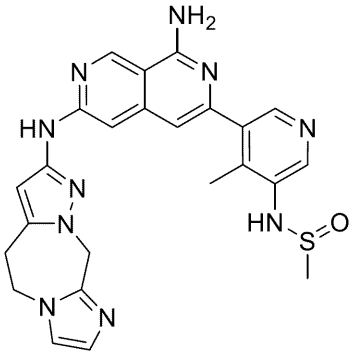
473		2-((8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
474		2-((8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

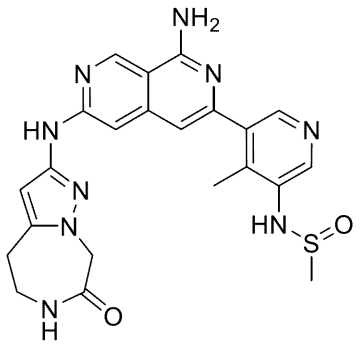
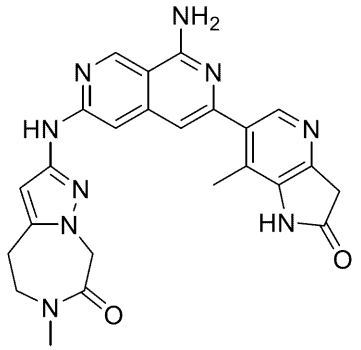
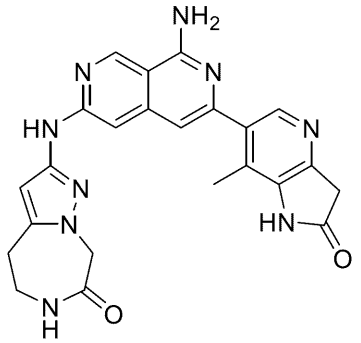
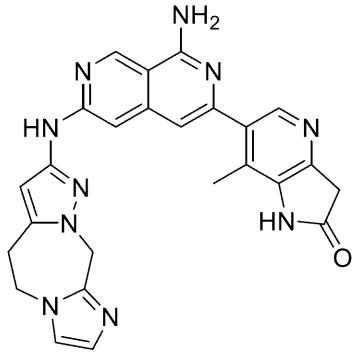
475		6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール
476		7-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-オール

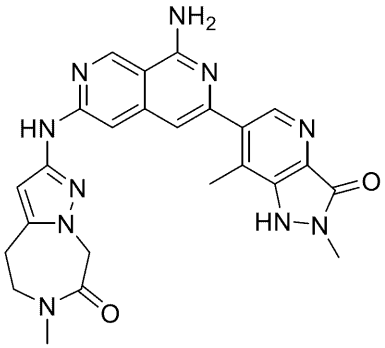
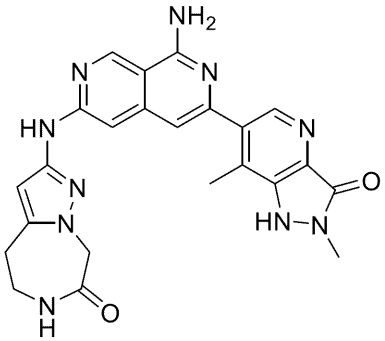
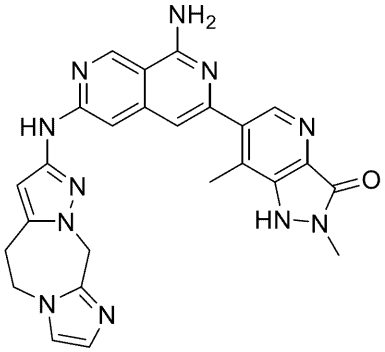
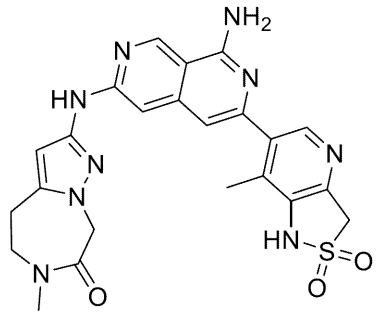
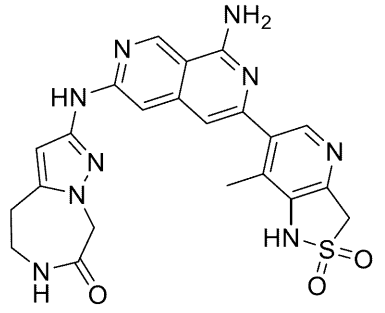
477		2-((8-アミノ-6-(8-ヒドロキシ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
478		2-((8-アミノ-6-(8-ヒドロキシ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

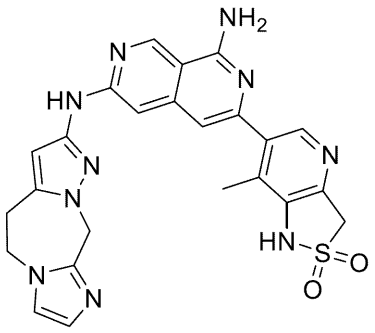
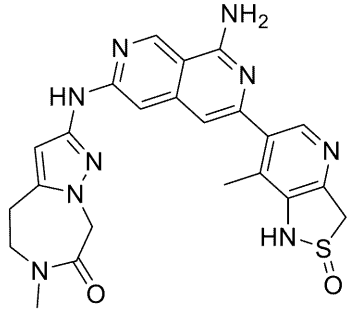
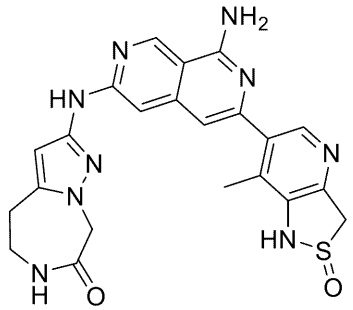
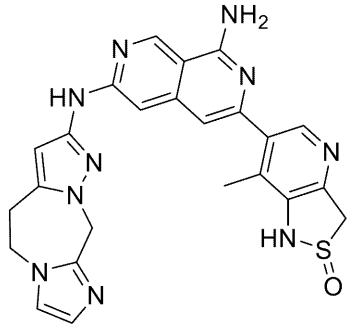
479		7-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-カルボニトリル
480		7-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-カルボニトリル

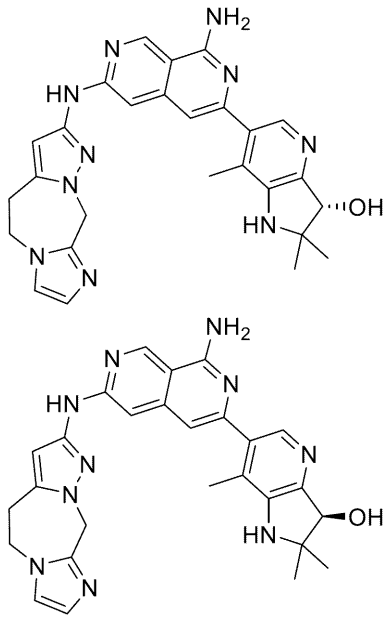
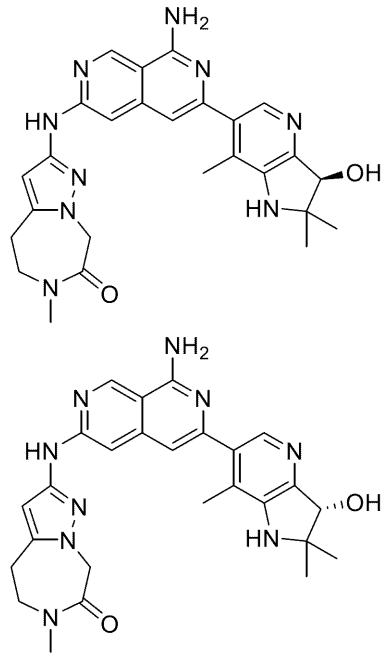
481		7-(1-アミノ-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-カルボニトリル
482		3-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン 1-オキシド
483		3-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン 1-オキシド
484		N-(5-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

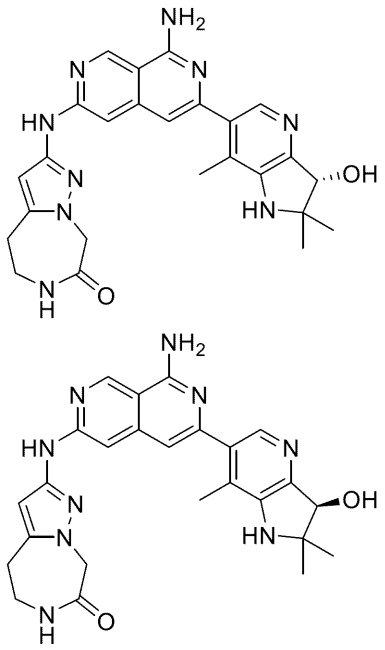
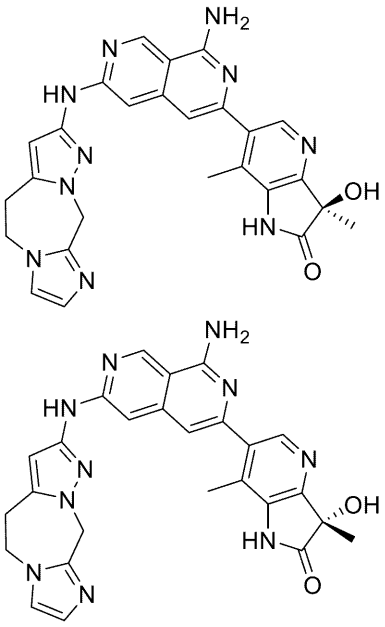
485		N-(5-(1-アミノ-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド
486		N-(5-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド
487		N-(5-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルフィンアミド
488		N-(5-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルフィンアミド

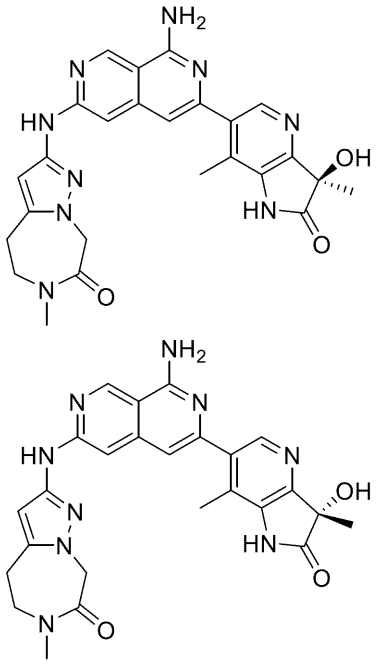
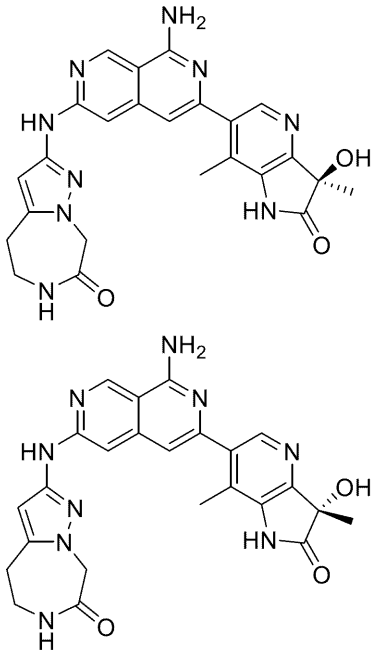
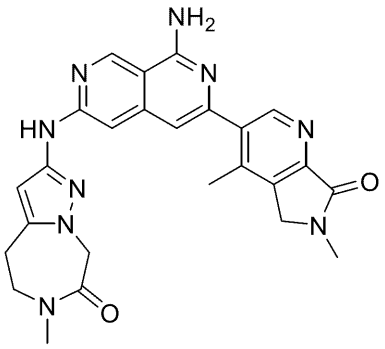
489		N-(5-(1-アミノ-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)メタンスルフィンアミド
490		2-((8-アミノ-6-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
491		2-((8-アミノ-6-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
492		6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-オン

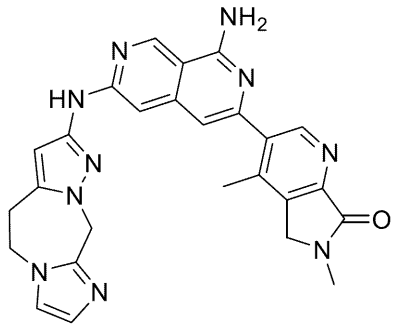
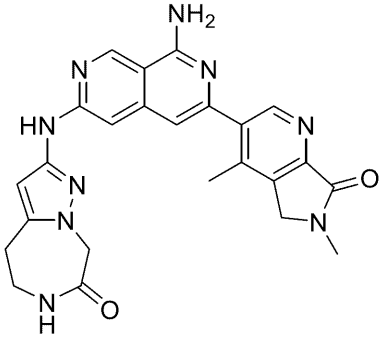
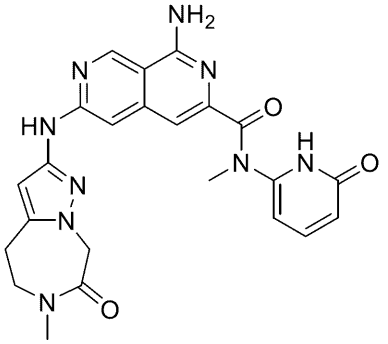
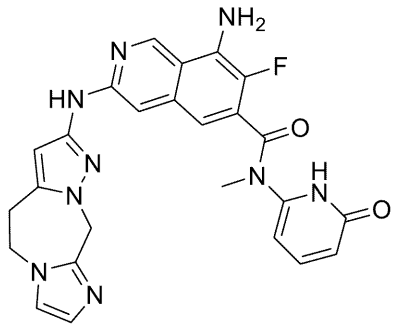
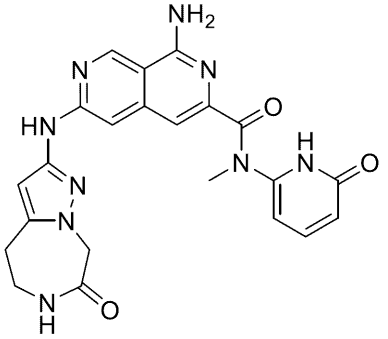
493		2-((8-アミノ-6-(2,7-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
494		2-((8-アミノ-6-(2,7-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
495		6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-オン
496		2-((8-アミノ-6-(7-メチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロイソチアゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
497		2-((8-アミノ-6-(7-メチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロイソチアゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

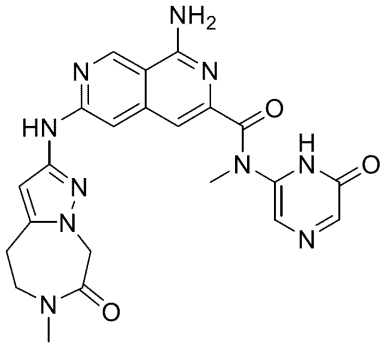
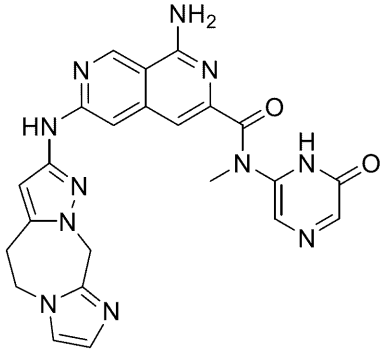
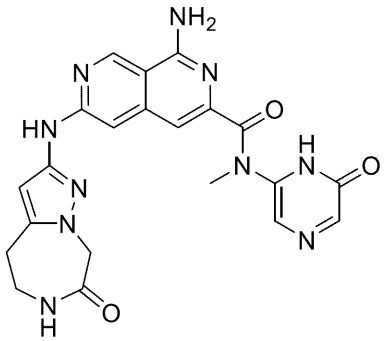
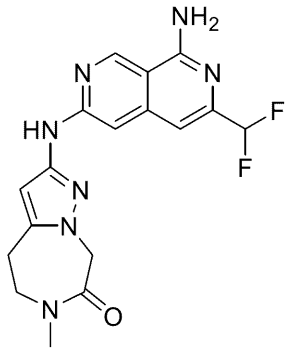
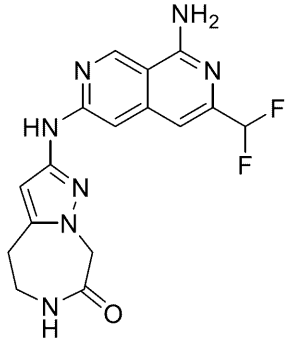
498		6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-7-メチル-1,3-ジヒドロイソチアゾロ[4,3-b]ピリジン 2,2-ジオキシド
499		2-((8-アミノ-6-(7-メチル-2-オキシド-1,3-ジヒドロイソチアゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
500		2-((8-アミノ-6-(7-メチル-2-オキシド-1,3-ジヒドロイソチアゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
501		6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-7-メチル-1,3-ジヒドロイソチアゾロ[4,3-b]ピリジン 2-オキシド

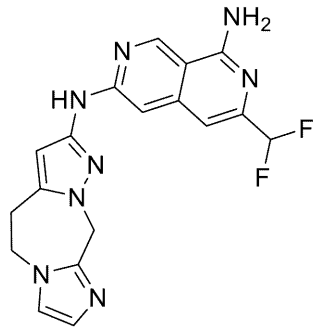
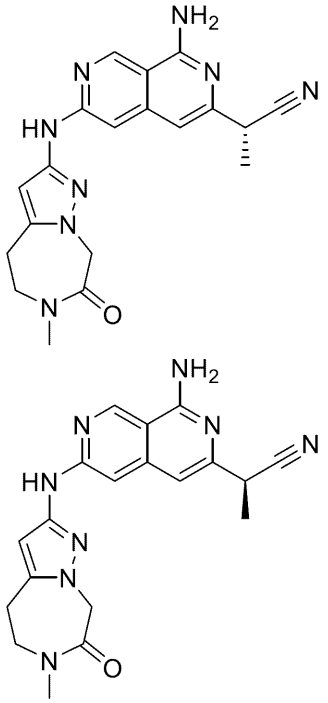
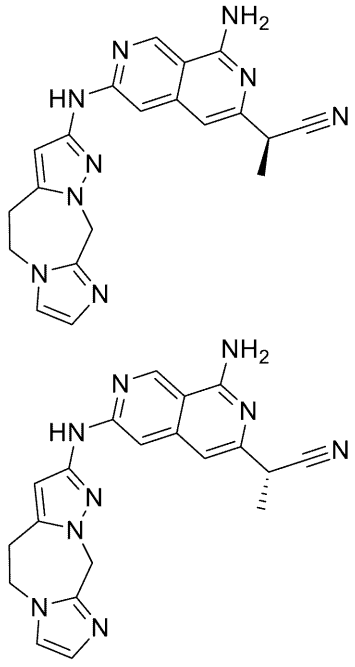
502		6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2,2,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-オール
503		2-((8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-2,2,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

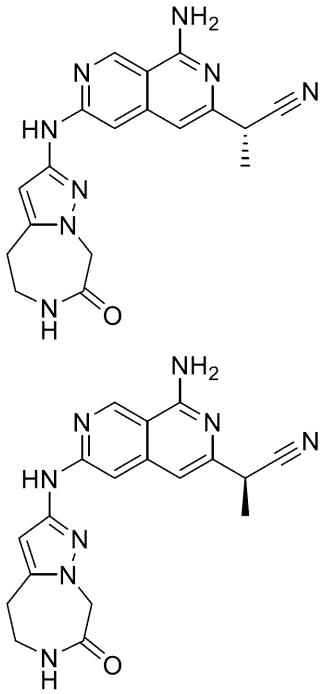
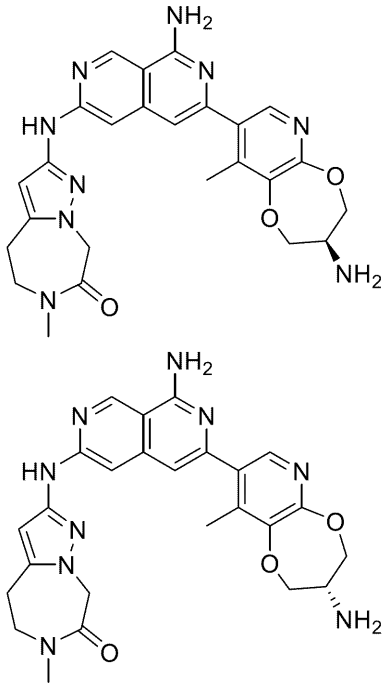
504		2-((8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-2,2,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
505		6-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-オン

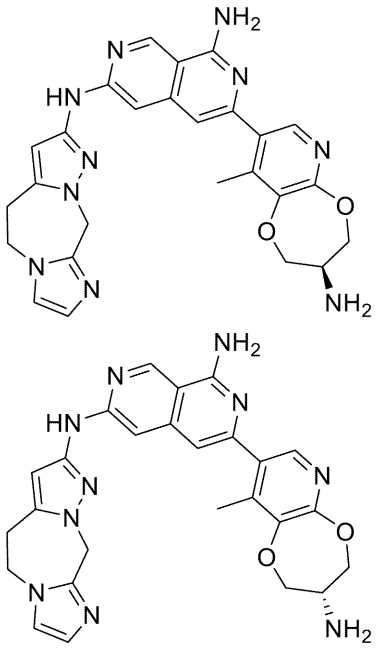
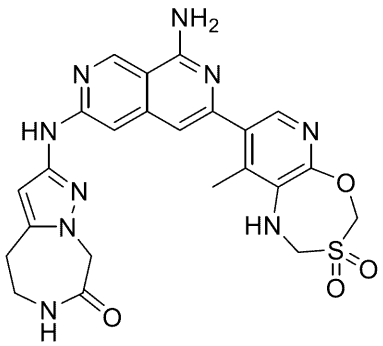
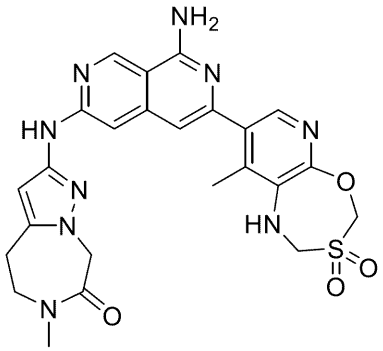
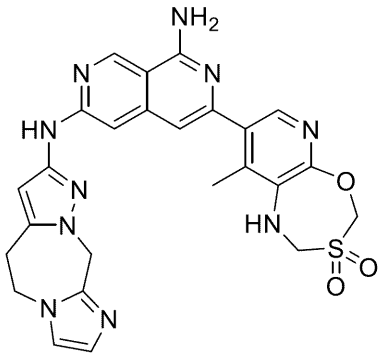
506		2-((8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
507		2-((8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
508		2-((8-アミノ-6-(4,6-ジメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

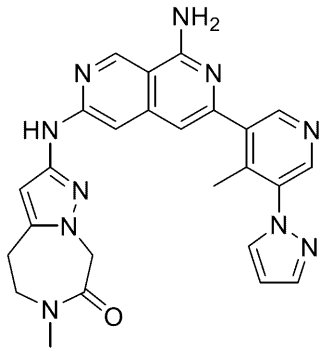
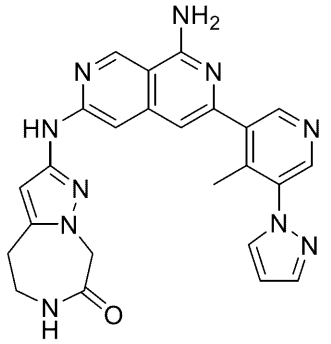
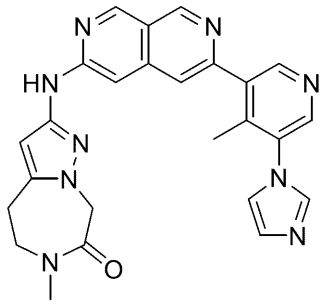
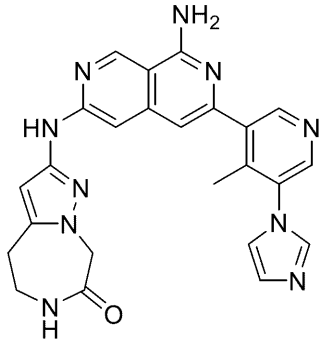
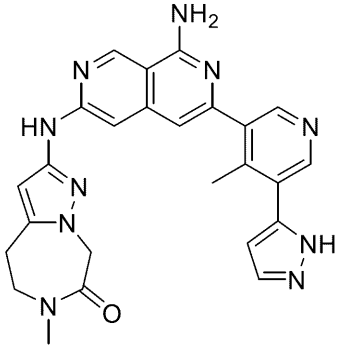
509		3-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-オン
510		2-((8-アミノ-6-(4,6-ジメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
511		8-1-アミノ-N-メチル-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-N-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド
512		8-アミノ-3-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-7-フルオロ-N-メチル-N-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド
513		1-アミノ-N-メチル-N-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド

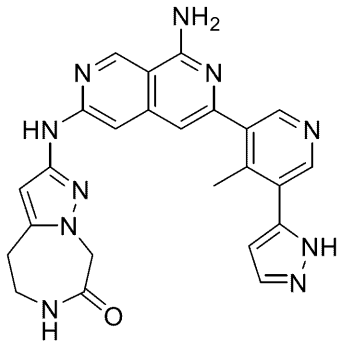
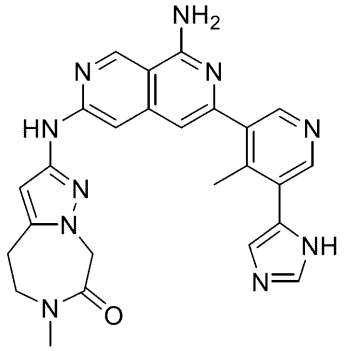
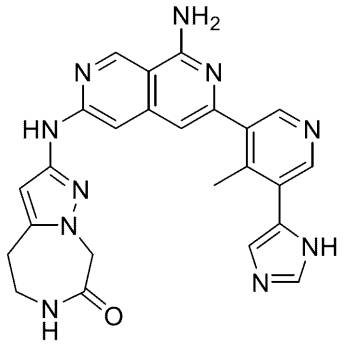
514		1-アミノ-N-メチル-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-N-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド
515		1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-N-メチル-N-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド
516		1-アミノ-N-メチル-N-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル)-6-(((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド
517		2-((8-アミノ-6-(ジフルオロメチル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
518		2-((8-アミノ-6-(ジフルオロメチル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

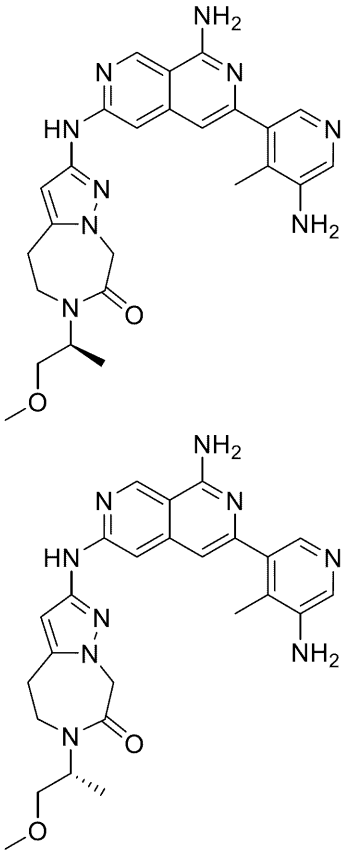
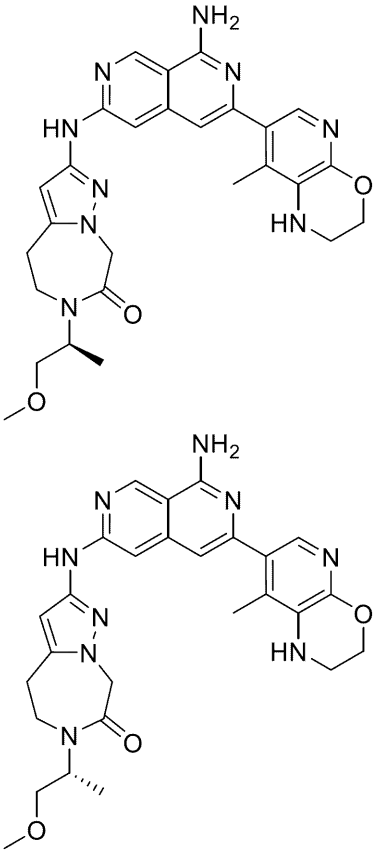
519		3-(ジフルオロメチル)-N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
520		2-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)プロパンニトリル
521		2-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)プロパンニトリル

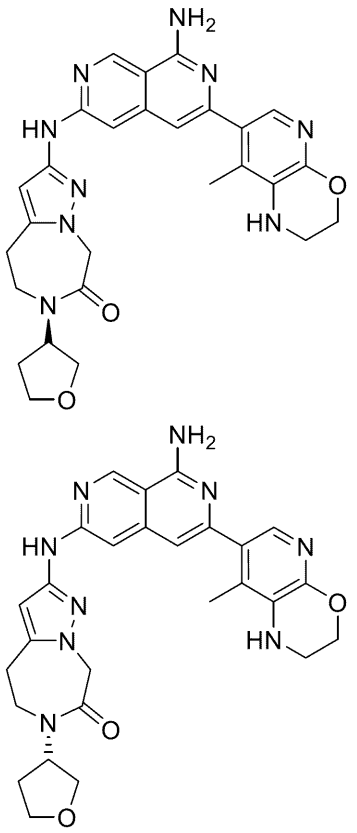
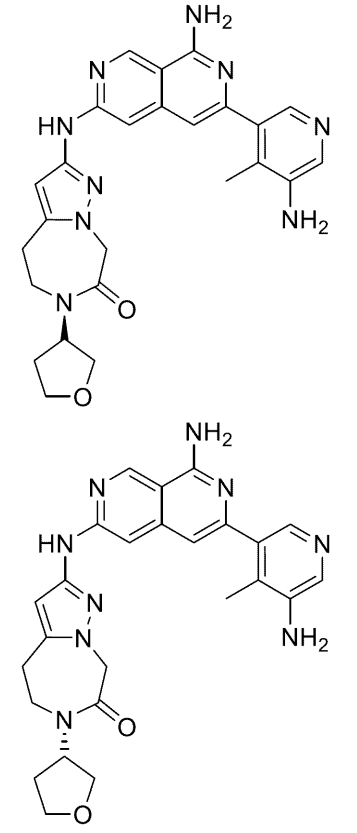
522		2-(1-アミノ-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)プロパンニトリル
523		2-((8-アミノ-6-(3-アミノ-9-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-b]ピリジン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

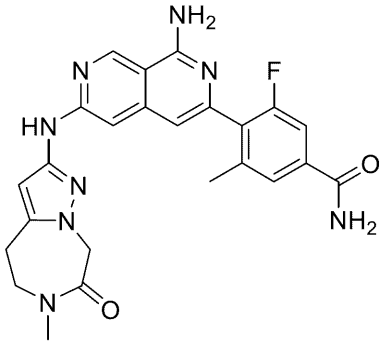
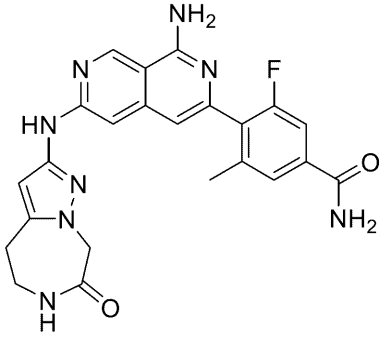
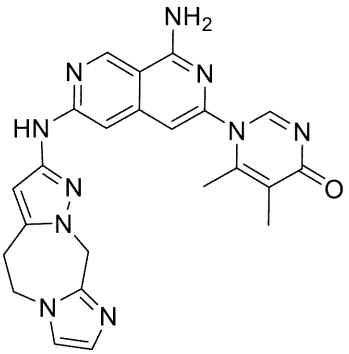
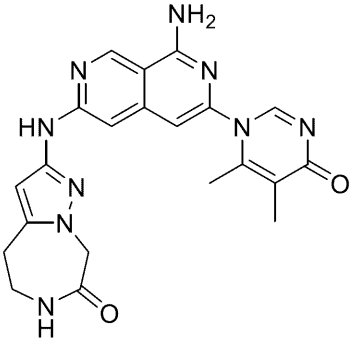
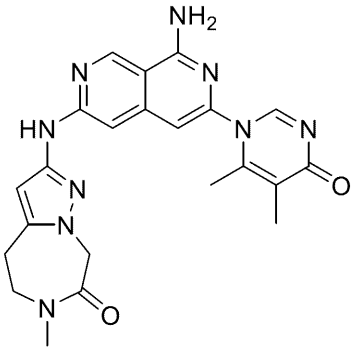
524		3-(3-アミノ-9-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-b]ピリジン-8-イル)-N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
525		2-((8-アミノ-6-(9-メチル-3,3-ジオキシド-1,2-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-f][1,3,5]オキサチアゼピン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
526		2-((8-アミノ-6-(9-メチル-3,3-ジオキシド-1,2-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-f][1,3,5]オキサチアゼピン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
527		8-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-9-メチル-1,2-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-f][1,3,5]オキサチアゼピン 3,3-ジオキシド

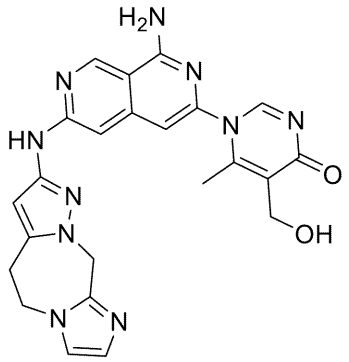
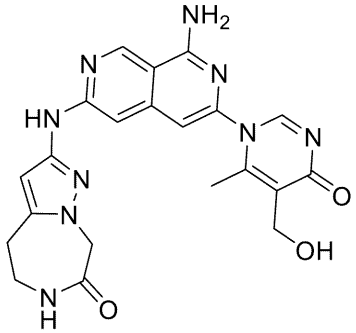
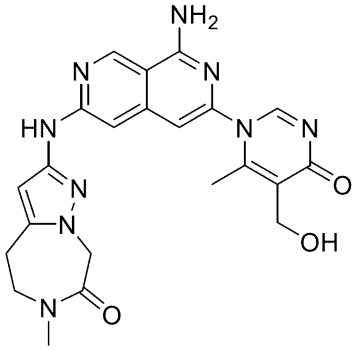
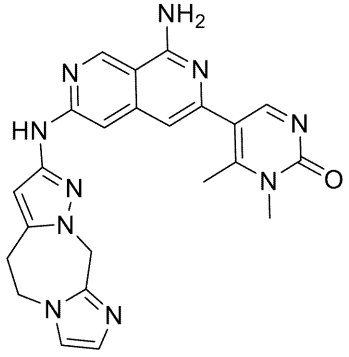
528		2-((8-アミノ-6-(4-メチル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
529		2-((8-アミノ-6-(4-メチル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
530		2-((6-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
531		2-((6-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
532		2-((8-アミノ-6-(4-メチル-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

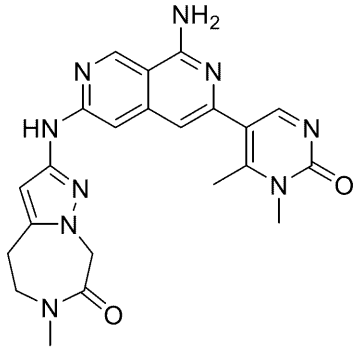
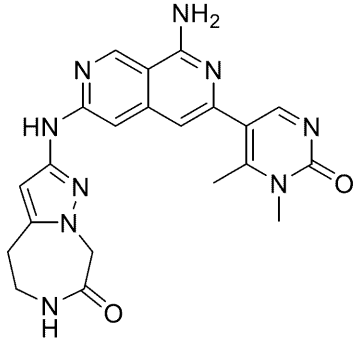
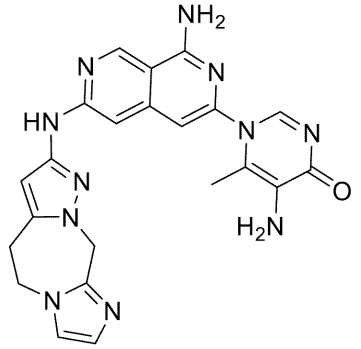
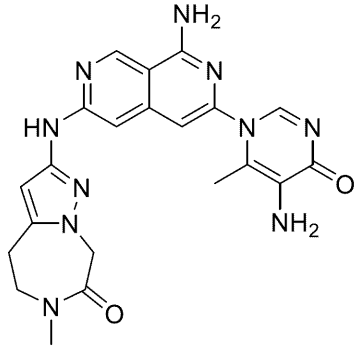
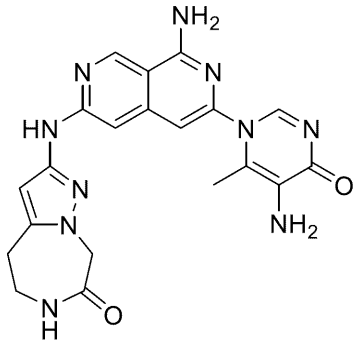
533		2-((8-アミノ-6-(4-メチル-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
534		2-((6-(5-(1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
535		2-((6-(5-(1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

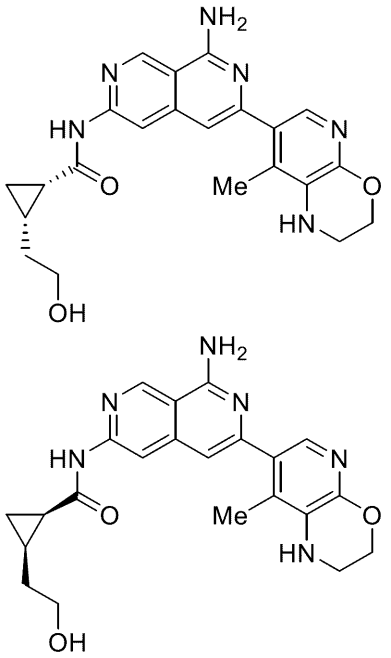
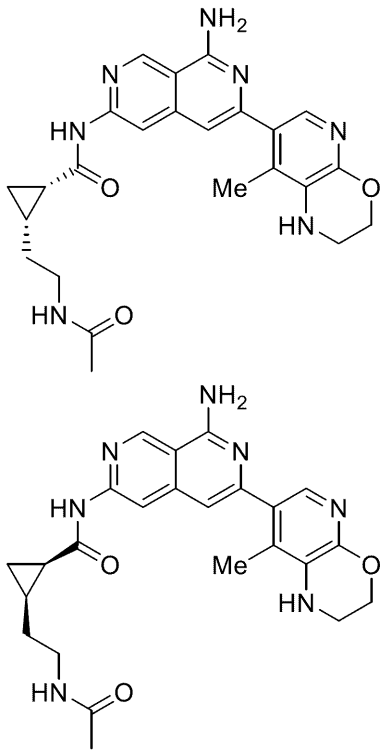
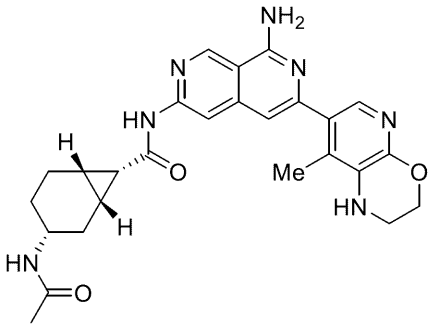
536		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
537		2-((8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

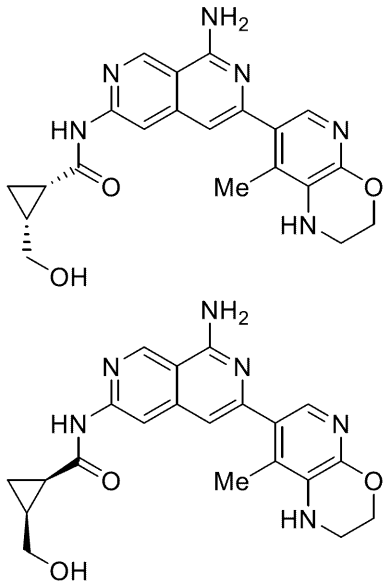
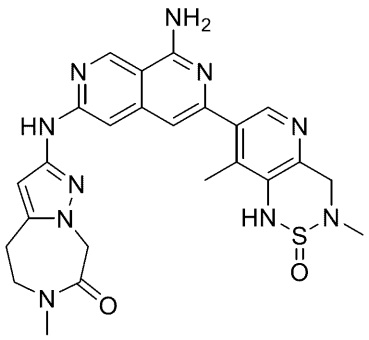
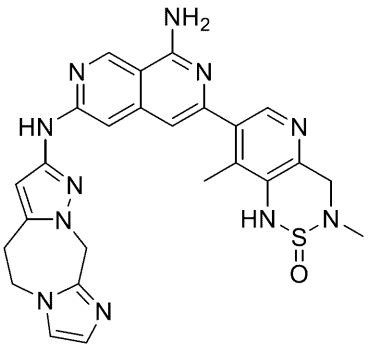
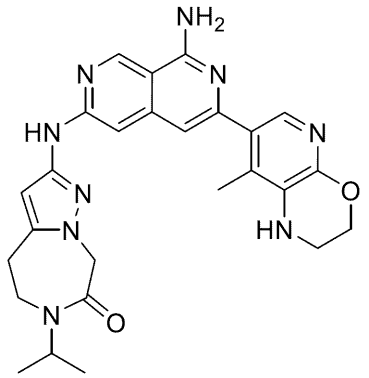
538		2-((8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
539		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

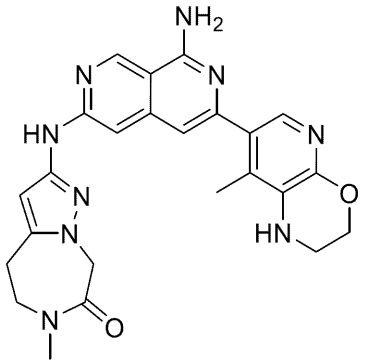
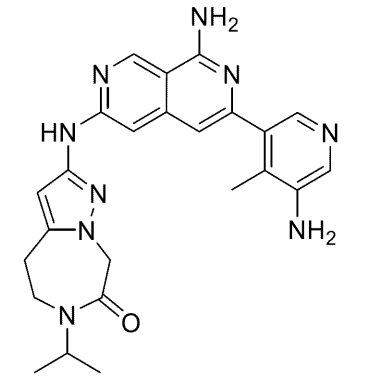
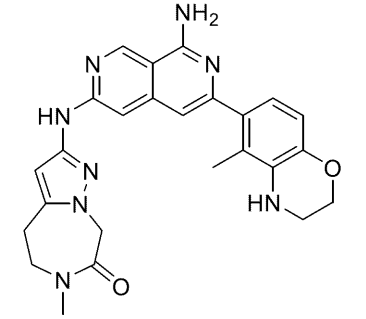
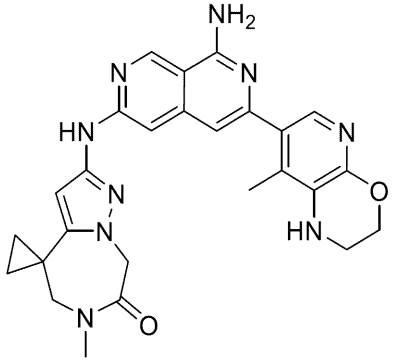
540		4-(1-アミノ-6-((6-メチル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミド
541		4-(1-アミノ-6-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミド
542		1-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5,6-ジメチルピリミジン-4(1H)-オン
543		2-((8-アミノ-6-(5,6-ジメチル-4-オキソピリミジン-1(4H)-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
544		2-((8-アミノ-6-(5,6-ジメチル-4-オキソピリミジン-1(4H)-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

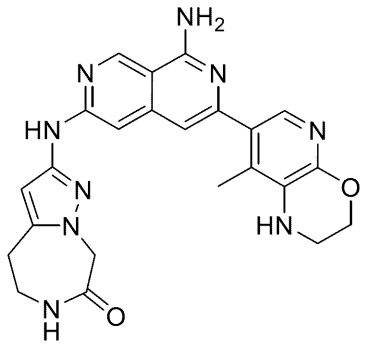
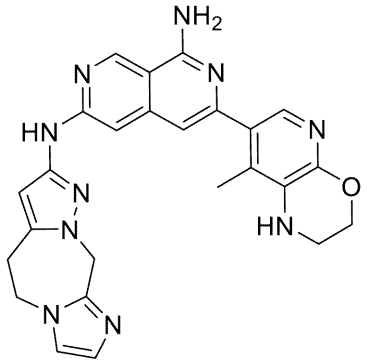
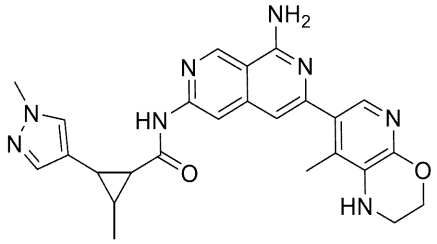
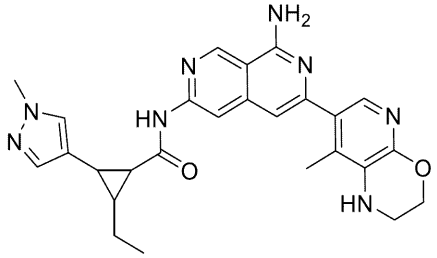
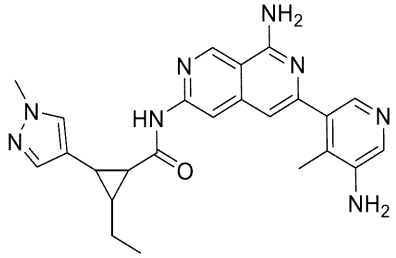
545		1-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリミジン-4(1H)-オン
546		2-((8-アミノ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-オキソピリミジン-1(4H)-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
547		2-((8-アミノ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-オキソピリミジン-1(4H)-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
548		5-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-1,6-ジメチルピリミジン-2(1H)-オン

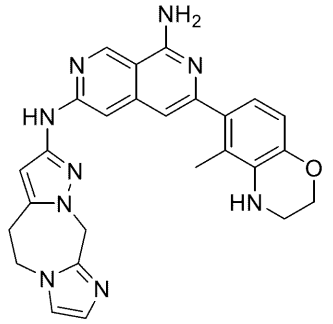
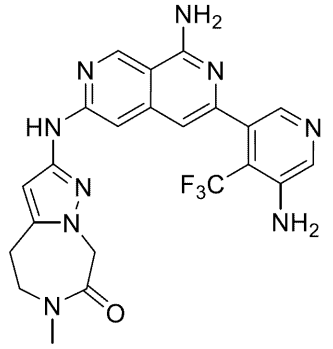
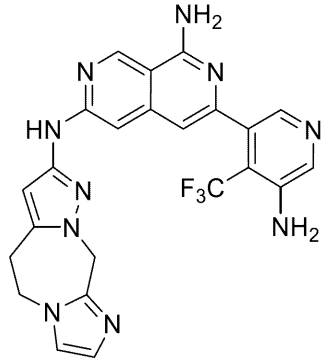
549		2-((8-アミノ-6-(1,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
550		2-((8-アミノ-6-(1,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
551		5-アミノ-1-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-6-メチルピリミジン-4(1H)-オン
552		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-6-メチル-4-オキソピリミジン-1(4H)-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
553		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-6-メチル-4-オキソピリミジン-1(4H)-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

554		シス-N-(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
555		シス-2-(2-アセトアミドエチル)-N-(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
556		(1R,3R,6S,7S)-3-アセトアミド-N-(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-7-カルボキサミド

557		シス-N-(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
558		7-(1-アミノ-6-((5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)アミノ)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,2-c][1,2,6]チアジアジン 2-オキシド
559		2-((8-アミノ-6-(3,8-ジメチル-2-オキシド-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,2-c][1,2,6]チアジアジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
560		2-((8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン

561		2-((8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
562		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
563		2-((8-アミノ-6-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
564		2'-((8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6'-メチル-5',6'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン]-7'(8'H)-1

565		2-((8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
566		N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-3-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
567		N-(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
568		N-(8-アミノ-6-(8-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-エチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
569		N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-エチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

570		N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-3-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン
571		2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン
572		3-(5-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N6-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン

【０１５０】

いくつかの実施態様において、化合物は、表１における化合物番号１－３４８、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、化合物は、表２における化合物番号３４９－４２９、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、化合物は、表３における化合物番号４３０－５７２、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１５１】

本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又はその塩は、立体異性体形態で存在し得る（例えば、１つ又は複数の不斉炭素原子を含む）。個々の立体異性体（光学異性体及びジアステレオマー）及びこれらの混合物は、本明細書に開示される主題の範囲内に含まれる。同様に、式Ｉ又はＩａの化合物又は塩は、式に示されるもの以外の互変異性形態で存在することができ、本明細書に開示される主題の範囲内に含まれると考えられる。本明細書で開示される主題は、本明細書で説明される特定の基の組み合わせ及びサブセットを含むことを理解されたい。本明細書に開示される主題の範囲には、立体異性体の混合物、並びに精製された光学異性体又は鏡像異性的に／ジアステレオマーとして濃縮された混合物が含まれる。本明細書に開示される主題は、上記に定義された特定の基の組み合わせ及びサブセットすべてを含むと理解されたい。

【０１５２】

本明細書に開示される主題は、本明細書に記載される化合物の同位体標識された形態も含むが、実際には、１つ又は複数の原子が、自然界に通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている。本明細書に記載

の化合物及びその薬学的に許容される塩に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素、塩素の同位体、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉなどが含まれる。

【０１５３】

実施態様において、薬学的組成物は、すべての変数が上記のいずれかの実施態様において定義されたとおりである化合物、及び薬学的に許容される担体を含む。

【０１５４】

本明細書に開示される主題には、式Ｉ又はＩａの化合物のプロドラッグ、代謝産物、誘導体、及び薬学的に許容される塩が含まれる。式Ｉ又はＩａの化合物の代謝産物には、その代謝産物を得るのに十分な時間、式Ｉ又はＩａの化合物を哺乳動物と接触させることを含むプロセスにより生成される化合物が含まれる。

【０１５５】

式Ｉ又はＩａの化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法、例えば、遊離塩基の、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸などによる処理、あるいは有機酸、例えば酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（ｐｙｒａｎｏｓｉｄｙｌ　ａｃｉｄ）（例えば、グルクロン酸又はガラクツロン酸）、αヒドロキシ酸（例えばクエン酸又は酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸又はグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸又はケイ皮酸）、スルホン酸（例えば、ｐ－トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸）などによる処理によって調製することができる。

【０１５６】

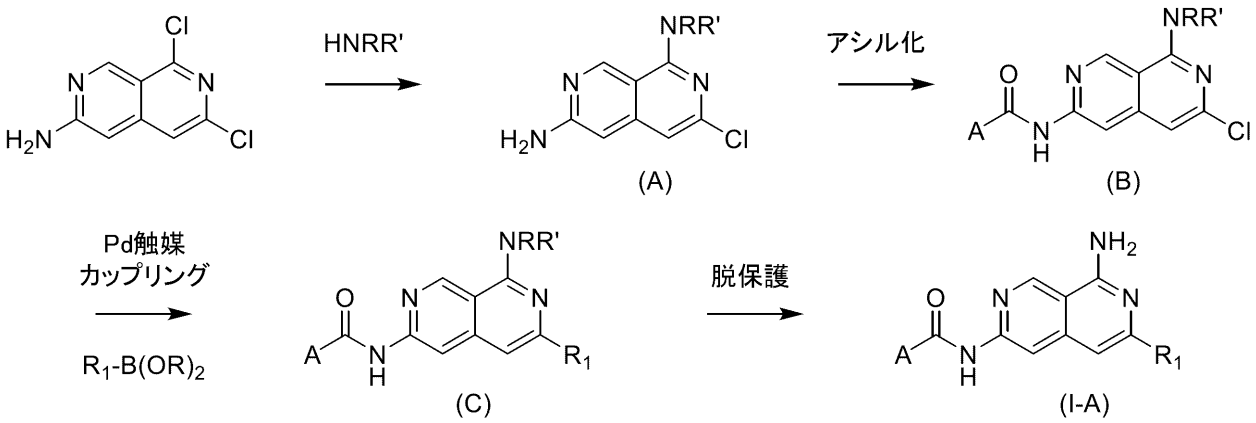
式Ｉ又はＩａの化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の適切な方法、例えば、遊離酸の、有機又は無機塩基、例えばアミン（一級、二級又は三級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物などによる処理によって調製することができる。適切な塩の実例には、限定されないが、アミノ酸に由来する有機塩、例えばグリシン及びアルギニン、アンモニア、第一級、第二級、第三級アミン、及び環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン及びピペラジン、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムに由来する無機塩が含まれる。

【０１５７】

式Ｉ又はＩａの化合物は、「プロドラッグ」の形態であり得、これには、ｉｎ　ｖｉｖｏで代謝され得る部分を有する化合物が含まれる。一般に、プロドラッグは、エステラーゼによって、又は活性薬物の他の機構によってｉｎ　ｖｉｖｏで代謝される。プロドラッグ及びそれらの使用の例は、当技術分野で周知である（例えば、Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照）。プロドラッグは、化合物の最終的な単離及び精製中にｉｎ　ｓｉｔｕで、又は、遊離酸形態又はヒドロキシルの精製化合物を適切なエステル化剤と別々に反応させることにより、調製することができる。ヒドロキシル基は、カルボン酸で処理することによりエステルに変換できる。プロドラッグ部分の例には、置換及び非置換、分岐又は非分岐の低級アルキルエステル部分（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ－低級アルキル－アミノ低級アルキルエステル（例、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール低級アルキルエステル（例、ベンジルエステル）、置換された（例えば、メチル、ハロ、又はメトキシ置換基で）アリール、及びアリール低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミド、及びヒドロキシアミドが含まれる。ｉｎ　ｖｉｖｏでの他の機構を介して活性型に変換されるプロドラッグも含まれる。態様において、本発明の化合物は、本明細書の式のいずれかのプロドラッグである。

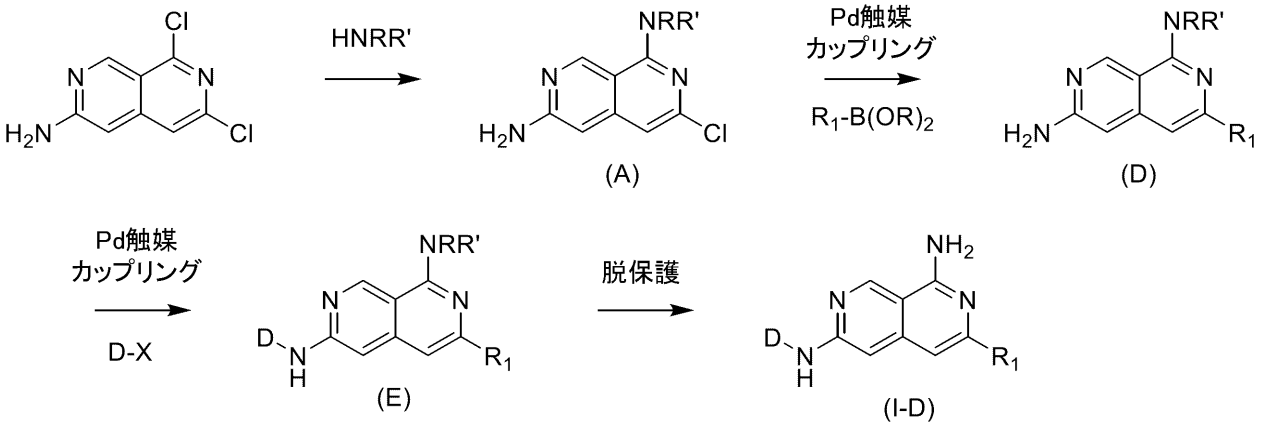
【０１５８】
一般的な合成スキーム
式Ｉ又はＩａの化合物は、実施例の手順により、一般にスキーム１及び２により調製することができ、式中、Ｒ基は式Ｉ又はＩａに記載の通りであるか、又はその前駆体である。

スキーム1



【０１５９】
スキーム１は、Ｒ$_2$がＡ－Ｃ（Ｏ）－である式Ｉ又はＩａの化合物を調製するための一般的な合成方法を示す。６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミンとアミン前駆体ＨＮＲＲ’との反応により、Ｒ及びＲ’がアミン保護基（例えば、４－メトキシベンジル又はＰＭＢ）である化合物Ａが得られる。活性化アシル化合物（例えば、Ａ－Ｃ（Ｏ）－Ｘ、式中、ＸはＣｌ、Ｂｒ、Ｉなどの脱離基）を使用した化合物Ａの３－アミノ基のアシル化により、化合物Ｂを与える。化合物ＢとボロンエステルＲ$_1$－Ｂ（ＯＲ）$_2$とのＰｄ触媒カップリングにより、化合物Ｃが得られる。化合物Ｃの脱保護により、式（Ｉ－Ａ）の生成物が得られ、式中、Ａ及びＲ$_1$は式Ｉ又はＩａについて定義されたとおりである。
【０１６０】
提供されるのは、化合物ＢをボロンエステルＲ$_1$－Ｂ（ＯＲ）$_2$（Ｒはアルキル又はアリールであり、又は２つのＯＲ基がホウ素原子と一緒になって環を形成する）及びＰｄ触媒と反応させて化合物Ｃを形成し、化合物Ｃをアミン脱保護の条件にさらすことを含む、式（Ｉ－Ａ）の化合物の製造方法である。方法は、化合物Ａをアシル化して（化合物ＡをＡ－Ｃ（Ｏ）－Ｘと反応させることを含み、式中、ＸはＣｌ、Ｂｒ又はＩなどの脱離基である）、化合物Ｂを形成することをさらに含み得る。

スキーム2



【０１６１】

スキーム２は、Ｒ２がＤである式Ｉ又はＩａの化合物を調製するための一般的な合成方法を示す。６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミンとアミン前駆体ＨＮＲＲ’との反応により、Ｒ及びＲ’がアミン保護基（例えば、４－メトキシベンジル）である化合物Ａが得られる。化合物Ａとボロン酸エステルR_1－Ｂ（ＯＲ）$_2$とのＰｄ触媒カップリングにより、化合物Ｄが得られる。化合物Ｄと化合物Ｄ－Ｘのパラジウム触媒カップリングにより、化合物Ｅが得られる。化合物Ｃの脱保護により、式（Ｉ－Ｄ）の生成物が得られ、式中、Ｄ及びR_1は式Ｉ又はＩａについて定義されたとおりである。

【０１６２】

提供されるのは、化合物Ａをボロン酸エステルR_1－Ｂ（ＯＲ）$_2$（Ｒはアルキル又はアリールであり、又は、２つのＯＲ基がホウ素原子と一緒になって環を形成する）及びＰｄ触媒と反応させて化合物Ｄを形成し；化合物Ｄを化合物Ｄ－Ｘ（式中、ＸはＣｌ、Ｂｒ又はＩなどの脱離基である）及びＰｄ触媒と反応させて化合物Ｅを形成し、化合物Ｅをアミン脱保護の条件にさらすことを含む、式（Ｉ－Ｄ）の化合物の製造方法である。

【０１６３】

組成物

本開示の化合物は、薬学的に許容される担体と共に薬学的組成物に製剤化することができる。

【０１６４】

式Ｉ又はＩａの化合物は、薬学的組成物として標準的な薬務に従って製剤化することができる。この態様によれば、薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に式Ｉ又はＩａの化合物を含む薬学的組成物が提供される。

【０１６５】

典型的な製剤は、式Ｉ又はＩａの化合物と、担体、希釈剤又は添加剤を混合することによって調製される。適切な担体、希釈剤及び添加剤は、当業者に周知であり、例えば炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などの材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤又は添加剤は、式Ｉ又はＩａの化合物が適用される手段及び目的に依存するであろう。溶媒は通常、哺乳動物に投与することが安全であると当業者によって認められた（ＧＲＡＳ）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水などの非毒性の水性溶媒及び、水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒は、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えばＰＥＧ４００、ＰＥＧ３００）など、及びそれらの混合物を含む。製剤はまた、薬物（すなわち式Ｉ又はＩａの化合物又はその薬学的組成物）を見栄え良く提供するための、又は薬学的製品（すなわち医薬）の製造を補助するための１つ又は複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、酸化防止剤、不透明化剤、滑剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料及びその他既知の添加物も含み得る。

【０１６６】

製剤は、通常の溶解及び混合手順を使用して調製され得る。例えば、バルク原体（すなわち式Ｉ又はＩａの化合物）又は式Ｉ又はＩａの化合物の安定化形態（例えばシクロデキストリン誘導体又はその他の既知の複合体形成剤との複合体）は、１つ又は複数の上記添加剤の存在下で適切な溶媒に溶解される。式Ｉ又はＩａの化合物は通常、容易に制御できる投与量の薬物を提供して、患者が処方されたレジメンを遵守することを可能にするために、医薬剤形に製剤化される。

【０１６７】

適用のための薬学的組成物（又は製剤）は、薬物の投与のために使用される方法に応じたさまざまな方法で包装することができる。一般に、流通用の物品は、適切な形態の薬学的製剤を中に入れた容器を含む。適切な容器は、当業者には周知であり、瓶（プラスチック及びガラス）、小袋、アンプル、ビニール袋、金属シリンダーなどの材料を含む。容器は、パッケージの内容物への不用意な接触を防ぐために、不正開封防止の構成部品（ａｓｓｅｍｂｌａｇｅ）を含んでもよい。加えて、容器には、容器の内容物を記述したラベル

が貼られている。ラベルは、適切な注意書きを含んでもよい。

【０１６８】

薬学的製剤は、種々な投与経路及び投与形態のために調製され得る。例えば、所望の純度を有する式Ｉ又はＩａの化合物は、任意選択的に、凍結乾燥製剤、破砕紛体、又は水溶液の形態の、薬学的に許容される希釈剤、担体、添加剤又は安定剤と混合することができる（Remington’s Pharmaceutical Sciences (1980)16th edition, Osol, A. Ed.）。製剤化は、生理学的に許容される担体（すなわち用いられる投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性の担体）と、常温で、適切なｐＨ及び所望の純度で混合することにより行われ得る。製剤のｐＨは主に、化合物の具体的な用途及び濃度に依存するが、約３から約８の範囲であり得る。ｐＨが５である酢酸緩衝剤中での製剤化が、好適な実施態様である。

【０１６９】

式Ｉ又はＩａの化合物は無菌であり得る。特に、ｉｎ　ｖｉｖｏでの投与に使用される製剤は無菌でなければならない。このような無菌化は、滅菌濾過膜を通した濾過により容易に達成される。

【０１７０】

化合物は通常、固体組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保存可能である。

【０１７１】

式Ｉ又はＩａの化合物を含む薬学的組成物は、製剤化され、医学行動規範（ｇｏｏｄ　ｍｅｄｉｃａｌ　ｐｒａｃｔｉｃｅ）と一致した様式、すなわち投与の量、濃度、スケジュール、コース、ビヒクル及び経路で、投薬及び投与することができる。この文脈において考慮すべき因子としては、治療される具体的な障害、治療される具体的な哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール及び医師にとって既知の他の因子が挙げられる。投与される化合物の「治療的有効量」は、このような考慮事項によって決まり、凝固因子媒介障害を予防、改善又は治療するために必要な最小量である。このような量は、好ましくは、宿主に毒性である量又は患者を有意に出血し易くする量を下回る。

【０１７２】

許容される希釈剤、担体、添加剤及び安定剤は、用いられる投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（例えばオクタデシルジメチオルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチル又はプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン又はリジン；グルコース、マンノース又はデキストリンを含む、単糖類、二糖類及び他の炭水化物；キレート剤、例えばＥＤＴＡ；糖類、例えばスクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属複合体（例えばＺｎ－タンパク質複合体）；及び／又はＴＷＥＥＮ™、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ™若しくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含む。また、有効活性成分は、コロイド状薬物送達系（例えばリポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル）中で、又はマクロエマルション中で、例えばコアセルベーション技術又は界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えばそれぞれ、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル中に封入されてもよい。このような技術は、Remington’s Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

【０１７３】

式Ｉ又はＩａ化合物の徐放性製剤を調製してもよい。徐放性製剤の好適な例は、式Ｉ又はＩａの化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、そのマトリックスは成形品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えばポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸（米国特許第３７７３９１９号）、Ｌ－グルタミン酸とガンマ－エチル－Ｌ－グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ^{TM}（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドからなる注射用ミクロスフェア）のような分解性乳酸－グリコール酸コポリマー及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が含まれる。

【０１７４】

製剤は、本明細書に詳述される投与経路に適したものを含む。製剤は、好都合には、単位剤形で提供され、薬学分野で周知の任意の方法によって調製することができる。技術及び製剤は、一般に、Remington’s Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)に見いだされる。このような方法には、活性成分を、１つ又は複数の副成分を構成する担体と会合させる工程が含まれる。製剤は一般に、活性成分を液体担体又は微細化固体担体又はその双方と均一かつ密接に会合させ、その後必要に応じて製品を成形することにより調製される。

【０１７５】

経口投与に適した式Ｉ又はＩａの化合物の製剤は、所定量の式Ｉ又はＩａの化合物をそれぞれ含有する、丸薬、カプセル剤、カシェ剤又は錠剤などの個別単位として調製されてもよい。

【０１７６】

圧縮錠剤は、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤又は分散剤と任意選択的に混合された流動性形態（粉末又は顆粒など）の活性成分を適切な機械で圧縮することにより、調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状の活性成分の混合物を適切な機械で成形することにより、製造することができる。錠剤は、任意選択的にコーディングされても刻み目を入れられてもよく、錠剤からの活性成分の徐放又は制御放出をもたらすように製剤化される。

【０１７７】

錠剤、トローチ、ロゼンジ剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性粉末又は顆粒、乳剤、硬カプセル剤又は軟カプセル剤、例えばゼラチンカプセル剤、シロップ剤又はエリキシル剤が、経口使用のために調製され得る。経口使用が意図される式Ｉ又はＩａの化合物の製剤は、薬学的組成物の製造のための当技術分野で既知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、口あたりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤を含む１つ又は複数の薬剤を含有することができる。錠剤の製造に適した薬学的に許容される非毒性の添加剤を含む混合剤中に活性成分を含有する錠剤は、許容可能である。このような添加剤は、例えば炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤；及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤であってもよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又は胃腸管内での崩壊及び吸着を遅延させ、それによってより長期間にわたる持続作用を提供するために、マイクロカプセル化を含む既知の技術によりコーティングされていてもよい。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートなどの時間遅延物質を、単独で又はワックス剤と共に用いてもよい。

【０１７８】

眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚の治療のために、本発明の製剤は、例えば０．０７５から２０％　ｗ／ｗの量の活性成分を含有する局所軟膏剤又はクリーム剤として適用することができる。活性成分は、軟膏剤に製剤化される場合、パラフィン系又は水混和性軟膏基剤のいずれかと共に用いられてもよい。あるいは、活性成分は、水中油型クリー

ム基剤と共にクリーム剤に製剤化されてもよい。

【０１７９】

所望であれば、クリーム基剤の水性相は、多価アルコール、すなわち２つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン１，３－ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００を含む）、並びにそれらの混合物を含んでもよい。局所製剤は、望ましくは、活性成分の皮膚又は他の患部への吸収又は浸透を高める化合物を含むことができる。このような皮膚浸透促進剤の例には、ジメチルスルホキシド及び関連するアナログが含まれる。

【０１８０】

乳剤の油相は、既知の方法で既知の成分から構成することができる。この相は、乳化剤のみを含んでもよいが、少なくとも１種の乳化剤と、脂肪若しくは油との混合物又は脂肪と油双方との混合物を含んでもよい。親油性乳化剤と一緒に含まれる親水性乳化剤は、安定剤として作用し得る。まとめると、乳化剤は、安定剤の有無に関わらず、いわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは油及び脂肪と共にクリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本製剤への使用に適した乳化剤及び乳化安定剤としては、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０、Ｓｐａｎ（登録商標）８０、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０１８１】

式Ｉ又はＩａの化合物の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した添加剤と混合された活性物質を含む。このような添加剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムなどの懸濁化剤、並びに天然リン脂質（例えばレシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと、脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）等の分散剤又は湿潤剤が含まれる。水性懸濁剤はまた、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル又はｐ－ヒドロキシ安息香酸ｎ－プロピルなどの１つ又は複数の保存剤、１つ又は複数の着色剤、１つ又は複数の香味剤、及びスクロース又はサッカリンなどの１つ又は複数の甘味剤を含有していてもよい。

【０１８２】

式Ｉ又はＩａの化合物の薬学的組成物は、滅菌注射用水性又は油質懸濁液などの無菌注射用製剤の形態であってもよい。この懸濁液は、上記の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。また、滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒、例えば１，３－ブタンジオール中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。滅菌注射用製剤は、凍結乾燥粉末として調製することもできる。使用され得る許容可能なビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液及び等張食塩水である。さらに、滅菌不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒として一般に用いられ得る。この目的のために、合成モノグリセリド又は合成ジグリセリドを含め、任意の無刺激不揮発性油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も、注射剤の調製において同様に使用することができる。

【０１８３】

単一剤形を作るために担体材料と組み合わされ得る活性成分の量は、治療される宿主及び具体的な投与方法に応じて変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性製剤は、組成物全体の約５から約９５％（重量：重量）の範囲で変化し得る適切で都合のよい量の担体材料と共に配合された、およそ１から１０００ｍｇの活性物質を含有し得る。薬学的組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入用の水溶液は、約３０ｍＬ／時の速度で適切な容積の注入を行うことができるように、溶液１ミリリットル当たり約３から５００μｇの活性成分を

含有することができる。
【０１８４】
非経口投与に適した製剤には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び対象レシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射液；並びに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。
【０１８５】
眼への局所投与に適した製剤には、適切な担体、特に活性成分に対する水性溶媒に活性成分が溶解又は懸濁している点眼剤も含まれる。好ましくは、活性成分は、このような製剤中に約０．５から２０％　ｗ／ｗ、例えば約０．５から１０％　ｗ／ｗ、例えば約１．５％　ｗ／ｗの濃度で存在する。
【０１８６】
口内局所投与に適した製剤には、風味付けした基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ剤；ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むトローチ；並びに適切な液体担体中に活性成分を含む洗口液が含まれる。
【０１８７】
直腸投与用の製剤は、例えばカカオ脂又はサリチル酸塩を含む適切な基剤を用いた坐薬として提供されてもよい。
【０１８８】
肺内又は鼻内投与に適した製剤は、例えば０．１から５００ミクロンの範囲の粒径（０．５、１、３０ミクロン、３５ミクロン等のミクロン単位で０．１から５００ミクロンの範囲の粒径を含む）を有し、これは、鼻腔を介した急速吸入によって、又は口腔を介した吸入によって投与され、肺胞嚢に達する。適切な製剤には、活性成分の水性又は油性溶液が含まれる。エアロゾル又は乾燥粉末投与に適した製剤は、従来の方法に従って調製されてもよく、後述の障害の治療又は予防において使用されている従来の化合物などの他の治療剤と共に送達されてもよい。
【０１８９】
膣投与に適した製剤は、適切であることが当技術分野において知られている担体を活性成分に加えて含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡剤又はスプレー剤として提供されてもよい。
【０１９０】
これらの製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封アンプル及びバイアルに入れられてもよく、注射用の滅菌液体担体（例えば水）を使用直前に加えるだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時調合注射液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好ましい単位用量製剤は、活性成分の、本明細書中で上に列挙したような１日用量又は単位１日副用量（ｕｎｉｔ　ｄａｉｌｙ　ｓｕｂ-ｄｏｓｅ）、又はその適切な画分を含有するものである。
【０１９１】
主題は、獣医学的組成物であって、上記のような少なくとも１つの活性成分を該組成物用の獣医学的担体と共に含む獣医学的組成物をさらに提供する。獣医学用担体は、組成物を投与する目的に有用な物質であって、そうでなくても不活性であるか又は獣医学分野において許容され、活性成分と相溶性の固体、液体又は気体物質であり得る。これらの獣医学的組成物は、非経口で、経口で、又は他の任意の所望の経路によって投与することができる。
【０１９２】
特定の実施態様において、本開示の化合物を含む薬学的組成物は、化学療法剤をさらに含む。これらの実施態様のいくつかにおいて、化学療法剤は免疫療法剤である。
【０１９３】
方法
本開示の化合物は、酵素ＨＰＫ１の活性を阻害することにおける用途を見いだしている

。マイトジェン活性化プロテインキナーゼ１又はＭＡＰ４Ｋ１とも呼ばれるＨＰＫ１は、Ｓｔｅ２０関連セリン／スレノニンキナーゼの胚中心キナーゼサブファミリーのメンバーである。ＨＰＫ１は、ＭＡＰＫ　Ｊｎｋの活性化につながる、ＭＥＫＫ１、ＭＬＫ３、ＴＡＫ１を含む、ＭＡＰ３Ｋタンパク質をリン酸化及び活性化することにより、ＭＡＰ４Ｋとして機能する。

【０１９４】

一実施態様において、本明細書に開示される主題は、ＨＰＫ１を有効量の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、ＨＰＫ１を阻害する方法に関する。

【０１９５】

一実施態様において、本明細書に開示される主題は、それを必要とする対象において免疫応答を増強するための方法に関し、ここで、方法は、有効量の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含む。この実施態様の特定の態様において、対象におけるＴ細胞は、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して、プライミングの増強、活性化の増強、遊走の増強、増殖の増強、生存促進、及び細胞溶解活性の増強の少なくとも１つを有する。この実施態様の特定の態様において、Ｔ細胞活性化は、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して、γ－ＩＦＮ＋　ＣＤ８　Ｔ細胞の頻度の上昇又はＴ細胞によるＩＬ－２又はグランザイムＢ産生のレベルの増加によって特徴づけられる。この実施態様の特定の態様において、Ｔ細胞の数は、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して上昇している。この実施態様の特定の態様において、Ｔ細胞は、抗原特異的ＣＤ８　Ｔ細胞である。この実施態様の特定の態様において、対象における抗原提示細胞は、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して、成熟及び活性化が増強している。この実施態様の特定の態様において、抗原提示細胞は樹状細胞である。この実施態様の特定の態様において、抗原提示細胞の成熟は、ＣＤ８３＋樹状細胞の頻度の増加によって特徴づけられる。この実施態様の特定の態様において、抗原提示細胞の活性化は、樹状細胞上でのＣＤ８０及びＣＤ８６の発現の上昇によって特徴づけられる。

【０１９６】

本明細書に記載の方法において、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的組成物が、本明細書の他の箇所に記載されるように、がんを有する対象に投与される。

【０１９７】

一実施態様において、本明細書に開示される主題は、ＨＰＫ１依存性障害を治療するための方法に関し、該方法は、それを必要とする対象に有効量の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物を投与することを含む。この実施態様の特定の態様において、ＨＰＫ１依存性障害は、がんである。この実施態様の特定の態様において、がんは、結腸直腸がん、メラノーマ、非小細胞肺がん、卵巣がん、乳がん、膵臓がん、血液悪性腫瘍、及び腎細胞癌からなる群から選択される少なくとも１つのがんを含む。この実施態様の特定の態様において、がんは、Ｔ細胞浸潤のレベルが上昇している。この実施態様の特定の態様において、対象におけるがん細胞は、化合物又は組成物の投与前と比較して、選択的に、ＭＨＣクラスＩ抗原発現の発現が上昇している。

【０１９８】

本明細書に記載の方法において、方法は、化学療法剤を対象に投与することをさらに含むことができる。この実施態様の特定の態様において、化学療法剤は、化合物又は組成物と同時に対象に投与される。この実施態様の特定の態様において、化学療法剤は、化合物又は組成物の投与前に対象に投与される。この実施態様の特定の態様において、化学療法剤は、化合物又は組成物の投与後に対象に投与される。

【０１９９】

ＨＰＫ１ポリヌクレオチド及びポリペプチドは当技術分野で知られている（Hu et al. (1996) Genes Dev. 10: 2251-2264、この全内容が本明細書に参照により援用される）。ＨＰＫ１ポリヌクレオチド及びポリペプチドの非限定的な例は、配列番号１に記載のヒトＨＰＫ１ポリヌクレオチド（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００７１８１．５

のヌクレオチド１４１-２６４２）及び配列番号２に記載のコードされたヒトＨＰＫ１ポリペプチド（アクセッション番号ＮＰ＿００９１１２．１）を含む。ＨＰＫ１の短い８２１アミノ酸アイソフォームはヒトに存在し、そのコード配列とアミノ酸配列はそれぞれ配列番号３と１に記載される（それぞれ、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００１０４２６００．２及びＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１０３６０６５．１のヌクレオチド１４１－２６０６）。

【０２００】

ＨＰＫ１ポリペプチドは、さまざまな保存された構造モチーフを含んでいる。参照しやすいように、そのようなモチーフは、配列番号２に記載されている８３３個のアミノ酸残基を含むより長いヒトＨＰＫ１アイソフォームに関連するため、議論されるであろう。ＨＰＫ１ポリペプチドは、アミノ酸残基１７－２９３にまたがるアミノ末端Ｓｔｅ２０様キナーゼドメインを含み、これはアミノ酸残基２３－４６からのＡＴＰ結合部位を含む。キナーゼドメインの後には、ＣｒｋＬ、Ｇｒｂ２、ＨＩＰ－５５、Ｇａｄｓ、Ｎｃｋ、ＣｒｋなどのＳＨ３含有タンパク質の結合部位として機能する４つのプロリンリッチ（ＰＲ）モチーフが続く。４つのＰＲモチーフは、それぞれアミノ酸残基３０８－４０７、３９４－４０２、４３２－４４３、及び４６８－４７７に及ぶ。ＨＰＫ１は、ＴＣＲ又はＢＣＲ刺激に応答してリン酸化及び活性化される。ＰＲ１とＰＲ２の間に位置する３８１位のチロシンのＴＣＲ及びＢＣＲ誘導性リン酸化は、ＳＬＰ－７６又はＢＬＮＫ　ＳＨ２ドメインを介して、Ｔ細胞のＳＬＰ－７６又はＢ細胞のＢＬＮＫへの結合を媒介し、キナーゼの活性化に必要である。ＨＰＫ１のＣ末端にある残基４９５－８００にほぼまたがるシトロン相同ドメインは、調節ドメインとして機能し、高分子相互作用に関与している可能性がある。

【０２０１】

本開示の化合物は、ＨＰＫ１に直接結合し、そのキナーゼ活性を阻害する。いくつかの実施態様において、本開示の化合物は、ＳＬＰ７６及び／又はＧａｄのＨＰＫ１媒介性リン酸化を低下、阻害、又はさもなければ減少させる。

【０２０２】

本開示の化合物は、特定のＨＰＫ１アンタゴニストであってもなくてもよい。特異的ＨＰＫ１アンタゴニストは、任意の他のタンパク質（たとえば、他のセリン／スレオニンキナーゼ）に対するアンタゴニストの阻害効果よりも統計的に大きい量で、ＨＰＫ１の生物学的活性を低下させる。特定の実施態様において、本開示の化合物は、ＨＰＫ１のセリン／スレオニンキナーゼ活性を特異的に阻害する。これらの実施態様のいくつかでは、ＨＰＫ１に対するＨＰＫ１アンタゴニストのIC_{50}は、別のセリン／スレオニンキナーゼ又は他の型のキナーゼ（例えば、チロシンキナーゼ）に対するＨＰＫ１アンタゴニストのIC_{50}の約９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１０％、０．１％、０．０１％、０．００１％、又はそれ以下である。

【０２０３】

本開示の化合物は、ＨＰＫ１を阻害するための方法において使用することができる。そのような方法は、ＨＰＫ１を、有効量の本開示の化合物と接触させることを含む。「接触」とは、化合物がＨＰＫ１に結合し、ＨＰＫ１の活性を阻害できるように、化合物を単離されたＨＰＫ１酵素又はＨＰＫ１を発現する細胞（例えば、Ｔ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞など）に十分に近づけることを意味する。化合物は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、又は対象への化合物の投与を介してｉｎ　ｖｉｖｏでＨＰＫ１と接触させることができる。

【０２０４】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイ、ＳＬＰ７６やＧａｄｓなどのＨＰＫ１のリン酸化標的に特異的な抗体を用いた免疫ブロット、又はＨＰＫ１キナーゼ活性の下流の生物学的効果、例えば、リン酸化ＳＬＰ７及びＧａｄｓへの１４－３－３タンパク質の動員、ＬＡＴを含むマイクロクラスターからのＳＬＰ７６－Ｇａｄｓ－１４－３－３複合体の放出、又はＴ細胞若しくはＢ細胞の活性化などの測定を含む、ＨＰＫ１のキナーゼ活性を測定するための当技術分野で知られている任意の方法を使用して、ＨＰＫ１が阻害されたかどう

かを決定することができる。
【０２０５】
本開示の化合物を、ＨＰＫ１依存性障害を治療するために使用することができる。本明細書で使用される場合、「ＨＰＫ１依存性障害」は、ＨＰＫ１活性が病的状態の発生又は維持に必要である病的状態である。いくつかの実施様態において、ＨＰＫ１依存性障害は、がんである。
【０２０６】
本開示の化合物はまた、それを必要とする対象における免疫応答を増強することにおける用途を見いだしている。そのような方法は、本開示の化合物（すなわち、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体）の有効量を投与することを含む。
【０２０７】
本明細書で使用される場合、「免疫応答の増強」とは、抗原に対する免疫原性応答の改善を指す。抗原に対する免疫原性応答における改善の非限定的な例には、樹状細胞の成熟又は遊走の増強、Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４　Ｔ細胞、ＣＤ８　Ｔ細胞）の活性化の増強、Ｔ細胞（例えば、ＣＤ４　Ｔ細胞、ＣＤ８　Ｔ細胞）の増殖の促進、Ｂ細胞の増殖の促進、Ｔ細胞及び／又はＢ細胞の生存の増加、抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）による抗原提示の改善、抗原クリアランスの改善、Ｔ細胞によるサイトカイン産生の増加（例えば、インターロイキン２）、プロスタグランジンＥ２誘導性免疫抑制に対する耐性の増加、ＣＤ８　Ｔ細胞のプライミング及び／又は細胞溶解活性の増強が挙げられる。
【０２０８】
いくつかの実施態様において、対象におけるＣＤ８　Ｔ細胞は、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体の投与前と比較して、プライミング、活性化、増殖及び／又は細胞溶解活性が増強している。いくつかの実施態様において、ＣＤ８　Ｔ細胞のプライミングは、ＣＤ８　Ｔ細胞におけるＣＤ４４発現の上昇及び／又は細胞溶解活性の増強によって特徴づけられる。いくつかの実施態様において、ＣＤ８　Ｔ細胞の活性化は、γ－ＩＦＮ$^{+}$　ＣＤ８　Ｔ細胞の頻度の上昇によって特徴づけられる。いくつかの実施様態において、ＣＤ８　Ｔ細胞は抗原特異的Ｔ細胞である。
【０２０９】
いくつかの実施態様において、対象における抗原提示細胞は、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体の投与前と比較して、成熟及び活性化が増強している。いくつかの実施様態において、抗原提示細胞は樹状細胞である。いくつかの実施態様において、抗原提示細胞の成熟は、ＣＤ８３$^{+}$樹状細胞の頻度の増加によって特徴づけられる。いくつかの実施態様において、抗原提示細胞の活性化は、樹状細胞上でのＣＤ８０及びＣＤ８６の発現の上昇によって特徴づけられる。
【０２１０】
いくつかの実施態様において、対象におけるサイトカインＩＬ－１０及び／又はマウスＫＣのヒトホモログであるケモカインＩＬ－８の血清レベルが、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体の投与前と比較して、低下する。
【０２１１】
ＴＣＲの関与はＨＰＫ１の活性化につながり、これはＴＣＲ誘導性ＡＰ－１応答経路の負の調節因子として機能する。ＨＰＫ１は、ＳＬＰ７６をＳｅｒ３７６にて（Di Bartolo et al. (2007) JEM204:681-691）、ＧａｄｓをＴｈｒ２５４にてリン酸化し、これにより、リン酸化ＳＬＰ７６及びＧａｄｓに結合する１４－３－３タンパク質が動員され、ＬＡＴを含むマイクロクラスターからＳＬＰ７６－Ｇａｄｓ－１４－３－３複合体が放出され、アネルギーや疲労を含むＴ細胞機能不全を引き起こし、シグナル伝達マイクロクラスターの持続性を低下させることにより、Ｔ細胞活性化を負に制御と考えられている（Lasserre et al. (2011)J Cell Biol 195(5):839-853）。

【０２１２】
免疫不全の文脈における用語「機能不全」は、抗原刺激に対する免疫応答性が低下した状態を指す。この用語には、抗原認識が起こり得るが、続いて起こる免疫応答が感染又は腫瘍増殖の制御に効果がない枯渇及び／又はアネルギー両方の一般的要素が含まれる。
【０２１３】
本明細書において使用される用語「機能不全性」は、抗原認識に対する不応性又は非応答性、特に、抗原認識を下流のＴ細胞エフェクター機能、例えば増殖、サイトカイン産生（例えば、ＩＬ－２、γ－ＩＦＮ）及び／又は標的細胞の死滅へと変換する能力の不全も含む。
【０２１４】
用語「アネルギー」は、Ｔ細胞受容体を介して送達される不完全又は不十分なシグナルに起因する抗原刺激に対する非応答性の状態を指す（例えば、ｒａｓ活性化の非存在下における細胞内Ca^{+2}の増加）。Ｔ細胞アネルギーは、共刺激の非存在下における抗原による刺激によっても生じることがあり、その結果、共刺激の状況においても細胞が抗原によるその後の活性化に対して不応性となる。非応答状態は、多くの場合、インターロイキン－２の存在によって無効とすることができる。アネルギー性Ｔ細胞はクローン増殖を起こさず、かつ／又はエフェクター機能を獲得しない。
【０２１５】
用語「枯渇」は、多くの慢性感染症及びがんの間に生じる持続性のＴＣＲシグナル伝達に起因するＴ細胞不全の状態であるＴ細胞枯渇を指す。これは、不完全又は不十分なシグナル伝達を通して生じるのではなく、持続性のシグナル伝達から生じる点でアネルギーとは区別される。これは、不十分なエフェクター機能、阻害性受容体の発現の持続、及び機能性エフェクター又は記憶Ｔ細胞とは異なる転写状態により定義される。枯渇は感染症及び腫瘍の最適な制御を妨げる。枯渇は、外因性の負の調節経路（例えば、免疫調節サイトカイン）及び細胞固有の負の調節（共刺激）経路（ＰＤ－１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４など）の両方から生じる可能性がある。
【０２１６】
いくつかの実施態様において、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体の対象への投与は、Ｔ細胞機能の増強をもたらす。
【０２１７】
「Ｔ細胞の機能の増強」とは、持続若しくは増幅した生物的機能を有するように、又は枯渇若しくは不活性化したＴ細胞を再生若しくは再活性化するように、Ｔ細胞を誘導する、働きかける又は刺激することを意味する。Ｔ細胞機能の増強の例には、介入前の同様のレベルと比較した場合の、サイトカイン（例えば、γ－インターフェロン、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、及びＴＮＦα）の分泌の増加、増殖の増加、抗原応答性の上昇（例えば、ウイルス、病原体、又は腫瘍クリアランス）、及びグランザイムＢなど、ＣＤ８　Ｔ細胞によるエフェクター顆粒の産生の増加が含まれる。一実施態様において、増強のレベルは、少なくとも５０％、或いは６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２０％、１５０％、２００％である。このような増強を測定する方法は、当業者には既知である。
【０２１８】
したがって、本開示の式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体は、Ｔ細胞機能不全障害の治療において有用である。「Ｔ細胞機能不全障害」は、抗原刺激に対する応答性の低下を特徴とするＴ細胞の障害又は状態である。特定の実施態様において、Ｔ細胞機能不全障害は、ＨＰＫ１のキナーゼ活性の増加に特に関連する障害である。別の実施態様において、Ｔ細胞機能不全障害は、Ｔ細胞がアネルギー性であるか、又はサイトカインを分泌する能力、増殖する能力、若しくは細胞溶解活性を実行する能力が低下した障害である。特定の態様では、応答性の低下により、免疫原を発現する病原体又は腫瘍の制御が無効となる。Ｔ細胞機能不全を特徴とするＴ細胞機能不全障害の例には、未解決の急性感染症、慢性感染症及び腫瘍免疫が含まれる。

【０２１９】
したがって、本開示の化合物は、がん治療のための腫瘍免疫原性の増加など、免疫原性の増強が望まれる状態の治療に使用することができる。
【０２２０】
「免疫原性」は、特定の物質の免疫応答を引き起こす能力を指す。腫瘍は免疫原性であり、腫瘍免疫原性を増強することは、免疫応答による腫瘍細胞のクリアランスを助ける。
【０２２１】
「腫瘍免疫」は、腫瘍が免疫認識及びクリアランスを回避するプロセスを指す。したがって、治療コンセプトとして、腫瘍免疫は、このような回避が減弱されて、腫瘍が免疫系によって認識され、攻撃されるとき「治療」される。腫瘍認識の例には、腫瘍結合、腫瘍縮小及び腫瘍クリアランスが含まれる。
【０２２２】
一態様において、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体の有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法が本明細書において提供される。いくつかの実施態様において、対象はメラノーマを有する。メラノーマは、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、対象は結腸直腸がんを有する。結腸直腸がんは、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、対象は非小細胞肺がんを有する。非小細胞肺がんは、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、対象は膵臓がんを有する。膵臓がんは、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、対象は血液悪性腫瘍を有する。血液悪性腫瘍は、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、対象は卵巣がんを有する。卵巣がんは、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、対象は乳がんを有する。乳がんは、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、対象は腎細胞癌を有する。腎細胞癌は、初期段階又は後期段階であり得る。いくつかの実施態様において、がんは、Ｔ細胞浸潤のレベルが上昇している。
【０２２３】
本開示の化合物は、当技術分野で既知の任意の適切な方法で投与することができる。いくつかの実施態様において、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所に、経口で、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、移植により、吸入により、くも膜下腔内に、脳室内に、又は鼻腔内に投与される。
【０２２４】
いくつかの実施様態において、ＨＰＫ１アンタゴニストは、連続的に投与される。いくつかの実施様態において、ＨＰＫ１アンタゴニストは、間欠的に投与される。さらに、有効量のＨＰＫ１アンタゴニストによる対象の治療には、単一の治療を含めることができ、又は一連の治療を含めることができる。
【０２２５】
活性化合物の適切な用量は、通常の熟練した医師又は獣医の知識内の多くの要因に依存することが理解される。活性化合物の用量は、例えば、対象の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、及び食事、投与時間、投与経路、排泄率、及び任意の薬物の組み合わせに応じて異なるであろう。
【０２２６】
治療に使用される式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体の有効投与量は、特定の治療の過程にわたって増加又は減少し得ることも理解されよう。投与量の変化が生じ、診断アッセイの結果から明らかになる場合がある。
【０２２７】
いくつかの実施態様において、ＨＰＫ１アンタゴニストは、限定されないが、約０．００１μｇ／ｋｇ、０．０１μｇ／ｋｇ、０．０５μｇ／ｋｇ、０．１μｇ／ｋｇ、０．５

μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ、２５μｇ／ｋｇ、５０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、２５０μｇ／ｋｇ、５００μｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇ、及び２００ｍｇ／ｋｇを含む、約０．００１μｇ／ｋｇから約１０００ｍｇ／ｋｇの間の用量で対象に投与される。

【０２２８】

いくつかの実施態様において、式Ｉ又はＩａの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、又は誘導体の有効量を対象に投与することを含み、追加療法を施すことをさらに含む、それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法が提供される。追加療法は、放射線療法、外科手術（例えば、腫瘍摘出手術及び乳房切除術）、化学療法、遺伝子療法、ＤＮＡ療法、ウイルス療法、ＲＮＡ療法、免疫療法、骨髄移植、ナノ療法、モノクローナル抗体療法、又はこれらの組み合わせを含み得る。追加療法は、アジュバント又はネオアジュバント療法の形態とすることができる。いくつかの実施態様において、追加療法は、抗転移薬の投与である。いくつかの実施態様において、追加療法は、副作用制限剤（例えば、吐き気止めなど治療の副作用の発生及び／又は重症度を低減することを目的とした薬剤）の投与である。いくつかの実施態様において、追加療法は放射線療法である。いくつかの実施態様において、追加療法は外科手術である。いくつかの実施態様において、追加療法は放射線療法及び外科手術である。いくつかの実施態様において、追加療法はガンマ線照射である。いくつかの実施態様において、追加療法は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路を標的化する療法、ＨＳＰ９０阻害剤、チューブリン阻害剤、アポトーシス阻害剤、及び／又は化学予防剤である。

【０２２９】

追加療法は、１つ又は複数の化学療法剤であってもよい。したがって、がんを治療する方法は、本開示のＨＰＫ１アンタゴニストを少なくとも１つの化学療法薬と併用して投与することを含むことができる。

【０２３０】

本明細書において使用される場合、「～と併用して」とは、別の治療様式に加えた１つの治療様式の投与を指す。したがって、「～と併用して」とは、対象に対し、他の治療様式の投与の前、最中、又は後の、１つの治療様式の投与を指す。

【０２３１】

例えば、ＨＰＫ１アンタゴニスト及び化学療法剤は、逐次的に（異なる時間に）又は同時に（同じ時間に）投与され得る。ＨＰＫ１アンタゴニスト及び化学療法剤は、同じ経路の投与により、又は異なる経路の投与により、投与され得る。

【０２３２】

特定の実施態様において、ＨＰＫ１アンタゴニストは、別の免疫療法と併用して投与される。例えば、ＨＰＫ１アンタゴニストは、ＰＤＬ１／ＰＤ１経路を標的とする化学療法剤又は生物製剤と組み合わせることができる。既知の抑制性チェックポイント経路には、ＰＤ－１受容体を介したシグナル伝達が含まれる。プログラム死１（ＰＤ－１）受容体とそのリガンドＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２は、ＣＴＬＡ－４と同じ共調節分子のファミリーの一部である。－さらに、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｏｎｃｌｉｖｅ．ｃｏｍ／ｗｅｂ－ｅｘｃｌｕｓｉｖｅｓ／ｔｈｅ－ｒｏｌｅ－ｏｆ－ａｎｔｉ－ｐｄ－ｌ１－ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ－ｉｎ－ｃａｎｃｅｒ／２＃ｓｔｈａｓｈ．ｃＧｆＹａ１Ｔ１．ｄｐｕｆを参照。ＰＤ－１とＣＤ８０へのＰＤ－Ｌ１の結合をブロックする化学療法剤又は生物製剤は、Ｔ細胞活性化のＰＤ－Ｌ１媒介性阻害／抑制を防ぐことができる。プログラム細胞死リガンド－１（ＰＤ－Ｌ１）は、抗原提示細胞（ＡＰＣ）及び他の免疫細胞において広く発現している。それは広範囲のヒトがん由来の腫瘍細胞で上方制御されており、抗腫瘍Ｔ細胞免疫の阻害に関与している。ＰＤ－Ｌ１は、活性化Ｔ細胞、Ｂ細胞、及び他の骨髄細胞の受容体ＰＤ－１及びＣＤ８０に結合する細胞表面タンパク質である。活性化Ｔ細胞上のＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ１の結合は、Ｔ細胞の増殖を妨げ、免疫応答を阻害することが見いだされている。がん細胞上でのＰＤ－Ｌ１の過剰発現により、これらの細胞は免疫検出

と排除を回避することができる。腫瘍細胞上での高レベルのＰＤ－Ｌ１発現は、腫瘍の攻撃性の増加と予後不良とに関連している。ＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ１の結合をブロックする化学療法剤又は生物製剤には、とりわけ、デュルバルマブ、ニボルマブ、ピディリズマブ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＫ－３４７５及びＢＭＳ－９３６５５９などの抗ＰＤ－Ｌ１抗体が含まれる。

【０２３３】

別の例において、ＨＰＫ１アンタゴニストは、ＯＸ４０を標的とする化学療法剤又は生物製剤と組み合わせることができ、そのリガンドであるＯＸ４０ＬはＴＮＦスーパーファミリーのメンバーである。ＯＸ４０は、活性化ＣＤ４（＋）及びＣＤ８（＋）Ｔ細胞、並びに他の多くのリンパ系及び非リンパ系細胞上に発現している。ＯＸ４０から通常のＴ細胞への共刺激シグナルは、分裂及び生存を促進し、エフェクター及びメモリー集団が抗原に対して生成されているときに、そのクローン増殖を増加させる。ＯＸ４０はさらに、Ｔ調節細胞の分化と活性を抑制し、このプロセスをさらに増幅する。ＯＸ４０及びＯＸ４０Ｌは、Ｔ細胞、抗原提示細胞、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーＴ細胞からのサイトカイン産生も調節し、サイトカイン受容体シグナル伝達を調節する。Ｔ細胞を制御することが知られている最も顕著な共刺激分子の１つとして、刺激性ＯＸ４０が、がんの治療的免疫戦略の標的であることが示されている。特定のＯＸ４０アゴニストには、ＧＢＲ８３０、及び Linch, et al., Frontiers in Oncology, v. 5, pp. 1-10 (2015)に開示されているものが含まれ、その全内容が本明細書に参照により援用される。

【０２３４】

いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにＨＰＫ１を阻害するための方法、本明細書に記載されるようにそれを必要とする対象において免疫応答を増強するための方法及び／又は本明細書に記載されるようにＨＰＫ１依存性障害を治療するための方法における使用のための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物を提供する。

【０２３５】

いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにＨＰＫ１を阻害するための方法における使用のための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物を提供する。

【０２３６】

いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにそれを必要とする対象において免疫応答を増強するための方法における使用のための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物を提供する。

【０２３７】

いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにＨＰＫ１依存性障害を治療するための方法における使用のための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物を提供する。

【０２３８】

いくつかの実施態様において、本発明はまた、ＨＰＫ１を阻害するための医薬、それを必要とする対象における免疫応答を増強するための医薬、及び／又はＨＰＫ１依存性障害を治療するための医薬の製造のための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。

【０２３９】

いくつかの実施態様において、本発明はまた、ＨＰＫ１を阻害するための医薬の製造ための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。

【０２４０】

いくつかの実施態様において、本発明はまた、それを必要とする対象における免疫応答を増強するための医薬の製造のための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。

【０２４１】
いくつかの実施態様において、本発明はまた、ＨＰＫ１依存性障害を治療する医薬の製造ための、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。
【０２４２】
いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにＨＰＫ１を阻害するための方法、本明細書に記載されるようにそれを必要とする対象において免疫応答を増強するための方法及び／又は本明細書に記載されるようにＨＰＫ１依存性障害を治療するための方法における、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。
【０２４３】
いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにＨＰＫ１を阻害するための方法における、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。
【０２４４】
いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにそれを必要とする対象において免疫応答を増強するための方法における、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。
【０２４５】
いくつかの実施態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるようにＨＰＫ１依存性障害を治療するための方法における、本明細書に記載の式Ｉ又はＩａの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用を提供する。
【０２４６】
いくつかの実施態様において、治療は、治療の中止後、対象において持続的な応答をもたらす。「持続的応答」は、治療の休止後の腫瘍増殖の低減に対する持続的効果を指す。例えば、腫瘍のサイズは、投与段階の開始時のサイズと比較して、同じか又は小さいままであり得る。いくつかの実施態様において、持続的応答は、治療期間と少なくとも同じ期間、治療期間の少なくとも１．５Ｘ、２．０Ｘ、２．５Ｘ、又は３．０Ｘの長さを有する。
【０２４７】
本明細書に開示される治療方法は、部分的又は完全な応答をもたらし得る。本明細書で使用される場合、「完全寛解」又は「ＣＲ」は、すべての標的病変の消失を意味し、「部分寛解」又は「ＰＲ」は、ベースラインＳＬＤを基準として、標的病変の最長径の合計（ＳＬＤ）の少なくとも３０％の減少を意味し；「安定した疾患」又は「ＳＤ」は、治療開始以来の最小のＳＬＤを基準として、ＰＲの範疇に入るのに十分な標的病変の収縮、又はＰＤの範疇に入るのに十分な増加のいずれも意味しない。本明細書で使用される場合、「全奏効率」（ＯＲＲ）は、完全寛解（ＣＲ）率と部分寛解（ＰＲ）率の合計を指す。
【０２４８】
本明細書に開示される治療方法は、ＨＰＫ１アンタゴニストを投与された対象の無増悪生存期間及び全生存期間の増加をもたらすことができる。本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」（ＰＦＳ）とは、治療中及び治療後に、治療を受けている疾患（例えば、がん）が悪化しない期間を指す。無増悪生存期間には、患者が完全寛解又は部分寛解を経験した期間、及び患者が安定した疾患を経験した期間を含めることができる。
【０２４９】
本明細書で使用される場合、「全生存率」とは、特定の期間が経過した後に生存する可能性が高いグループ内における対象の割合を指す。
【０２５０】
いくつかの実施態様において、ＨＰＫ１アンタゴニストを投与される対象は、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、げっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物で

ある。いくつかの実施態様において、治療される対象はヒトである。
【０２５１】
がんの治療を必要とする対象は、がんの症状を示している人、がんと診断された人、がんの寛解期にある対象、又はがんを発症するリスク（例えば、遺伝的素因、特定の食事又は環境曝露）が高い対象であり得る。
【０２５２】
以下の実施例は、例示のために提供され、限定するものではない。
【実施例】
【０２５３】
材料及び方法
方法Ａ：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＳｕｎＦｉｒｅ－Ｃ１８　３．５μｍ、４．６ｘ５０カラム及び２．０ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１１００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、０．０５％ＴＦＡを含む９５％水（溶媒Ａ）と０．０５％ＴＦＡを含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．３分間にわたって１００％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．２分間一定に保たれた。
【０２５４】
方法Ｂ：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＳｕｎＦｉｒｅ－Ｃ１８　３．５μｍ、４．６ｘ５０カラム及び２．０ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、０．０１％ＴＦＡを含む９５％水（溶媒Ａ）と０．０１％ＴＦＡを含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．４分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．０分間一定に保たれた。
【０２５５】
方法Ｃ：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、３．５μｍ、４．６ｘ５０ｍｍカラム及び１．８ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、１０ｍＭのNH_4HCO_3を含む９５％水（溶媒Ａ）と５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．３分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．２分間一定に保たれた。
【０２５６】
方法Ｄ：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、３．５μｍ、４．６ｘ５０ｍｍカラム及び１．８ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、１０ｍＭのNH_4HCO_3を含む９５％水（溶媒Ａ）と５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．６分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．０分間一定に保たれた。
【０２５７】
方法Ｅ：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＳｕｎＦｉｒｅ－Ｃ１８　３．５μｍ、４．６ｘ５０カラム及び２．０ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、０．０１％ＴＦＡを含む９５％水（溶媒Ａ）と０．０１％ＴＦＡを含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．５分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．０分間一定に保たれた。
【０２５８】
方法Ｆ：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、３．５ｕｍ、４．６ｘ５０ｍｍカラム及び１．８ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、１０ｍＭのNH_4HCO_3を含む９０％水（溶媒Ａ）と１０％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．５分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇

させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．０分間一定に保たれた。

【０２５９】

方法Ｇ：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｘｂｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、３．５μｍ、４．６ｘ５０ｍｍカラム及び１．８ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、１０ｍＭのNH_4HCO_3を含む９５％水（溶媒Ａ）と５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．４分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．０分間一定に保たれた。

【０２６０】

方法Ｈ：Ｇｅｍｉｎｉ－Ｎｘ　３μ、Ｃ１８、３μｍ、４．６ｘ５０ｍｍカラム及び１．８ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、１０ｍＭのNH_4HCO_3を含む９０％水（溶媒Ａ）と１０％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．５分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．０分間一定に保たれた。

【０２６１】

方法Ｉ：ＰＤＡ検出器を備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｈ－Ｃｌａｓｓ　ＵＰＬＣシステムにリンクされたＷａｔｅｒｓ　ＱＤａ質量分析計で行われた実験。分光計は、正及び負イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムでは、５０℃に維持したＡｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１．７μｍ、５０ｘ２．１ｍｍカラムと、１．０ｍＬ／分の流量を使用する。溶媒系は、０．１％ギ酸を含む９７％水（溶媒Ａ）及び０．１％ギ酸を含む３％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から、１．５分間にわたって１％溶媒Ａ及び９９％溶媒Ｂまでの勾配あった。これを０．４分間維持した後、次の０．１分間にわたって９７％溶媒Ａと３％溶媒Ｂに戻した。合計実行時間は２．５分であった。

【０２６２】

方法Ｉ－１：ＸＢｒｉｄｇｅ－Ｃ１８、３．５μｍ、４．６ｘ５０ｍｍカラム及び１．８ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＡｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣで行われた実験。溶媒系は、１０ｍＭのNH_4HCO_3を含む９５％水（溶媒Ａ）と５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、１．６分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに１．０分間一定に保たれた。

【０２６３】

方法Ｊ：ＰＤＡ検出器を備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣシステムにリンクされたＷａｔｅｒｓ　Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ質量分析計で行われた実験。分光計は、正及び負イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムでは、４０℃に維持したＡｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１．７μｍ、１００ｘ２．１ｍｍカラムと、０．４ｍＬ／分の流量を使用する。最初の溶媒系は、最初の０．４分間、０．１％ギ酸を含む９５％水（溶媒Ａ）と０．１％ギ酸を含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）であり、その後、次の５．６分間にわたって最大で５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでの勾配が続いた。これを０．８分間維持した後、次の０．２分間にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂに戻した。合計実行時間は８分であった。

【０２６４】

方法Ｋ：ＰＤＡ検出器を備えた　Ａｇｉｌｅｎｔ　ＨＰ１１００　ＨＰＬＣシステムにリンクされたＷａｔｅｒｓ　Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ質量分析計で行われた実験。分光計は、正及び負イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムでは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　３μｍ、３０ｘ４．６ｍｍカラムと、２．０ｍＬ／分の流量を使用する。最初の溶媒系は、最初の０．３分間、０．１％ギ酸を含む９５％水（溶媒Ａ）と０．１％ギ酸を含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）であり、その後、次の４分間にわたって最大で５％溶媒Ａと９５％溶媒Ｂまでの勾配が続いた。これを

１．０分間維持した後、次の０．５分間にわたって９５％溶媒Ａと５％溶媒Ｂに戻した。合計実行時間は６分であった。

【０２６５】

方法Ｋ－１：Ｓｈｉｍ－Ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ　２．２μｍ、３．０ｘ５０カラム及び１．２ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＬＣＭＳ－２０２０質量分析計を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０ＡＤで行われた実験。溶媒系は、０．０５％ＴＦＡを含む９５％水（溶媒Ａ）と０．０５％ＴＦＡを含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、２．０分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに０．７分間一定に保たれた。

【０２６６】

方法Ｌ：Ａｓｃｅｎｔｉｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　Ｃ１８　２．７μｍ、３．０ｘ５０ｍｍカラム及び１．０ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＬＣＭＳ－２０２０質量分析計を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－３０ＡＤで行われた実験。溶媒系は、０．０５％ＴＦＡを含む９５％水（溶媒Ａ）と０．０５％ＴＦＡを含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、２．０分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに０．７分間一定に保たれた。

【０２６７】

方法Ｍ：ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ　ＨＰＨ－Ｃ１８、２．７ｕｍ、３．０ｘ５０カラム及び１．２ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＬＣＭＳ－２０２０質量分析計を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０ＡＤＸＲで行われた実験。溶媒系は、５ｍＭのNH_4HCO_3を含む９５％水（溶媒Ａ）と５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、２．０分間にわたって９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに０．７分間一定に保たれた。

【０２６８】

方法Ｎ：ＣＡＰＣＥＬＬ　ＣＯＲＥ　Ｃ１８、２．７μｍ、２．１ｘ５０ｍｍカラム及び１．０ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＬＣＭＳ－２０２０質量分析計を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－３０ＡＤで行われた実験。溶媒系は、０．１％ＦＡを含む９５％水（溶媒Ａ）と０．１％ＦＡを含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、２．０分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに０．７分間一定に保たれた。

【０２６９】

方法Ｏ：ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８、２．７μｍ、２．１ｘ５０カラム及び１．２ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＬＣＭＳ－２０２０質量分析計を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－３０ＡＤで行われた実験。溶媒系は、６．５ｍＭのNH_4HCO_3を含む９５％水（溶媒Ａ）と５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、２．０分間にわたって９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに０．７分間一定に保たれた。

【０２７０】

方法Ｐ：Ｓｈｉｍ－Ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ　２．２ｕｍ、３．０ｘ５０カラム及び１．２ｍｌ／分の流量を使用して、ＥＳＩをイオン化源として使用するＬＣＭＳ－２０１０質量分析計を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０ＡＤで行われた実験。溶媒系は、０．０５％ＴＦＡを含む９５％水（溶媒Ａ）と０．０５％ＴＦＡを含む５％アセトニトリル（溶媒Ｂ）から開始し、２．０分間にわたって５％溶媒Ａ及び９５％溶媒Ｂにまで上昇させる勾配であった。最終的な溶媒系は、さらに０．７分間一定に保たれた。

【０２７１】

方法Ｑ：ＥＳＩをイオン化源として使用し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＭＳＤ（６１４０）質量分析計と組み合わせたＡｇｉｌｅｎｔ　１２９０　ＵＨＰＬＣで行われた実験。ＬＣ分離には、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ＸＢ－Ｃ１８、１．７μｍ、５０×２．１ｍｍカラムを、０．４ｍｌ／分の流量で使用した。溶媒Ａは０．１％ＦＡを含む水であり、溶媒Ｂは０．１％ＦＡを含むアセトニトリルである。勾配は７分間にわたって２－９８％の溶媒Ｂで構

成され、１．５分間の平衡化の後、１．５分間９８％のＢを保持した。ＬＣカラムの温度は４０℃である。ＵＶ吸光度を２２０ｎｍ及び２５４ｎｍで収集し、すべての実験に質量分析フルスキャンを適用した。

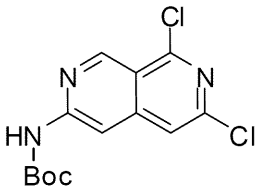
【０２７２】

化合物の調製

実施例１：合成中間体

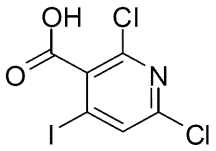
実施例Ｉ．１

中間体１：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート



【０２７３】

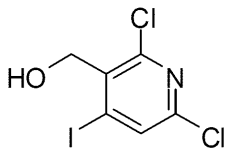
工程１：２，６－ジクロロ－４－ヨードニコチン酸



乾燥ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中、２，６－ジクロロ－３－ヨード－ピリジン（１３．６９ｇ、５０ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下で－７８℃で、ＬＤＡ（ＴＨＦ中２．０Ｍ、２７．５ｍＬ、５５ｍｍｏｌ）を滴下した。添加が完了した後、反応溶液を－７８℃で２時間撹拌した。CO_2を５分間バブリングした後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応溶液を濃塩酸でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。混合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、２，６－ジクロロ－４－ヨード－ピリジン－３－カルボン酸（８．１ｇ、収率５１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝３１７．８。

【０２７４】

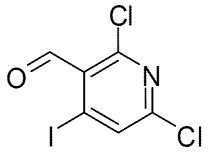
工程２：（２，６－ジクロロ－４－ヨードピリジン－３－イル）メタノール



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中、２，６－ジクロロ－４－ヨード－ピリジン－３－カルボン酸（６ｇ、１８．８７ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却した。BH_3－ＴＨＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、９４ｍＬ、９４．３７ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、次いで８５℃で１６時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、K_2CO_3を加えてｐＨを８に調整した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製し、（２，６－ジクロロ－４－ヨード－３－ピリジル）メタノール（４ｇ、収率６９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝３０３．９。

【０２７５】

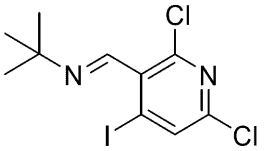
工程３：２，６－ジクロロ－４－ヨードニコチンアルデヒド



ジクロロメタン（１００ｍＬ）中、（２，６－ジクロロ－４－ヨード－３－ピリジル）メタノール（２．５ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＰＣＣ（５ｇ、２３．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１）により精製し、２，６－ジクロロ－４－ヨード－ピリジン－３－カルバルデヒド（１．６ｇ、収率６４％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　１０．１７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ）。

【０２７６】

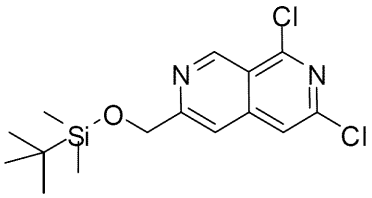
工程４：（Ｅ）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－（２，６－ジクロロ－４－ヨードピリジン－３－イル）メタンイミン



水（５０ｍＬ）中、２，６－ジクロロ－４－ヨード－ピリジン－３－カルバルデヒド（６．２ｇ、２０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルアミン（７．５１ｇ、１０３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－（２，６－ジクロロ－４－ヨード－３－ピリジル）メタンイミン（７．２ｇ、収率９６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５６．９。

【０２７７】

工程５：６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）－１，３－ジクロロ－２，７－ナフチリジン

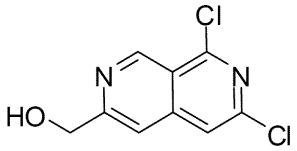


アセトニトリル（４０ｍＬ）中、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－（２，６－ジクロロ－４－ヨード－３－ピリジル）メタンイミン（７．２ｇ、２０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（プロパ－２－イニルオキシ）シラン（３．７８ｇ、２２ｍｍｏｌ）、ＮｉＣｌ$_{2}$（ＤＰＰＰ）（５４６ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（１９６ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2}$下で１８時間８５℃に加熱した。反応混合物を濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１５／１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）メトキシ］－ジメチル－シラン（４ｇ、収率４４％）を淡黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４３．０。

【０２７８】

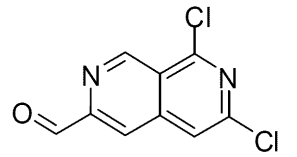
工程６：（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）メタノール



ＨＣｌのエタノール溶液（２０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）中、ｔｅｒｔ－ブチル－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）メトキシ］－ジメチル－シラン（４ｇ、１１．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過した。固体を回収し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液に溶解し、ジクロロメタンで抽出した。混合した有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）メタノール（２．５ｇ、収率８１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４３．０。

【０２７９】

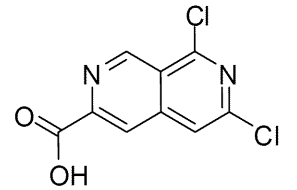
工程７：６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－カルバルデヒド



ジクロロメタン（１００ｍＬ）及びＤＭＳＯ（２５ｍＬ）中、（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）メタノール（２．８ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ＩＢＸ（５．１３ｇ、１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１０％のＫ$_2$ＣＯ$_3$水溶液及びブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－カルバルデヒド（２．２ｇ、収率７８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２６．９。

【０２８０】

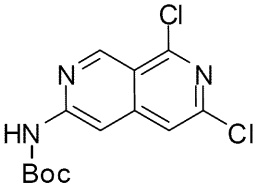
工程８：６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－カルボン酸



１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－カルバルデヒド（２．２ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ（１．１３ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）及びＮａＣｌＯ$_2$（１．０５ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応溶液を室温で１８時間撹拌した。次いで、水を加えた。沈殿物を濾過により収集し、水及びアセトンで洗浄し、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－カルボン酸（２．２ｇ、収率７４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４２．９。

【０２８１】

工程９：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート

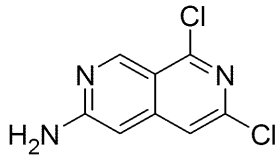


トルエン（２０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－カルボン酸（２３０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（１．４ｇ、１８．９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５８ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン（２ｍＬ）中、ＤＰＰＡ（３３８ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下で９０℃で加えた。反応溶液を２時間還流した。反応溶液を室温に冷却し、メタノール（４０ｍＬ）を加えた。得られた溶液を室温で２０分間撹拌し、次いで濃縮した。残留物をメタノールで洗浄し、乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（２５０ｍｇ、収率７５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ－５５］$^+$＝２５７．９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）。

【０２８２】

実施例Ｉ．２

中間体２：６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン

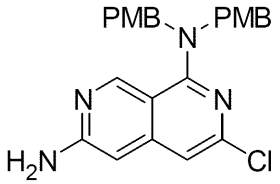


バイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（１．０５ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｎ、４０ｍｍｏｌ）、及びジクロロメタン（５ｍＬ）を加えた。混合物を４０℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、真空下で乾燥させ、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（８２３ｍｇ、収率９６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１４．１。

【０２８３】

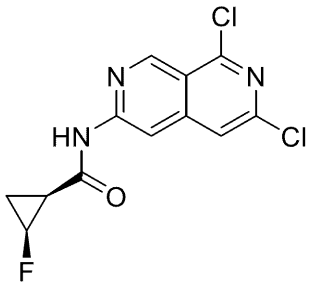
実施例Ｉ．３

中間体３：３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス（４－メトキシベンジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

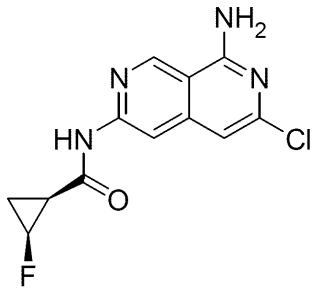


マイクロ波管に、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（８００ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）、１－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］メタンアミン（２．４７ｇ、９．５８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．０ｍＬ、６．３９ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４ｍＬ）を加えた。混合物を１４０℃で４８時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール／７ＮのＮＨ$_3$－メタノール、２００／５／１）により精製し、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１．０２ｇ、収率７３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３５．１。

【０２８４】
実施例Ｉ．４
中間体４：（±）－シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

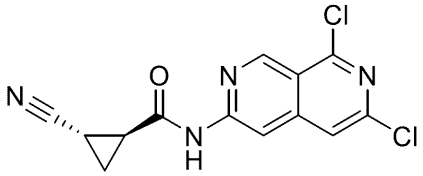


ジクロロメタン（１０ｍＬ）及びＤＭＦ（０．１０ｍＬ）中、（±）－シス－２－フルオロシクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、シュウ酸ジクロライド（４８９ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、（±）－シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニルクロリドの粗生成物を黄色の固体として得た。
【０２８５】
ジクロロメタン（１５ｍＬ）及びピリジン（３ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（４００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、（±）－シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニルクロリド（２２０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。次に、反応混合物を水（５０ｍＬ）で洗浄し、ジクロロメタン（１００ｍＬｘ３）で抽出した。有機抽出物を混合し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１から３：１）により精製し、（±）－シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３５０ｍｇ、収率６６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３００．２。
【０２８６】
実施例Ｉ．５
中間体５：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



シールド管に、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、NH_4OH（１．０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で６時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１から１：５）により精製し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７０ｍｇ、収率７１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８１．１。
【０２８７】
実施例Ｉ．６
中間体６：（±）－トランス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリ

ジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

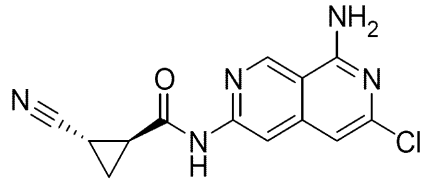


ピリジン（５ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン（５ｍＬ）中、（±）－トランス－２－シアノシクロプロパンカルボニルクロリド（２００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下した。混合物を２０℃で２時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から１：２）により精製し、（±）－トランス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２５５ｍｇ、収率７９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０７．２。

【０２８８】

実施例Ｉ．７

中間体７：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

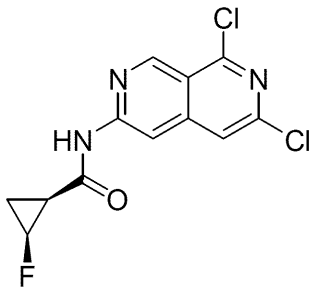


シールド管に、（±）－トランス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（８ｍＬ）、及び水酸化アンモニウム（６ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌し、次いで濃縮し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２２０ｍｇ、収率９４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８８．２。

【０２８９】

実施例Ｉ．８

中間体８：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（１５ｍＬ）及びＤＭＦ（３ｍＬ）中、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、シュウ酸ジクロライド（０．２４ｍＬ、２．８８ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮して黄色の残留物を得て、次いでこれを次の工程において直接使用した。

【０２９０】

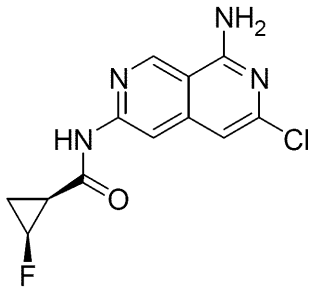
ジクロロメタン（１５ｍＬ）及びピリジン（３ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－

ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解した（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボニルクロリド（２２０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で洗浄し、ジクロロメタン（１００ｍＬｘ３）で抽出した。有機抽出物を混合し、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１から１：１）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３３０ｍｇ、収率７１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３００．２。

【０２９１】

実施例Ｉ．９

中間体９：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

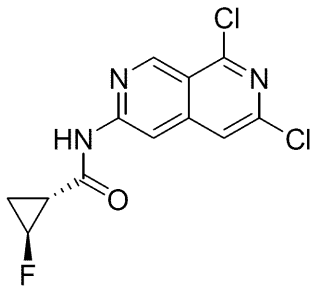


シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、NH_4OH（１．０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加えた。混合物を８５℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１から１：５）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５１ｍｇ、収率６３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８１．２。

【０２９２】

実施例Ｉ．１０

中間体１０：トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（５ｍＬ）及びＤＭＦ（０．１ｍＬ）中、（±）－トランス－２－フルオロシクロプロパンカルボン酸（２５０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液に、シュウ酸ジクロライド（３７５ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮して黄色の残留物を得て、次いでこれを次の工程において直接使用した。

【０２９３】

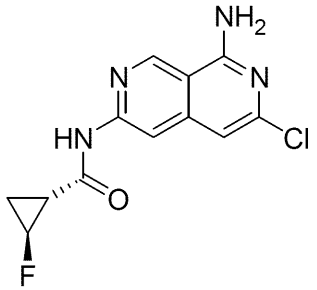
ピリジン（５ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解した（±）－トランス－２－フルオロシクロプロパンカルボニルクロリド（２４０ｍｇ、１．９６ｍ

ｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１から３：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２２５ｍｇ、収率７１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３００．０。

【０２９４】

実施例Ｉ．１１

中間体１１：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド。

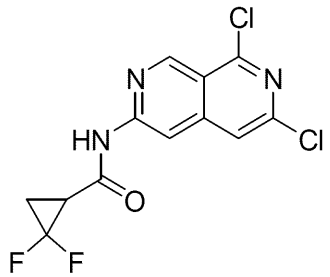


シールド管に、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１２５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、NH_4OH（１．０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加えた。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。１６時間後、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１から１：５）により精製し、（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７５ｍｇ、収率６４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８１．２。

【０２９５】

実施例Ｉ．１２

中間体１２：Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（３ｍＬ）及びＤＭＦ（０．０５ｍＬ）中、２，２－ジフルオロシクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、シュウ酸ジクロライド（０．２１ｍＬ、２．４６ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮せずに次の工程において直接使用した。

【０２９６】

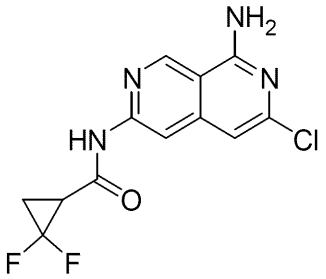
ピリジン（３ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡ（１ｍＬ）に溶解した２，２－ジフルオロシクロプロパンカルボニルクロリド（２００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１から３：１）により精製し、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、収率５８％）を黄色の固体として

得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１８．２。

【０２９７】

実施例Ｉ．１３

中間体１３：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド。

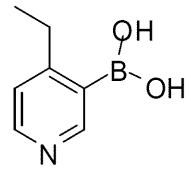


シールド管に、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、NH_4OH（１．０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加えた。混合物を９５℃で６時間撹拌した。６時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１から１：５）により精製し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５５ｍｇ、収率５９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９９．２。

【０２９８】

実施例Ｉ．１４

中間体１４：４－エチルピリジン－３－イルボロン酸

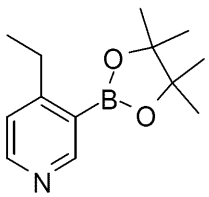


ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、２５ｍＬ、６２．５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中、３－ブロモ－４－エチル－ピリジン（９．８ｇ、５２．６９ｍｍｏｌ）及びホウ酸トリイソプロピル（１２．０ｇ、６３．８１ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃で０．５時間にわたって滴下した。反応混合物を－７８℃でさらに０．５時間撹拌し、次いで室温にゆっくり温め、０．５時間撹拌した。反応物を水（１２０ｍＬ）でクエンチした。水層を分離し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で洗浄し、３ＮのＨＣｌでｐＨ４－５に酸性化した。淡黄色の固体が沈殿した。沈殿物を濾過により収集し、乾燥させ、（４－エチル－３－ピリジル）ボロン酸（１．８ｇ、収率２３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１５２．１。

【０２９９】

実施例Ｉ．１５

中間体１５：４－エチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン



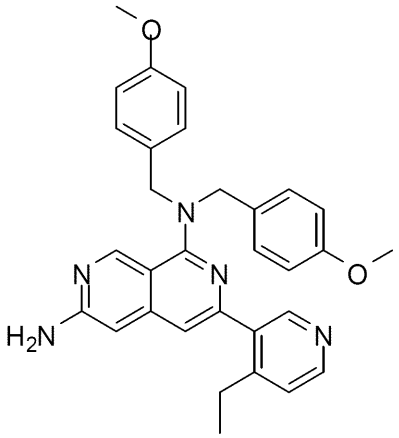
１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中、３－ブロモ－４－エチル－ピリジン（５．０ｇ、２６．８８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（８．５ｇ、３３．４７ｍｍｏｌ

）、$PdCl_2dppf$（１．０ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（８．０ｇ、８１．６３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。次に、ビス（ピナコラート）ジボロン（１２．０ｇ、４７．２６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2dppf$（１．０ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）を加え、反応混合物をアルゴン下で９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、エバポレートした。残留物をシリカクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）を用いて精製し、４－エチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４．３ｇ、収率６９％）を黒色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２３４．１。

【０３００】

実施例Ｉ．１６

中間体１６：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス（４－メトキシベンジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

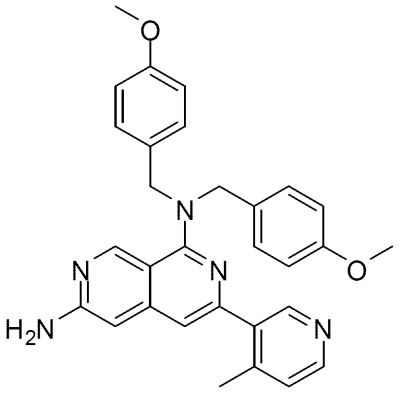


１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）中、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２．８ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）、４－エチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２．５ｇ、１０．７３ｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２ｇ、１４．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）を用いて精製し、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１ｇ、収率３１％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝５０６．２。

【０３０１】

実施例Ｉ．１７

中間体１７：Ｎ１，Ｎ１－ビス（４－メトキシベンジル）－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

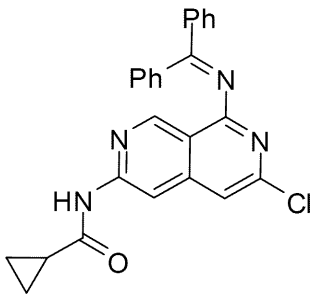


バイアルに、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（１２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（６００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３００ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３６０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、水（５ｍＬ）、及び１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）を加えた。反応混合物をN_2でバブリングし、１００℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（３０：１から１０：１のジクロロメタン／メタノール）により精製し、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３４０ｍｇ、収率５０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） $[M+H]^+$＝４９２．１。

【０３０２】

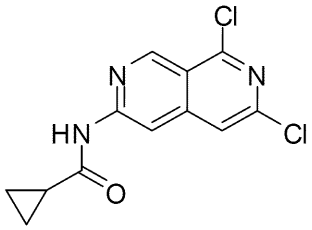
実施例Ｉ．１８

中間体１８：Ｎ－（６－クロロ－８－（ジフェニルメチレンアミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



【０３０３】

工程１：Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

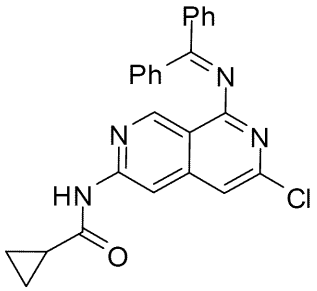


ピリジン（５ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２７０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、シクロプロパンカルボニルクロリド（１９７ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を加え、混合物をジクロロメタン（１０ｍＬｘ２）で抽出した。有機層を水（２０ｍＬｘ３）、ブライン（２０ｍＬｘ１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した

。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製し、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２４０ｍｇ、収率５９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ－５５］$^{+}$＝２８２．０。

【０３０４】

工程２：Ｎ－（６－クロロ－８－（ジフェニルメチレンアミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

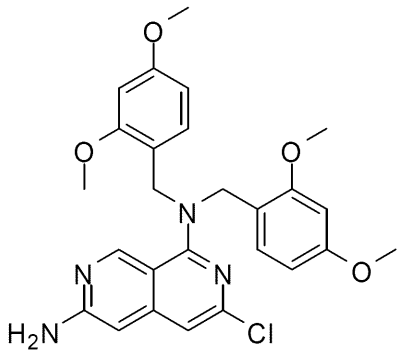


Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、ベンゾフェノンイミン（１２８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４６２ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１ｍＬ）及びトルエン（１ｍＬ）の混合物をマイクロ波反応器中で１４５℃まで１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（順相シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝５０／１）により精製し、Ｎ－（６－クロロ－８－（ジフェニルメチレンアミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４５ｍｇ、収率１２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ－５５］$^{+}$＝４２７．１。

【０３０５】

実施例Ｉ．１９

中間体１９：３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

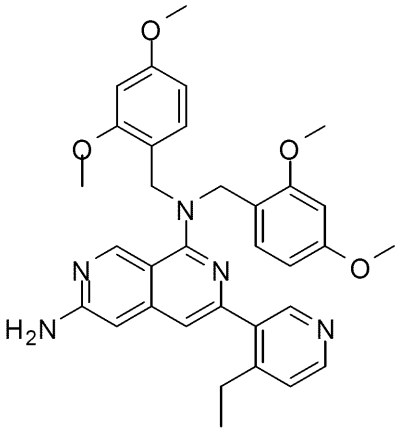


１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２．５ｇ、９．９８ｍｍｏｌ）、ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミン（１２．６７ｇ、３９．９２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（５．０４ｇ、４９．９ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で２４時間撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝２：３）により精製し、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３．８ｇ、収率７３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９５．１。

【０３０６】

実施例Ｉ．２０

中間体２０：Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

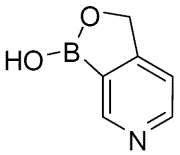


１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２．６ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）、４－エチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１．４２ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（０．４１ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．０３ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（０．５ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ－１８、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3）により精製し、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１．１ｇ、収率２７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６６．３。

【０３０７】

実施例Ｉ．２１

中間体２１：１－ヒドロキシ－３Ｈ－オキサボロロ［３，４－ｃ］ピリジン

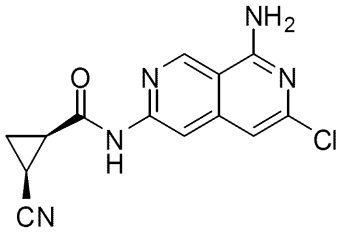


ＴＨＦ（４０ｍＬ）中、（３－ブロモ－４－ピリジル）メタノール（９６０ｍｇ、５．１１ｍｍｏｌ）の冷却（－７８℃）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、７．５ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で２時間撹拌した後、ホウ酸トリイソプロピル（１．６ｍＬ、６．９１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで室温にゆっくり温め、さらに１時間撹拌した。次いで、反応物を－７８℃に再冷却し、水（１０ｍＬ）の添加によりクエンチした。混合物を２ＮのＨＣｌでｐＨ＝５に酸性化し、酢酸エチル（３０ｍｌｘ２）で洗浄した。水相を真空中で濃縮し、粗１－ヒドロキシ－３Ｈ－オキサボロロ［３，４－ｃ］ピリジン（１．８ｇ、収率５２％）を薄茶色の固体として得て、これを次の工程のために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１３６．２。

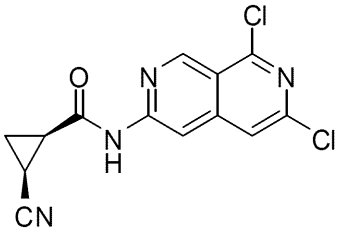
【０３０８】

実施例Ｉ．２２

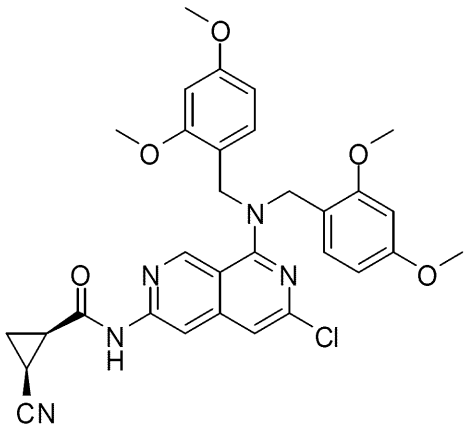
中間体２２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



【０３０９】
工程１：（±）－シス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



【０３１０】
ジクロロメタン（３０ｍＬ）中、（±）－シス－２－シアノシクロプロパンカルボン酸（１５００．０ｍｇ、１３．５ｍｍｏｌ）とシュウ酸ジクロライド（２．０ｍＬ、２３．４８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌した。過剰のシュウ酸ジクロライドは、室温でロータリーエバポレーションにより除去された。次いで、ジクロロメタン（３０ｍＬ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（８５０．０ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）、及びピリジン（５．０ｍＬ、６１．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、残留物を水で洗浄し、濾過し、粗（±）－シス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１１００ｍｇ、収率８０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０７．０。
【０３１１】
工程２：（±）－シス－Ｎ－（６－クロロ－８－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

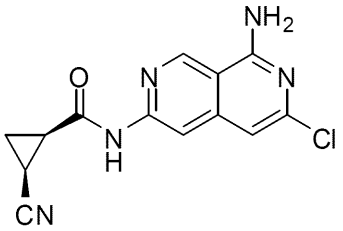


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、（±）－シス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１．０ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、２，４－ジメトキシベンジルアミン（１．５ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で４時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール、１５：１）により精製し、粗（±）－シス－Ｎ－（６－クロロ－８－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（１．５ｇ）を得

た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３８．１。

【０３１２】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

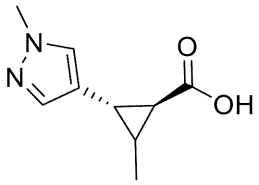


トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－［６－クロロ－８－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（４００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で４時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させ、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１７０ｍｇ、収率５８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８８．１。

【０３１３】

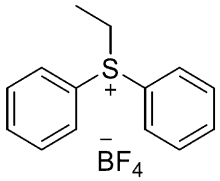
実施例Ｉ．２３

中間体２３：ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



【０３１４】

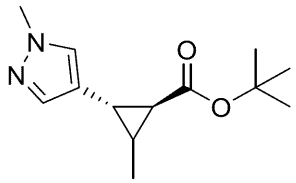
工程１：エチルジフェニルスルファニウムテトラフルオロボラヌイド



ジクロロメタン（４５０ｍＬ）中、ＡｇＢＦ$_{4}$（３７．４８ｇ、１９２．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下でヨードエタン（３０ｇ、１９２．３５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で３０分間撹拌した。フェニルスルファニル）ベンゼン（１０６．９２ｇ、５７３．９９ｍｍｏｌ）を加え、次いで３５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン／エーテル（１／１）で洗浄し、エチルジフェニルスルファニウムテトラフルオロボラヌイド（２５ｇ、１１６．２８ｍｍｏｌ）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１５。

【０３１５】

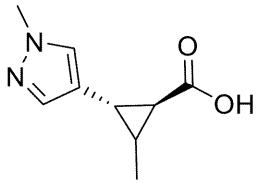
工程２：トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



ジクロロメタン（２ｍＬ）及び１，２－ジメトキシエタン（２０ｍＬ）中、エチル（ジフェニル）スルホニウム（１．５５ｇ、７．２ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃でリチウムジイソプロピルアミド（４．２ｍＬ、８．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を－７８℃で１時間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（５００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、次いでジクロロメタンで抽出した。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（５５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３７。

【０３１６】

工程３：トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



ジクロロメタン（３ｍＬ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（５００ｍｇ、粗製）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。反応混合物を、メタノール中のアンモニア（７ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ７に調整した。残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のＨＣｌ）により精製し、２－メチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸の４つの立体異性体（１８０ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８１。（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはカルボン酸に対してトランスである；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）

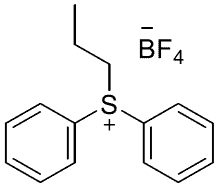
【０３１７】

実施例Ｉ．２４

中間体２４：２－エチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸

【０３１８】

工程１：ジフェニル（プロピル）スルホニウムテトラフルオロボレート

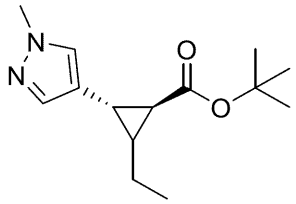


ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、テトラフルオロホウ酸銀（２ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヨードプロパン（１．７５ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）及びジフェニルスルフィド（５．７６ｇ、３０．９３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を３５℃で１５時間

撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン－エーテルで洗浄し、ジフェニル（プロピル）スルホニウムテトラフルオロボレート（２ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２９。

【０３１９】

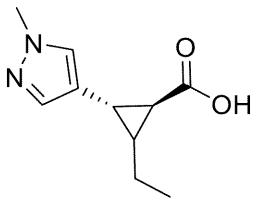
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



１，２－ジメトキシエタン（３０ｍＬ）及びジクロロメタン（３ｍＬ）中、ジフェニル（プロピル）スルホニウムテトラフルオロボレート（１．５０ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃でリチウムジイソプロピルアミド（５．５４ｍｌ、１１．０９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｚ）－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（３３０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃から２５℃で１５時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（３５０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５１。

【０３２０】

工程３：２－エチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸

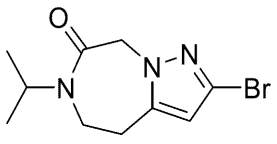


２，２，２－トリフルオロ酢酸（８ｍＬ）及びジクロロメタン（３ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－エチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（３５０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のＨＣｌ）により精製し、２－エチル－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸（２６０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を茶色の油として得た。生成物混合物は、ピラゾールがカルボン酸に変換される４つの立体異性体と、汚染物質としての２，２－ジメチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸で構成される。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９５。

【０３２１】

実施例Ｉ．２５

中間体２５：２－ブロモ－６－イソプロピル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン

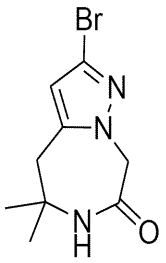


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７５ｍＬ）中、２－ブロモ－４，５，６，８－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３．０ｇ、１３．０４ｍｍｏｌ）とＮａＨ（１．５６ｇ、３９．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で１０分間撹拌した。次いで、２－ヨードプロパン（１１．０８ｇ、６５．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。混合物を真空下で濃縮した。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、２－ブロモ－６－イソプロピル－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（２．１ｇ、７．７１６６ｍｍｏｌ、収率５９．２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７２。

【０３２２】

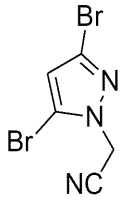
実施例Ｉ．２６

中間体２６：２－ブロモ－５，５，６－トリメチル－４，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



【０３２３】

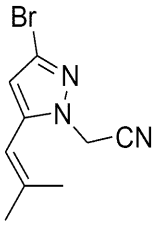
工程１：２－（３，５－ジブロモピラゾール－１－イル）アセトニトリル



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中、３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１．０ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（１．２２ｇ、８．８５ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１０分間撹拌した。ブロモアセトニトリル（７９６．５９ｍｇ、６．６４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を２５℃で２時間撹拌した。濾過後、濾液を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した。反応物を、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、石油エーテル／ジクロロメタノール（１／１）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－（３，５－ジブロモピラゾール－１－イル）アセトニトリル（９５０ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６４。

【０３２４】

工程２：２－［３－ブロモ－５－（２－メチルプロパ－１－エニル）ピラゾール－１－イル］アセトニトリル

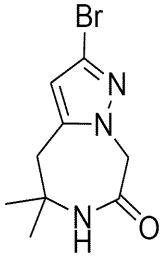


１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、２－（３，５－ジブロモピラゾー

ル－１－イル）アセトニトリル（１．０ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６８７．２９ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５５２．６４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１．５６ｇ、１１．３２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１時間撹拌した。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（１／３）で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－［３－ブロモ－５－（２－メチルプロパ－１－エニル）ピラゾール－１－イル］アセトニトリル（７００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４０。

【０３２５】

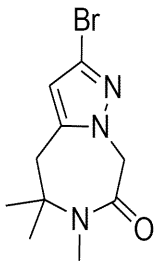
工程３：２－ブロモ－５，５－ジメチル－６，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



メチルスルホン酸（１５ｍＬ）中、２－［３－ブロモ－５－（２－メチルプロパ－１－エニル）ピラゾール－１－イル］アセトニトリル（７００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）の混合物を６５℃で３日間撹拌した。反応物を氷水でクエンチした。反応混合物を、水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ９－１０に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、２－ブロモ－５，５－ジメチル－６，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５８。

【０３２６】

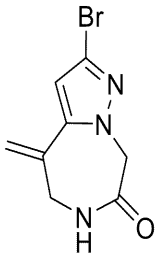
工程４：２－ブロモ－５，５，６－トリメチル－４，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



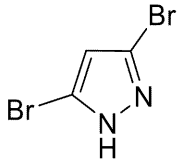
テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中、２－ブロモ－５，５－ジメチル－６，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）とカリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（５２．０７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１０分間撹拌した。ヨードメタン（８２．５２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、ジクロロメタン／メタノール（９５／５）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－ブロモ－５，５，６－トリメチル－４，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７２。

【０３２７】

実施例Ｉ．２７
中間体２７：２－ブロモ－４－メチレン－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン

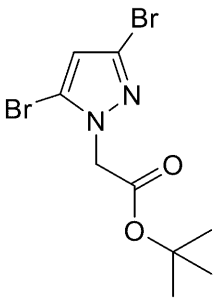


【０３２８】
工程１：３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール



３Ｌの三つ口丸底フラスコに、N_2下で、ジメチルテトラヒドロフラン（１０００ｍＬ）中の化合物１（２００ｇ、６５６ｍｍｏｌ、１．０当量）を加え、次いで溶液を－７８℃に冷却した。ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、５２５ｍＬ、２．０当量）を上記溶液に－７８℃で１時間滴下し、混合物を－７８℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１、R_f＝０．５１）は、反応が完了し、１つの主要な新しいスポットが形成されたことを示した。２つの反応物を混合し、反応混合物を０℃で水（１０００ｍＬ）に注ぎ、溶液のｐＨ値を２ＮのＨＣｌで４～５に酸性化した。得られた溶液を酢酸エチル（１０００ｍＬ、８００ｍＬ、４００ｍＬ）で抽出した。混合した有機相をブライン（８００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮し、表題化合物（２８４ｇ、１．２６ｍｏｌ、収率９５．８％）を黄色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製せずに次の工程のために直接使用した。

【０３２９】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート

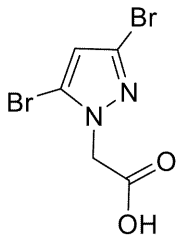


ＭｅＣＮ（９５９ｍＬ）中、３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１３７ｇ、６０７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　２－クロロアセテート（１３７ｇ、９１０ｍｍｏｌ、１３１ｍＬ、１．５当量）、K_2CO_3（１３７ｇ、９８９ｍｍｏｌ、１．６３当量）及びＴＢＡＩ（１１．０ｇ、２９．７ｍｍｏｌ、０．０４９当量）を加えた。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１、R_f＝０．７４）は、反応が完了し、１つの主要な新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（５００ｍＬｘ３、３００ｍＬ、２００ｍＬ）で洗浄した。混合した濾液を濃縮し、残留物を得た。残留物をＥｔＯＡｃ（２．０Ｌ）に溶解し、水（１．０Ｌ）、ブライン（１．０Ｌ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、茶色の油として表題化合物（７

４４ｇ、粗製）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　６．３５（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０３３０】

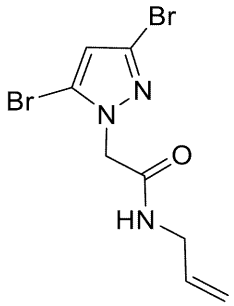
工程３：２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸



ＤＣＭ（１４０ｍＬ）中、化合物ｔｅｒｔ－ブチル　２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（２４８ｇ、７２９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（２．０８ｋｇ、１８．２ｍｏｌ、１．３５Ｌ、２５当量）を加え、得られた溶液を８０℃に加熱し、２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１、Ｒ$_{f}$＝０．０３）は、反応が完了し、１つの主要な新しいスポットが形成されたことを示した。反応を２回繰り返した。混合した反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（４／１、１．０Ｌ）で希釈し、得られた懸濁液を２５℃で１時間撹拌し、次いで濾過した。濾過ケーキを回収し、真空中で乾燥し、表題化合物（４７１ｇ、１．６６ｍｏｌ、収率７５．８％）を乳白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）　δ　１３．３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ）。

【０３３１】

工程４：Ｎ－アリル－２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド

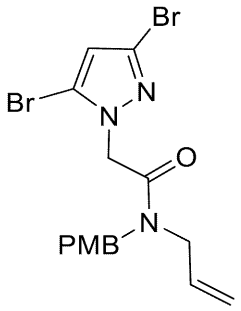


ＤＭＦ（１．１０Ｌ）中、２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（１５７ｇ、５５３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（３５７ｇ、２．７７ｍｏｌ、４８２ｍＬ、５．０当量）及びＥＤＣＩ（１３８ｇ、７１９ｍｍｏｌ、１．３当量）を加え、得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＨＯＢｔ（９７．１ｇ、７１９ｍｍｏｌ、１．３当量）を加え、混合物を０℃でさらに３０分間撹拌した。次いで、プロパ－２－エン－１－アミン（４７．４ｇ、８３０ｍｍｏｌ、６２．２ｍＬ、１．５当量）を０℃で加え、混合物を２５℃に温め、１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１、Ｒ$_{f}$＝０．６０）は、反応が完了し、１つの主要な新しいスポットが形成されたことを示した。反応をさらに２回繰り返した。反応物の３つのバッチを混合し、反応混合物を氷水（１２．０Ｌ）に注ぎ、酢酸エチル（２．００Ｌ、２．００Ｌ、１．００Ｌ）で抽出した。混合した有機相をブライン（２．０Ｌ）で洗浄し、次いで真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製し、表題化合物（３４０ｇ、１．０５ｍｏｌ、収率６３．５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）　δ　６．４１（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７９（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．１７（ｍ，２Ｈ），４．８５（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．９

３（ｍ，２Ｈ）。

【０３３２】

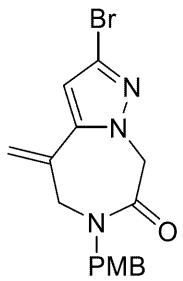
工程５：Ｎ－アリル－２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）アセトアミド



ＴＨＦ（７２１ｍＬ）中、Ｎ－アリル－２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド（１０３ｇ、３１９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＫＯＨ（３２．２ｇ、５７４ｍｍｏｌ、１．８当量）、１８－Ｃｒｏｗｎ－６（３．３７ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、０．０４当量）及び１－（クロロメチル）－４－メトキシ－ベンゼン（６４．９ｇ、４１５ｍｍｏｌ、５６．５ｍＬ、１．３当量）を加え、次いで、混合物を２５℃で６４時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１、R_f＝０．５０）は、１つの主要な新しいスポットが形成されたことを示した。反応をさらに２回繰り返した。反応物の３つのバッチを混合し、反応混合物に水（１．００Ｌ）を加え、１ＭのＨＣｌでｐＨ値を７～８に調整し、次いでＥｔＯＡｃ（１．００Ｌ、８００ｍＬｘ３）で抽出した。混合した有機相をブライン（８００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）により精製し、表題化合物（３２０ｇ、７２２ｍｍｏｌ、収率７５．５％）を黄色の油として得た。

【０３３３】

工程６：２－ブロモ－６－（４－メトキシベンジル）－４－メチレン－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン

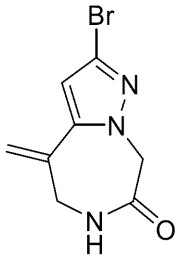


ＤＭＦ（１．０Ｌ）中、Ｎ－アリル－２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）アセトアミド（５０．０ｇ、１１３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、アルゴン下でK_2CO_3（３１．２ｇ、２２６ｍｍｏｌ、２．０当量）、$Pd(PPh_3)_4$（１７．０ｇ、１４．７ｍｍｏｌ、０．１３当量）を加え、次いで混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応をさらに６回繰り返した。反応の７つのバッチを混合し、反応混合物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物を得た。次いで、残留物に水（２．０Ｌ）を加え、酢酸エチル（２．０Ｌ、１．０Ｌ、１．０Ｌ）で抽出した。混合した有機相をブライン（１．０Ｌ）で洗浄し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）により精製し、表題化合物（７４．１ｇ、２０４ｍｍｏｌ、収率２５．９％、純度９８．７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８６－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），４．５

８（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）。

【０３３４】

工程７：２－ブロモ－４－メチレン－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン



ＤＣＭ（２８ｍＬ）中、２－ブロモ－６－（４－メトキシベンジル）－４－メチレン－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン（３．９０ｇ、１０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＴＦＡ（３８．４ｇ、３３６ｍｍｏｌ、２４．９ｍＬ、３１．３当量）及びトリフルオロメタンスルホン酸（１６．２ｇ、１０８ｍｍｏｌ、９．５ｍＬ、１０当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を得た。残留物に水（１００ｍＬ）を加え、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ値を６～７に調整し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬｘ３、６０ｍＬｘ３）で抽出した。混合した有機相を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製し、表題化合物（１．９０ｇ、７．８５ｍｍｏｌ、収率７２．９％）を灰色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　６．８８（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），５．２１（ｓ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）。

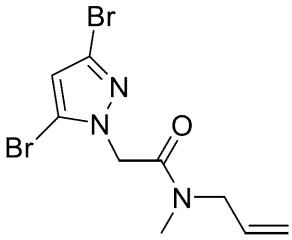
【０３３５】

実施例Ｉ．２８

中間体２８：２－ブロモ－６－メチル－４－メチリデン－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

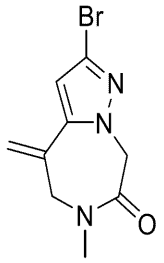
【０３３６】

工程１：２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）アセトアミド



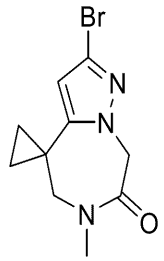
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）中、２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（１５ｇ、５２．８４ｍｍｏｌ）、メチル（プロパ－２－エン－１－イル）アミン（５．７ｇ、８０．１５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２７ｇ、２０８．９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３０ｇ、７８．９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（２／３）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）アセトアミド（１６．３ｇ、９２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３８．０。

【０３３７】
工程２：２－ブロモ－６－メチル－４－メチリデン－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



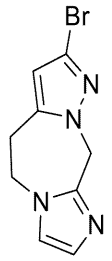
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中、２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）アセトアミド（５ｇ、１４．８４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１６６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３８８ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（４．８ｇ、１４．８９０ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（４．２ｇ、４２．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１０時間撹拌した。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（２／１）で溶出するシリカゲルカラム上で精製し、２－ブロモ－６－メチル－４－メチリデン－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３．２ｇ、８４％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５８．１。

【０３３８】
中間体ＸＸ：２’－ブロモ－６’－メチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，４’－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン］－７’（８’Ｈ）－オン

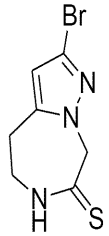


ジメチルスルホキシド（３０ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（１．２９ｇ、５．８６ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６５６ｍｇ、５．８５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。次いで、ジメチルスルホキシド（３ｍＬ）中、２－ブロモ－６－メチル－４－メチリデン－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（５００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。次いで、混合物を５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）を用いたシリカゲルカラムにより精製し、２’－ブロモ－６’－メチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，４’－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン］－７’（８’Ｈ）－オン（１２０ｍｇ、２３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７０。

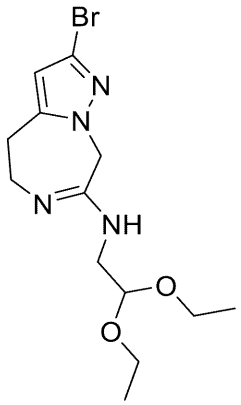
【０３３９】
実施例Ｉ．２９
中間体２９：８－ブロモ－５，６－ジヒドロ－１１Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン



【０３４０】
工程１：２－ブロモ－４，５，６，８－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－チオン

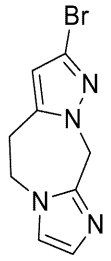


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、２－ブロモ－４，５，６，８－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３１４ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）とローソン試薬（５５１．４ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（９６／４）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－ブロモ－４，５，６，８－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－チオン（２６５ｍｇ、７８．９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４６．０。
【０３４１】
工程２：２－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－アミン



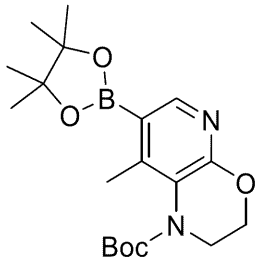
テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中、２－ブロモ－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－チオン（２６５．０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、２，２－ジエトキシエタン－１－アミン（１．４２ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）及び炭酸銀（５９０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残留物を、水（０．０５％ＴＦＡ）／CH_3CN（８５／１５）で溶出する逆相カラムにより精製し、２－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－アミン（２９５ｍｇ、８０％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４５．０。

【０３４２】
工程３：８－ブロモ－５，６－ジヒドロ－１１Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン

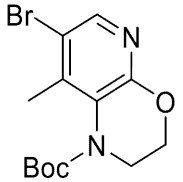


酢酸（５ｍＬ）中、２－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－アミン（２２８ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及び濃塩酸（０．１７ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物を、水（０．０５％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（８５／１５）で溶出する逆相カラムにより精製し、８－ブロモ－５，６－ジヒドロ－１１Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン（１５０ｍｇ、８９．７％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５３．０。

【０３４３】
実施例Ｉ．３０
中間体３０：ｔｅｒｔ－ブチル　８－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート



【０３４４】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－８－メチル－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート

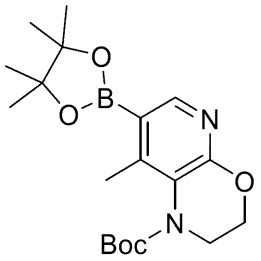


テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中、７－ブロモ－８－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン（１ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（８．７３ｍＬ、８．７３ｍｍｏｌ、１ｍｏｌ／Ｌ）を０℃で滴下した。得られた溶液を、窒素下で０℃で０．５時間撹拌した。次いで、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．８５ｇ、１３．０７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間撹拌した。反応物をメタノール（５０ｍＬ）によりクエンチした。溶媒を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、１／４）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－８－メチル－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を黄色の

油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２９．２。

【０３４５】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　８－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート

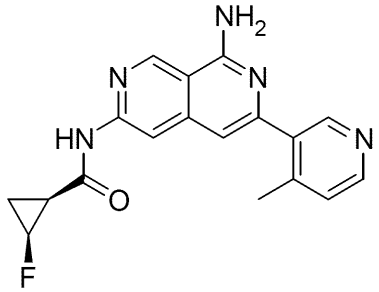


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　７－ブロモ－８－メチル－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（６．２ｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）、ジピナコールジボロン（２３．９３ｇ、９４．２２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２．７６ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（５．５５ｇ、５６．６２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で９０℃で２．５時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（３０％）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１３．２９ｍｍｏｌ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７６．３。

【０３４６】

実施例２：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１）



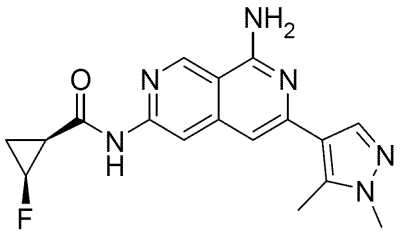
シールド管に、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで反応混合物を濾過した。濾液を濃縮して黄色の残留物を得て、これをシリカフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１までの勾配）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２１ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．９７４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３８．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．２

Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８０（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０３４７】

実施例３：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物２）

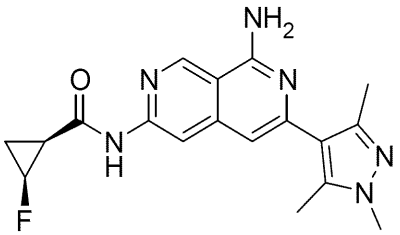


シールド管に、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（３１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＸｐｈｏｓＰｄＧ２（８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、勾配＝２０：１～１０：１）により精製し、シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（１，５－ジメチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（８ｍｇ、収率２１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０５１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４１．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【０３４８】

実施例４：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物３）



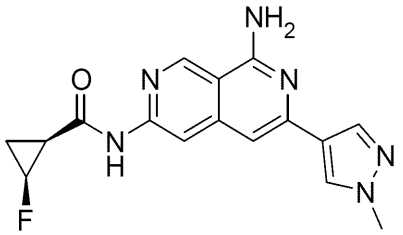
シールド管に、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、１，３，５－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ ＰｄＧ２（６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で５時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濃縮し、黄色の残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロ

ロメタン／メタノール、勾配＝２０：１から８：１）により精製し、黄色の固体を得た。次いで、黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、ＯＤＳ、５０ｇのカラム、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（１，３，５－トリメチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（９ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０５５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５５．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【０３４９】

実施例５：

Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物４）

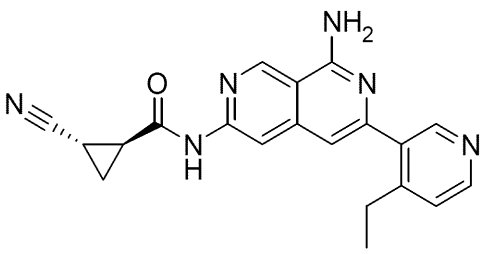


シールド管に、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濃縮して黄色の残留物を得て、これをシリカフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、勾配＝２０：１～１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（９ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０２７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２７．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０３５０】

実施例６：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物５）



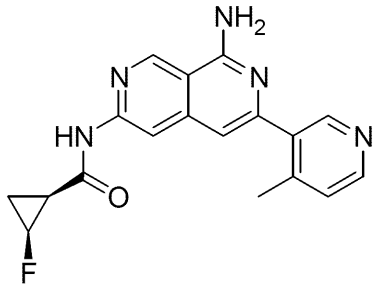
バイアルに、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－

シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（４３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（５４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１３５ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、（４－エチル－３－ピリジル）ボロン酸（６９ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。反応混合物をN_2バブリングにより脱気し、次いで１００℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１まで）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１０２ｍｇ、収率６４％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．１１２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５９．０，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），２．８０－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３５１】

実施例７：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物６）

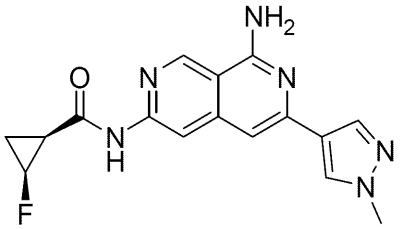


シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１７８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を、濃縮し、黄色の残留物を得て、次いでこれをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、勾配＝２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。次いで、黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、ＯＤＳ、４０．０ｇのカラム、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１２ｍｇ、収率２０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．９９０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３８．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８０（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０３５２】

実施例８：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物７）

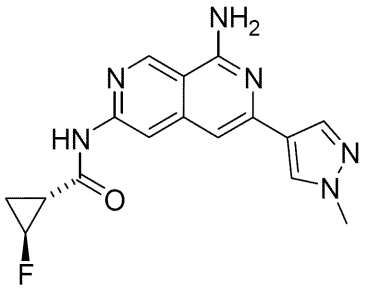


シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、黄色の残留物を得て、次いでこれをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、勾配＝２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。次いで、黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２９ｍｇ、収率５０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０３８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２７．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０３５３】

実施例９：

トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物８）



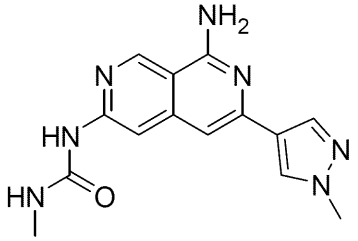
シールド管に、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（２５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７９ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、黄色の残留物を得て、次いでこれをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー

（ジクロロメタン／メタノール、勾配＝２０：１～１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ２５４ｎｍ）により精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３２ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０６３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２７．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，１Ｈ）。

【０３５４】

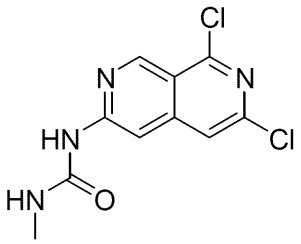
実施例１０：

１－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル尿素（化合物９）



【０３５５】

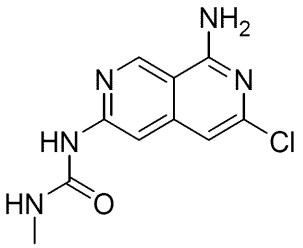
工程１：１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル尿素



ＴＨＦ（１５ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（４０３ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）及びトリホスゲン（３０８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。メチルアミン塩酸塩（１０８ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃でさらに１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）によりクエンチし、ジクロロメタン（８０ｍＬｘ３）で抽出した。有機抽出物を混合し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１から１：２）により精製し、１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素（１２０ｍｇ、収率５５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７１．１。

【０３５６】

工程２：１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル尿素

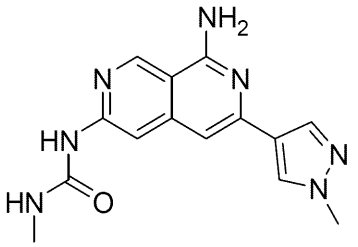


シールド管に、１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル尿素（１２０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、NH_4OH（０．５ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１から１：５）により精製し、１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素（８０ｍｇ、収率６２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２５２．２。

【０３５７】

工程３：１－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル尿素。

ｔｅｒｔ－ブチル

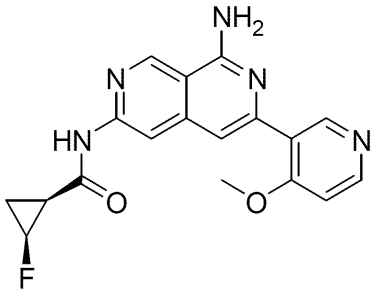


シールド管に、１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５８ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、黄色の残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から８：１）により精製し、黄色の固体を得た。黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、５０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、１－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチル－尿素（１９ｍｇ、収率３２％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９３４，$[M+H]^+$＝２９８．２，方法＝Ｂ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ）。

【０３５８】

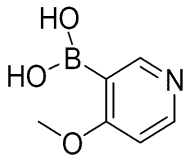
実施例１１：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メトキシピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１０）



【０３５９】

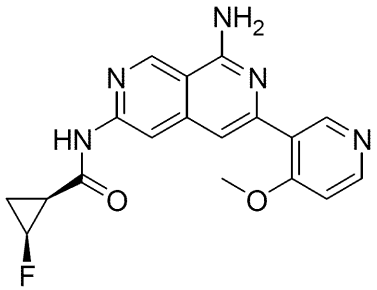
工程１：４－メトキシピリジン－３－イルボロン酸



シールド管に、３－ブロモ－４－メトキシ－ピリジン（３５０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（７０９ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５４８ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。混合物を、マイクロ波反応器中で１３０℃で２時間加熱した。反応混合物を次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１５４．２。

【０３６０】

工程２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メトキシピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



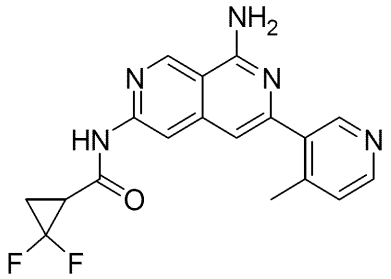
シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、粗４－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（３５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を９５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、黄色の残留物を得て、次いでこれをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。次いで、黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メトキシ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（４ｍｇ、収率６．４％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．７９０，$[M+H]^+$＝３５４．１，方法＝Ｂ；^1H ＮＭＲ（CD_3OD，４００ＭＨｚ）δ ９．２４（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，１Ｈ），

１．２８－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【０３６１】

実施例１２：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１１）

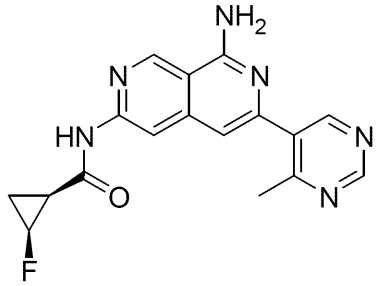


シールド管に、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＸｐｈｏｓＰｄＧ$_2$（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。反応混合物を９５℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、黄色の残留物を得て、次いでこれをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。次いで、黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２，２－ジフルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２３ｍｇ、収率３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．０７４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５６．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ）。

【０３６２】

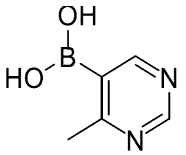
実施例１３：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリミジン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１２）



【０３６３】

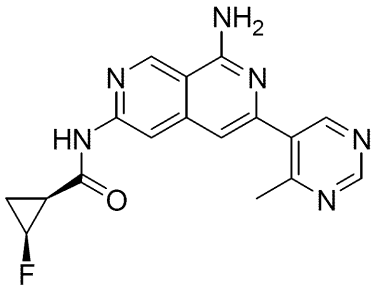
工程１：４－メチルピリミジン－５－イルボロン酸



シールド管に、ビス（ピナコラート）ジボロン（２２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４－メチル－ピリミジン（１００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１７０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）を加えた。混合物を９０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が終了したことを示した。反応混合物を次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１３９．２。

【０３６４】

工程２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリミジン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

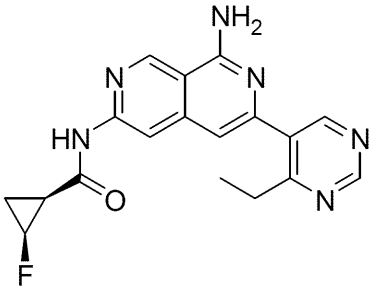


シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリミジン－５－イル）ボロン酸（４５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）（反応混合物）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（２４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を９５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、黄色の残留物を得て、次いでこれをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。黄色の固体を、メタノール／水で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、シリカゲル、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリミジン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３２ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．９７３，$[M+H]^+$＝３３９．１，方法＝Ｂ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．８１（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０３６５】

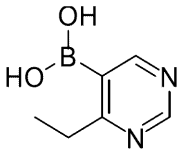
実施例１４：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリミジン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１３）



【０３６６】

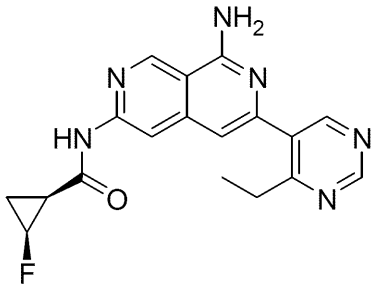
工程１：４－エチルピリミジン－５－イルボロン酸



シールド管に、ビス（ピナコラート）ジボロン（２０３ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４－エチル－ピリミジン（１００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５７ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が終了したことを示した。反応混合物を濾過し、次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１５３．１。

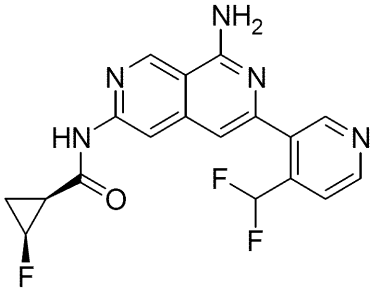
【０３６７】

工程２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリミジン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

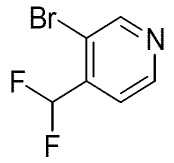


シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、粗（４－エチルピリミジン－５－イル）ボロン酸（４９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６３ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、黄色の残留物を得て、次いでこれをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。次いで、黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチルピリミジン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２２ｍｇ、収率２７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０６５，$[M+H]^+$＝３５３．１，方法＝Ｂ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８１（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．

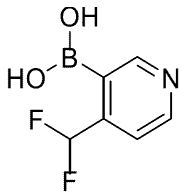
２１（ｍ，４Ｈ）。
【０３６８】
実施例１５：
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１４）



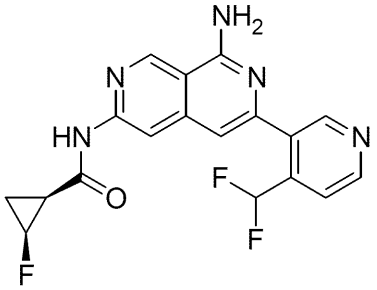
【０３６９】
工程１：３－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）ピリジン。



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、３－ブロモイソニコチンアルデヒド（２００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＤＡＳＴ（６９３ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬｘ３）で抽出した。有機抽出物を混合し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１から３：１）により精製し、３－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）ピリジン（１５０ｍｇ、収率６７％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０８．２。
【０３７０】
工程２：４－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イルボロン酸。



シールド管に、ビス（ピナコラート）ジボロン（１８３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）ピリジン（１００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１４１ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７４．１。
【０３７１】
工程３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド。

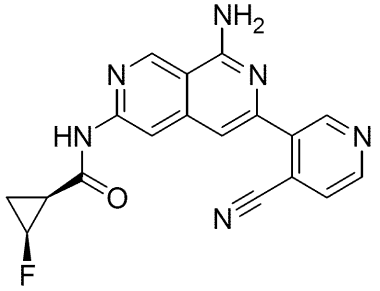


シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、粗［４－（ジフルオロメチル）－３－ピリジル］ボロン酸（４６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得た。次いで、黄色の固体を、メタノール／水（＋０．５％のNH_4HCO_3）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ２５４ｎｍ）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（ジフルオロメチル）－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１８ｍｇ、収率２６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．１４２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７４．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０３７２】

実施例１６：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－シアノピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１５）



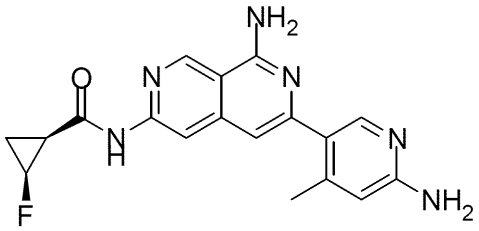
シールド管に、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－１，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－４－カルボニトリル（５９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６３ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）及び水（０．５０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－シアノピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（８ｍｇ、収率１０．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）

：R_{T}（分）＝１．６０３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４９．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０３７３】

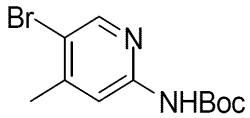
実施例１７：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１６）



【０３７４】

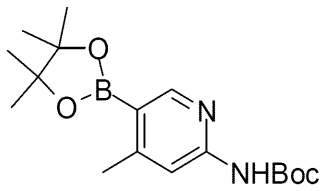
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イルカルバメート



ジクロロメタン（１００ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジンアミン（２．０ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、Boc_2O（２．８ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３．２６ｇ、２６．７３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、２０：１から５：１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）カルバメート（１．６ｇ、収率４７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８９．１。

【０３７５】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバメート

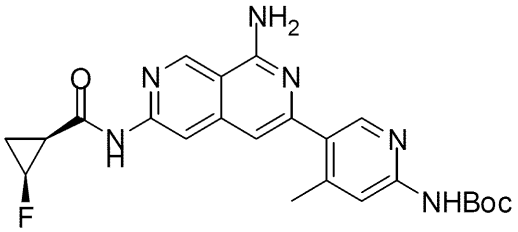


シールド管に、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）カルバメート（１．０ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．０６ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２５４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６８２ｍｇ、６．９７ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、２０：１から５：１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］カルバメート（８００ｍｇ、収率５２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３５．２。

【０３７６】

工程３：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（１－アミノ－６－（シス－２－フルオロシ

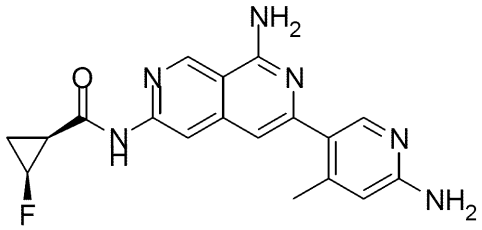
クロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピリジン－２－イルカルバメート



シールド管に、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］カルバメート（２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１８４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１１７ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、水（０．２ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、５０：１から１０：１）により精製し、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－２－ピリジル］カルバメート（１５１ｍｇ、収率４２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５３．０。

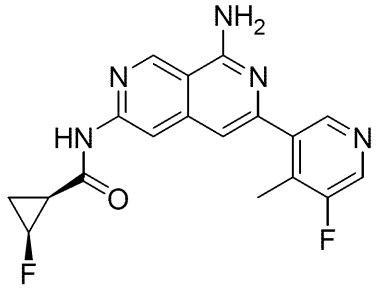
【０３７７】

工程４：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



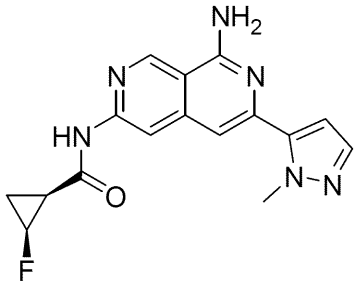
ジクロロメタン（５ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－２－ピリジル］カルバメート（１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をＮＨ$_3$（メタノール中７Ｍ）の溶液を加えることによりｐＨ８．０に調整した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、黄色の固体を得て、次いでこれを、メタノール／水（＋０．５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）で溶出する逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０．０ｇのカラム、ＯＤＳ、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（６－アミノ－４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、収率４９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ（分）}$＝１．４０８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５３．２，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．９６（ｓ，２Ｈ），５．０３－４．８６（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

【０３７８】
実施例１８：
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１７）



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１８４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１２０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（４８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びアセトキシカリウム（１４９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下で１００℃で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８ゲル、０．１％ギ酸を含む水中に０－３０％アセトニトリル）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－フルオロ－４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（４２ｍｇ、収率２３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$Ｒ_{Ｔ}$（分）＝１．０９９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５６．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）　δ　１１．０５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．０９－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

【０３７９】
実施例１９：
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１８）



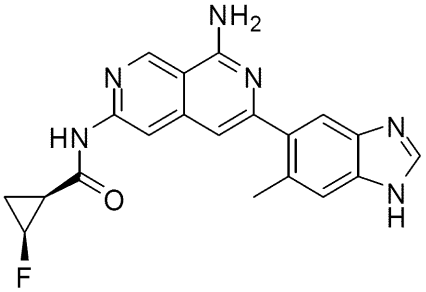
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－ボロン酸ピナコールエステル（１６６ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５７ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（５１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下で１００℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を、水中（０．１％ギ酸を含む）０－３３％アセトニト

リルで溶出する逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、所望の生成物（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－メチルピラゾール－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２７ｍｇ、収率１５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０５５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２７．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　１１．０２（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

【０３８０】

実施例２０：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１９）

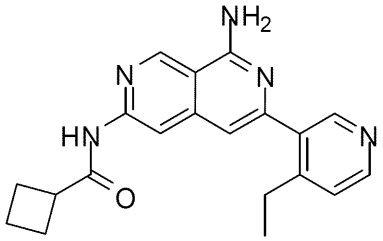


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズイミダゾール－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_{2}（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び$K_{2}CO_{3}$（７３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の混合物を、１０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（順相シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール、１０／１）により精製し、黄色の油を得て、これをｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラムＸｂｒｉｄｇｅ　２１．２＊２５０ｍｍ　ｃ１８、１０μｍ　移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮ$H_{4}HCO_{3}$）　Ｂ：アセトニトリル）によりさらに精製し、（±）－Ｎ－［８－アミノ－６－（６－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１７ｍｇ、収率２５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．２６９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７７．１，方法＝Ａ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．８４（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【０３８１】

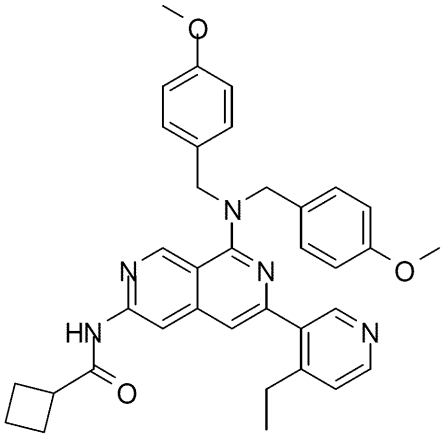
実施例２１：

Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロブタンカルボキサミド（化合物２０）



【０３８２】

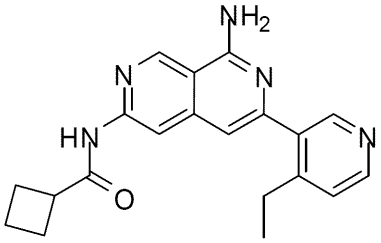
工程１：Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロブタンカルボキサミド



ジクロロメタン（０．３ｍＬ）中、塩化シクロブタンカルボニル（６０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液を、ジクロロメタン（５ｍＬ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２００．０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で滴下し、０℃で１時間撹拌した。反応混合物をエバポレートし、残留物を得て、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１から１：２）を用いて精製し、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロブタンカルボキサミド（９０ｍｇ、収率２５％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８８．３。

【０３８３】

工程２：Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロブタンカルボキサミド



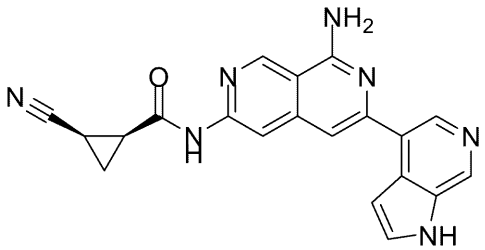
ＴＦＡ（３ｍＬ）中、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロブタンカルボキサミド（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌し、８０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物をエバポレートした。残留物をメタノール（１ｍＬ）に懸濁し、７ＮのＮＨ$_3$－メタノールをｐＨ＝１０－１１（茶色の懸濁液）になるまで加えた。固体を濾過により収集し、粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、メタノール／水からギ酸／メタノール／水）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６

－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロブタンカルボキサミドのギ酸塩（２１ｍｇ、収率３５％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．７５２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４８．２，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．４９（ｍ，２Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），３．４５－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４３－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３８４】

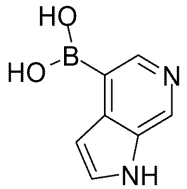
実施例２２：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２１）



【０３８５】

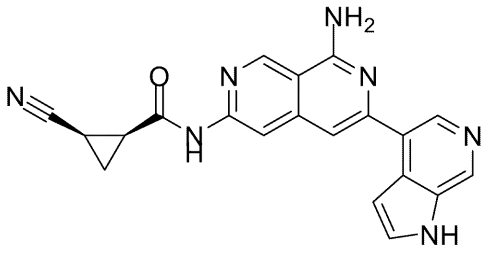
工程１：１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イルボロン酸



１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中、４－ブロモ－１ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（５００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（６．４ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$ｄｐｐｆ（３７１ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（７４６ｍｇ、７．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１２０℃で１６時間加熱した。反応物を濾過し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル（１０ｍＬ）中に取り、ＮａＯＨでｐＨ７－８に調整した。水層を濃塩酸でｐＨ３－４に調整し、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた。次いで、水層を分離し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル：エタノール（１：１）中に取り、濾過した。得られた液体を濃縮乾固させた。これにより、表題化合物が茶色の固体として得られた（３５０ｍｇ、収率８５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６３．１。

【０３８６】

工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

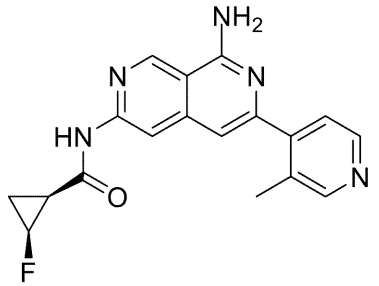


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イルボロン酸（２００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１４４ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応物を濃縮乾固させた。残留物をシリカクロマトグラフィー（酢酸エチルから酢酸エチル／メタノール＝１０：１）を用いて精製し、表題化合物を黄色の固体として得た（１４．７ｍｇ、収率１１．４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０３５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７０．１，方法＝Ｂ．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），２．５６－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．５３（ｍ，１Ｈ）。

【０３８７】

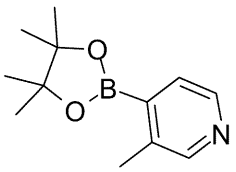
実施例２３：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３－メチルピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２）



【０３８８】

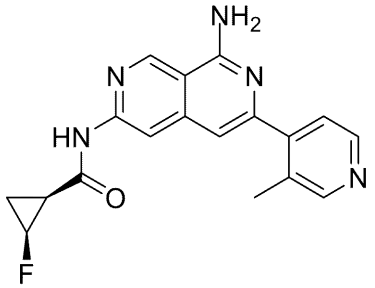
工程１：３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン



１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中、４－ブロモ－３－メチル－ピリジン（５．０ｇ、２９．０７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（７．３８ｇ、２９．０６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$ｄｐｐｆ（２．１２ｇ、２．９ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（８．５４ｇ、８７．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１１０℃で３時間加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮乾固させた。残留物を水（４０ｍＬ）中に取り、ＮａＯＨ水溶液でｐＨを１１－１２に調整した。液体を酢酸エチル（１００ｍｌ）で洗浄した。水層を、ＨＣｌでｐＨを５－６に調整した。次いで、有機物を分離し、乾燥（$NaSO_4$）した後、濃縮乾固させた。生成物は、最終的に茶色の固体（４ｇ、収率６０％）である。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２０．２。

【０３８９】

工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３－メチルピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

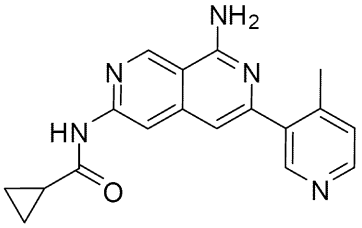


１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１２８ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（３６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１３４ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１１０℃で３時間加熱した。反応物を濃縮乾固し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製した。これにより、表題化合物が白色の固体として得られた（２５．１ｍｇ、収率１６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０５９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３８．１，方法＝Ｂ．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），４．９９－４．９７（ｍ，０．５Ｈ），４．８３－４．８０（ｍ，０．５Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０３９０】

実施例２４：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２４）



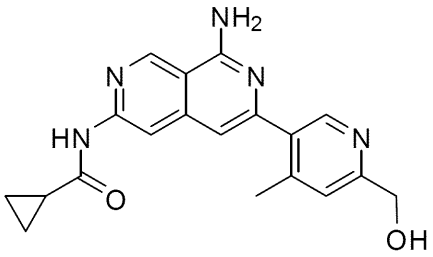
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、Ｎ－（６－クロロ－８－（ジフェニルメチレンアミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物を、グローブボックス中で１８時間１００℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。次いで、濾液を濃縮し、得られた残留物をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解した。ジオキサン溶液中のＨＣｌ（４ｍＬ、４Ｍ、１６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、７ＮのNH_3メタノール溶液でｐＨを＞７に調整し、濃縮した。残留物をジクロロメタン／メタノール（２５／１）で抽出して、粗生成物を得た。粗生成物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、生成物Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１２ｍｇ、収率３０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５８０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２０．１，方法＝Ｆ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８

．３１（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．９２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．０１－１．０６（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．９７（ｍ，２Ｈ）。

【０３９１】

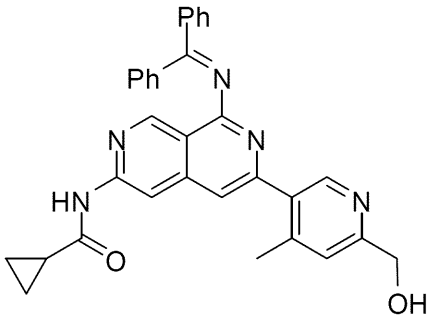
実施例２５：

Ｎ－（８－アミノ－６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２５）



【０３９２】

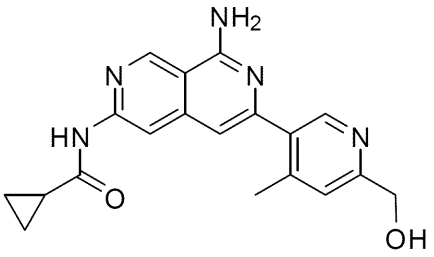
工程１：Ｎ－（８－（ジフェニルメチレンアミノ）－６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（７８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］メタノール（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（８．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（５３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で１６時間１００℃に加熱した。次いで、反応混合物を濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（順相シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２５／１）により精製し、生成物Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－［６－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３イル］シクロプロパンカルボキサミド（３０ｍｇ、収率２３．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） $[M+H]^+$＝５１４．２。

【０３９３】

工程２：Ｎ－（８－アミノ－６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

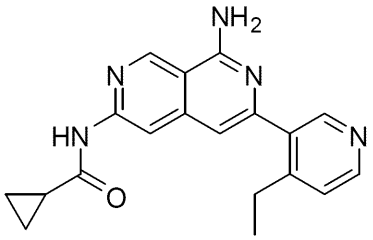


ＨＣｌ／ジオキサン（４ｍＬ、４Ｍ、１６ｍｍｏｌ）中、Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－［６－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。メタノール中の７ＮのＮＨ$_3$を加えることにより、残留物のｐＨを＞７に調整し、次いで濃縮した。残留物を逆相ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、生成物Ｎ－［８－アミノ－６－［６－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（６ｍｇ、収率２７．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６２７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５０．１，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．９２－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．０１－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．８８－０．９０（ｍ，２Ｈ）。

【０３９４】

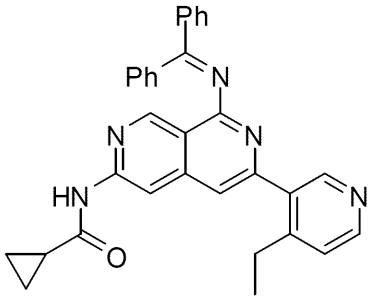
実施例２６：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２６）



【０３９５】

工程１：Ｎ－（８－（ジフェニルメチレンアミノ）－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

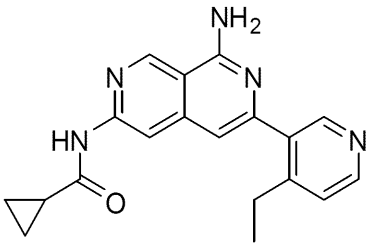


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中、Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、４－エチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６５５ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３０５ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、グローブボックス中で１８時間１００℃に加熱した。反応混合物を酢酸

エチルで希釈し、水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝４９８．３。

【０３９６】

工程２：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

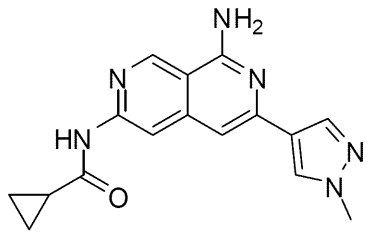


ＨＣｌ／ジオキサン（３．３ｍＬ、４Ｍ、１３．２ｍｍｏｌ）中、Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌し、次いで濃縮した。メタノール中の７ＮのＮＨ$_3$により、残留物のｐＨを＞７に調整し、次いで濃縮した。残留物を逆相ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１０ｍｇ、収率１８．１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６２３，$[M+H]^+$＝３３４．２，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．８１（ｓ，１Ｈ），２．７２（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．７８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），０．８７－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７４－０．８２（ｍ，２Ｈ）。

【０３９７】

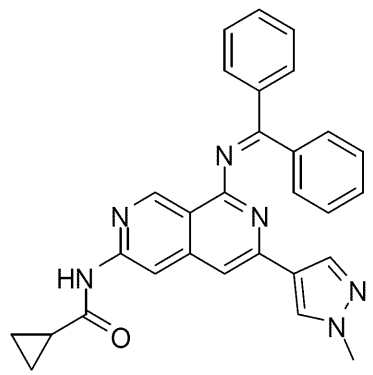
実施例２７：

Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２７）



【０３９８】

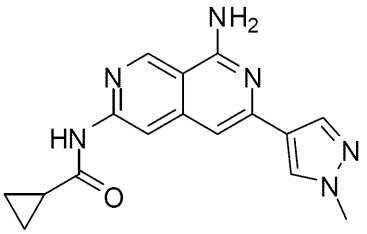
工程１：Ｎ－（８－（ジフェニルメチレンアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（７６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、グローブボックス中で４時間１００℃に加熱した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、混合物を濾過し、濃縮し、Ｎ－（８－（ジフェニルメチレンアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（６８ｍｇ、収率５９％）を黄色の油として得て、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７３．２。

【０３９９】

工程２：Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド

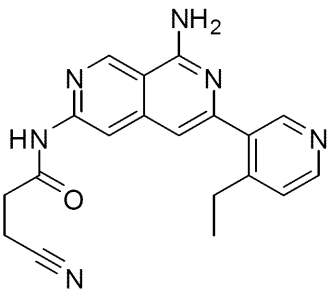


ＴＨＦ（５ｍＬ）中、Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（６８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１ｍＬ、４Ｍ、４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１８ｍｇ、収率５９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．６４６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０９．１，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ－ｄ$_4$）δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．０５－１．０２（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９１（ｍ，２Ｈ）。

【０４００】

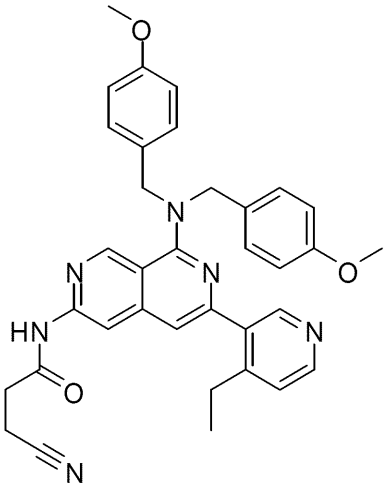
実施例２８：

Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－シアノ－プロパンアミド（化合物２８）



【０４０１】

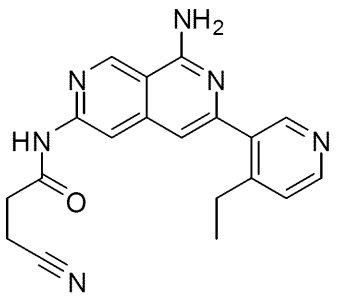
工程１：Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－シアノ－プロパンアミド



ジクロロメタン（６ｍＬ）中、３－シアノプロパン酸（６４ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１滴）の溶液に、塩化オキサリル（１２５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解した。次いで、混合物を、ジクロロメタン（５ｍＬ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２１６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２１６ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で加え、室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－シアノ－プロパンアミド（１６０ｍｇ、収率２９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝５８７．３。

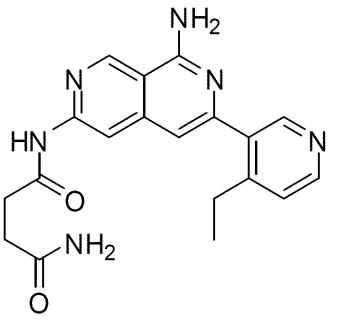
【０４０２】

工程２：Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－シアノ－プロパンアミド及びＮ’－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］ブタンジアミド



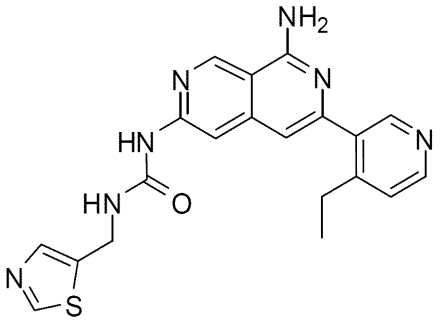
ＴＦＡ（１０ｍＬ）中、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－シアノ－プロパンアミド（１６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH_4OH（収率３７％）でｐＨ＝７－８に中和した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－シアノ－プロパンアミド（２４ｍｇ、収率５５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　R_{T}（分）＝１．５７，$[M+H]^+$＝３４７．２，方法＝Ｆ．　^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．８６－２．７４（ｍ，６Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４０３】
実施例２９：
Ｎ’－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］ブタンジアミド（化合物２９）

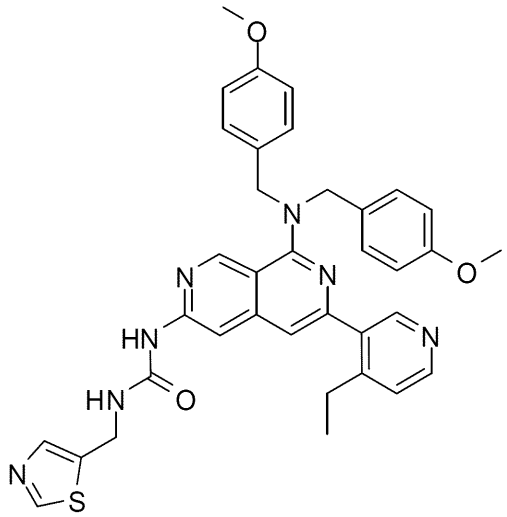


ＴＦＡ（１０ｍＬ）中、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－シアノ－プロパンアミド（１６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH_4OH（収率３７％）でｐＨ７－８に中和した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、Ｎ’－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］ブタンジアミド（１１ｍｇ、収率２２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　R_{T}（分）＝１．３７２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６５．２，方法＝Ｇ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．６５（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４０４】
実施例３０：
１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（チアゾール－５－イルメチル）尿素（化合物３０）



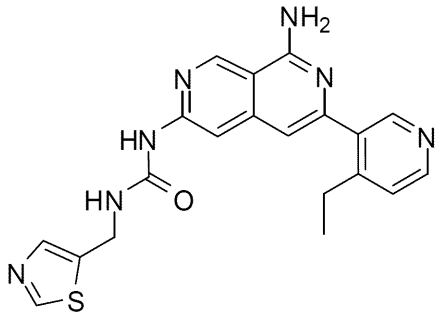
【０４０５】
工程１：１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（チアゾール－５－イルメチル）尿素



ＴＨＦ（８ｍＬ）中、トリホスゲン（１８３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（３ｍｌ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２６０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（１．２４ｇ、１２．３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。チアゾール－５－イルメタンアミン塩酸塩（９３０ｍｇ、６．１７ｍｍｏｌ）を加え、室温に一晩温めた。混合物を濃縮し、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（チアゾール－５－イルメチル）尿素（３５ｍｇ、収率１５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６４６．３。

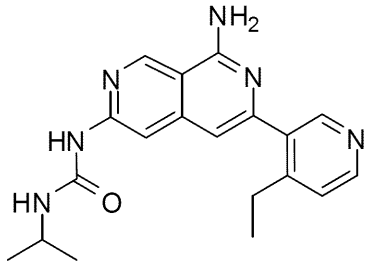
【０４０６】

工程２：１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（チアゾール－５－イルメチル）尿素

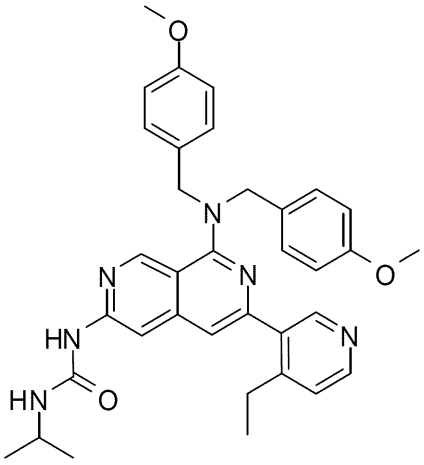


ＴＦＡ（５ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（チアゾール－５－イルメチル）尿素（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＮＨ$_4$ＯＨ（純度：３７％収率）でｐＨ７－８に中和した。混合物を、アセトニトリル／水＋０．０５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（チアゾール－５－イルメチル）尿素（１３ｍｇ、収率５９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　Ｒ$_T$（分）＝１．５６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０６．１，方法＝Ｃ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．４１（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝７．

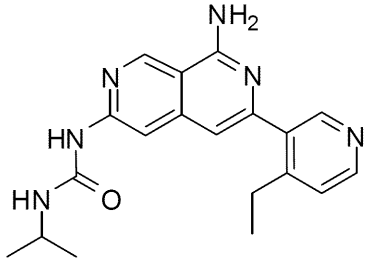
６Ｈｚ，３Ｈ）。
【０４０７】
実施例３１：
１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－イソプロピル－尿素（化合物３１）



【０４０８】
工程１：１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－イソプロピル－尿素



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、イソシアン酸イソプロピル（１１４ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（１１３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する逆相分取ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－イソプロピル－尿素（５０ｍｇ、収率４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝５９１．３。
【０４０９】
工程２：１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－イソプロピル－尿素



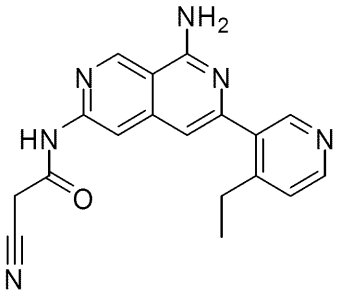
ＴＦＡ（８ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－

６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－イソプロピル－尿素（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH_4OH（収率３７％）でｐＨ７－８に中和した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－イソプロピル－尿素（１７ｍｇ、収率５７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　R_{T}（分）＝１．５８１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５１．２，方法＝Ｇ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），３．９１－３．８３（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４１０】

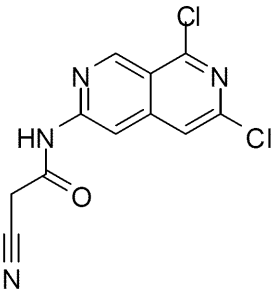
実施例３２：

Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－アセトアミド（化合物３２）



【０４１１】

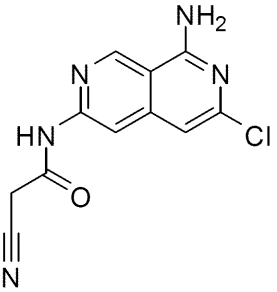
工程１：２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド



０℃のジクロロメタン（２０ｍＬ）中、シアノ酢酸（３４０ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１滴）の溶液に、塩化オキサリル（０．３４ｍＬ、３．９９ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。混合物を、０℃で、ピリジン（１０ｍＬ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（５００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＴＨＦで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（６００ｍｇ、収率６０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８１．０。

【０４１２】

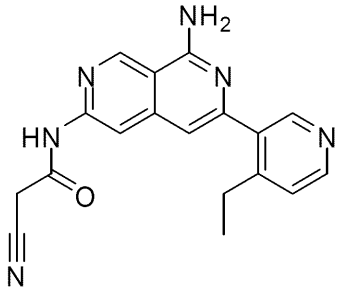
工程２：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－アセトアミド



ジオキサン（４０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）中、０．５ＭのＮＨ$_3$中の２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（６００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で２４時間撹拌した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８）により精製し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－アセトアミド（１３０ｍｇ、収率３２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６２．３。

【０４１３】

工程３：Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－アセトアミド

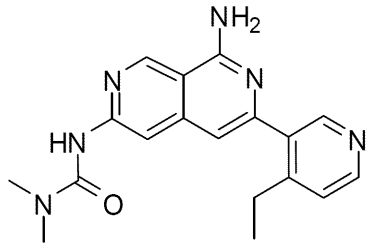


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（０．４ｍＬ）中、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－アセトアミド（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、４－エチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２１６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（４５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－アセトアミド（５ｍｇ、収率４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）R_{T}（分）＝１．５６８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３３．１，方法＝Ｃ．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

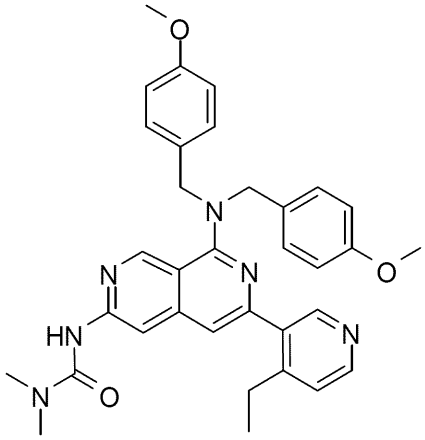
【０４１４】

実施例３３：

３－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－１，１－ジメチル－尿素（化合物３３）

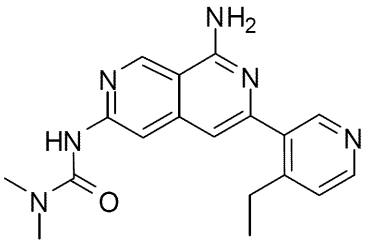


【０４１５】
工程１：３－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－１，１－ジメチル－尿素



ＴＨＦ（６ｍＬ）中、トリホスゲン（２９３ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（１０ｍｌ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（５００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（１０．０ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン（４４６ｍｇ、９．８９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン、９：１）により精製し、３－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－１，１－ジメチル－尿素（４２ｍｇ、収率１３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７７．３。

【０４１６】
工程２：３－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－１，１－ジメチル－尿素



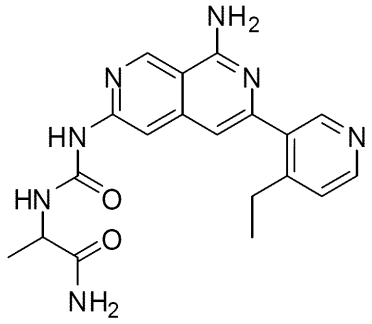
ＴＦＡ（８ｍＬ）中、３－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－１，１－ジメチル－尿素（４２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＮＨ$_4$ＯＨ（収率３７％）でｐＨ７－８に中和した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、３－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－１，１－ジメチル－尿素（１５ｍｇ、収率５７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　Ｒ$_T$（分）＝１．５６７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３７．１，

方法＝C．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．３３（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），２．９８（ｓ，６Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４１７】

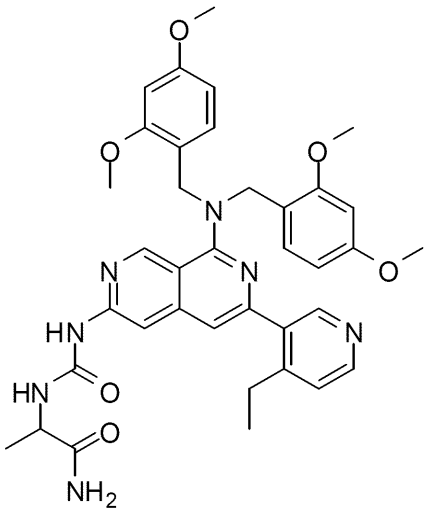
実施例３４：

２－［［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］プロパンアミド（化合物３４）



【０４１８】

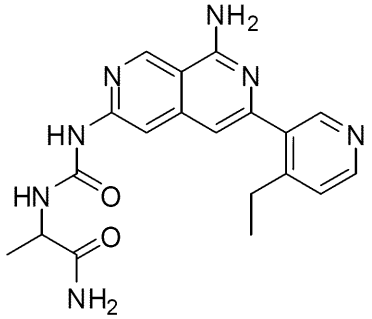
工程１：２－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］プロパンアミド



ＴＨＦ（６ｍＬ）中、トリホスゲン（２１０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（１０ｍｌ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（７１４ｍｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。２－アミノプロパンアミド塩酸塩（８８１ｍｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、２－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］プロパンアミド（５７ｍｇ、収率１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６８０．３。

【０４１９】

工程２：２－［［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］プロパンアミド

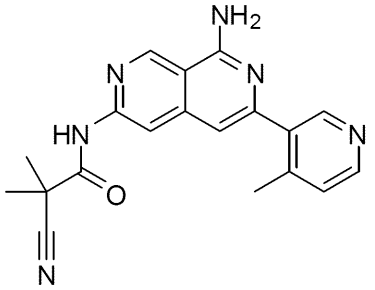


ＴＦＡ（５ｍＬ）中、２－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］プロパンアミド（５７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、２６℃で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH_4OH（収率３７％）でｐＨ７－８に中和した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、２－［［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］プロパンアミド（１０ｍｇ、収率４６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　R_{T}（分）＝１．３７８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８０．２，方法＝Ｇ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４２０】

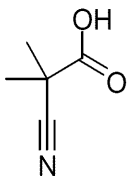
実施例３５：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－２－メチルプロパンアミド（化合物３５）



【０４２１】

工程１：２－シアノ－２－メチルプロパン酸

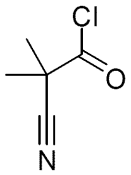


バイアルに、エチル２－シアノ－２－メチルプロパノエート（１．０ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、水（５ｍＬ）及びＫＯＨ（７９５ｍｇ、１４．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、１ＮのＨＣｌでｐＨ５に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍｌｘ２）で抽出した。混合した有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、２－シアノ－２－メチル－プロパン酸（６００ｍｇ、収率７３％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　Ｎ

ＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １３．５９（ｂｒ，１Ｈ），１．５２（ｓ，６Ｈ）。

【０４２２】

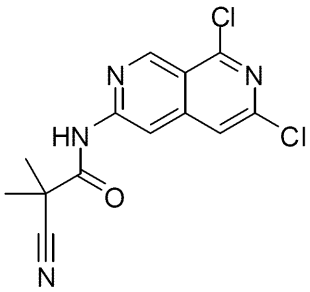
工程２：２－シアノ－２－メチルプロパノイルクロリド



バイアルに、２－シアノ－２－メチル－プロパン酸（６００ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）を加えた。塩化オキサリル（１ｍＬ、１１．７２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。次いで、ＤＭＦ（０．０１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、次の工程のために直接使用した。

【０４２３】

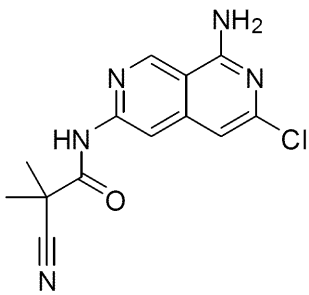
工程３：２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルプロパンアミド



バイアルに、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、２－シアノ－２－メチル－プロパノイルクロリド（７２０ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）及びピリジン（５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、１ＮのＨＣｌでｐＨ＝６に調整し、酢酸エチル（８０ｍＬｘ２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－プロパンアミド（２３０ｍｇ、収率９３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０９．１。

【０４２４】

工程４：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－２－メチルプロパンアミド

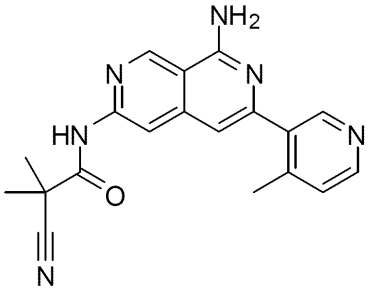


マイクロ波管に、２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－プロパンアミド（１３０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びNH_3（ジオキサン中０．５Ｎ、１５ｍＬ、７．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で４０時間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテ

ル／酢酸エチル、１：１から０：１００）により精製し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－２－メチル－プロパンアミド（８６ｍｇ、収率７０％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９０．１。

【０４２５】

工程５：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－２－メチルプロパンアミド

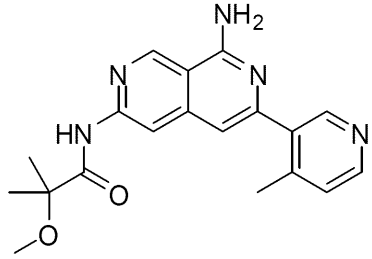


バイアルに、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－２－メチル－プロパンアミド（８６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（３５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（２８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（８７ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素でバブリングすることにより脱気し、次いで１００℃で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１から１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－２－メチル－プロパンアミド（７３ｍｇ、収率７１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０４１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４７．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５３，（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ）。

【０４２６】

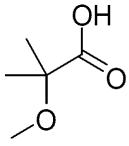
実施例３６：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メトキシ－２－メチルプロパンアミド（化合物３６）



【０４２７】

工程１：２－メトキシ－２－メチルプロパン酸

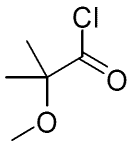


バイアルに、メチル　２－メトキシ－２－メチル－プロパノエート（３．６ｇ、２７．２

４ｍｍｏｌ）、メタノール（５ｍＬ）、水（３ｍＬ）及びＮａＯＨ（１．２８ｇ、３１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌し、真空中で濃縮してメタノールを除去した。次いで、混合物を２ＮのＨＣｌでｐＨ４－５に酸性化し、酢酸エチル（１００ｍｌｘ２）で抽出し、ブライン（３０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、２－メトキシ－２－メチル－プロパン酸（２．５ｇ、収率７７％）を淡黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ３．３５（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，６Ｈ）。

【０４２８】

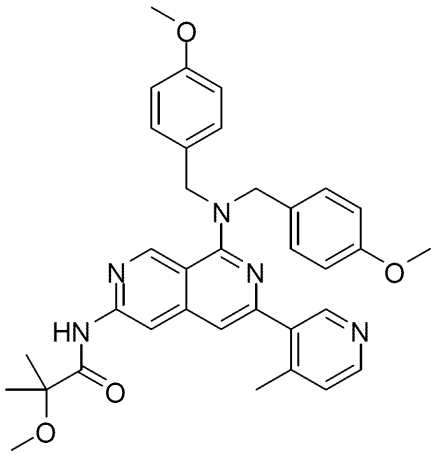
工程２：２－メトキシ－２－メチルプロパノイルクロリド



バイアルに、２－メトキシ－２－メチル－プロパン酸（３００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（１０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を０℃に冷却し、塩化オキサリル（０．５ｍＬ、５．６１ｍｍｏｌ）を滴下した。次いで、ＤＭＦ（０．０１ｍＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを次の工程のために直接使用した。

【０４２９】

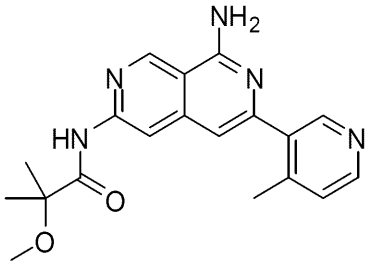
工程３：Ｎ－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メトキシ－２－メチルプロパンアミド



バイアルに、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－２－メチル－プロパノイルクロリド（３００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）及び及びピリジン（５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メトキシ－２－メチル－プロパンアミド（３００ｍｇ、収率７１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５９２．１。

【０４３０】

工程４：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メトキシ－２－メチルプロパンアミド

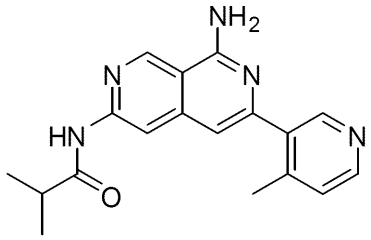


バイアルに、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メトキシ－２－メチル－プロパンアミド（３００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、NH_3（メタノール中７Ｎ、５ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メトキシ－２－メチル－プロパンアミド（２６ｍｇ、収率７３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０７１，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５２．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，６Ｈ）。

【０４３１】

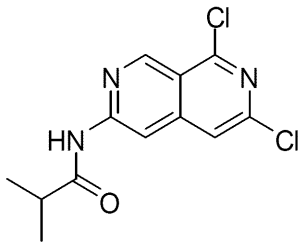
実施例３７：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）イソブチルアミド（化合物３７）



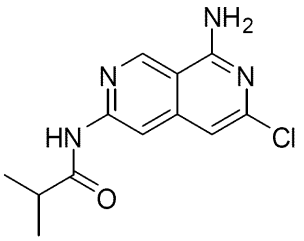
【０４３２】

工程１：Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）イソブチルアミド

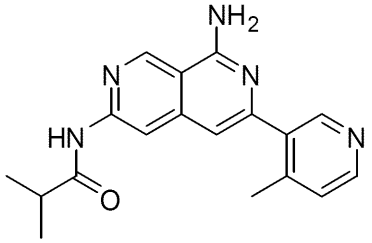


バイアルに、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（３１０．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、塩化イソブチリル（０．２ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）及びピリジン（５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、１ＮのＨＣｌでｐＨを６に調整した。混合物をジクロロメタン（５０ｍｌｘ２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－プロパンアミド（３４５ｍｇ、収率９８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ

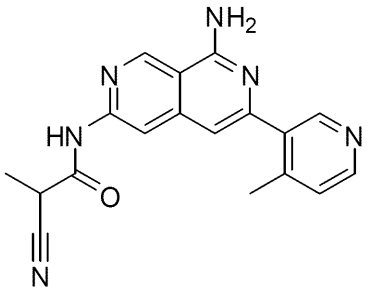
］$^{+}$＝２８４．１。
【０４３３】
工程２：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）イソブチルアミド



マイクロ波管に、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－プロパンアミド（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（５ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－プロパンアミド（１８０ｍｇ、収率９６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６５．１。
【０４３４】
工程３：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）イソブチルアミド

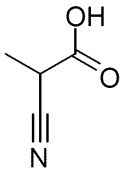


バイアルに、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－プロパンアミド（１３９ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_{2}$（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（４５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１２４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１７２ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）、及び水（０．３ｍＬ）を加えた。混合物を、Ｎ$_{2}$下で１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１００：７）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－プロパンアミド（８２ｍｇ、収率４９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ}$（分）＝１．２２１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２２．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．００（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｂｒ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），５．４２（ｂｒ，２Ｈ），２．６２（ｈｅｐｔｅｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。
【０４３５】
実施例３８：
Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノプロパンアミド（化合物３８）



【０４３６】

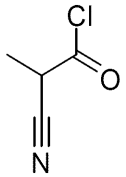
工程１：２－シアノプロパン酸



バイアルに、２－シアノプロピオン酸エチルエステル（１．０ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）、メタノール（４ｍＬ）及び水（４ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を０℃に冷却し、ＫＯＨ（８８２ｍｇ、１６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、１ＮのＨＣｌでｐＨ５に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍｌｘ２）で抽出した。混合した有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、２－シアノプロパン酸（６６０ｍｇ、収率８５％）を青紫色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １３．５９（ｂｒ，１Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４３７】

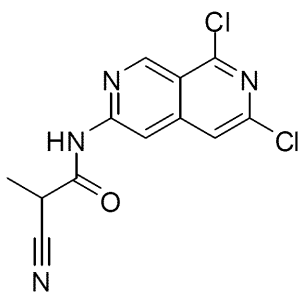
工程２：２－シアノプロパノイルクロリド



バイアルに、２－シアノプロパン酸（６６０ｍｇ、６．６６ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）を加えた。溶液を０℃に冷却した。塩化オキサリル（１．３ｍＬ、１４．７２ｍｍｏｌ）を滴下し、次いでＤＭＦ（０．０１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、次の工程のために直接使用した。

【０４３８】

工程３：２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）プロパンアミド

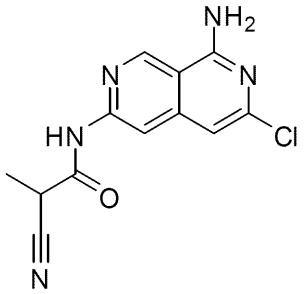


バイアルに、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（４００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、２－シアノプロパノイルクロリド（１．６ｇ、１０．８９ｍｍｏｌ

）及びピリジン（５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ｐＨを１ＮのＨＣｌで６に調整し、酢酸エチル（５０ｍｌｘ２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）プロパンアミド（４５０ｍｇ、収率９６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２９５．１。

【０４３９】

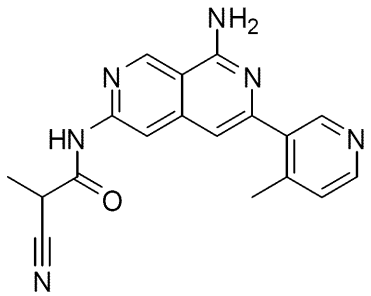
工程４：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノプロパンアミド



マイクロ波管に、２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）プロパンアミド（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びジオキサン中０．５ＮのNH_3（１２．５ｍＬ、６．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で４０時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１：１から０：１００）により精製し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－プロパンアミド（５０ｍｇ、収率３６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２７６．１。

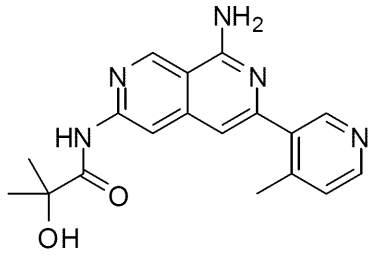
【０４４０】

工程５：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノプロパンアミド

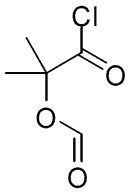


バイアルに、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－プロパンアミド（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、水（２ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素でバブリングし、次いで１００℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－プロパンアミド（１５ｍｇ、収率２５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５４１，$[M+H]^+$＝３３３．２，方法＝Ｆ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．６４（

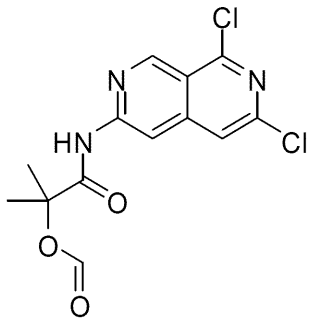
ｓ，３Ｈ）。
【０４４１】
実施例３９：
Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド（化合物３９）



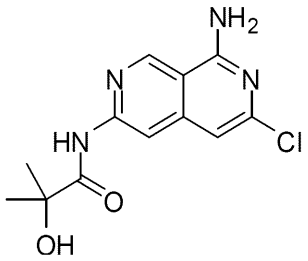
【０４４２】
工程１：１－クロロ－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル　ホルメート



バイアルに、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロパン酸（０．５ｇ、４．８ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）を加え、溶液を０℃に冷却した。塩化オキサリル（０．６１ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．１ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を高真空中で濃縮して粗生成物を得て、次の工程のために直接使用した。
【０４４３】
工程２：１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル　ホルメート



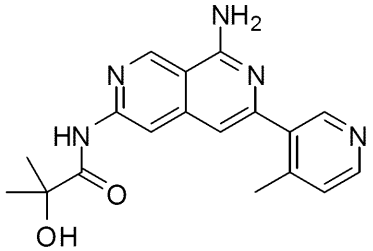
バイアルに、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、（２－クロロ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）ホルメート（１．３ｍＬ、２．１６ｍｍｏｌ）及びピリジン（５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ｐＨを１ＮのＨＣｌで６に調整し、ジクロロメタン（５０ｍｌｘ２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、［２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］ホルメート（１６０ｍｇ、収率６１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝３２８．０。
【０４４４】
工程３：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド



マイクロ波管に、［２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］ホルメート（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（１７ｍＬ、１１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロパンアミド（１００ｍｇ、収率５７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８１．１。

【０４４５】

工程４：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド

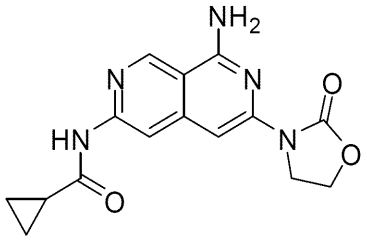


バイアルに、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロパンアミド（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（５４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（４９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１３４ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１７５ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）、及び水（０．３ｍＬ）を加えた。次いで、反応物を窒素下で１１０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を０℃に冷却し、ジオキサン中のＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｍ、４０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、NH_3（メタノール中７Ｎ、３０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロパンアミド（７ｍｇ、収率４％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９６６０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３８．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ １Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，６Ｈ）。

【０４４６】

実施例４０：

Ｎ－（８－アミノ－６－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物４０）

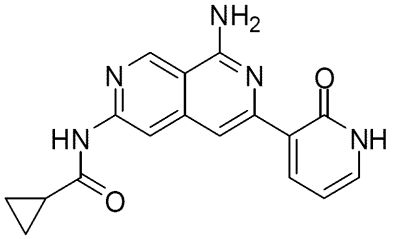


バイアルに、Ｎ－［８－（ベンズヒドリリデンアミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２１．４５ｍｇ、０．０２００ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１５２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１，３－オキサゾリジン－２－オン（３０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。反応物を窒素下で１１０℃で８時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（４５ｍｇ、収率６０％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０９２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１４．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ：１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３３（ｍ，３Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．８０（ｍ，４Ｈ）。

【０４４７】

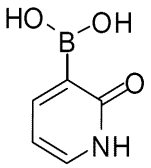
実施例４１：

Ｎ－（８－アミノ－６－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物４２）



【０４４８】

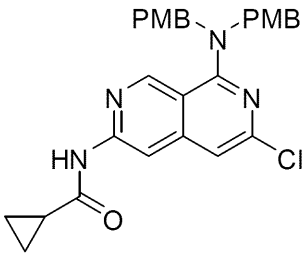
工程１：２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルボロン酸



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、３－ブロモ－１Ｈ－ピリジン－２－オン（０．５ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．７７ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．８３ｇ、８．４９ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)_2Cl_2$（０．２３ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応器中で１３０℃で２時間撹拌した。混合物を次の工程のために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１４０．１。

【０４４９】

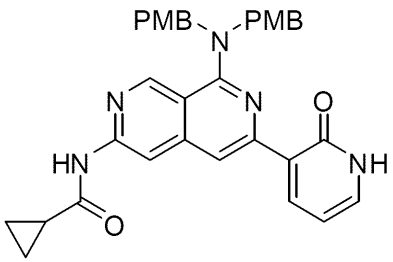
工程２：Ｎ－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



バイアルに、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１６５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカルボニルクロリド（０．１ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）及びピリジン（５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１８８ｍｇ、収率９７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０３．１。

【０４５０】

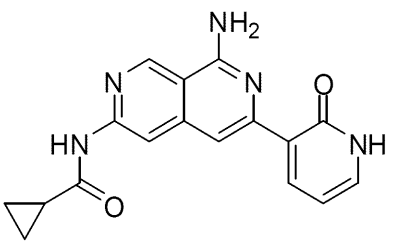
工程３：Ｎ－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



バイアルに、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（２１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、（２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル）ボロン酸（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、水（２ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素でバブリングすることにより脱気し、次いで１００℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、収率４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６２．２。

【０４５１】

工程４：Ｎ－（８－アミノ－６－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



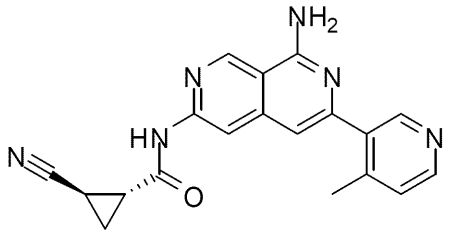
バイアルに、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２

－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．１３００ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で４８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。これにNH_3（メタノール中７Ｎ、３ｍＬ）を加え、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール／NH_3－水、１００：５：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２４ｍｇ、収率５８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０３４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２２．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．０１（ｂｒ，１Ｈ），１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｂｒ，１Ｈ），７．１５（ｂｒ，２Ｈ），６．４７－６．３５（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ １Ｈ），０．９１－０７６（ｍ，４Ｈ）。

【０４５２】

実施例４２：

トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物４３）

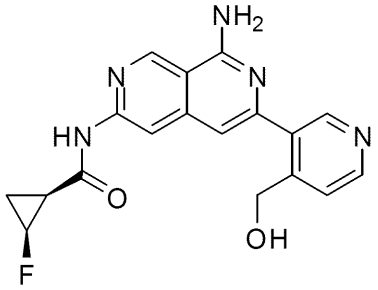


バイアルに、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（７８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。混合物を窒素で２０分間バブリングし、次いで１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）、続いて逆相クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ ４０ｇのＯＤＳカラム、$NaHCO_3$ １０ｍｍｏｌ／Ｌ：アセトニトリル １００：０から１：４で溶出、ｕｖ ２５４ｎｍ、２１４ｎｍ）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２５ｍｇ、収率２９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０９４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４５．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，２Ｈ）。

【０４５３】

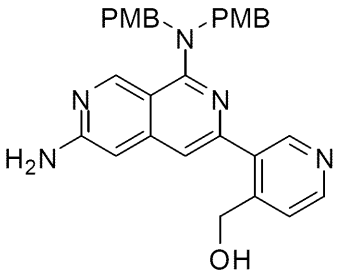
実施例４３：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物４４）



【０４５４】

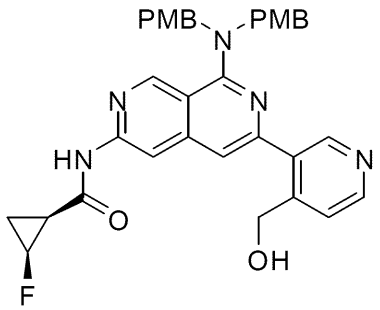
工程１：（３－（６－アミノ－１－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）ピリジン－４－イル）メタノール



バイアルに、Ｐｄ（Ｐｈ$_3$Ｐ）$_4$（８０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（３００ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシ－３Ｈ－オキサボロロ［３，４－ｃ］ピリジン（１．０ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素で２０分間バブリングすることにより脱気し、次いで１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）により精製し、［３－［６－アミノ－１－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－ピリジル］メタノール（２０５ｍｇ、収率８８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０８．２。

【０４５５】

工程２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

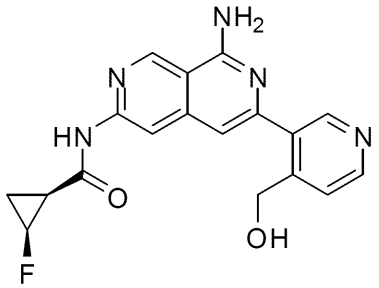


バイアルに、［３－［６－アミノ－１－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－ピリジル］メタノール（１５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（３ｍＬ）、及びピリジン（２ｍＬ）を加えた。（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボニルクロリド（１８１ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３００ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で３０分間撹拌した。次に、混合物を真空中で濃縮して粗生成物、（１Ｓ，２Ｓ

）－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［４－（ヒドロキシメチル）－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５６０ｍｇ、９６％収率）を得て、これを次の工程のために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５９４．２。

【０４５６】

工程３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

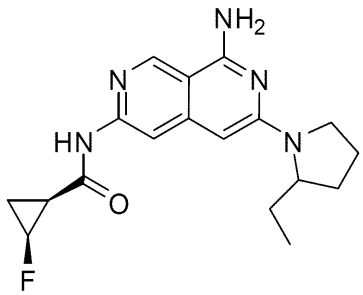


バイアルに、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［４－（ヒドロキシメチル）－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５６０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をNH_3（メタノール中７Ｎ、１０ｍＬ）に溶解し、濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／NH_3－水、１００：１０：１）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（ヒドロキシメチル）－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（９５ｍｇ、収率９０％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４１４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．２，方法＝Ｆ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ：１１．０８（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｂｒ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．５２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４０－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【０４５７】

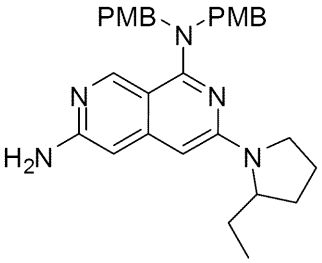
実施例４４：

（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－エチルピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物４５）



【０４５８】

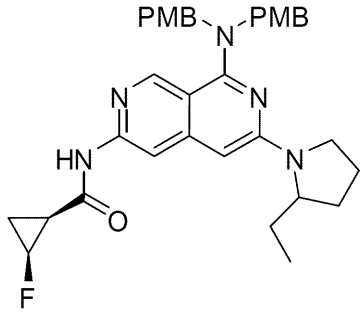
工程１：３－（２－エチルピロリジン－１－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス（４－メトキシベンジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン



シールド管に、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、１－メチル－２－ピロリジノン（３ｍＬ）及び（±）－２－エチルピロリジン（４００ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、マイクロ波反応器中で２００℃に８時間加熱した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬｘ３）で抽出した。混合した有機抽出物を、ブライン（３０ｍｌ）、１ＮのＨＣｌ（５ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から２０：１）により精製し、（±）－３－（２－エチルピロリジン－１－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１３０ｍｇ、収率５７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９８．２。

【０４５９】

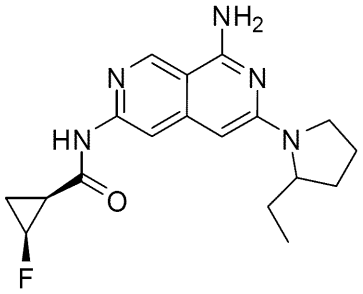
工程２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（２－エチルピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



バイアルに、（±）－３－（２－エチルピロリジン－１－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１３０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ピリジン（９６ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（５ｍＬ）を加えた。ジクロロメタン（５ｍＬ）中、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボニルクロリド（８９ｍｇ、０．７３００ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール／NH_3－水、１００：５：１）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２－エチルピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、収率４０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５８４．３。

【０４６０】

工程３：（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－エチルピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

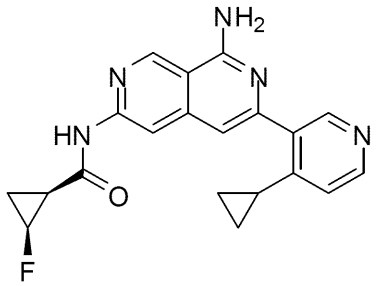


バイアルに、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２－エチルピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、NH_3（メタノール中７Ｎ、１０ｍＬ）を加えた。反応物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（シリカ、ジクロロメタン／メタノール／NH_3．水＝１００：１０：１、ｕｖ　２５４ｎｍ）により精製し、（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－エチルピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２０ｍｇ、収率６０％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２２３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４４．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）　δ：８．６８（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．６３（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４６１】

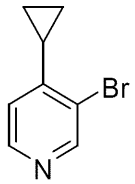
実施例４５：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－シクロプロピルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物４６）



【０４６２】

工程１：３－ブロモ－４－シクロプロピルピリジン

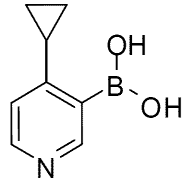


丸底フラスコに、ＬｉＣｌ（６４４ｍｇ、１５ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルマグネシウムブロミド（３０ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下で室温で３０分間撹拌した。別のフラスコにおいて、３－ブロモピリジン（２．０ｇ、１２．６６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５０ｍＬ）及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（１．８ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）を０℃で混合した。混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、溶液を－５５℃に再冷却してから、シクロプロピルマグネシウムブロミドとＬｉＣｌ錯体の溶液を滴下した。

混合物を－５５℃で３０分間撹拌し、次いで室温にゆっくり温めた。室温で一晩撹拌した後、反応物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（５０ｍｌｘ２）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、３－ブロモ－４－シクロプロピル－ピリジン（２２０ｍｇ、収率９％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９８．０。

【０４６３】

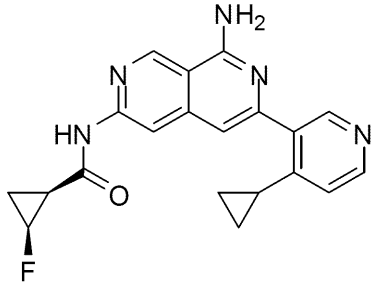
工程２：４－シクロプロピルピリジン－３－イルボロン酸



バイアルに、３－ブロモ－４－シクロプロピル－ピリジン（１２０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ホウ酸トリイソプロピル（２３０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を－７８℃に冷却した後、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、０．５ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温にゆっくり温めた。室温で２時間撹拌した後、混合物を水（１０ｍＬ）によりクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で洗浄し、２ＮのＨＣｌでｐＨ５に酸性化し、真空中で濃縮した。残渣をエタノール（３０ｍＬ）に再懸濁し、濾過し、真空中で濃縮し、（４－シクロプロピル－３－ピリジル）ボロン酸（１２０ｍｇ、収率９７％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６４．２。

【０４６４】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－シクロプロピルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



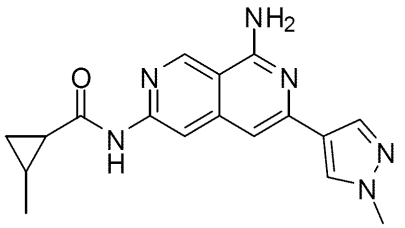
バイアルに、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（４０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１２６ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、（４－シクロプロピル－３－ピリジル）ボロン酸（８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）、及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素で２０分間バブリングすることにより脱気し、次いで１００℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－シクロプロピル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３９ｍｇ、収率２４％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．１０４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６４．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：９．３８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，

１Ｈ），４．９８－－４．７６（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１８（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．８５（ｍ，２Ｈ）。

【０４６５】

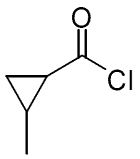
実施例４６：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド（化合物４７）



【０４６６】

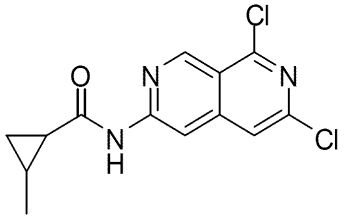
工程１：（±）－トランス－２－メチルシクロプロパンカルボニルクロリド



バイアルに、（±）－トランス－２－メチルシクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（１０ｍＬ）を加えた。混合物を０℃に冷却した後、塩化オキサリル（０．３ｍＬ、４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．０１ｍＬ）を滴下した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、次の工程のために直接使用した。

【０４６７】

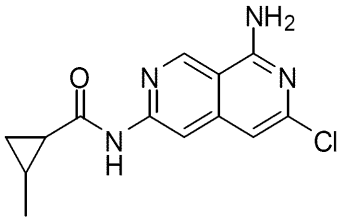
工程２：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド



バイアルに、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（６０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ピリジン（２ｍＬ）、及びジクロロメタン（３ｍＬ）中、（±）－トランス－２－メチルシクロプロパンカルボニルクロリド（１６６ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１０：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（８０ｍｇ、収率９３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９６．０。

【０４６８】

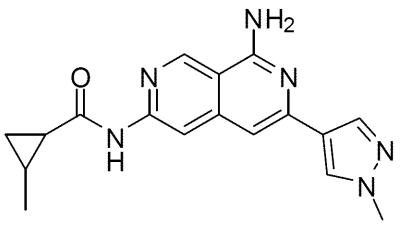
工程３：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド



１０ｍＬのマイクロ波管に、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、NH_3－水（２ｍＬ、１３．５１ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール／NH_3－水、１００：５：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（８０ｍｇ、収率９９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２７７．１。

【０４６９】

工程４：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド

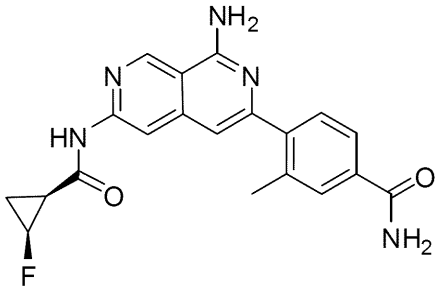


バイアルに、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５１ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１ｈ－ピラゾール（８１ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。反応物を窒素でバブリングすることにより脱気し、次いで１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、３０：１から１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミドの（±）－シス及び（±）－トランス－異性体の混合物（４２ｍｇ、収率５０％、１Ｈ　ＮＭＲはトランス：シスが３：１を示す）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６６１，$[M+H]^+$＝３２３．２，方法＝Ｆ；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ：１０．７７（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｂｒ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，０．３Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，０．７Ｈ），１．３４－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１８－０．９４（ｍ，４Ｈ），０．８５－０．７９（ｍ，０．３Ｈ），０．７２－０．６３（ｍ，０．７Ｈ）。

【０４７０】

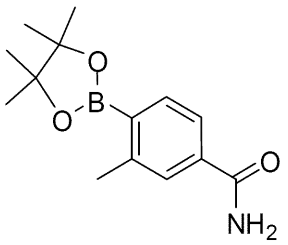
実施例４７：

（±）－４－（１－アミノ－６－（（シス）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチルベンズアミド（化合物４８）



【０４７１】

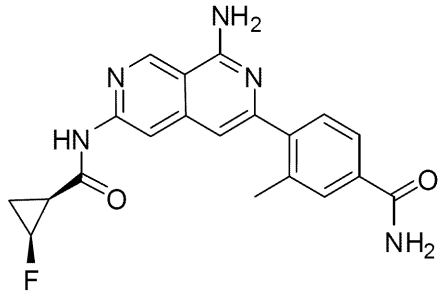
工程１：３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド



シールド管に、４－ブロモ－３－メチル－ベンズアミド（１．０ｇ、４．６７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．４ｇ、５．６１ｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．４ｇ、１４．０１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３４１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。混合物をN_2で２分間バブリングし、１００℃で３時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１：１から０：１００）により精製し、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（９２０ｍｇ、収率７１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２６２．２。

【０４７２】

工程２：（±）－４－（１－アミノ－６－（（シス）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチルベンズアミド



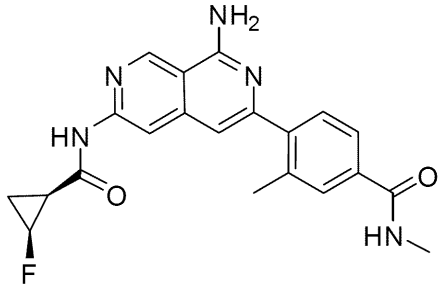
バイアルに、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（９８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。混合物をN_2で２０分間バブリングし、次いで９０℃で５時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）、次いで逆相クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　４０ｇのＯＤＳカラム、$NaHCO_3$　１０ｍｍｏｌ／Ｌ：アセトニトリル　１００：０から１：４で溶出、ｕｖ　２５４ｎｍ、２１４ｎｍ）により精製し、（±）－４－［１－アミノ－６－［［（（シス）－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチル－ベンズアミド

（３５ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０８６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８０．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ：１０．９９（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｂｒ，１Ｈ），７．２８（ｂｒ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），５．０７－４．８３（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１４（ｍ　１Ｈ）。

【０４７３】

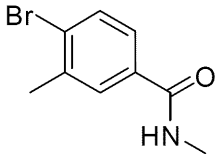
実施例４８：

４－（１－アミノ－６－（（シス）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド（化合物４９）



【０４７４】

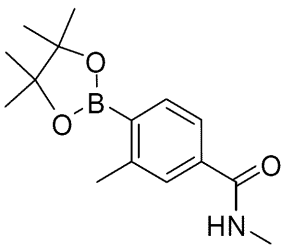
工程１：４－ブロモ－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド



バイアルに、４－ブロモ－３－メチル安息香酸（１．０ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）及びＤＭＦ（０．１ｍＬ、４．６５ｍｍｏｌ）を加えた。塩化オキサリル（１．２ｍＬ、１３．９５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に再溶解した。メチルアミン（エタノール中３０％、１０ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１：１から０：１００）により精製し、４－ブロモ－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド（１ｇ、収率９４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２８．０。

【０４７５】

工程２：Ｎ，３－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド

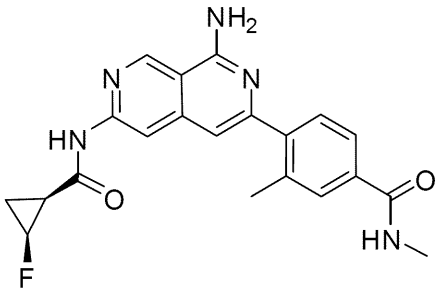


シールド管に、４－ブロモ－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド（０．９９ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．３２ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．２８ｇ、１３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３１７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）を加えた。混合物をN_2で２分間バブリングすることにより脱気し、１００℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルク

ロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、３：１から１：１）により精製し、Ｎ，３－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（１．０５ｇ、収率７７％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７６．２。

【０４７６】

工程３：（±）－４－（１－アミノ－６－（（シス）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，３－ジメチルベンズアミド

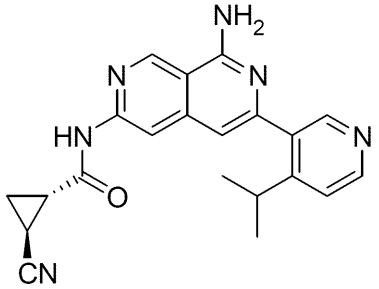


バイアルに、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Ｎ，３－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を加えた。混合物をN_2で２分間バブリングすることにより脱気し、次いで１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００：１から１０：１）及び逆相クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　４０ｇのＯＤＳカラム、$NaHCO_3$　１０ｍｍｏｌ／Ｌ：アセトニトリル　２：１から１：２で溶出）により精製し、４－［１－アミノ－６－［［シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ，３－ジメチル－ベンズアミド（３５ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．１２４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９４．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ：１０．９９（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｂｒ，２Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），５．０６－４．８３（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【０４７７】

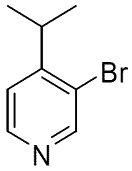
実施例４９：

トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－イソプロピルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物５０）



【０４７８】

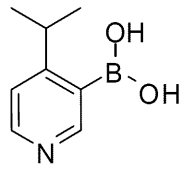
工程１：３－ブロモ－４－イソプロピルピリジン



フラスコに３－ブロモピリジン（３．０ｇ、１８．９９ｍｍｏｌ）を加え、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（３ｍＬ、２３．５５ｍｍｏｌ）を滴下した。N_2下で室温で３０分間撹拌した後、混合物を－５５℃に冷却し、クロロ（イソプロピル）マグネシウムクロロリチウム錯体（１８ｍＬ、２３．４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－５５℃で２時間撹拌した。反応物を室温に温め、室温で２時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍｌｘ３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１０：１から３：１）により精製し、３－ブロモ－４－イソプロピル－ピリジン（６００ｍｇ、収率１６％）を淡黄色の油とて得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２００．０。

【０４７９】

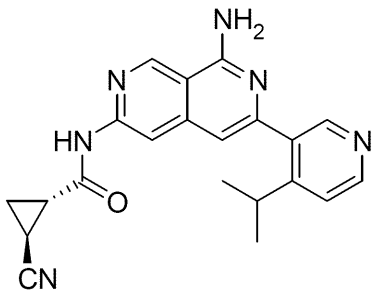
工程２：４－イソプロピルピリジン－３－イルボロン酸



バイアルに、ホウ酸トリイソプロピル（１．２ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－４－イソプロピル－ピリジン（６００ｍｇ、３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を－７８℃に冷却した。ｎ－ＢｕＬｉ（１．５ｍＬ、３．７５ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）の溶液を滴下した。混合物を室温にゆっくり温め、室温で２時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）によりクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で洗浄し、２ＮのＨＣｌでｐＨ５に酸性化し、真空中で濃縮した。残留物をエタノール（３０ｍＬ）で抽出し、濾過し、真空中で濃縮し、（４－イソプロピル－３－ピリジル）ボロン酸（６００ｍｇ、収率３６％）を淡黄色の固体として得て、次の工程のために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝１６６．１。

【０４８０】

工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－イソプロピルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



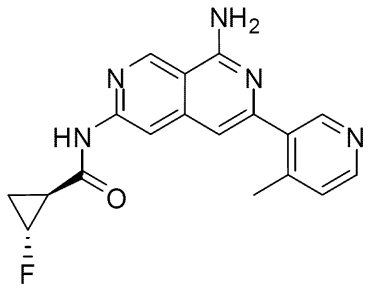
バイアルに、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（４９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、（４－イソプロピル－３－ピリジル）ボロン酸（７０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。反応物を窒素で２分間バブリングすることにより脱気し、次いで１００℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、１００

：１から１０：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－イソプロピル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１７ｍｇ、収率１１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６９６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７３．２，方法＝Ｆ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ：９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．４０－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４８１】

実施例５０：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物５１）

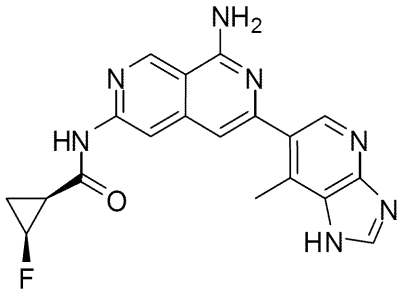


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４５０ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（９０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（９０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（８００ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）の混合物を、不活性アルゴン雰囲気下で、１１０℃で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（メチルアルコール４５－５５／水中０．０５％ギ酸）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５７ｍｇ、収率９．５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４４０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３８．１，方法＝Ｅ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．１３（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８３（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，１Ｈ）。

【０４８２】

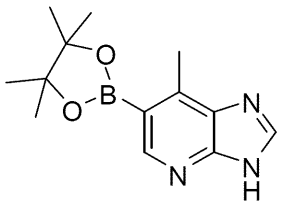
実施例５１：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物５２）



【０４８３】

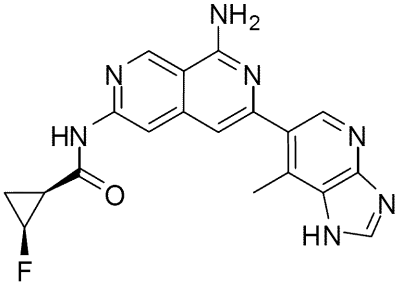
工程１：７－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中、６－ブロモ－７－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（３２０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６００ｍｇ、６．１２ｍｍｏｌ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（３．８ｇ、１４．９６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下で、１００℃で３時間撹拌した。これにブライン（４０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）で抽出した。混合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗生成物を、酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、７－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（１８０ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２６０．２。

【０４８４】

工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



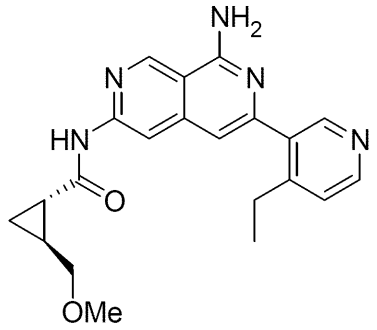
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、７－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン雰囲気下で１１０℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させた。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４５／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（７－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（１０．６ｍｇ、収率１３．１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：

（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７８．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８０（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【０４８５】

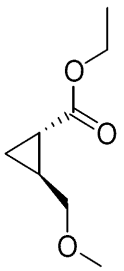
実施例５２：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物５３）



【０４８６】

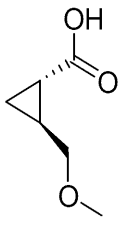
工程１：（±）－トランス－エチル　２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキシレート



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－エチル　２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボキシレート（１．４ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％、３５０ｍｇ、８．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０分間撹拌した。次いで、ヨードメタン（１．０ｍＬ、１５．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、ＬＣＭＳによってモニターした。反応物を、飽和ＮａＣｌ溶液でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、トランス－エチル　２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキシレート（１．０ｇ、収率９１％）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５９．１。

【０４８７】

工程２：（±）－トランス－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボン酸

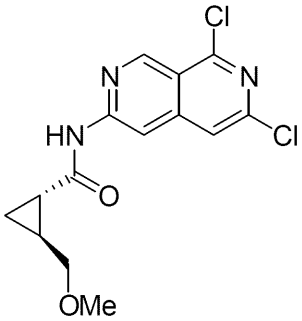


ＴＨＦ（２０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中、（±）－トランス－エチル　２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキシレート（１．０ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリ

ウム（８００ｍｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で６時間撹拌した。ＴＨＦをロータリーエバポレーションにより除去し、２ＭのＨＣｌ溶液でｐＨを１に調整した。混合物を酢酸エチル（２０ｘ３ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、（±）－トランス－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボン酸（７００ｍｇ、収率８５％）を無色の液体として得た。

【０４８８】

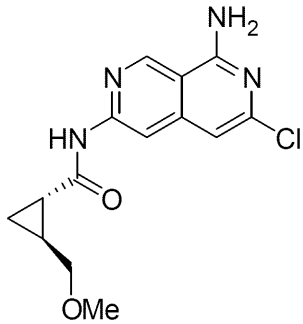
工程３：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボン酸（７００ｍｇ、５．３８ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１滴）の溶液に、過剰の塩化オキサリルを加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮して過剰の塩化オキサリルを除去し、ジクロロメタン（１０ｍＬ）を加えた。この溶液を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（４００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２．０ｍＬ、１４．８５ｍｍｏｌ）の溶液に滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、粗（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（４００ｍｇ、収率１７．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２６．０。

【０４８９】

工程４：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド

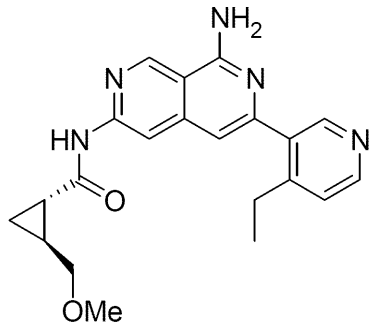


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（４００．０ｍｇ、０．３２００ｍｍｏｌ）、及びアンモニア（水中２５％）（２．０ｍＬ、１０５．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させた。次いで、粗生成物を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（９０ｍｇ、収率７１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０７．１。

【０４９０】

工程５：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル

）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド

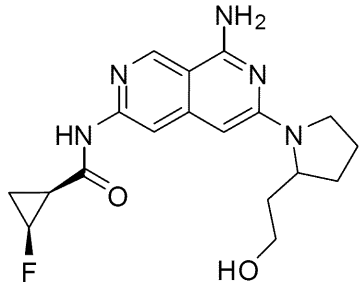


圧力反応管に、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（８４ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、（４－エチル－３－ピリジル）ボロン酸（６０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で、１１０℃で６時間撹拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（１２ｍｇ、収率１１．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．１６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７８．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），３．４２－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），０．８６－０．８２（ｍ，１Ｈ）。

【０４９１】

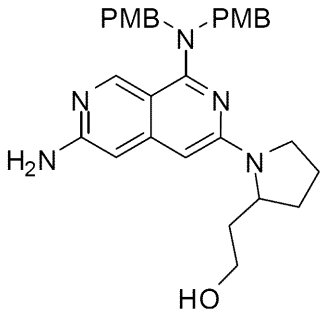
実施例５３：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物５４）



【０４９２】

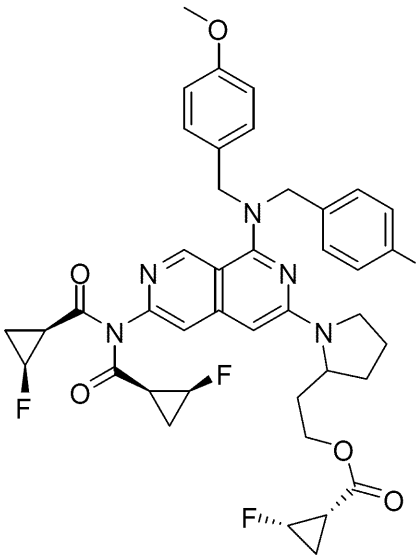
工程１：（±）－２－（１－（６－アミノ－１－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２，７－ナフチリジン－３－イル）ピロリジン－２－イル）エタノール



マイクロ波管に、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、（±）－２－ピロリジン－２－イルエタノール（４５０ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）、及び１－メチル－２－ピロリジノン（３ｍＬ）を加えた。混合物を、マイクロ波反応器中で２００℃で４時間加熱した。混合物を水２０ｍＬに注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した抽出物を、１ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール／NH_3ー水、１００：５：１）により精製し、２－［１－［６－アミノ－１－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピロリジン－２－イル］エタノール（１４０ｍｇ、収率５６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝５１４．２。

【０４９３】

工程２：（±）－２－［１－［６－［ビス［シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－１－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピロリジン－２－イル］エチル　シス－２－フルオロシクロプロパンカルボキシレート

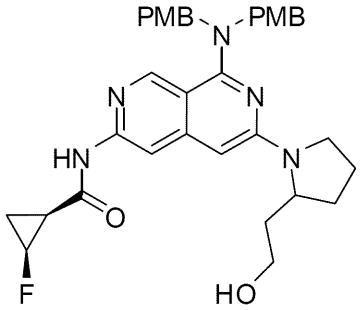


バイアルに、２－［１－［６－アミノ－１－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピロリジン－２－イル］エタノール（１４０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（５ｍＬ）及びピリジン（２１５ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）を加えた。ジクロロメタン（５ｍＬ）中、２－［１－［６－アミノ－１－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピロリジン－２－イル］エタノール（１４０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝７７２．２。

【０４９４】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（

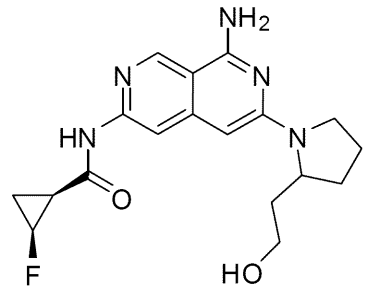
２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



マイクロ波管に、２－［１－［６－［ビス［シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－１－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］ピロリジン－２－イル］エチル　シス－２－フルオロシクロプロパンカルボキシレート（３００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）、及び水酸化アンモニウム（３．６ｍＬ、４７．６２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で４８時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール、１０：１）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、収率５５％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６００．３。

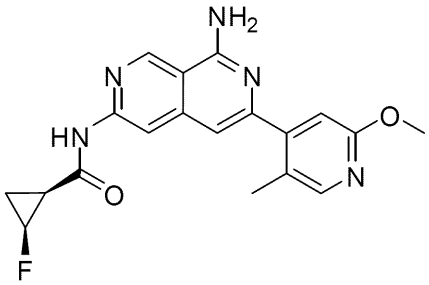
【０４９５】

工程４：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

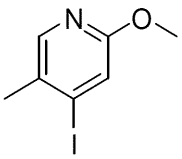


バイアルに、（±）－シス－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）を加えた。反応物を９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、NH_3（メタノール中７Ｎ、１０ｍＬ）の溶液に溶解した。K_2CO_3（２００ｍｇ）を加えた。反応物を６０℃で３０時間撹拌し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１０：１）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３５ｍｇ、収率６５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．１００，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６０．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ：８．８０（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），４．９６－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１２（ｍ，１Ｈ）。

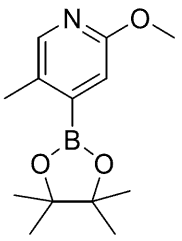
【０４９６】
実施例５４：
シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物５５）



【０４９７】
工程１：４－ヨード－２－メトキシ－５－メチルピリジン

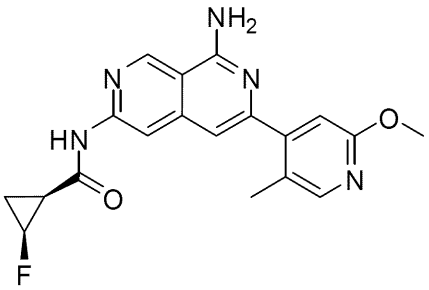


ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中、２－フルオロ－４－ヨード－５－メチルピリジン（２．３７ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ナトリウムメトキシド（１．０ｇ、１８．５１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物に飽和ＮａＣｌ溶液（２０ｍＬ）を加え、次いで混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機抽出物を混合し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル：酢酸エチル（１０：１）で溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、４－ヨード－２－メトキシ－５－メチル－ピリジン（２．３ｇ、収率８１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４９．９。
【０４９８】
工程２：２－メトキシ－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン



無水１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中、４－ヨード－２－メトキシ－５－メチル－ピリジン（８３０ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（６．０ｇ、２３．６３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で５時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させた。粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル（１０：１）で溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗２－メトキシ－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１．１ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５０．１。
【０４９９】
工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボ

キサミド

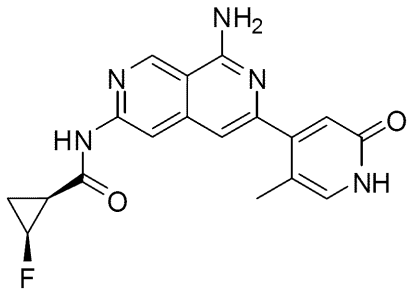


１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、２－メトキシ－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６００ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（２８０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４２０ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１１０℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させた。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４５／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－メトキシ－５－メチル－４－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（５５ｍｇ、収率１４．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．２０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６８．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．８６（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１７（ｍ，１Ｈ）。

【０５００】

実施例５５：

（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（化合物５６）



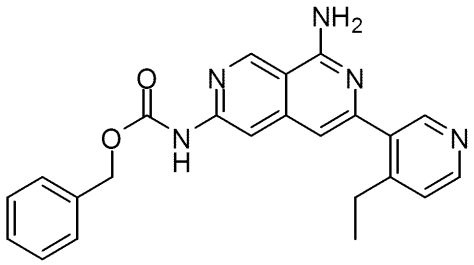
アセトニトリル（５ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－メトキシ－５－メチル－４－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（４５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ヨードトリメチルシラン（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％ギ酸）により精製し、シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１３．３ｍｇ、収率３０．７％）を、ギ酸塩としての黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１１４（ｓ，３Ｈ），１．８７－

１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０５０１】

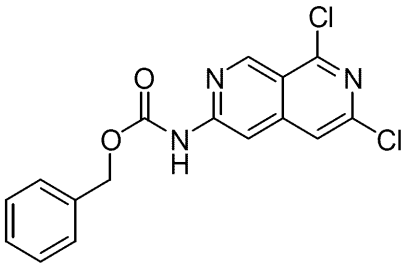
実施例５６：

ベンジル　８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバメート（化合物５７）



【０５０２】

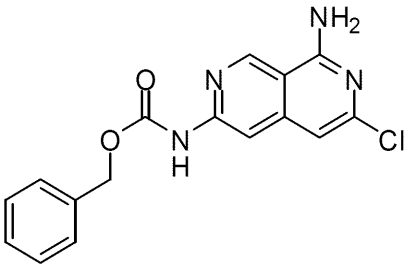
工程１：ベンジル　６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバメート



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、クロロギ酸ベンジル（１．０ｍＬ、７．３３ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．０ｍＬ、１２．３６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、得られた残留物を水で洗浄し、濾過し、ベンジル　Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、収率５３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４８．０。

【０５０３】

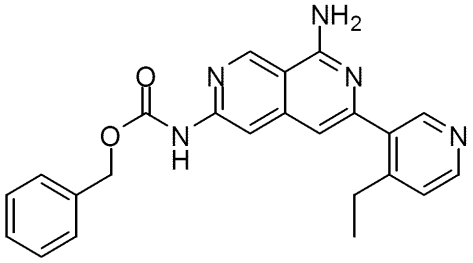
工程２：ベンジル　８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバメート



１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中、ベンジル　Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びアンモニア（水中２５％、２．０ｍＬ、１０５．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、ベンジル　Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（１１０ｍｇ、収率８９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２９．１。

【０５０４】

工程３：ベンジル　８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバメート

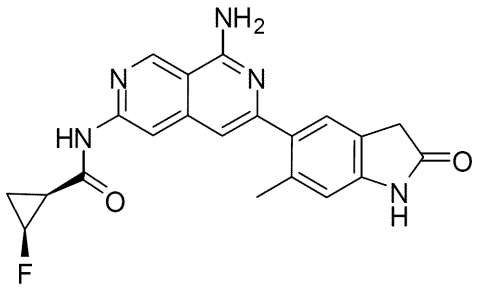


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、ベンジル　Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（１０５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、４－エチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１５０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１１０℃で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（メタノール４５－５５／水中０．０５％ギ酸）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（９ｍｇ、収率７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４００．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３４（ｍ，６Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５０５】

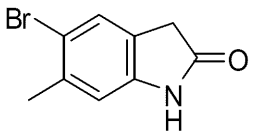
実施例５７：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－メチル－２－オキソインドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物５８）



【０５０６】

工程１：５－ブロモ－６－メチルインドリン－２－オン

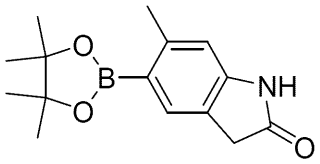


酢酸（１０ｍＬ）中、５－メチル－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（５００ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２，５－ピロリジンジオン（６５６ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、さらに１５分間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、水で洗浄し（５ｍＬ×２）、６－ブロモ－５－メチル－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（６００ｍｇ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２８．２。

【０５０７】

工程２：６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボ

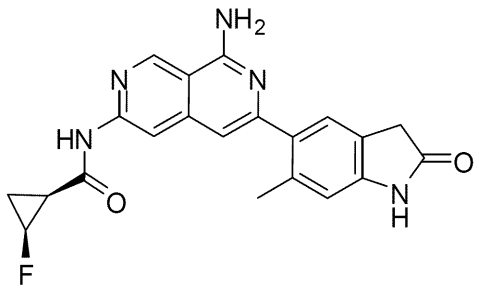
ロラン－２－イル）インドリン－２－オン



５－ブロモ－６－メチル－インドリン－２－オン（２００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（３３６ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（８６ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、石油エーテル中の０－３０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オン（１５０ｍｇ、収率５６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７４．２。

【０５０８】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－メチル－２－オキソインドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

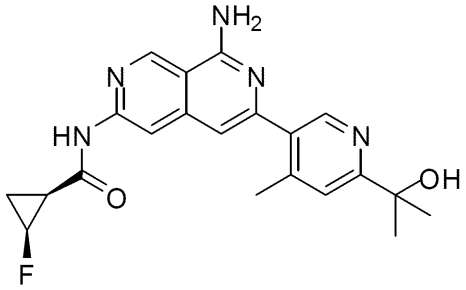


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２－オン（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（９３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（９１ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１０５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、０－１０％メタノール中のジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（６－メチル－２－オキソ－インドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２０ｍｇ、収率１５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．５３５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９２．１，方法＝Ｃ；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．９５（ｓ，１Ｈ），１０．４２（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｓ ２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，１Ｈ）。

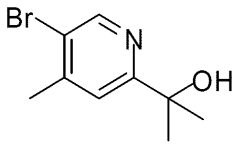
【０５０９】

実施例５８：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物５９）

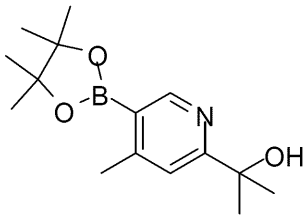


【０５１０】
工程１：２－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イル）プロパン－２－オール



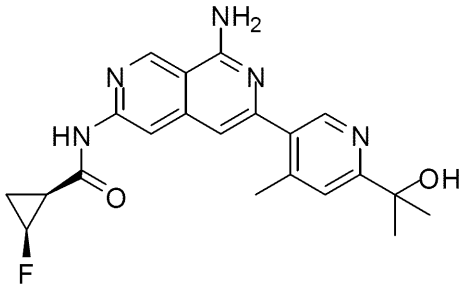
トルエン（３０ｍＬ）中、２，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（２ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、４．８ｍＬ、１１．９６ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下で－７８℃で加えた。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。アセトン（１．８５ｇ、３１．８８ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機抽出物を混合し、真空中で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２０：１から３：１）で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）プロパン－２－オール（１．５ｇ、収率８２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．２。

【０５１１】
工程２：２－（４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール



圧力管に、２－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）プロパン－２－オール（２００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２６４ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１７０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（８ｍＬ）を加えた。混合物を９５℃で４時間撹拌した。粗生成物を、さらに精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７８．２。

【０５１２】
工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－メチル－２－オキソインドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

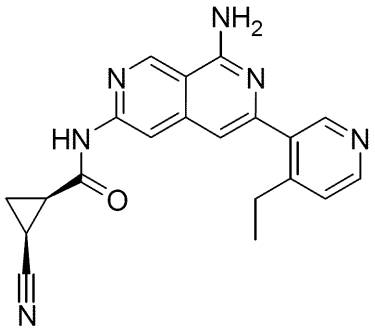


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、２－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］プロパン－２－オール（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$（１８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１０１ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（９９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を石油エーテル中の０－１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６１ｍｇ、収率４３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{T}$（分）＝１．３０９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９６．１，方法＝Ａ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．７８（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｓ ６Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【０５１３】

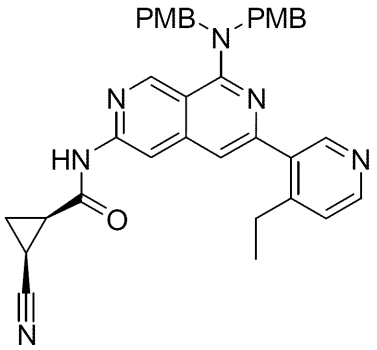
実施例５９：

シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物６０）



【０５１４】

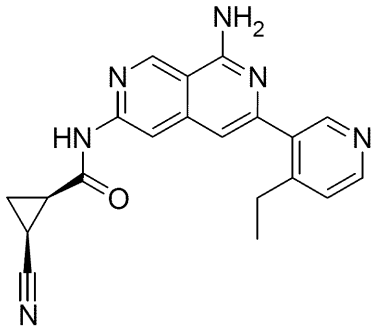
工程１：（±）－シス－Ｎ－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－シス－２－シアノシクロプロパンカルボン酸（１００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．０１ｍＬ）の溶液に、二塩化エタンジオイル（０．０９ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物に、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３９０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及びピリジン（２ｍＬ）の混合物を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いでジクロロメタン（４０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬｘ２）で洗浄した。合わせた有機層を混合し、濃縮し、残留物を石油エーテル中の０－１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、収率４３％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５９９．２。

【０５１５】

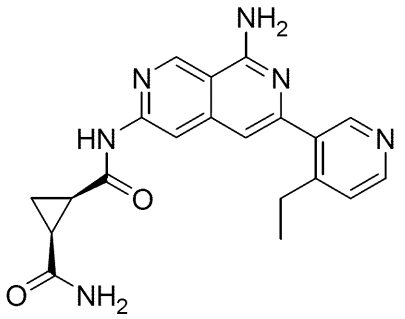
工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



（±）－トランス－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（８ｍＬ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール中のNH_3（７Ｎ）で塩基性にした。残留物を石油エーテル中の０－１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、収率５０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５９３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５９．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

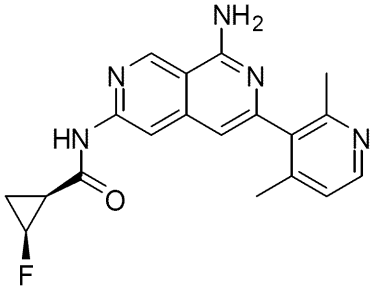
【０５１６】

実施例６０：
（±）－シス－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（化合物６１）

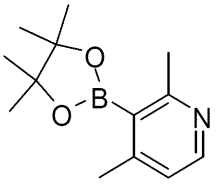


（±）－シス－Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（８ｍＬ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール中のＮＨ$_3$（７Ｎ）で塩基性にした。残留物を石油エーテル中の０－１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（±）－シス－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（２３ｍｇ、収率１８．４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４４９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７７．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５１７】
実施例６１：
（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物６２）



【０５１８】
工程１：２，４－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン

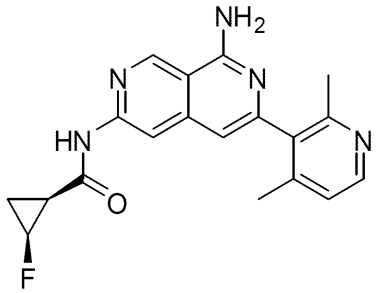


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中、３－ブロモ－２，４－ジメチル－ピリジン（５００ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－

２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１０２３ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２１９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（５２６ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１１０℃で５時間撹拌した。混合物を、いかなる濃縮もせずに次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３４．１。

【０５１９】

工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

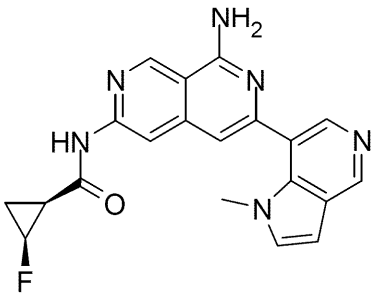


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、２，４－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１１８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１０５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタン中の０－１５％メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，４－ジメチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（２５ｍｇ、収率１６．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５５６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５２．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８０（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【０５２０】

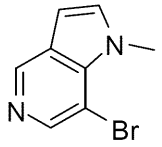
実施例６２：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物６３）



【０５２１】

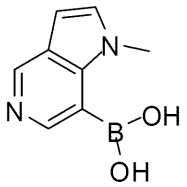
工程１：７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン



ＤＭＦ（７ｍＬ）中、７－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［３，２－Ｃ］ピリジン（７００ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１７１ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ヨウ化メチル（６５６ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した酢酸エチル層を水及びブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、真空中で濃縮し、７－ブロモ－１－メチル－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（６４０ｍｇ、収率８１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝２１１．０。

【０５２２】

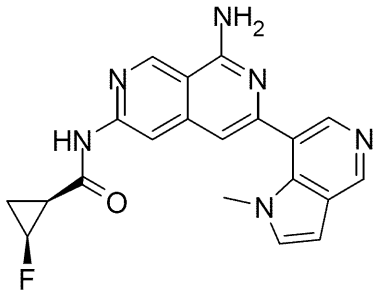
工程２：１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イルボロン酸



ＴＨＦ（１５ｍＬ）中、７－ブロモ－１－メチル－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（６４０ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ）（１．８ｍＬ、４．５５ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。得られた混合物を０．５時間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル（８５５ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応物をゆっくりと室温に温めた。反応混合物を、水でクエンチした。真空中でＴＨＦを除去した。混合物を酢酸エチルで洗浄した。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝５に調整し、濾過した。湿ったケーキを水及び酢酸エチルで洗浄し、真空中で乾燥させ、（１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イル）ボロン酸（５２０ｍｇ、収率９７％）をベージュ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝１７７．１。

【０５２３】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



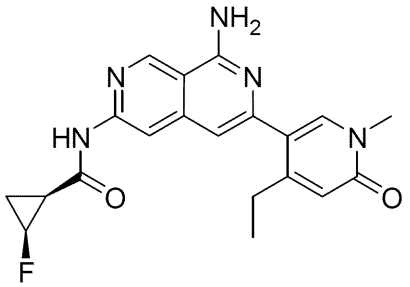
１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イル）ボロン酸（１１０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（７３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ及び逆相フラッシュクロマトグラフィー（ＯＤＳ、アセトニトリル／水＋０．

５％のNH_4HCO_3、０：１から１：１）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（９ｍｇ、収率９．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７７．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：９．２８（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２３（ｍ，１Ｈ）。

【０５２４】

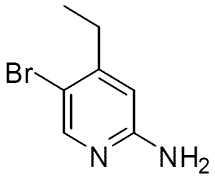
実施例６３：

（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－１－メチル－６－オキソ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（化合物６４）



【０５２５】

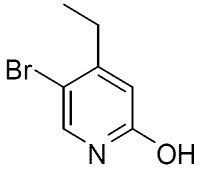
工程１：５－ブロモ－４－エチル－ピリジン－２－アミン



クロロホルム（２００ｍＬ）中、２－アミノ－４－エチルピリジン（５．０ｇ、４０．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で１５分間かけてＮＢＳ（８．７ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応が完了した後、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝１：５から１：２）により直接精製し、５－ブロモ－４－エチル－ピリジン－２－アミン（７ｇ、収率７２％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０１．１。

【０５２６】

工程２：５－ブロモ－４－エチル－ピリジン－２－オール

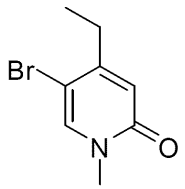


濃塩酸（７０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－エチル－ピリジン－２－アミン（７．０ｇ、３３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、－２０℃で、水中の$NaNO_2$（４．８ｇ、６９．６ｍｍｏｌ）の水溶液を少しずつ加えた。１時間撹拌した後、反応混合物を３時間かけて室温に温めた。温度を０℃に維持しながら、１０ＭのＮａＯＨ水溶液（４０ｍＬの水中の１６ｇのＮａＯＨ）を加えてｐＨを１２に調整した。反応混合物をジクロロメタン（３ｘ２５ｍＬ）で抽出した。次いで、混合した抽出物を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、５－ブロモ－４－エチル－ピリジン－２－オール（２．０ｇ、収率２４％）を白色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０２．１。

【０５２７】

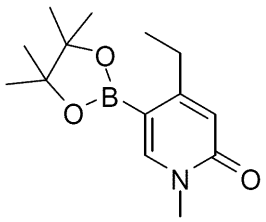
工程３：５－ブロモ－４－エチル－１－メチル－ピリジン－２－オン



フラスコ中で、アセトニトリル（２０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－エチル－ピリジン－２－オール（１．０ｇ、４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．４ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（１．１ｇ、７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で一晩撹拌し、次いで濾過した。濾液を、H_2O（１５ｍＬ）とCH_2Cl_2（２ｘ１０ｍＬ）とに分配した。混合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝９：１）により精製し、５－ブロモ－４－エチル－１－メチル－ピリジン－２－オン（７５４ｍｇ、収率７１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１６．１。

【０５２８】

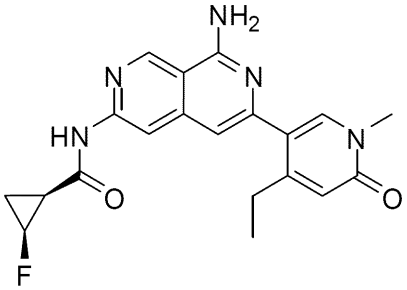
工程４：４－エチル－１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－オン



１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－エチル－１－メチル－ピリジン－２－オン（７００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２０６０ｍｇ、８．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４７０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（１２７０ｍｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃に２時間加熱した。次いで、混合物を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝１：４）により精製し、４－エチル－１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－オン（６００ｍｇ、収率７０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６４．１。

【０５２９】

工程５：（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－１－メチル－６－オキソ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド



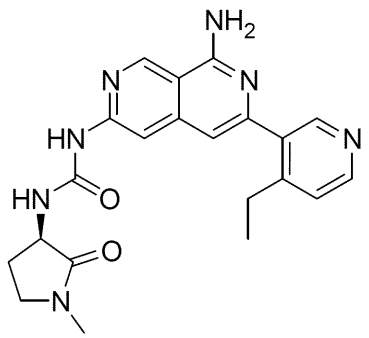
（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（１５１ｍｇ、０．７ｍｍｏ

ｌ）を、１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）中の４－エチル－１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－オン（３７５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に順次加えた。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン、１：９）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－１－メチル－６－オキソ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６ｍｇ、収率４．４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８２．１，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．６７（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３０】

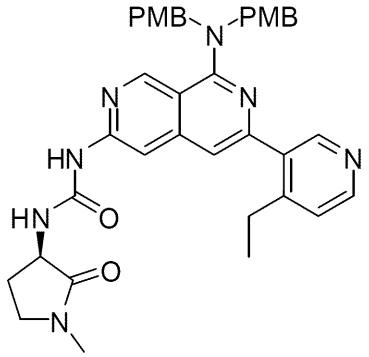
実施例６４：

（Ｒ）－１－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）尿素（化合物６５）



【０５３１】

工程１：（Ｒ）－１－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）尿素

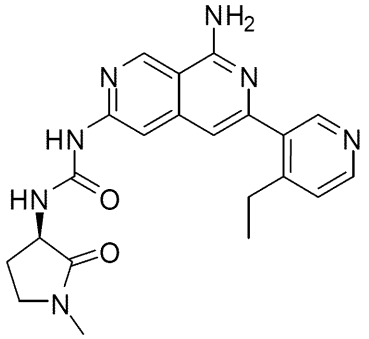


ＴＨＦ（４ｍＬ）中、トリホスゲン（１０８ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（５ｍｌ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び$Et_{3}N$（０．５ｍＬ、３．５６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。これに（３Ｒ）－３－アミノ－１－メチル－ピロリジン－２－オン（４５０ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩室温に温めた。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、２０：１）により精製し、１

－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（３Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－ピロリジン－３－イル］尿素（３２ｍｇ、収率２８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６４６．３。

【０５３２】

工程２：（Ｒ）－１－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）尿素

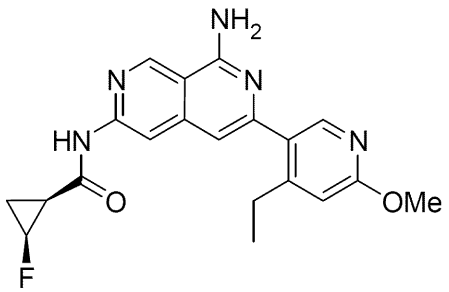


ＴＦＡ（３ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（３Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－ピロリジン－３－イル］尿素（２７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、３時間加熱還流した。混合物をエバポレートし、メタノール中のアンモニウムにより中和した。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（３Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－ピロリジン－３－イル］尿素（５．５ｍｇ、収率３３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５０１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０６．２，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．０，９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３３】

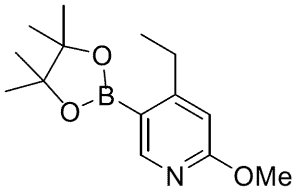
実施例６５：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチル－６－メトキシピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物６６）



【０５３４】

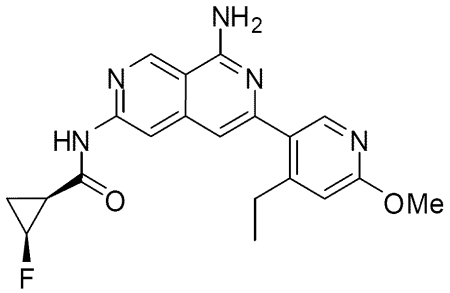
工程１：４－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン



１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－エチル－２－メトキシ－ピリジン（４００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（９４０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２７０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（５６０ｍｇ、５．７１ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃に２時間加熱した。混合物を濾過し、エバポレートした後、４－エチル－２－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４００ｍｇ、収率８２％）を黒色の固体として得て、これを次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６４．２。

【０５３５】

工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－エチル－６－メトキシピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

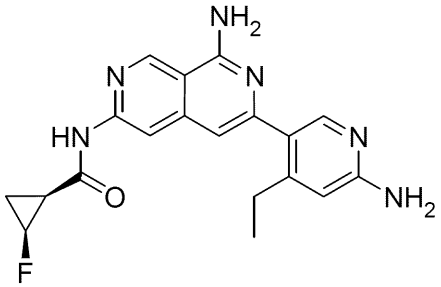


１，４－ジオキサン（２４ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、４－エチル－２－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３８０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（６３０ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＸ－ｐｈｏｓ（７６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴン雰囲気下で、８０℃で３時間加熱した。混合物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル１７－４７／０．０５％重炭酸アンモニウム）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－６－メトキシ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（６ｍｇ、収率１．１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{T}$（分）＝１．７８２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８２．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８７（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３６】

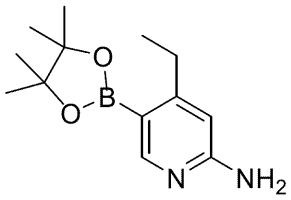
実施例６６：

シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－アミノ－４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物６７）



【０５３７】

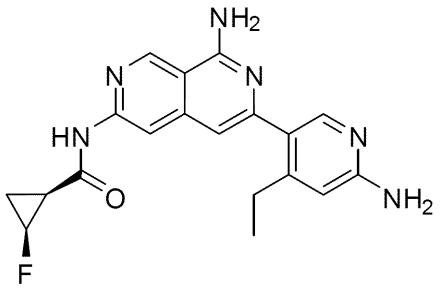
工程１：４－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン



１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－エチル－ピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（７５０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（７５０ｍｇ、７．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃に２時間加熱した。混合物を濾過し、エバポレートし、４－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、収率３５％）を黒色のスラリーとして得て、これを次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４９．１。

【０５３８】

工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－アミノ－４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



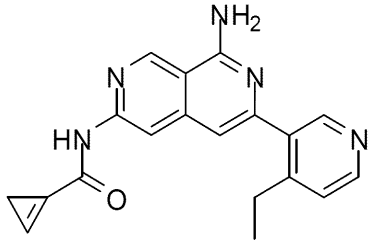
１，４－ジオキサン（２４ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、４－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（４００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（２８０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃に３時間加熱した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール、１０：１）により精製し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（６－アミノ－４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（３０ｍｇ、収率１３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４７６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６７．２，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７９（ｍ，１Ｈ），２

．７４（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５３９】

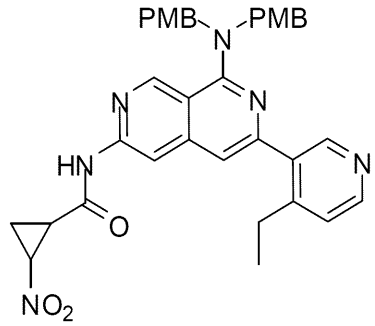
実施例６７：

Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロペン－１－カルボキサミド（化合物６８）



【０５４０】

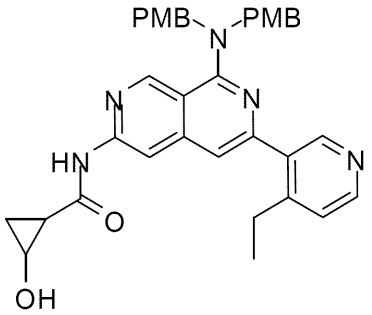
工程１：Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ニトロ－シクロプロパンカルボキサミド



塩化オキサリル（０．２ｍＬ、２．３５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（４ｍＬ）中、２－ニトロシクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の懸濁液に２５℃で滴下し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物は、懸濁液から溶液に変化した。混合物を室温で濃縮し、過剰の塩化オキサリルを除去した。残留物を、ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、ジクロロメタン（８ｍＬ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（８００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（７００ｍｇ、６．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で滴下し、０℃で１時間撹拌した。反応混合物をエバポレートし、得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１から１：２、石油エーテル／酢酸エチル　１／２にてＲｆ＝０．８）により精製し、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ニトロ－シクロプロパンカルボキサミド（２４０ｍｇ、収率２５％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１９．２。

【０５４１】

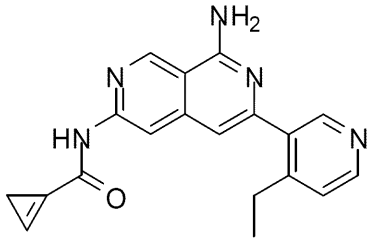
工程２：Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ニトロ－シクロプロパンカルボキサミド



酢酸（５ｍＬ）中、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ニトロ－シクロプロパンカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及び鉄（４００ｍｇ、７．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。酢酸エチルとメタノールの５：１混合物（１５０ｍＬ）を加えた。次いで、混合物を濾過し、濃縮した。残留物に水（２０ｍＬ）を加え、飽和ＮａＨＣＯ$_3$によりｐＨ７－８に調整し、酢酸エチル（５０ｍＬｘ３）で抽出した。酢酸エチル層を混合し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物を、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル　１／２、石油エーテル／酢酸エチル　１／２にてＲｆ＝０．２）を用いて精製し、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ヒドロキシ－シクロプロパンカルボキサミド（４５ｍｇ、収率２０％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５９０．２。

【０５４２】

工程３：Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロペン－１－カルボキサミド



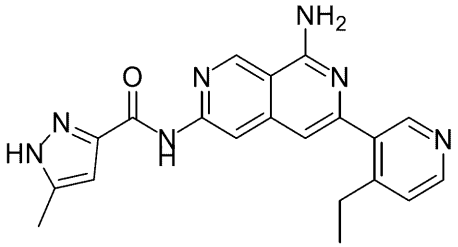
ＴＦＡ（４ｍＬ）中、Ｎ－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ヒドロキシ－シクロプロパンカルボキサミド（４２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１．５時間撹拌し、次いでエバポレートした。残留物をメタノール（１ｍＬ）に懸濁した。ｐＨが９－１０の間になるまで７ＮのＮＨ$_3$－メタノール溶液を加えた。混合物を、フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、メタノール／水からギ酸／メタノール／水）を用いて精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロペン－１－カルボキサミドのギ酸塩（１５ｍｇ、収率５６％）を薄茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３３６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３２．１，方法＝Ａ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．４２（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．４８（ｍ，３Ｈ），８．４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４３】

実施例６８：

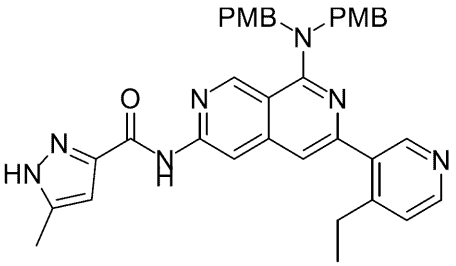
５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジ

ン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（化合物７０）



【０５４４】

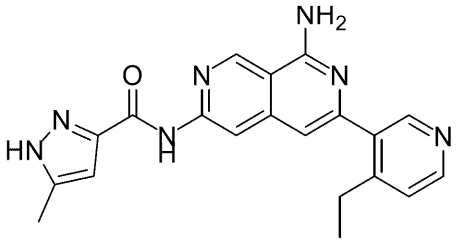
工程１：５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３イル）－［２，７］ナフィリジン－３－イル］アミド



無水ジクロロメタン（５ｍＬ）中、５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の懸濁液（１２６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）に、塩化オキサリル（０．４２３ｍＬ、５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２滴）を加えた。混合物を室温で４．５時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物を乾燥クロロホルムで２回共沸混合させ、次いで、真空下で濃縮して粗製酸塩化物を得た。これを乾燥ジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解した。この溶液（０．５ｍｍｏｌ）の半分を、ジクロロメタン（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１２６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加え、続いてピリジン（０．１ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で４．５時間撹拌し、次いで水（約５ｍＬ）を加えて相を分離した。水相をジクロロメタン（３ｘ）で抽出した。混合した有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（５０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサン）により精製し、表題化合物（４７ｍｇ、収率３１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１４，方法＝Ｉ。

【０５４５】

工程２：５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド



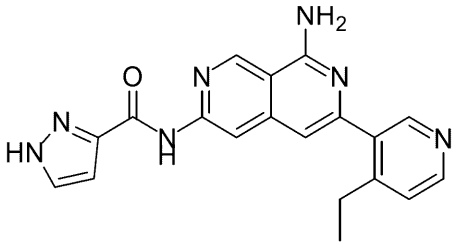
ＴＦＡ（２ｍＬ）中、５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３イル）－［２，７］ナフィリジン－３－イル］アミド（４７ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で２．５時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２Ｍアンモニア／メタノール溶液中にスラリー化した。すべての物質を溶解するために、メタノールを加えた。この溶液をＩ

ｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＨＭ－Ｎ上に吸収させ、シリカゲルカラムにロードし、０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出し、表題化合物（２７ｍｇ、収率９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．４７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７４，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １３．２８（ブロード ｓ，１Ｈ），９．６５（ブロード ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３５，（ｓ，１Ｈ），７．４９（ブロード ｓ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４６】

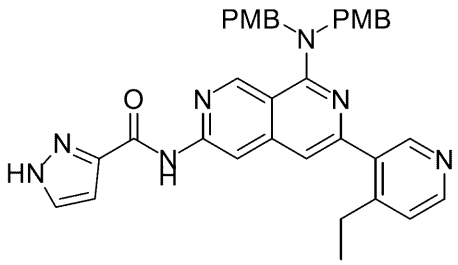
実施例６９：

２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（化合物７１）



【０５４７】

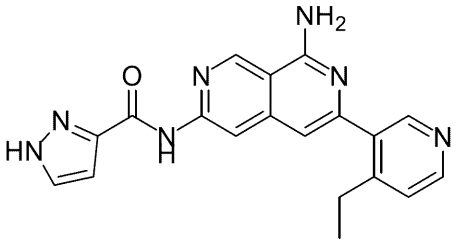
工程１：２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド



乾燥ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（２２４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化オキサリル（０．８４６ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２滴）を加えた。混合物を室温で４．５時間撹拌し、次いでエバポレートした。残留物を乾燥クロロホルムで２回共沸混合させ、次いで、真空下で乾燥し、粗製酸塩化物を得た。ジクロロメタン（２．５ｍＬ）中、この物質（８０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及び３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、ピリジン（０．１ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で５時間撹拌した。次いで水を加えて相を分離した。水相をジクロロメタンで３回抽出した。混合した有機層を乾燥させ（$Na_{2}SO_{4}$）、エバポレートした。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ（５０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（６６ｍｇ、収率３８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝３．１０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６００，方法＝Ｋ。

【０５４８】

工程２：２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド

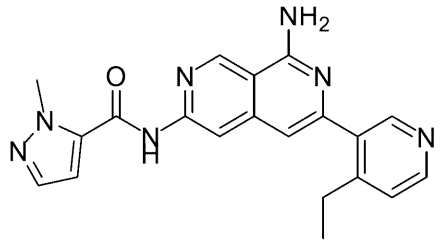


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（６６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で３．５時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物をアンモニア／メタノールの２Ｍ溶液でスラリー化した。追加のジクロロメタンとメタノールを加えて、すべての物質を溶解した。この溶液をＩｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＨＭ－Ｎ上にエバポレートし、シリカゲルカラムにロードし、０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出した。得られた生成物を水で粉砕し、固体を濾別し、水で洗浄し、乾燥させ（真空、６０℃）、表題化合物（１７ｍｇ、収率４３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．２８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６０，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １０．０５（ブロード，ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｍ，２Ｈ），８．４７，（ｓ，１Ｈ），８．３１（ブロード，ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４９】

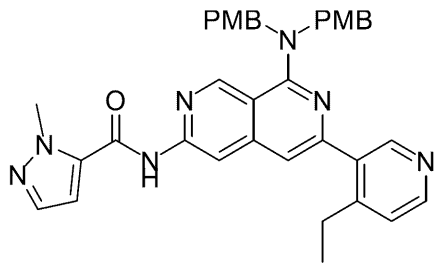
実施例７０：

２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（化合物７２）



【０５５０】

工程１：２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド

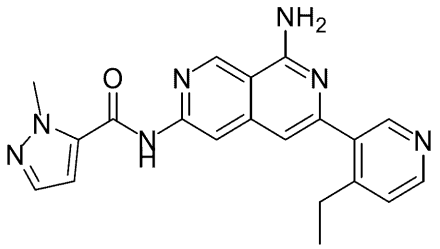


乾燥ジクロロメタン（５ｍＬ）中、２－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（１２６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化オキサリル（０．４２３ｍＬ、５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２滴）を加えた。混合物を室温で４．５時間撹拌し、次いでエバポレートした。残留物を乾燥クロロホルムで２回共沸混合させ、次いで、真空下で乾燥し、粗製酸塩化物を得た。これを乾燥ジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解した。この溶液（０．５ｍｍｏｌ）の半分を、ジクロロメタン（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ

１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１２６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加え、続いてピリジン（０．１ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で４．５時間撹拌し、次いで水（約５ｍＬ）を加えて相を分離した。水相をジクロロメタン（３ｘ）で抽出した。混合した有機画分を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、５０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出されるシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、表題化合物（６１ｍｇ、収率４０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝３．２６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１４，方法＝Ｋ。

【０５５１】

工程２：２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド

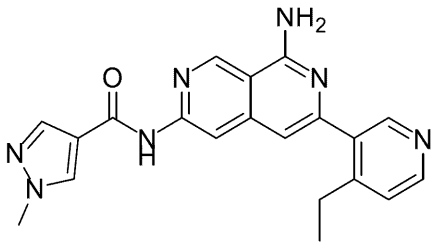


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、２－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３イル）－［２，７］ナフィリジン－３－イル］アミド（６１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で２．５時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２Ｍのアンモニア／メタノールでスラリー化した。追加のメタノールを加えて、すべての物質を溶解した。この溶液をＩｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＨＭ－Ｎ上にエバポレートし、シリカゲルカラムにロードし、０－７％メタノール／ジクロロメタンで溶出し、表題化合物（３５ｍｇ、収率９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．４４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７４，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０６（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．６９（ブロード ｓ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５５２】

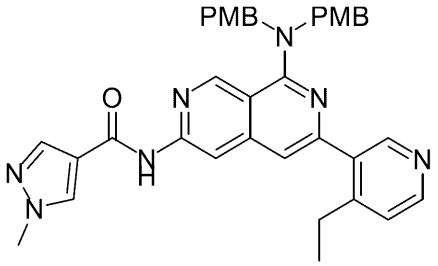
実施例７１：

１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（化合物７３）



【０５５３】

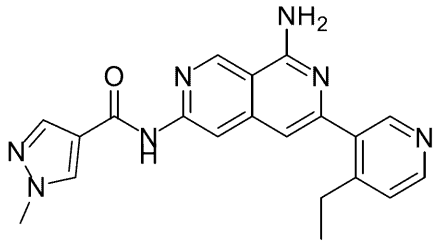
工程１：１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［８－ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド



乾燥ジクロロメタン（３ｍＬ）中、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１２６ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化オキサリル（０．４３ｍＬ、５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２滴）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いでエバポレートした。残留物をトルエンで２回共沸混合させ、粗製酸塩化物を得た。これを乾燥ジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解した。この溶液（０．５ｍｍｏｌ）の半分を、ジクロロメタン（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、続いてピリジン（０．１ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いでエバポレートした。残留物をジクロロメタンに再溶解し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ（ＰＴＦＥカートリッジ）、エバポレートした。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ（０－１００％酢酸エチル／ジクロロメタンで溶出）、表題化合物（１００ｍｇ、収率８０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１４，方法＝Ｉ。

【０５５４】

工程２：１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド

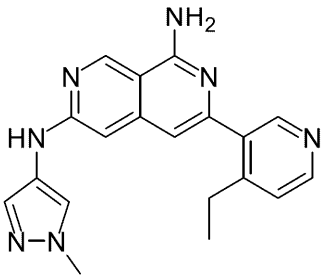


ＴＦＡ（３ｍＬ）中、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［８－ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（９８ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２Ｍアンモニア／メタノールに取った。次いで、混合物をエバポレートした。残留物を熱いクロロホルム／メタノールに溶解し、溶液をＩｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＨＭ－Ｎ上にエバポレートし、シリカカラムにロードし、０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出し、酢酸エチルから再結晶した表題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．２１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７４，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １０．６４（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ブロード，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５５５】

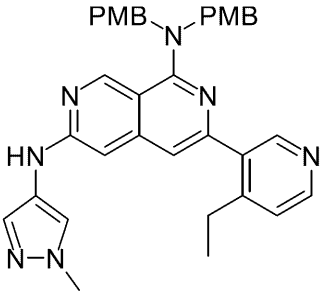
実施例７２：

３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物７４）



【０５５６】

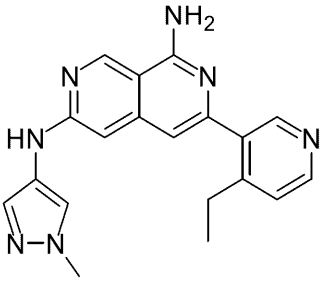
工程１：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン



乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１２６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（５６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（３．５ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３（６ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージした。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１Ｍ、０．７７ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１８時間加熱した。さらなる量の４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（５６ｍｇ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（７ｍｇ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３（１２ｍｇ）を加え、２４時間加熱を続けた。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、５０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出されるシリカ上でクロマトグラフフィーにかけ、表題化合物（２７ｍｇ、収率１８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．８８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８６，方法＝Ｋ。

【０５５７】

工程２：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン



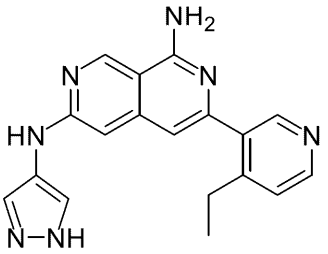
ＴＦＡ（１．５ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（２７ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液を、８

０℃で４時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、表題化合物（１４ｍｇ、収率８８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．１０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４６，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ＆ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ブロード，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５５８】

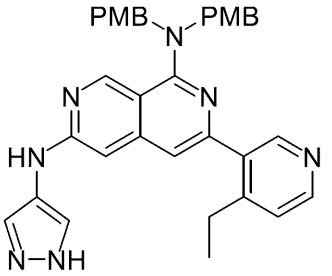
実施例７３：

３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物７５）



【０５５９】

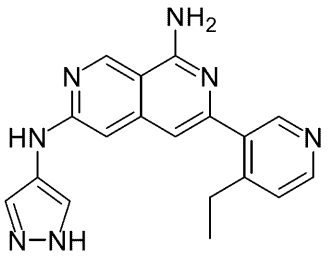
工程１：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン



乾燥１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１２６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－１Ｈ－ピラゾール（７４ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（１２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３（２１ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージした。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１Ｍ、１．０ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１６時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。抽出物を乾燥させ（$Na_{2}SO_{4}$）、エバポレートした。粗生成物を、シリカ上でクロマトグラフィーにかけ（０－５％メタノール／酢酸エチルで溶出）、表題化合物（６３ｍｇ、収率４４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．７２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７２，方法＝Ｋ。

【０５６０】

工程２：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン

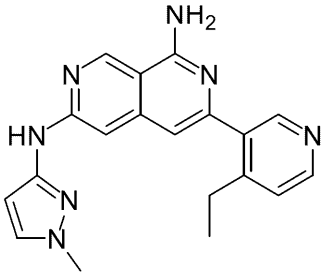


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（６３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で３時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を、メタノール中２Ｍのアンモニアでスラリー化した。追加のメタノールを加えて、すべての固体を溶解した。溶液をＩｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＨＭ－Ｎ上にエバポレートし、シリカカラムにロードし、０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出し、固体を得て、これを水で粉砕し、濾過し、乾燥させて（真空、５０℃）、表題化合物を得た（２３ｍｇ、収率６３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．９２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３２，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １２．８３（ｖ．ブロード，１Ｈ），９．６６（ブロード，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ブロード，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），２．６８（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５６１】

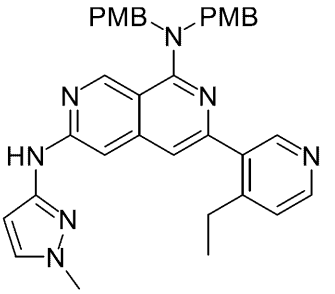
実施例７４：

３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物７６）



【０５６２】

工程１：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン

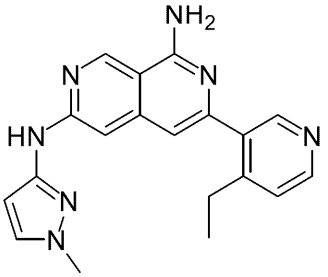


乾燥１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１２６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（８１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’

－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（１２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３（２１ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージした。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１Ｍ、１．０ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１６時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、シリカ上でクロマトグラフィーにかけ（０－５％メタノール／酢酸エチルで溶出）、表題化合物（６０ｍｇ、収率４１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．９４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８６，方法＝Ｋ。

【０５６３】

工程２：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン

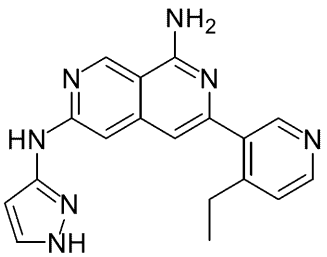


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（６０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４．２５時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、表題化合物（２３ｍｇ、収率６７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．２４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４６，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ブロード，２Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５６４】

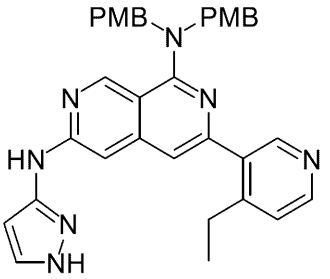
実施例７５：

３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物７７）



【０５６５】

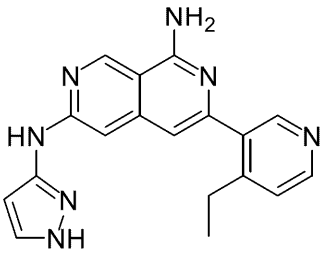
工程１：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン



乾燥ジオキサン（３ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１４０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（８２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（１３ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３（２４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージした。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１Ｍ、１．１６ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１６時間加熱した。３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（８２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１．１６ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）のさらなる部分を加え、混合物を１００℃で２２時間加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、相を分離した。水相を酢酸エチルで３回抽出した。有機画分を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物をシリカ上でクロマトグラフィーにかけ（０－５％メタノール／酢酸エチルで溶出）、わずかに不純な生成物を得て、これを質量分析ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０－９５％アセトニトリル／水＋０．１％ギ酸）により精製し、表題化合物（４４ｍｇ、収率２８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７２，方法＝Ｉ。

【０５６６】

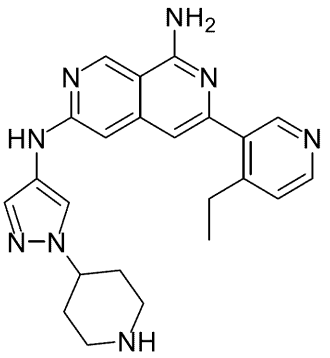
工程２：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン



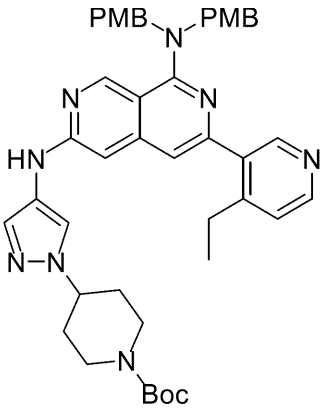
ＴＦＡ（０．５ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（４４ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間加熱した。冷却した混合物を、メタノール及びジクロロメタンで希釈し、２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、残留物をジエチルエーテルで粉砕して、表題化合物（２０ｍｇ、収率８０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．０９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３２，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１７（ブロード，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ブロード，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ブロード　ｓ，２Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．１２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５６７】

実施例７６：
３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物７８）

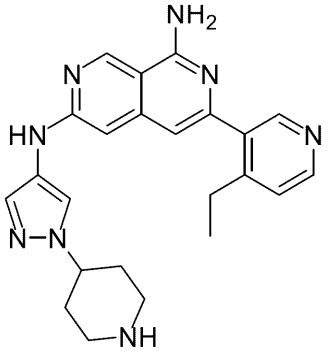


【０５６８】
工程１：４－｛４－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル



乾燥１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、４－（４－ブロモピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１９５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（１４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３（２４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージした。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１Ｍ、１．１６ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で５．５時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出されるシリカ上でクロマトグラフフィーにかけ、表題化合物（８９ｍｇ、収率４１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝３．５０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７５５，方法＝Ｋ。

【０５６９】
工程２：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（１－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン

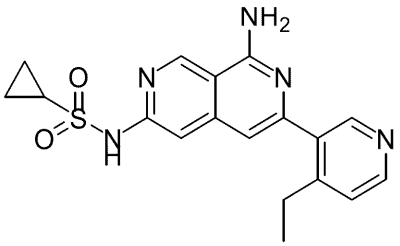


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、４－｛４－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８９ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、表題化合物（４３ｍｇ、収率８８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．７２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．８７＆８．８２（２ｘ　ｓ＊，１Ｈ），８．４６（ｍ，２Ｈ），７．９４＆７．９３（２ｘ　ｓ＊，１Ｈ），７．５２＆７．４９（２ｘ　ｓ＊，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ブロード，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），４．３２＆４．１３（２ｘ　ｍ＊，１Ｈ），３．２３＆３．１０（２ｘ　ｍ＊，２Ｈ），２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｍ，２Ｈ）　１．０９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。＊＝メジャー＆マイナー配座異性体。

【０５７０】

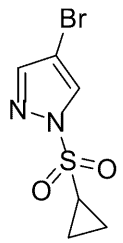
実施例７７：

シクロプロパンスルホン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（化合物７９）



【０５７１】

工程１：４－ブロモ－１－シクロプロパンスルホニル－１Ｈ－ピラゾール

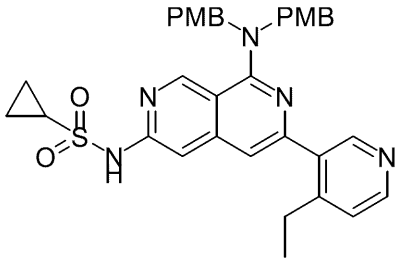


トリエチルアミン（０．２１ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）を、乾燥ジクロロメタン（２ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（２００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンスルホニルクロリド（０．１５ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で１９時間撹拌し、次いでシクロプロパンスルホニルクロリド（０．０７５ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．１０５ｍＬ）のさらなる部分を加え、撹拌を６．５時間続け

た。水を加えて、相を分離した。水相をジクロロメタンで２回抽出した。有機画分を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートし、粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ（０－２０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（２２６ｍｇ、収率６６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．７９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５１／２５３，方法＝Ｋ。

【０５７２】

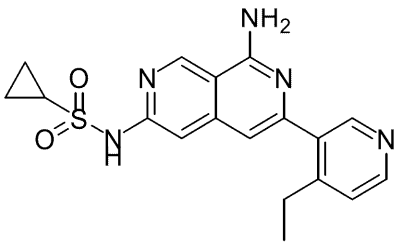
工程２：シクロプロパンスルホン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド



乾燥ジオキサン（３ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－シクロプロパンスルホニル－１Ｈ－ピラゾール（１４９ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（１４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３（２４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージした。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１Ｍ、１．１６ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１７．５時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで５回抽出した。抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ（５０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（４５ｍｇ、収率２５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．７５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７２，方法＝Ｋ。

【０５７３】

工程３：シクロプロパンスルホン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド



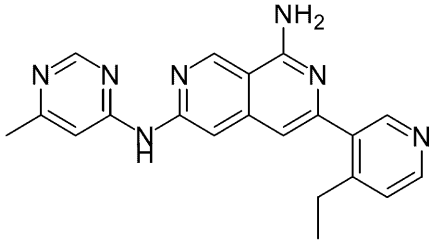
ＴＦＡ（２ｍＬ）中、シクロプロパンスルホン酸［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（４５ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物をメタノール中の２Ｍアンモニアでスラリー化し、次いでメタノール及びジクロロメタンを加えてすべての固体を溶解した。溶液をＩｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＨＭ－Ｎ上にエバポレートし、シリカカラムにロードし、０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出し、表題化合物（２６ｍｇ、収率９５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．２３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７０，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．８４（ブロード　ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ＆ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ブロード，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ

），３．０８（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｍ，２Ｈ）。

【０５７４】

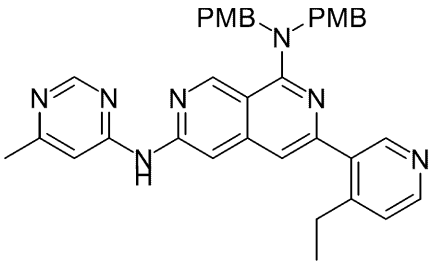
実施例７８：

３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（６－メチルピリミジン－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物８０）



【０５７５】

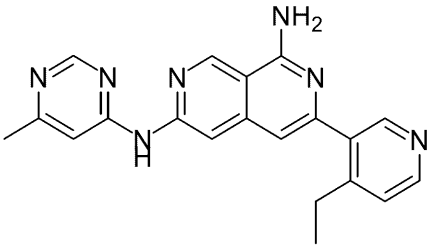
工程１：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（６－メチルピリミジン－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン



乾燥１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、４－クロロ－６－メチルピリミジン（５８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１８９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージし、１２０℃で１８時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで５回抽出した。有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、質量分析ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０－９５％アセトニトリル／水＋０．１％アンモニア）により精製し、表題化合物（４０ｍｇ、収率２３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．６４，$[M+H]^{+}$＝５９８，方法＝Ｋ。

【０５７６】

工程２：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ６－（６－メチルピリミジン－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン



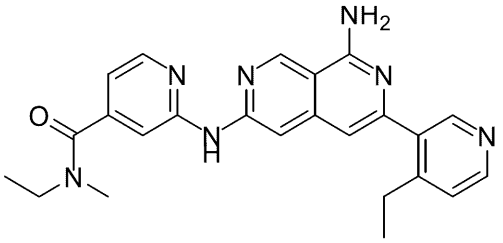
ＴＦＡ（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－（６－メチルピリミジン－４－イル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（４０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４．５時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロード

し、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、表題化合物（２５ｍｇ、収率１００％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．８６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５８，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　１０．３３（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ブロード，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｔ，３Ｈ）。

【０５７７】

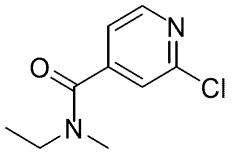
実施例７９：

２－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルイソニコチンアミド（化合物８１）



【０５７８】

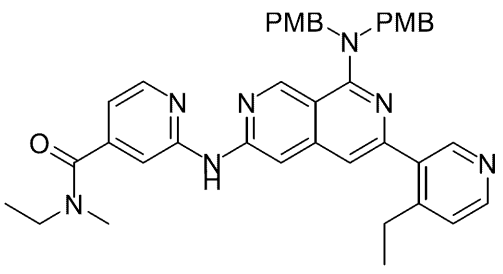
工程１：２－クロロ－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルイソニコチンアミド



ＤＭＦ（１５ｍＬ）中、２－クロロイソニコチン酸（０．２９ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（１．０６ｇ、２．７８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチルメチルアミン（０．２４ｍＬ、２．７８ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１，２５ｍＬ、７．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで水で希釈し、酢酸エチルで４回抽出した。抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（$Na_{2}SO_{4}$）、エバポレートした。粗生成物を、０－５０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出されるシリカ上でクロマトグラフフィーにかけ、表題化合物（２７３ｍｇ、収率７５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．９９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９９，方法＝Ｋ。

【０５７９】

工程２：２－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルイソニコチンアミド

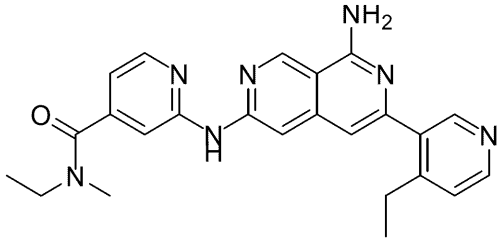


乾燥ジオキサン（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍ

ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルイソニコチンアミド（１１５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１８９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージし、１２０℃で１８時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、シリカ上でクロマトグラフフィーにかけ（５０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（８５ｍｇ、収率４４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．６７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６６８，方法＝Ｋ。

【０５８０】

工程３：２－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルイソニコチンアミド

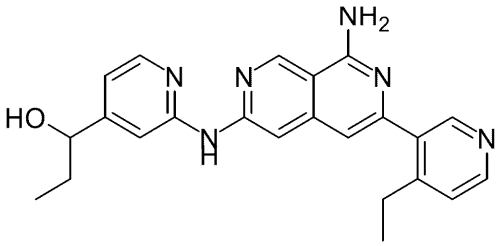


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、２－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルイソニコチンアミド（８５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、残留物をシリカ上でクロマトグラフィーにかけ（０－７％メタノール／ジクロロメタンで溶出）、表題化合物（４６ｍｇ、収率８３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．３０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２８，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，８０℃）　δ　９．７３（ブロード　ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ブロード，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ブロード，２Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｍ，６Ｈ）。

【０５８１】

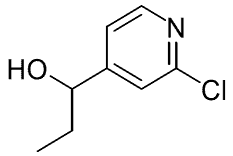
実施例８０：

（±）－１－｛２－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］－ピリジン－４－イル｝プロパン－１－オール（化合物８２）



【０５８２】

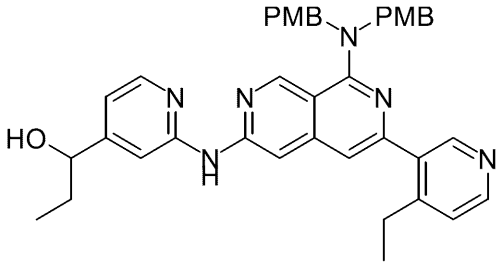
工程１：（±）－１－（２－クロロピリジン－４－イル）プロパン－１－オール



無水ＴＨＦ（１６ｍＬ）中、２－クロロピリジン－４－カルバルデヒド（０．７１ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ランタン（ＩＩＩ）ビス（塩化リチウム）錯体（ＴＨＦ中０．６Ｍ、１６．７ｍＬ、１０．０３ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を室温で０．７５時間撹拌し、次いで０℃に冷却した。エチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中３Ｍ、３．３４ｍＬ、１０．０３ｍｍｏｌ）を５－１０分にわたって滴下した。混合物を０℃で８０分間撹拌し、次いで塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水で希釈し、酢酸エチル（３ｘ）で抽出した。有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ（０－５０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（４２３ｍｇ、収率４９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．１４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７２，方法＝Ｋ。さらなる溶出により、（２－クロロピリジン－４－イル）メタノール（１９１ｍｇ、収率２６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１４４，方法＝Ｋ。

【０５８３】

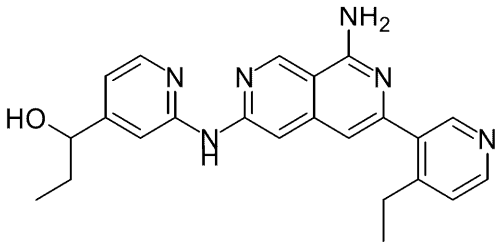
工程２：（±）－１－｛２－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピリジン－４－イル｝プロパン－１－オール



乾燥ジオキサン（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、（±）－１－（２－クロロピリジン－４－イル）プロパン－１－オール（１００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１８９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージし、１２０℃で１６時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチル（５ｘ）で抽出した。有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、質量分析ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０－９５％アセトニトリル／水＋０．１％ギ酸）により精製し、表題化合物（６８ｍｇ、収率３６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．４７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６４１，方法＝Ｋ。

【０５８４】

工程３：（±）－１－｛２－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］－ピリジン－４－イル｝プロパン－１－オール

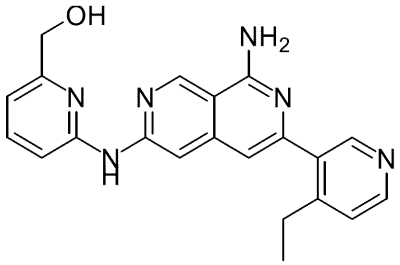


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、（±）－１－｛２－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピリジン－４－イル｝プロパン－１－オール（６８ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４．５時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、残留物をシリカ上でクロマトグラフィーにかけ（０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出）、表題化合物（２６ｍｇ、収率６１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．０４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０１，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　９．９４（ブロード　ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ブロード　ｍ，４Ｈ），６．８７（ブロード　ｍ，２Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５８５】

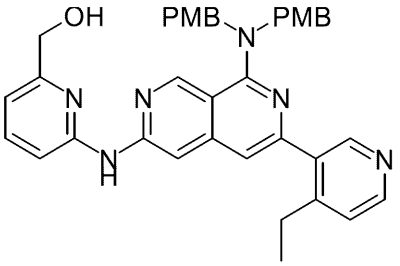
実施例８１：

｛６－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピリジン－２－イル｝メタノール（化合物８３）



【０５８６】

工程１：｛６－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピリジン－２－イル｝メタノール

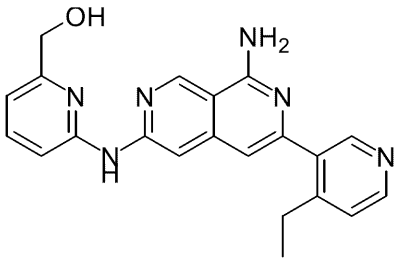


乾燥ジオキサン（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、（６－クロロピリジン－２－イル）メタノール（８３ｍｇ、０

．５８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１８９ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージし、１２０℃で１６時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチルで４回抽出した。有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、シリカ上でクロマトグラフフィーにかけ（５０－１００％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（５６ｍｇ、収率３２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．３６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１３，方法＝Ｋ。

【０５８７】

工程２：｛６－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピリジン－２－イル｝メタノール

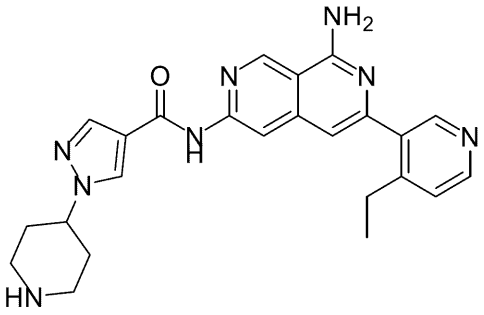


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、｛６－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピリジン－２－イル｝メタノール（５６ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、残留物をシリカ上でクロマトグラフィーにかけ（０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出）、表題化合物（２５ｍｇ、収率７３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．８１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７３，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．８６（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ブロード，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５８８】

実施例８２：

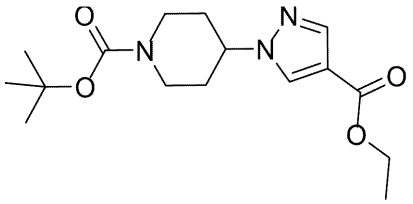
１－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド（化合物８４）



【０５８９】

工程１：４－（４－エトキシカルボニルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カル

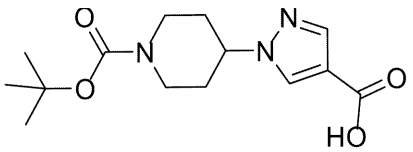
ボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル



乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）中、エチル１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（０．２０ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）及び４－メタンスルホニルオキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３６ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中６０％、７８ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いで５０℃で１６時間加熱した。冷却した混合物をジエチルエーテルで希釈し、相を分離した。水相を再びエーテルで抽出した。混合した有機画分を水（４ｘ）及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、シリカ上でクロマトグラフフィーにかけ（０－４０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（０．１８３ｇ、収率４４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝３．２７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$－C_4H_8－エタノール＝２２２，方法＝Ｋ。

【０５９０】

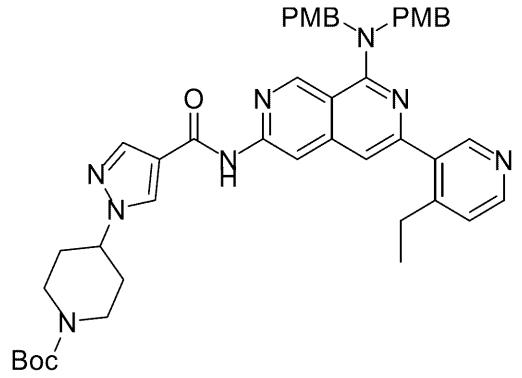
工程２：４－（４－カルボキシピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル



メタノール（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中、４－（４－エトキシカルボニルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１８３ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（０．１２７ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を５％硫酸水素カリウム水溶液で処理して酸性化し、次いで酢酸エチル（５Ｘ）で抽出した。抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートし、表題化合物（０．１５８ｇ、収率９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝２．５８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$－C_4H_8＝２４０，［Ｍ－Ｈ］$^-$＝２９４，方法＝Ｋ。

【０５９１】

工程３：４－｛４－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルカルバモイル］ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

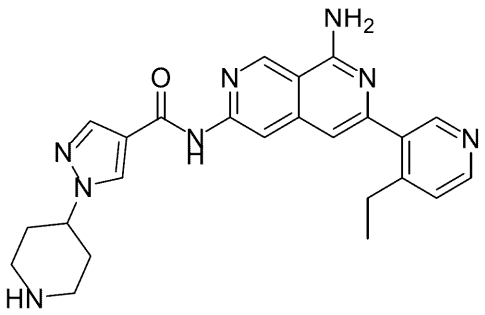


乾燥ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、４－（４－カルボキシピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５８ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の

溶液に、塩化オキサリル（０．０９１ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２滴）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。塩化オキサリル（０．０９ｍＬ）のさらなる部分を加え、２時間撹拌を続けた。次いで、混合物をエバポレートした。残留物を乾燥クロロホルムで２回共沸混合させ、次いで、真空下で乾燥し、粗製酸塩化物を得た。乾燥ジクロロメタン（２．５ｍＬ）中、この物質（０．５４ｍｍｏｌ粗製）、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．１２ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２２時間撹拌し、次いで水を加えて相を分離した。水相をジクロロメタン（４ｘ）で抽出した。混合した有機画分をメタノールで処理し、乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、質量分析ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、１０－９５％アセトニトリル／水＋０．１％ギ酸）により精製し、表題化合物（３４ｍｇ、収率８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝３．６９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７８３，方法＝Ｋ。

【０５９２】

工程４：１－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イル］アミド

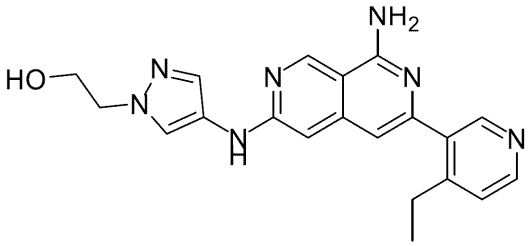


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、４－｛４－［８－［ビス－（４－メトキシベンジル）アミノ］－６－（４－エチルピリジン－３－イル）［２，７］ナフチリジン－３－イルカルバモイル］ピラゾール－１－イル｝ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、残留物をジクロロメタンで粉砕し、真空下で乾燥させ、表題化合物（１２ｍｇ、収率６３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．８１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４３，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．２８（ブロード　ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ブロード，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｍ，２Ｈ，水によりマスクされる），２．８０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５９３】

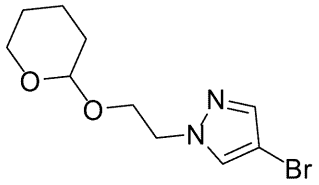
実施例８３：

２－｛４－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピラゾール－１－イル｝エタノール（化合物８５）



【０５９４】

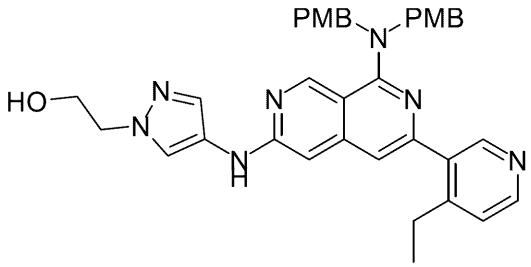
工程１：４－ブロモ－１－［２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール



０℃の乾燥ＤＭＦ（２０ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（０．８０ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％、０．６５ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いで２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロピラン（１．７１ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃でさらに１時間撹拌し、次いで室温に一晩温めた。水を慎重に加え、続いて酢酸エチル及びさらなる水を加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル（２ｘ）で抽出した。混合した有機画分をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。残留物を、シリカ上でクロマトグラフフィーにかけ（０－５０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（１．４０ｇ、収率９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．９６，［Ｍ＋Ｈ－ＴＨＰ］$^{+}$＝１９１／１９３，方法＝Ｋ。

【０５９５】

工程２：３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－｛１－［２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン

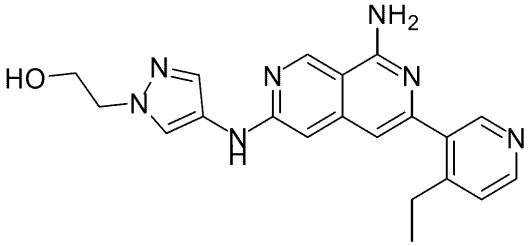


乾燥１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（１６０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－［２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール（１７６ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシビフェニル（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３（２７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンでパージした。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（トルエン中１Ｍ、１．３２ｍＬ、１．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１６時間加熱した。冷却混合物を水で希釈し、酢酸エチル（５ｘ）で抽出した。抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、エバポレートした。粗生成物を、シリカ上でクロマトグラフフィーにかけ（０－１００％酢

酸エチル／シクロヘキサンで溶出）、表題化合物（７０ｍｇ、収率３１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝３．１４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７００，方法＝Ｋ。

【０５９６】

工程３：２－｛４－［８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－［２，７］ナフチリジン－３－イルアミノ］ピラゾール－１－イル｝エタノール

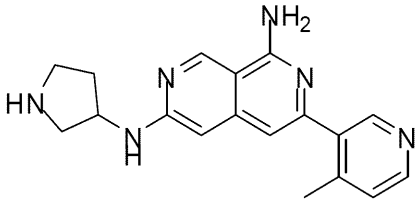


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、３－（４－エチルピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス－（４－メトキシベンジル）－Ｎ６－｛１－［２－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－［２，７］ナフチリジン－１，６－ジアミン（７０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で４時間加熱し、次いでエバポレートした。残留物を２ｇ　ＳＣＸ－２カートリッジにロードし、メタノールで溶出し、次いでメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。アンモニア画分をエバポレートし、残留物をシリカ上でクロマトグラフィーにかけ（０－１０％メタノール／ジクロロメタンで溶出）、表題化合物（２２ｍｇ、収率５９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．９３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７６，方法＝Ｊ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ＆ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ブロード，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５９７】

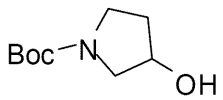
実施例８４：

（±）－３－（４－メチル－３－ピリジル）－Ｎ６－ピロリジン－３－イル－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物１２０）



【０５９８】

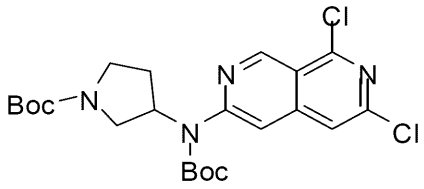
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート



$NaBH_{4}$（０．３ｇ、７．９ｍｍｏｌ）を、メチルアルコール（１５ｍＬ）中、Ｎ－Ｂｏｃ－３－ピロリジノン（１．２ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）の溶液に少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物に$H_{2}O$（３ｍＬ）を加え、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１からＥＡ）を用いて精製し、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、収率９１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋２３］$^{+}$＝２１０．１。

【０５９９】

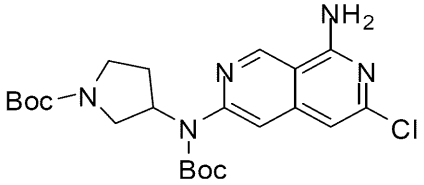
工程２：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート



ＤＩＡＤ（５５０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）に、テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（３００ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、及びPPh_3（５５０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を、アルゴン下で５０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート（粗製、６００ｍｇ、一部のＤＩＡＤ＋２と混合）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$＝３８３．１。

【０６００】

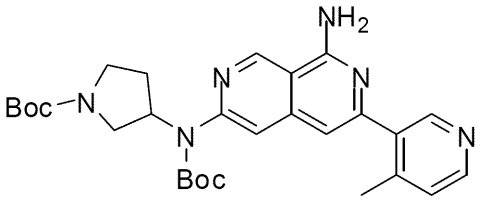
工程３：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート



水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、粗製）の混合物を、シールド管内で９０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、エバポレートした。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：２から１：３）を用いて精製し、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート（３１０ｍｇ、２工程に対して収率７０％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６４．２。

【０６０１】

工程４：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート

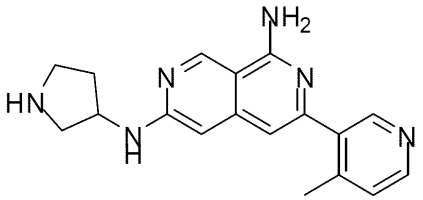


１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－ｔｅｒｔ－ブトキシ

カルボニル－アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート（３１０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１７０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（７０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３１０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡからＥＡ：ＭｅＯＨ＝２０：１）を用いて精製し、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、収率７２％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２１．３。

【０６０２】

工程５：（±）－３－（４－メチル－３－ピリジル）－Ｎ６－ピロリジン－３－イル－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

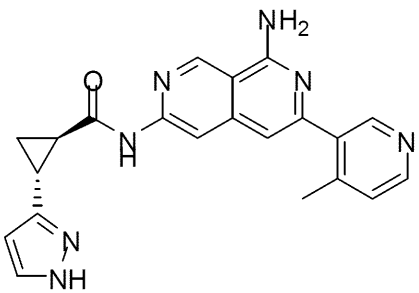


２，２，２－トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）、ジクロロメタン（１２ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アミノ］ピロリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をエバポレートした。残留物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、７ＮのNH_3／ＭｅＯＨを加えることによりｐＨを９－１０に調整した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、ＨＣＯＯＨ／ＭｅＯＨ／H_2O）により精製し、（±）－３－（４－メチル－３－ピリジル）－Ｎ６－ピロリジン－３－イル－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミンのビスホルメート塩（１４０ｍｇ、収率７１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２１．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），４．６９－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，１Ｈ）。

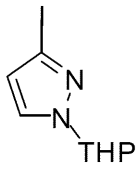
【０６０３】

実施例８５：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２１）

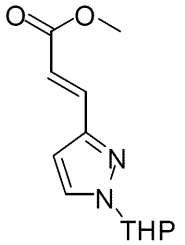


【０６０４】
工程１：３－ヨード－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール



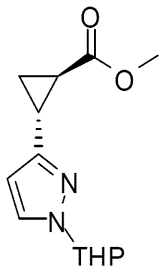
テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中、３－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（５ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１０ｇ、１１８．８８ｍｍｏｌ）、ｐ－ＴｓＯＨ（９００ｍｇ、５．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１から１０：１）を用いて精製し、３－ヨード－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール（７ｇ、収率９８％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３００．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．４５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．３６（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５４（ｍ，４Ｈ）。

【０６０５】
工程２：メチル（Ｅ）－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）プロパ－２－エノエート



アセトニトリル（８０ｍＬ）中、３－ヨード－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール（６．６ｇ、２３．７３ｍｍｏｌ）、アクリル酸メチル（７．５ｍＬ、８３．２９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６６０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、トリス－（ｏ－トリル）ホスフィン（２ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７ｇ、６９．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１１０℃で２時間激しく還流した。反応混合物を室温に冷却し、エバポレートした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝８：１から６：１から４：１）を用いて精製し、メチル（Ｅ）－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）プロパ－２－エノエート（４．６ｇ、収率８２％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３７．１。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．７１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４２－５．３８（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ，４Ｈ）。

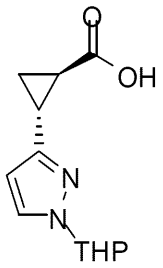
【０６０６】
工程３：（±）－メチル トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキシレート



ｔ－ＢｕＯＫ（３．８７ｇ、３４．５５ｍｍｏｌ）を、ジメチルスルホキシド（５０ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（７．７４ｇ、３５．１７ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で少しずつ加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中、メチル（Ｅ）－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）プロパ－２－エノエート（３．８７ｇ、１６．３８ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で反応混合物に滴下した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（１５０ｍＬ）で中和し、ＥＡ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせたＥＡ層を混合し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）を用いて精製し、メチル　トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキシレート（１．１ｇ、収率２７％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$[M+H]^+$＝２５１．１。

【０６０７】

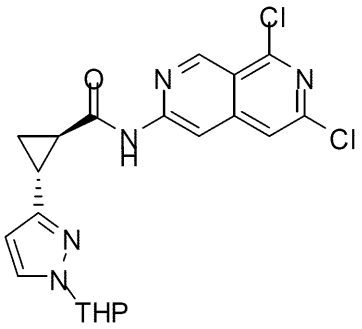
工程４：（±）－トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボン酸



テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中、メチル（±）－トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキシレート（１．０７ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）及び$LiOH\ H_2O$（１．０７ｇ、２５．４８ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をエバポレートし、有機溶媒を除去した。残留水層を濃ＨＣｌでｐＨ＝４に酸性化し、ＥＡ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせたＥＡ層を混合し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、（±）－トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボン酸（１ｇ、収率９９％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+Na]^+$＝２５９．１。

【０６０８】

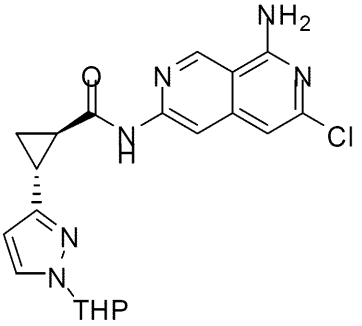
工程５：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



ＰＯＣｌ$_3$（５００ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（４０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボン酸（３５０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２５０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びピリジン（２ｍＬ、２４．７３ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で滴下した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ：ＤＣＭ＝４：２：１から２：２：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３４０ｍｇ、収率７９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４５４．０。

【０６０９】

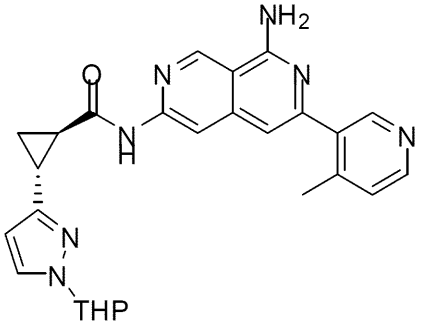
工程６：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３４０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）の混合物を、シールド管内で９０℃で３．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、エバポレートし、粗（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３２０ｍｇ、収率９９％）を、淡黄色の固体として得た。粗生成物を次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１３．１。

【０６１０】

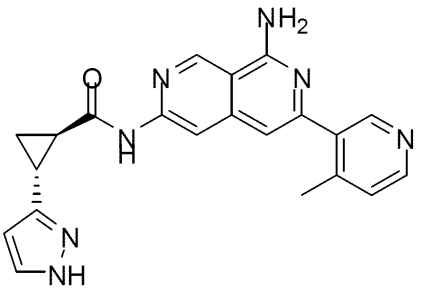
工程７：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）、水（４ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ２（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３５０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＥＡ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡからＥＡ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３４０ｍｇ、収率９３％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝４７０．２。

【０６１１】

工程８：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



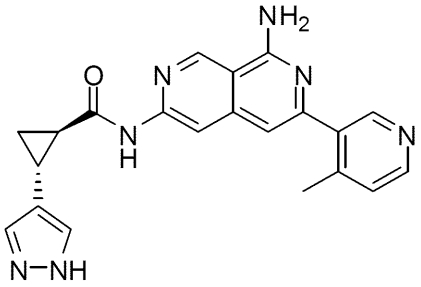
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３４０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）の混合物を、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に再溶解した。７ＮのNH_3／ＭｅＯＨ溶液を、ｐＨ＝９－１０になるまで加えた。混合物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、NH_4HCO_3／ＭｅＯＨ／H_2O）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１１０ｍｇ、収率３９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５４，$[M+H]^+$＝３８６．１，方法＝Ｃ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２７（ｍ，１Ｈ）

，１．６７－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０６１２】

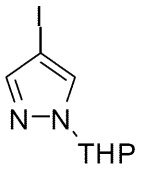
実施例８６：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２２）



【０６１３】

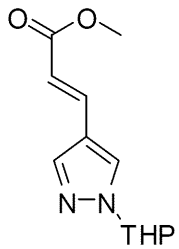
工程１：４－ヨード－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、４－ヨードピラゾール（５．０ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴｓＯＨ　Ｈ$_2$Ｏ（０．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）及び３，４－ジヒドロ－２ｈ－ピラン（４．５ｇ、５３．５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（１：３）で溶出するシリカゲルカラムにより精製し、所望の生成物４－ヨード－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール（７ｇ、収率９３％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－８４＋Ｈ］＋＝１９５．１。

【０６１４】

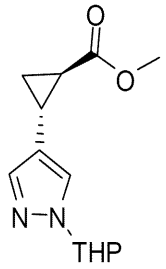
工程２：メチル（Ｅ）－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中、４－ヨード－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール（６．７ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）、メチルアクリレート（７．０ｇ、８１．３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４ｍＬ、２８．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（５５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び亜リン酸トリメチル（６００ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_2$下で１１０℃で３時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）で希釈した。次いで、有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮した。次いで、粗生成物を、イソヘキサン中の５０％ＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル（Ｅ）－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（４ｇ、収率７０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２３］$^+$＝２５９．１。

【０６１５】

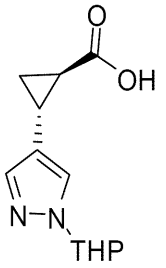
工程３：（±）－トランス－メチル　２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



ジメチルスルホキシド（２５ｍＬ）中、トリメチルオキソスルホニウムヨージド（２．７ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（５００ｍｇ、１２．５ｍｍｏｌ、油中６０％）の混合物を、N_2下、室温で０．５時間撹拌した。ジメチルスルホキシド（５０ｍｌ）中のメチル（Ｅ）－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（２．５ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、出発オレフィンの完全な消失下、N_2下で撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル１００：０－６０：４０）により精製し、メチル　２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（７５０ｍｇ、収率２５．５％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２３］$^{+}$＝２７３．１。

【０６１６】

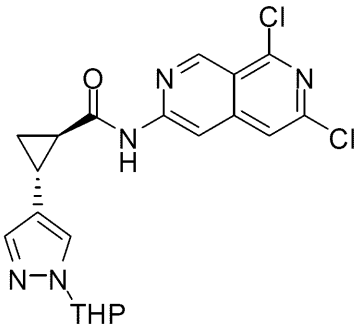
工程４：（±）－トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸



テトラヒドロフラン（２７ｍＬ）及び水（９ｍＬ）中、メチル　２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で水酸化リチウム一水和物（３００ｍｇ、７．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８時間撹拌した。得られた反応混合物を濃縮乾固し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｘ８０ｍＬ）で洗浄した。水相を、濃ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝４に酸性化し、ＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。ＤＣＭ抽出物を混合し、減圧下で乾燥させ、表題化合物（２７０ｍｇ、収率９５％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３７．２。

【０６１７】

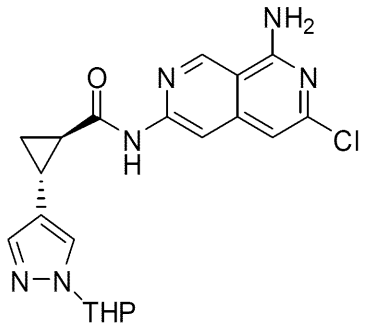
工程５：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



ピリジン（１０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２７０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及び（±）－トランス－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸（２７０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（２７０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、反応物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬｘ２）で抽出した。混合したＥＡ抽出物を真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１－１：３）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、収率６１％）を無色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３２．１。

【０６１８】

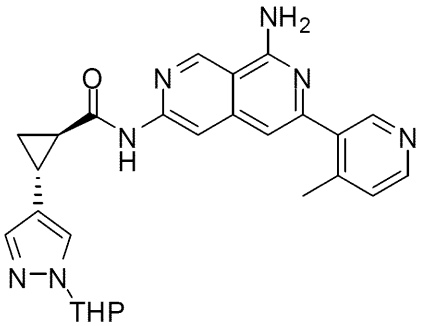
工程６：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$ＯＨ（８ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で４時間加熱した。反応物を濃縮乾固させた。粗物質を、さらに精製せずに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１３．１。

【０６１９】

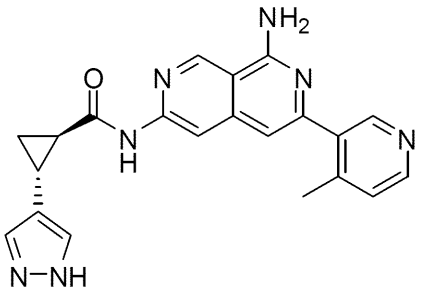
工程７：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２４０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１６０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（８０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（２００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で１時間加熱した。粗（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、収率８８％）を、さらに精製せずに、次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７０．２。

【０６２０】

工程８：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



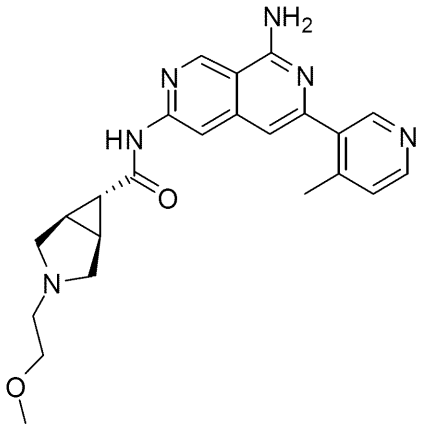
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１０ｍＬ、１３４．６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ中のNH_3により中和し、濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（６８ｍｇ、収率２８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．２４０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８６．１，方法＝Ｇ；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６２（ｓ，１Ｈ），１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０６２１】

実施例８７：

エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン

－３－イル］－３－（２－メトキシエチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物１２４）

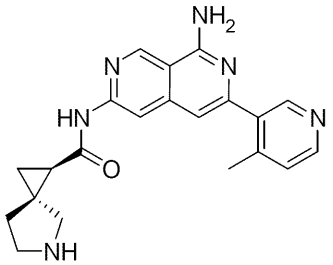


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中、エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の混合物に、２－ブロモエチルメチルエーテル（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０７ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で３日間撹拌した。混合物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－メトキシエチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（３９ｍｇ、収率３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．７７５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１９．２，方法＝Ｉ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，２Ｈ）。

【０６２２】

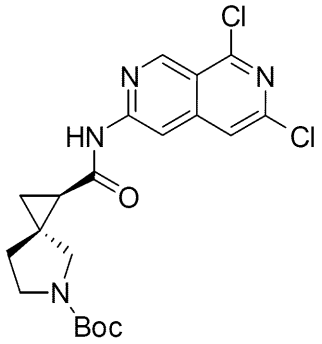
実施例８８：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（化合物１２５）



【０６２３】

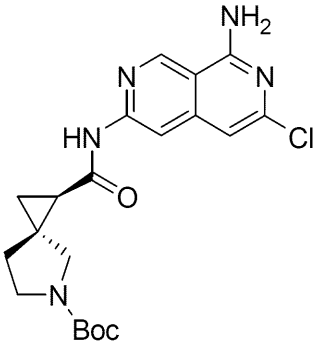
工程１：（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート



ＤＣＭ（５ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２７０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、５－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－２－カルボン酸（３６５ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．０ｍＬ、１２．６１ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で$POCl_3$（２１２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を加えた。添加が完了した後、反応溶液を室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、ＰＥ中２０％のＥＡで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（２９０ｍｇ、収率５２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M-56]^+$＝３８１．１。

【０６２４】

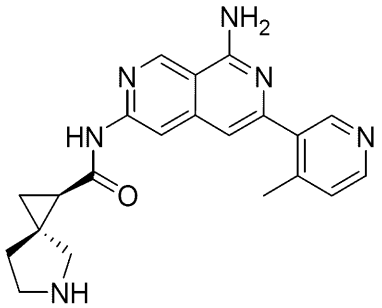
工程２：（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（２９０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びNH_4OH（２ｍＬ）の混合物を、シールド管内で８０℃で３時間加熱した。混合物を濃縮し、粗生成物を水及びＰＥで洗浄し、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（２１３ｍｇ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝４１８．２。

【０６２５】

工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド

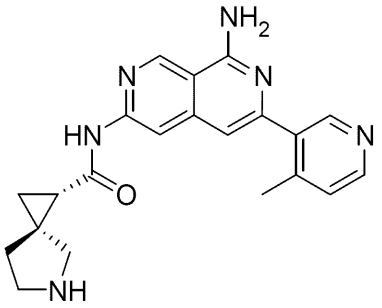


シールド管に、（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（３４０ｍｇ）、K_2CO_3（３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．２当量）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１．３当量）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）を加えた。混合物をN_2で２分間バブリングし、約１１０℃で約３時間撹拌した。反応物を濃縮し、得られた残留物にＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（４７ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３９０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７５．２，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．１．９４（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．３１（ｍ，１Ｈ）。

【０６２６】

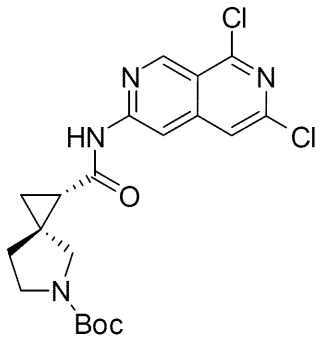
実施例８９：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（化合物１２６）



【０６２７】

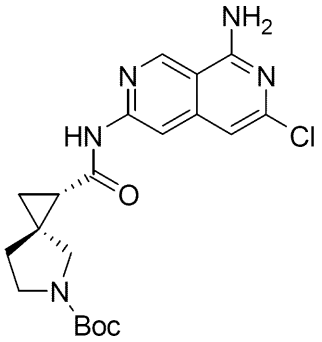
工程１：（±）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート



ＤＣＭ（５ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２７０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、５－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－２－カルボン酸（３６５ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．０ｍＬ、１２．６１ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で$POCl_3$（２１２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、ＰＥ中２０％のＥＡで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（２１０ｍｇ、収率３８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－５６］$^+$＝３８１．１。

【０６２８】

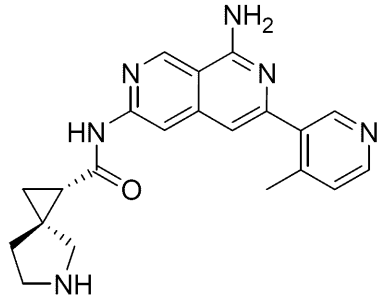
工程２：（±）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、（±）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（２１０ｍｇ、０．４８　ｍ（±）－ｍｏｌ）及びNH_4OH（２ｍＬ）の混合物を、シールド管内で３時間８０℃に加熱した。混合物を濃縮し、粗生成物を水及びＰＥで洗浄し、（±）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（１５５ｍｇ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１８．２。

【０６２９】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド

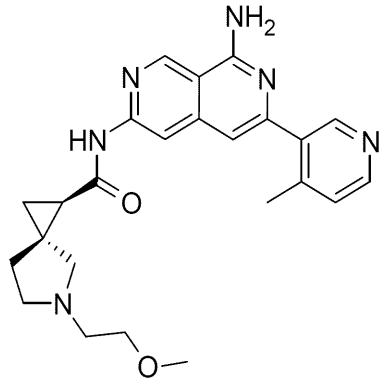


シールド管に、（±）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル　１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート（３４０ｍｇ）、K_2CO_3（３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．２当量）、及び４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１．３当量）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）を加えた。混合物をN_2で２分間バブリングし、約１１０℃で約３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物にＤＣＭ（３ｍＬ）及びＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（４４ｍｇ、収率３１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４１３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７５．２，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．１５－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２４（ｍ，１Ｈ）。

【０６３０】

実施例９０：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（２－メトキシエチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（化合物１２７）



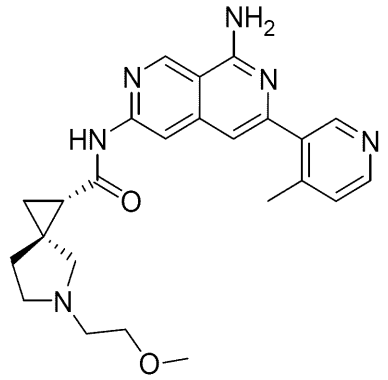
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物に、２－ブロモエチルメチルエーテル（１４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で３日間撹拌した。混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（２－メトキシエチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（１３ｍｇ、収

率３８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．７２３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３３．２，方法＝Ｉ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．５３－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．６９（ｍ，６Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．４３－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０６３１】

実施例９１：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（２－メトキシエチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（化合物１２８）

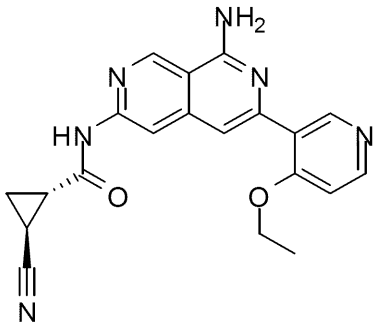


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物に、２－ブロモエチルメチルエーテル（１４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で３日間撹拌した。混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（２－メトキシエチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（２２ｍｇ、収率６４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．７６３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３３．３，方法＝Ｉ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．５６－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．６０（ｍ，６Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．４０－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【０６３２】

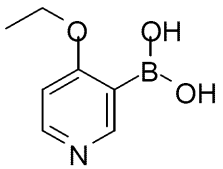
実施例９２：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エトキシ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２９）



【０６３３】

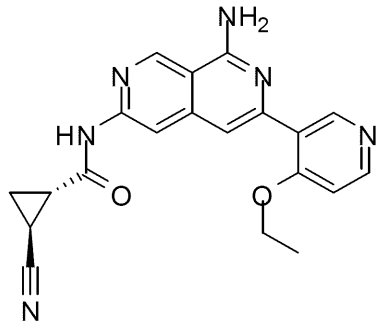
工程１：（４－エトキシ－３－ピリジル）ボロン酸



ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、１．１ｍＬ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中、３－ブロモ－４－エトキシ－ピリジン（５００ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、ホウ酸トリイソプロピル（９３０ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴下した。混合物を－７８℃で０．５時間撹拌し、次いで２０℃に温め、０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）でクエンチし、水層を分離し、ＥＡ（１０ｍＬ）で洗浄した。水層を濃ＨＣｌによりｐＨ４－５に酸性化し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で洗浄した。水層を分離し、エバポレートし、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、ＨＣＯＯＨ／ＭｅＯＨ／H_2O）を用いて精製し、（４－エトキシ－３－ピリジル）ボロン酸（１１０ｍｇ、収率２７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$[M+H]^+$＝１６８．１。

【０６３４】

工程２：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エトキシ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド



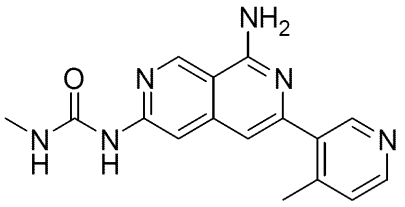
１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（４－エトキシ－３－ピリジル）ボロン酸（１１０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＥＡ（１００ｍＬ）で希釈した。混合物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡからＥＡ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エトキシ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（７５ｍｇ、収率５８％）を淡黄色色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６３

９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７５．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｂｒｓ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６３５】

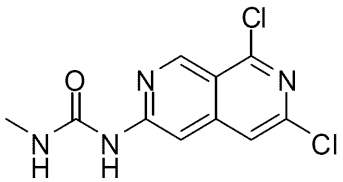
実施例９３：

１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチル－尿素（化合物１３０）



【０６３６】

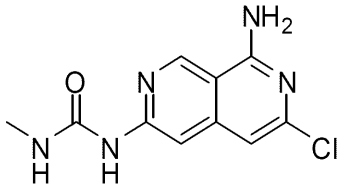
工程１：１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素



テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（５００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（８ｍＬ、５７．４ｍｍｏｌ）及びトリホスゲン（６００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で約１０分間撹拌した後、メタンアミン塩酸塩（１４００ｍｇ、２０．７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素（１９０ｍｇ、収率３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７１．０。

【０６３７】

工程２：１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素

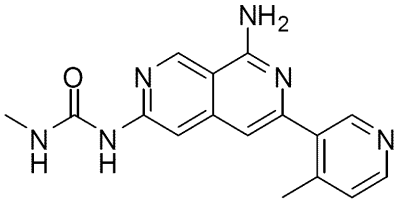


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水酸化アンモニウム（２５％、４ｍＬ、２１２．７１ｍｍｏｌ）中、１－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素（１７０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、粗１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素（２２０ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ

＋Ｈ］$^{+}$＝２５２．１。

【０６３８】

工程３：１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチル－尿素

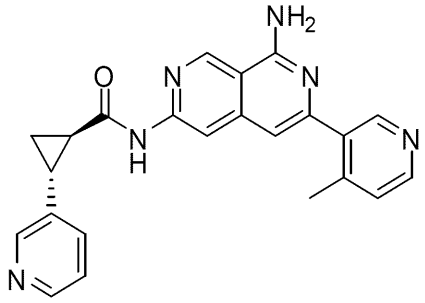


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、１－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－尿素（２２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１７６ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（４８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（５６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１８０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、エチルメタノール／ジクロロメタン（１／１０－１／７）で溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチル－尿素（６４ｍｇ、収率２４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０９．２，R_T（分）＝１．３５，方法＝Ｅ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ９．２６（ｓ，２Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）。

【０６３９】

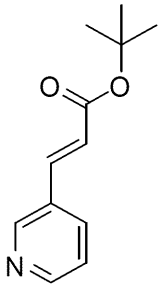
実施例９４：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１３１）



【０６４０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－ピリジル）プロパ－２－エノエート

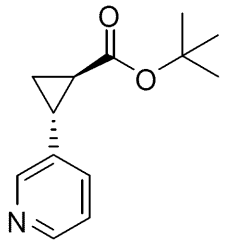


アセトニトリル（５０ｍＬ）中、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２ｍＬ、８１．９２ｍ

ｍｏｌ）、３－ヨードピリジン（６．１５ｇ、３０ｍｍｏｌ）、トリス－（ｏ－トリル）ホスフィン（２．１ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７６７ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１２ｍＬ、８６．１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油　１／３から１／１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－ピリジル）プロパ－２－エノエート（５．５５ｇ、収率９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０６．１。

【０６４１】

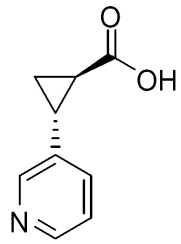
工程２：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル（トランス）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキシレート



ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５２０ｍｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を、ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（１．１ｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加えた。混合物をアルゴン下で室温で２０分間撹拌した。反応混合物をジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－ピリジル）プロパ－２－エノエート（１．０ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと滴下した。混合物を、アルゴン下で室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル（トランス）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキシレート（５５０ｍｇ、収率４３％）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２０．２。

【０６４２】

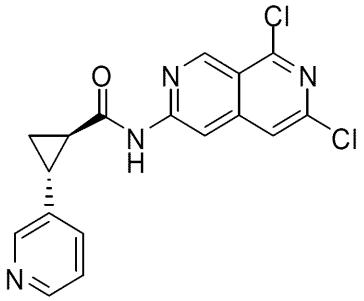
工程３：（±）－トランス－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボン酸



トリフルオロ酢酸（２ｍＬ、２５．９６ｍｍｏｌ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル（トランス）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキシレート（５５０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。溶液を濃縮乾固させ、（±）－粗トランス－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボン酸（３００ｍｇ）を無色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６４．１。

【０６４３】

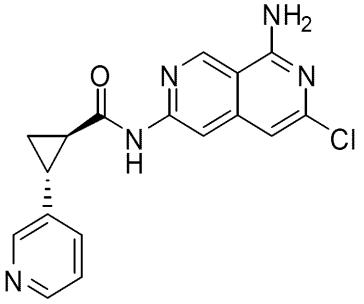
工程４：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボン酸（３００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（４００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）及びピリジン（３ｍＬ、３７．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で撹拌した。$POCl_3$（０．５ｍＬ、５．３６ｍｍｏｌ）を室温で混合物に滴下した。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで１ｍｌの水で希釈した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル　３０－１００％）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド（２２０ｍｇ、収率３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５９．０。

【０６４４】

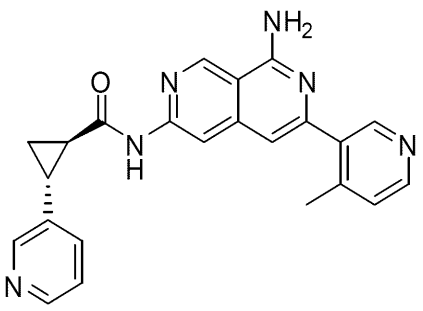
工程５：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水酸化アンモニウム（２５％、３ｍＬ、１５９．５３ｍｍｏｌ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド（２２０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、９５℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド（２５０ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４０．１。

【０６４５】

工程６：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド



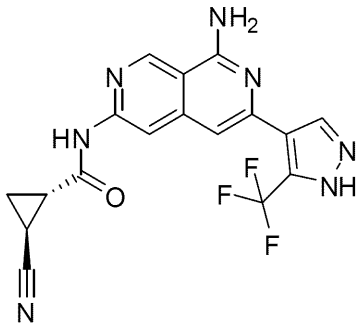
１，４－ジオキサン（７ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミ

ノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１８０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（４６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（６８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２６６ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（エチルメタノール／ジクロロメタン、１／１０－１／７）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（３－ピリジル）シクロプロパンカルボキサミド（１３０ｍｇ、収率４５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９７．２，Ｒｔ（分）＝１．２７，$_T$（分）＝１．２７，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．００（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．４２（ｍ，２Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），２．４８－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．５９－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４６（ｍ，１Ｈ）。

【０６４６】

実施例９５：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（化合物１３２）

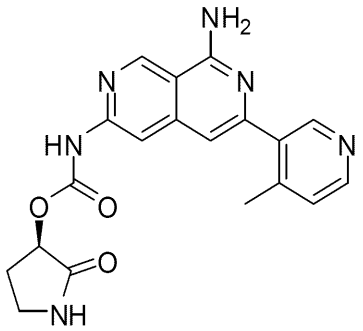


（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（１３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（２２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（２７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（１００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を含むシールド管を、マイクロ波反応器中で１時間１３０℃に加熱した。反応物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（メタノール０－６０／水中０．１％アンモニア）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２８ｍｇ、収率１７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８８．０，R_T（分）＝１．７６，方法＝Ｅ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），２．５５－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，２Ｈ）。

【０６４７】

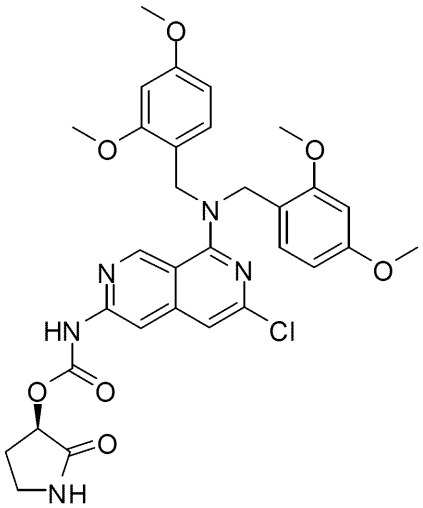
実施例９６：

１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素（化合物１３３）



【０６４８】

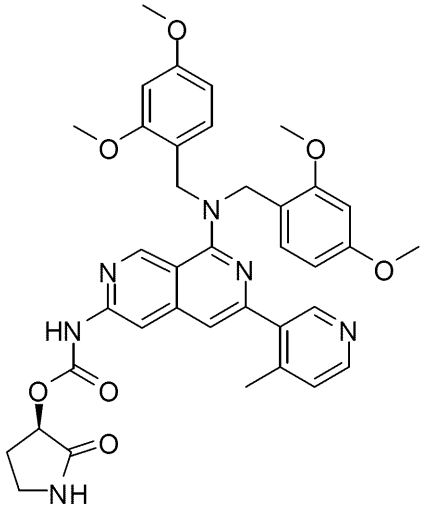
工程１：１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素



テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中、トリホスゲン（１１０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．５ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ）の混合物を加えた。混合物を室温で約１０分間撹拌した後、（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－２－オン（２００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー
（酢酸エチル、次いでメタノール／ジクロロメタン、１／１５）により精製し、［（３Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル］Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（５２ｍｇ、収率３１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６２２．２。

【０６４９】

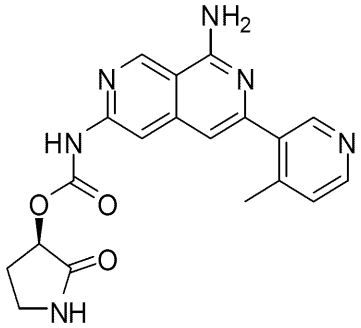
工程２：［（３Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル］Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート



［（３Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル］Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（５２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（８．０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１０．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（３０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を含むシールド管を、アルゴン下で１００℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー
（メタノール／ジクロロメタン　１／１５）により精製し、［（３Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル］Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（４７ｍｇ、収率４４．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６７９．３。

【０６５０】

工程３：［（３Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル］Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート



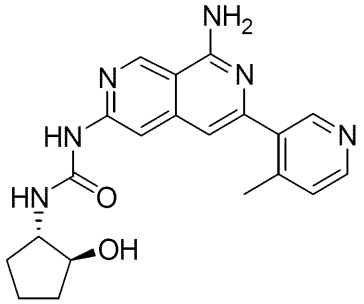
トリフルオロ酢酸（３．０ｍＬ、３８．９４ｍｍｏｌ）中、［（３Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル］Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（４７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液を、５５℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のメタノール５０％）により精製し、［（３Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル］Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（８ｍｇ、収率３０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７９．２，R_T（分）＝１．４５，方法＝Ｆ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）
δ１０．５０（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．３２

－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．８８（ｍ，２Ｈ）。

【０６５１】

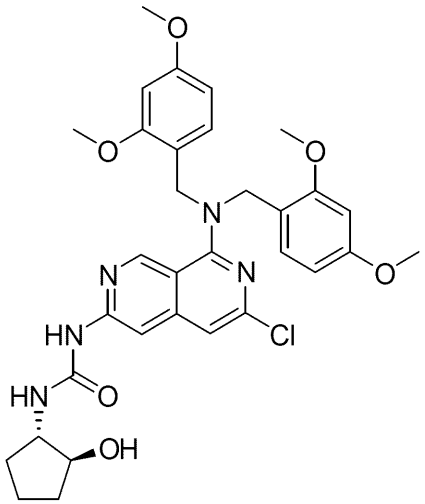
実施例９７：

１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素（化合物１３４）



【０６５２】

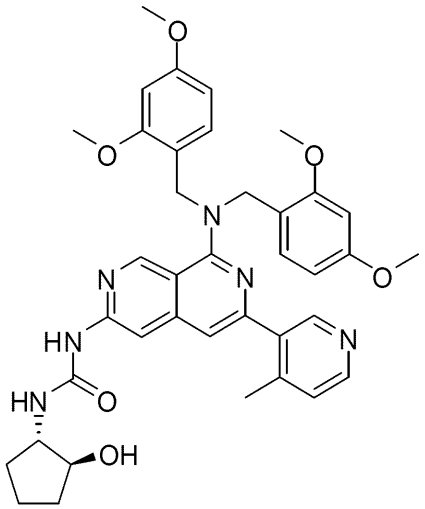
工程１：１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中、フェニルＮ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（５００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－２－アミノシクロペンタノール（３００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．０ｍＬ）の溶液を、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物に２０ｍＬのブラインを加え、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。次いで、有機物を分離し、濃縮乾固し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（エチル　エチルアセテート）により精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素（１４８ｍｇ、収率２５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６２２．２。

【０６５３】

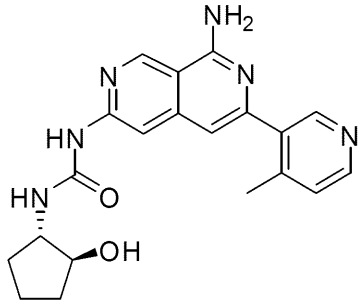
工程２：１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素



１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素（１４８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（７０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（２４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を含むシールド管を、窒素下で１００℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー
（メタノール／ジクロロメタン、１／１０）により精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素（１４０ｍｇ、収率５９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７９．３。

【０６５４】

工程３：１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素



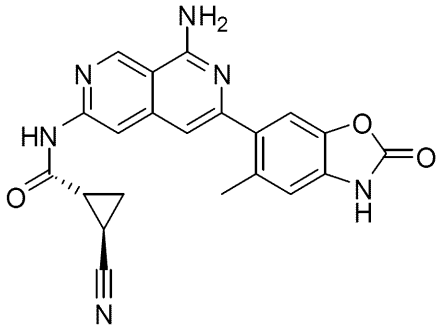
トリフルオロ酢酸（３．０ｍＬ、３８．９４ｍｍｏｌ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素（１４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、５５℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水中０．１％のＨＣＯＯＨ）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］尿素（１４ｍｇ、収率１８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７９．１，R_T（分）＝１．６４，方法＝Ｅ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）
δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．３０

（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，３Ｈ），３．８７－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７２（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３５（ｍ，１Ｈ）。

【０６５５】

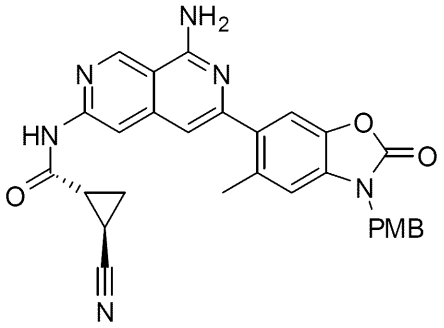
実施例９８：

（±）－（（トランス－）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物１３５）



【０６５６】

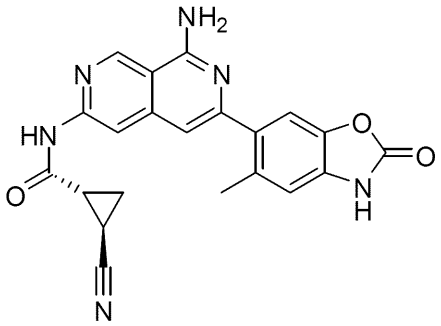
工程１：（±）－（トランス－）－Ｎ－（８－アミノ－６－（３－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（１７８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１４６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（３３ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間加熱した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０－１００％のＥＡ）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－メチル－２－オキソ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１２０ｍｇ、収率５１％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝５２１．２

【０６５７】

工程２：（±）－（トランス－）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

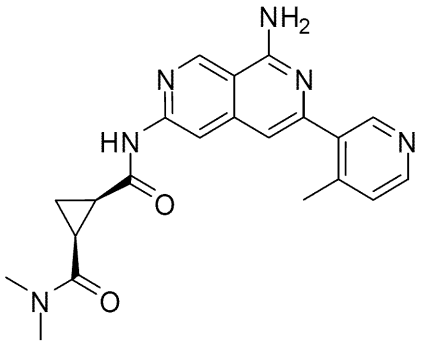


（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－メチル－２－オキソ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＴｆＯＨ（１ｍＬ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール中のNH_3（７Ｍ）で塩基性にした。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％ＨＣＯＯＨ中のアセトニトリル１７－４７％）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（１８ｍｇ、収率２４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４１９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０１．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．２４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０６５８】

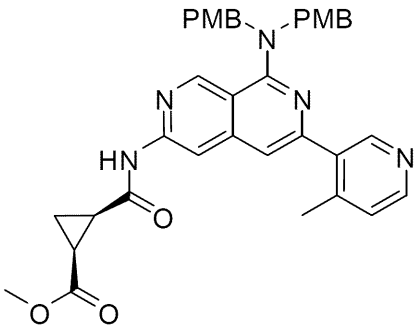
実施例９９：

（±）－シス－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（化合物１３６）



【０６５９】

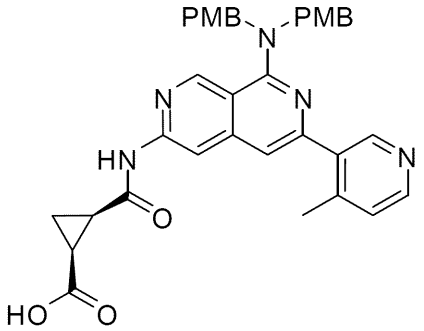
工程１：（±）－シス－メチル ２－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロパンカルボキシレート



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－シス－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパンカルボン酸（２６３ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１０ｍｇ）の溶液に、二塩化エタンジオイル（２７８ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（９００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）及びピリジン（２ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０－１００％のＥＡ）により精製し、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（７００ｍｇ、収率７５％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１８．２

【０６６０】

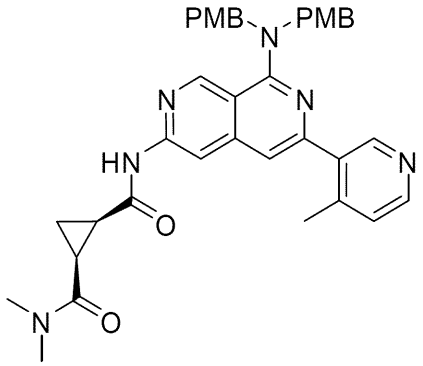
工程２：（±）－シス－２－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロパンカルボン酸



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中、メチル（±）－シス－２－［［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボキシレート（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、１ＮのＮａＯＨ（０．３２ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を２ＮのＨＣｌで酸性化し、ＥＡ（３０ｍＬｘ２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮し、粗（±）－シス－２－［［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボン酸（７０ｍｇ、収率７２％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６０４．２

【０６６１】

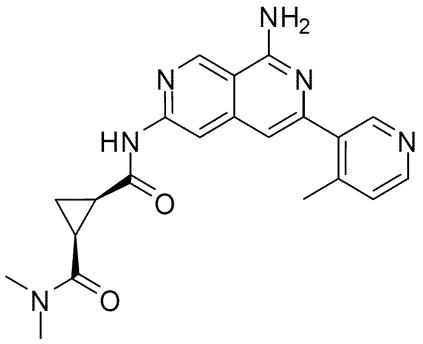
工程３：（±）－（シス）－Ｎ１－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－シス－２－［［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２８ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン塩酸塩（１３５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、粗（±）－シス－Ｎ２－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、収率５１％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６３１．３

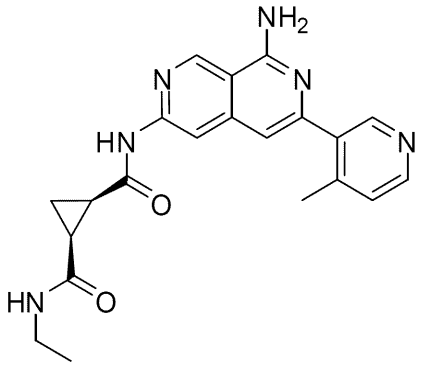
【０６６２】

工程４：（±）－（シス）－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド

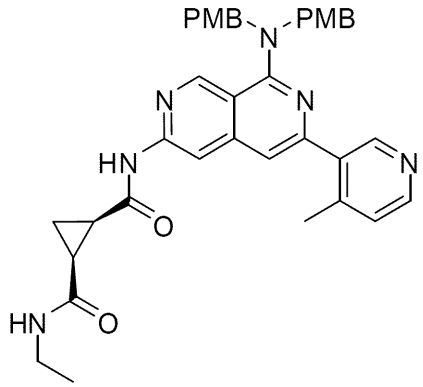


ＴＦＡ（３ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ２－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール中のNH_3（７Ｍ）で塩基性にした。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％のNH_4HCO_3中のアセトニトリル０－７０）により精製し、（±）－シス－Ｎ２－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（３ｍｇ、収率６．１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４０２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９１．２，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２６（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３３（ｍ，１Ｈ）。

【０６６３】
実施例１００：
（±）－（シス）－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２－エチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（化合物１３７）

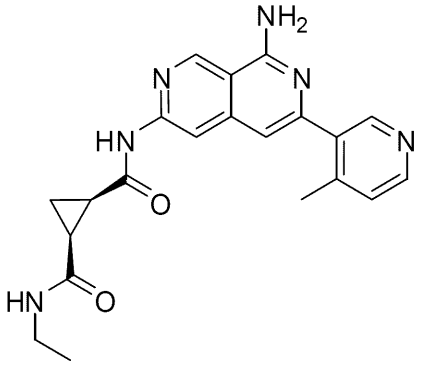


【０６６４】
工程１：（±）－シス－Ｎ１－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２－エチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－シス－２－［［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２８ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、エタンアミン塩酸塩（１３５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（１５ｍＬｘ２）で抽出した。有機物を濃縮し、粗（±）－シス－Ｎ１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ２－エチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、収率７２％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６３１．２

【０６６５】
工程２：（±）－シス－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２－エチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド

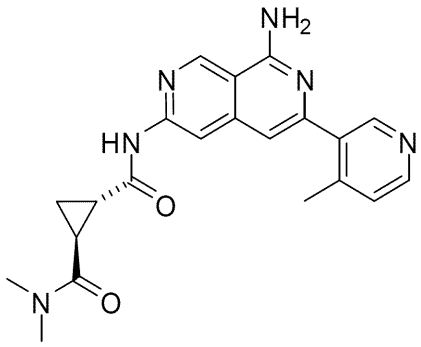


ＴＦＡ（２ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ２－エチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール中のNH_3（７Ｍ）で塩基性にした。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％のNH_4HCO_3中のアセトニトリル０－７０％）により精製し、（±）－シス－Ｎ１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ２－エチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（６ｍｇ、収率１２．１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４２８，$[M+H]^+$＝３９１．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６６６】

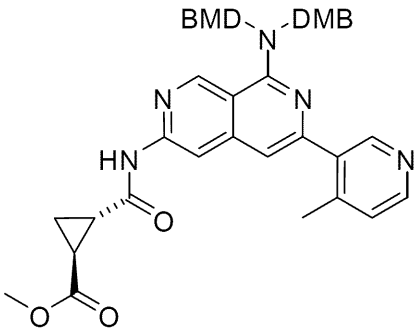
実施例１０１：

（±）－トランス－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（化合物１３８）



【０６６７】

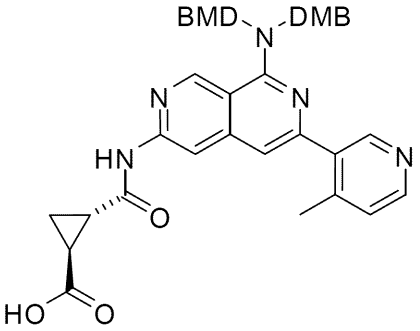
工程１：（±）－トランス－メチル ２－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロパンカルボキシレート



ジクロロメタン（１５ｍＬ）中、（±）－トランス－２－メトキシカルボニルシクロプロパンカルボン酸（１０９ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１０ｍｇ）の溶液に、二塩化エタンジオイル（１２０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物に、ジクロロメタン（１５ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３５０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．５ｍＬ）の溶液を加えた。混合物を２５℃でさらに１時間撹拌した。混合物を濃縮し、メチル（±）－トランス－２－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボキシレート（５６０ｍｇ、収率２９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６７８．３。

【０６６８】

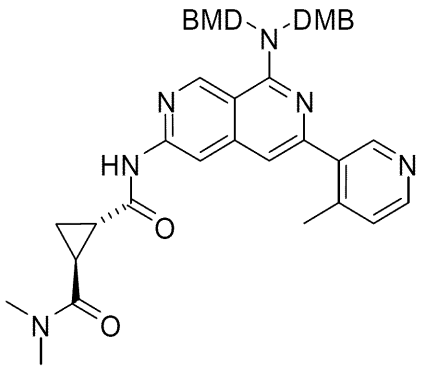
工程２：（±）－トランス－２－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロパンカルボン酸



テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中、メチル（トランス）－２－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボキシレート（５６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び１ＮのＬｉＯＨ（０．７３ｍＬ）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈した。水層を１ＮのＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（１５ｍＬｘ２）で抽出した。有機層を濃縮し、（±）－（トランス－）－２－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボン酸（１２０ｍｇ、収率４０％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６６４．３。

【０６６９】

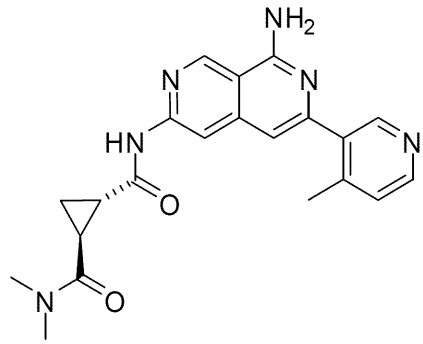
工程３：（±）－トランス－Ｎ１－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロパンカルボン酸（１２０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン塩酸塩（２９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した混合物をH_2O（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、残留物をさらに精製せずに、次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６９１．３

【０６７０】

工程４：（±）－トランス－Ｎ１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルシクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド



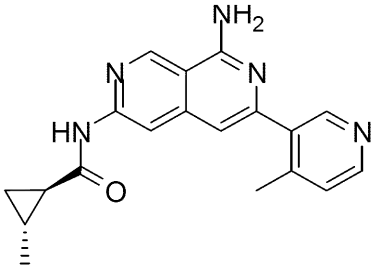
ＴＦＡ（８ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ２－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、メタノール（７Ｍ）中のNH_3で塩基性にした。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（水中０．５％のNH_4HCO_3中のアセトニトリル０－７０）により精製し、（±）－トランス－Ｎ２－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－シクロプロパン－１，２－ジカルボキサミド（４０ｍｇ、収率４７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５２２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９１．２，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２５（ｍ，１Ｈ）。

【０６７１】

実施例１０２：

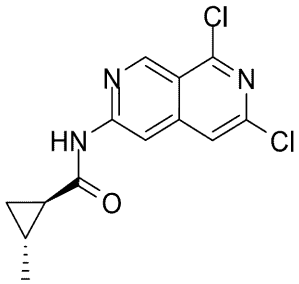
（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７

－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド（化合物１３９）



【０６７２】

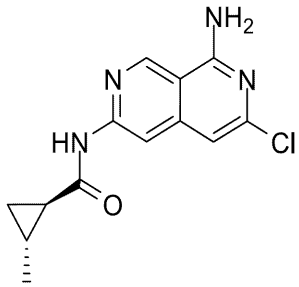
工程１：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド



ピリジン（０．５ｍＬ）及びジクロロメタン（４ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、（±）－（トランス）－２－メチルシクロプロパンカルボン酸（１１３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。$POCl_3$（０．１ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$でｐＨを７－８に調整した。次いで有機物を分離し、乾燥させ（$NaSO_4$）、濃縮乾固させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１からＰＥ：ＥＡ＝４：１）を用いて精製し、表題化合物を固体として得た（２００ｍｇ、収率７０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２９６．１。

【０６７３】

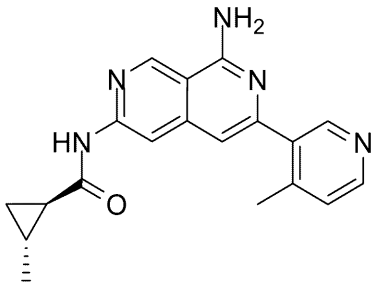
工程２：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（１９５ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、NH_4OH（２ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１からＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（１５０ｍｇ、収率８２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２７７．１。

【０６７４】

工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド

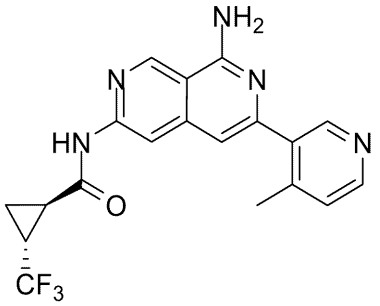


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（７６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１からＥＡ）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（６７．３ｍｇ、収率７０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３４．２，方法＝Ｂ．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０７－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．７１－０．６６（ｍ，１Ｈ）。

【０６７５】

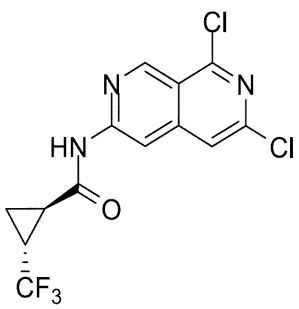
実施例１０３：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４０）



【０６７６】

工程１：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド

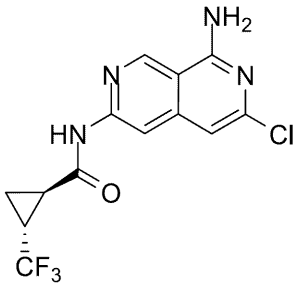


ピリジン（０．５ｍＬ）及びジクロロメタン（４ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、（±）－トランス－２－

（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸（１７３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＰＯＣｌ$_3$（０．１ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$を用いてｐＨを７－８に調整した。有機物を分離し、乾燥させ（ＮａＳＯ$_4$）、濃縮乾固させた。残留物をシリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１からＰＥ：ＥＡ＝４：１）を用いて精製し、表題化合物を白色の固体として得た（２２０ｍｇ、収率６５％））。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５０．０。

【０６７７】

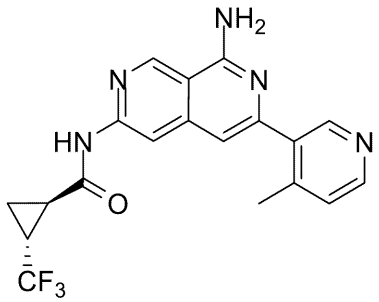
工程２：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（２１５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$ＯＨ（２ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１　ＰＥ：ＥＡ＝２：１）を用いて精製し、表題化合物を白色の固体として得た（１８０ｍｇ、収率８８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３１．１。

【０６７８】

工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド



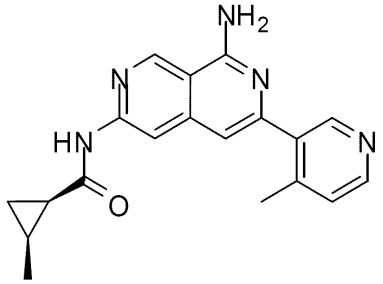
１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（８０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１０１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（５０．３ｍｇ、収率５４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．４６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８８．２，方法＝Ｂ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），７．３１

（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），２．３２－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，２Ｈ）。

【０６７９】

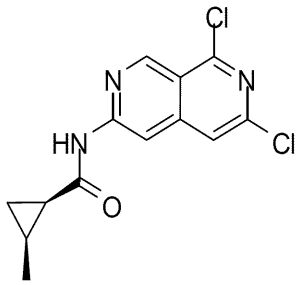
実施例１０４：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド（化合物１４１）



【０６８０】

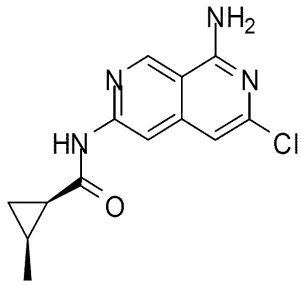
工程１：（±）－シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド



ピリジン（０．５ｍＬ）及びジクロロメタン（４ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、（±）－シス－２－メチルシクロプロパンカルボン酸（１１３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで$POCl_3$（０．１ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$を用いてｐＨを７－８に調整した。次いで有機物を分離し、乾燥し（Na_2SO_4）、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１からＰＥ：ＥＡ＝４：１）により精製し、（±）－シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、収率７２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２９６．１。

【０６８１】

工程２：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド

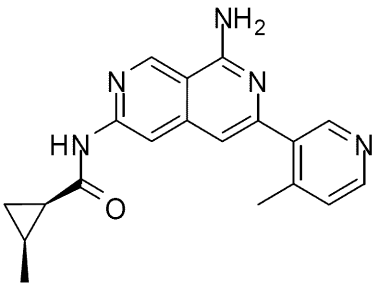


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、NH_4OH（４ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で

９０℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１からＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製し、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、収率８９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７７．１。

【０６８２】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド

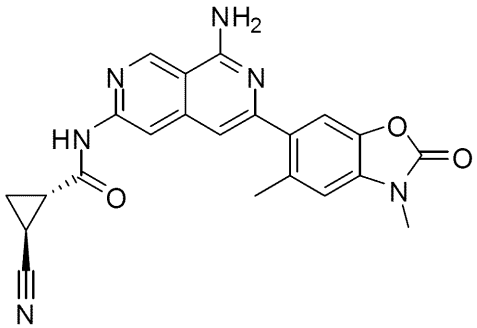


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１２４ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ G_2（７４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１９５ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１からＥＡからＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０））により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（７１ｍｇ、収率４６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．７２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３４．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD，４００ＭＨｚ）：δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１０－１．０５（ｍ，１Ｈ），１．０２－０．９８（ｍ，１Ｈ）。

【０６８３】

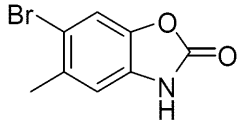
実施例１０５：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３，５－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物１４２）



【０６８４】

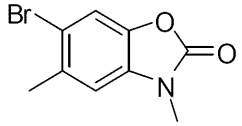
工程１：６－ブロモ－５－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン



酢酸（１５ｍＬ）中、５－メチル－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（１．０ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２，５－ピロリジンジオン（１．３ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、さらに１５分間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、水で洗浄し（１０ｍＬ）、６－ブロモ－５－メチル－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（１．２ｇ、収率７９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２８．１。

【０６８５】

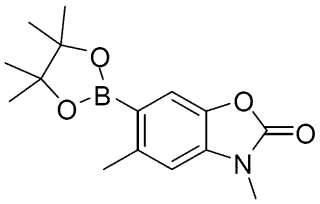
工程２：６－ブロモ－３，５－ジメチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中、６－ブロモ－５－メチル－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（２００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％、５０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で１５分間撹拌した。ヨードメタン（０．１ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した後、約２０ｍＬのブラインで希釈した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出し、有機物をブラインで洗浄した。有機物を分離し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ＝１：４）により精製し、６－ブロモ－３，５－ジメチル－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（１９０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、収率８９．５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４２．１。

【０６８６】

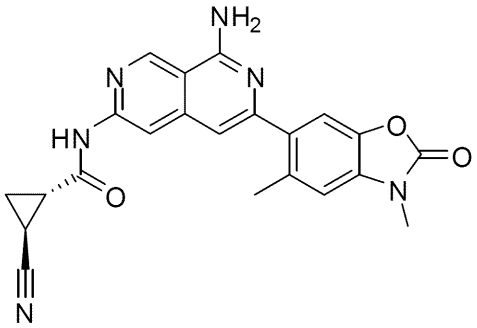
工程３：３，５－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン



シールド管に、６－ブロモ－３，５－ジメチル－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（１８０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（５２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、アセトキシカリウム（２２０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。混合物をＮ$_{2}$で２分間バブリングし、約１００℃で約３時間撹拌した。次いで、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ＝１：４）により直接精製し、３，５－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（１８０ｍｇ、収率８４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９０．１。

【０６８７】

工程４：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３，５－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

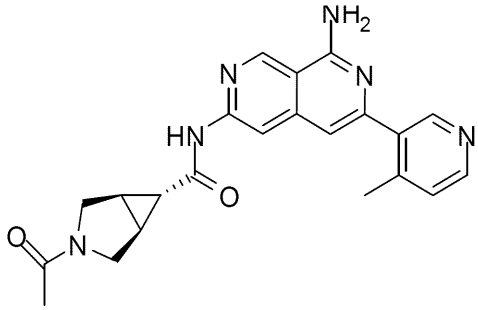


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、３，５－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（２０７．０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_2$（６０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（８０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（７０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ＝１：１からＥＡからＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製し、続いて逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－５０／水中０．１％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（３，５－ジメチル－２－オキソ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（７．７ｍｇ、収率５．３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{T}$（分）＝１．７６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１５．１，方法＝Ｃ；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．２４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，２Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．７９－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０６８８】

実施例１０６：

エキソ－３－アセチル－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物１４３）



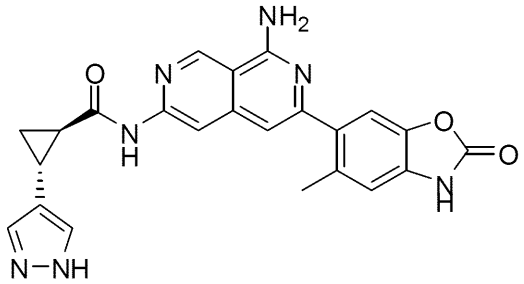
ジクロロメタン（６ｍＬ）中、エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（６７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_3$ＣＯＣｌ（２２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラムＸｂｒｉｄｇｅ　２１．２ｘ２５０ｍｍ　Ｃ１８、１０ｕｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）　Ｂ：ＡＣＮ）により精製し、エキソ－３－アセチル－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メ

チル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（４ｍｇ、収率４．５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４３６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０３．１，方法＝Ｈ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８２（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．９３（ｍ，４Ｈ）。

【０６８９】

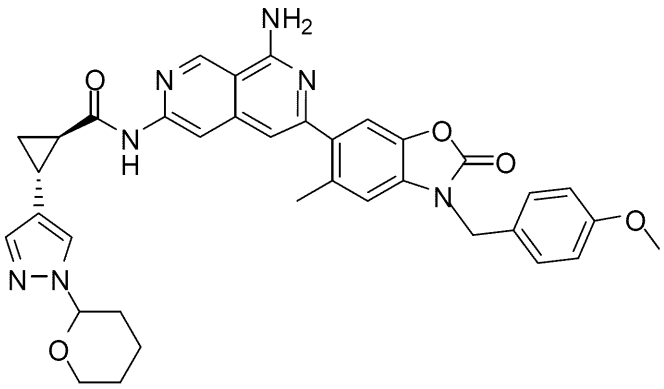
実施例１０７：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４４）



【０６９０】

工程１：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－メチル－２－オキソ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

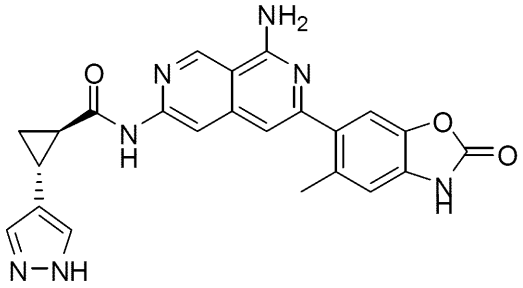


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２８０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（９８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２８０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及び３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾオキサゾール－２－オン（２８０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－メチル－２－オキソ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、収率３３％）を黄色

の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６４５．１。

【０６９１】

工程２：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

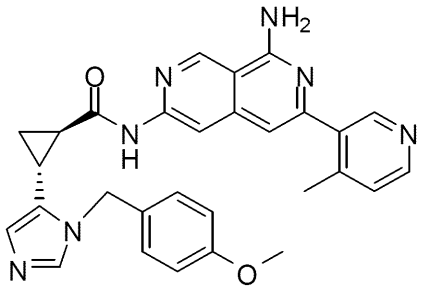


（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－５－メチル－２－オキソ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（３ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）及びＴｆＯＨ（３ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ中のNH_3により中和し、濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メチル－２－オキソ－３Ｈ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（７ｍｇ、収率７．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５０４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４２．１，方法＝Ｅ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），２．４６－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２８（ｍ，１Ｈ）。

【０６９２】

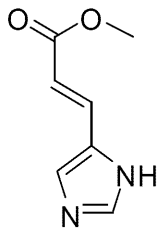
実施例１０８：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４５）



【０６９３】

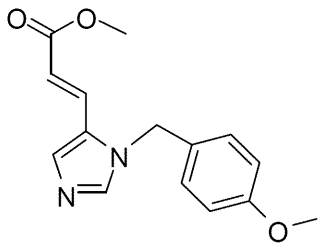
工程１：メチル（Ｅ）－３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）プロパ－２－エノエート



メタノール（５０ｍＬ）中、（Ｅ）－３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）プロパ－２－エン酸（５ｇ、３６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（５．５ｍＬ、７５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を７０℃に加熱し、一晩還流させた。次いで、混合物を濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、メチル（Ｅ）－３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）プロパ－２－エノエート（６ｇ、収率９８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１５３．１。

【０６９４】

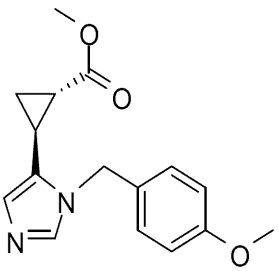
工程２：メチル（Ｅ）－３－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中、メチル（Ｅ）－３－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）プロパ－２－エノエート（６ｇ、３９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でＮａＨ（１．６ｇ、４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０．５時間撹拌した後、４－メトキシベンジルクロリド（６．２ｇ、３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で一晩撹拌した。混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、ブライン（１０ｍＬｘ３）で洗浄し、有機物を乾燥し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１０％のＥｔＯＡｃ）により精製し、メチル（Ｅ）－３－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート（１０ｇ、収率７４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７３．１。

【０６９５】

工程３：（±）－メチル２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキシレート

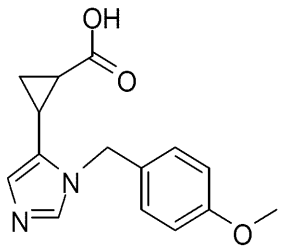


ジメチルスルホキシド（１００ｍＬ）中、トリメチルオキソスルホニウムヨージド（１０．５ｇ、４７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（２ｇ、５０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を$Ｎ_{2}$下で室温で０．５時間撹拌した後、ジメチルスルホキシド（１５０ｍＬ）中のメチル（Ｅ）－３－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート（１０ｇ、３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を$Ｎ_{2}$下で室温で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液と水を反応混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾

過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル１００：０－６０：４０、ｖ／ｖ）により精製し、メチル　２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキシレート（１．８ｇ、収率１０％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８７．１。

【０６９６】

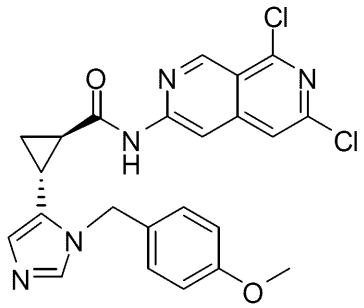
工程４：（±）－トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボン酸



テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中、メチル　２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキシレート（２ｇ、７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２ｇ、４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を３時間撹拌した。得られた反応物を濃縮乾固した。残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。水相を濃ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝４に酸性化し、減圧下で乾燥させ、表題化合物２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボン酸（１．６ｇ、収率７３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７２．２。

【０６９７】

工程５：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキサミド

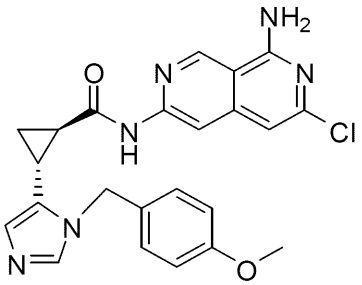


ピリジン（８ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びオキシ塩化リン（１２０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の混合物に、（±）－トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボン酸（２００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、反応物を、飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した酢酸エチル層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１－１：３）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキサミド（４００ｍｇ、収率８１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６７．１。

【０６９８】

工程６：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］

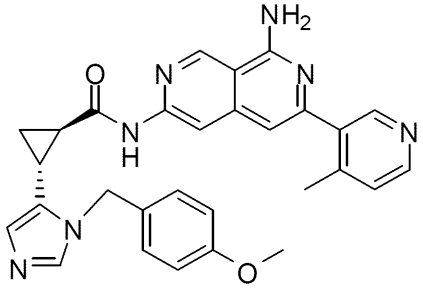
シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、NH_4OH（８ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で４時間加熱した。反応物を濃縮乾固させた。粗生成物を、さらに精製せずに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝４４９．１

【０６９９】

工程７：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキサミド



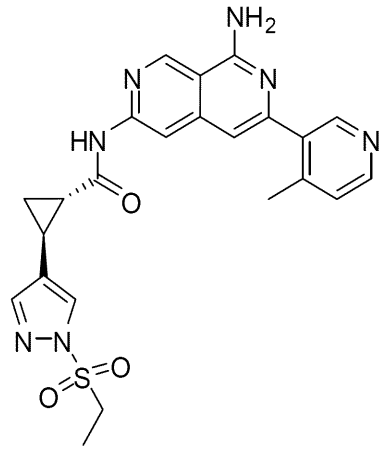
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１７５ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（酢酸エチル／石油エーテル、１：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］イミダゾール－４－イル］シクロプロパンカルボキサミド（６９ｍｇ、収率２４．５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４０，$[M+H]^+$＝５０６．１，方法＝Ｂ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，４Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．３９（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３８（ｍ，１Ｈ）。

【０７００】

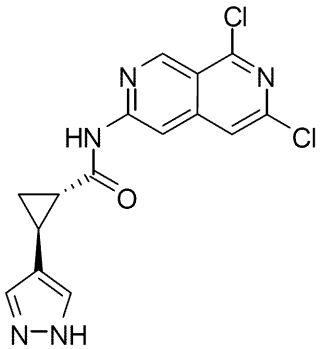
実施例１０９：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプ

ロパンカルボキサミド（化合物１４６）

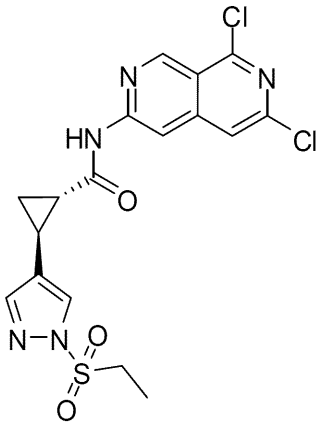


【０７０１】
工程１：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（５ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２９０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（５ｍＬ、６７．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。粗生成物を、さらに精製せずに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４８．１。

【０７０２】
工程２：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

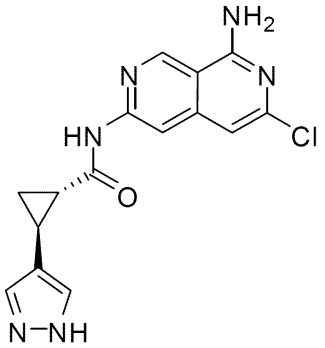


ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、塩化エタンスルホニル（２ｍＬ）及び（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に

、ＮＥｔ$_3$（２ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、収率５６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４０．１。

【０７０３】

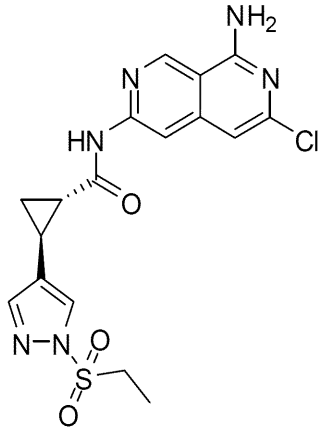
工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中、ＮＨ$_4$ＯＨ（８ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２９０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で４時間加熱した。反応物を濃縮し、さらに精製せずに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２９．１。

【０７０４】

工程４：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

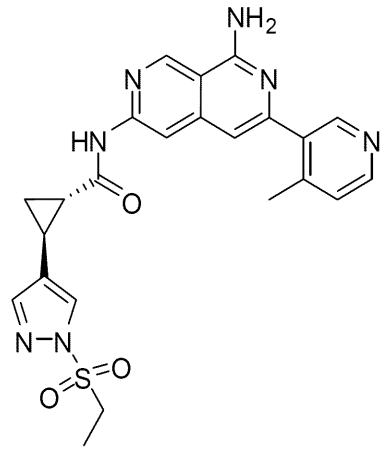


ジクロロメタン（２ｍＬ）中、塩化エタンスルホニル（２ｍＬ）及び（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＥｔ$_3$（２ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、収率５０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２０．１。

【０７０５】

工程５：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－

２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

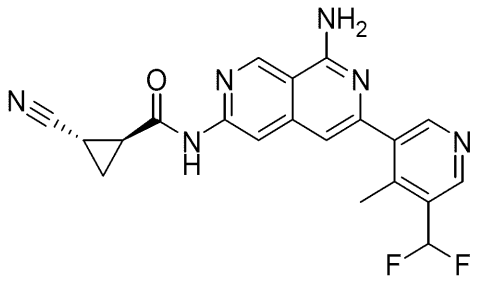


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１１０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及び（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－エチルスルホニルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４０ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５６０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７８．１，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４７（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７０６】

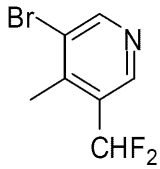
実施例１１０：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－（ジフルオロメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物１４７）



【０７０７】

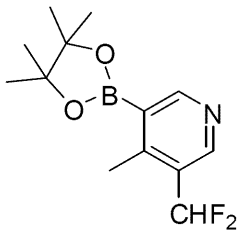
工程１：３－ブロモ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチルピリジン



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチル－ピリジン－３－カルバルデヒド（３００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下でジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（２９０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン下で１６時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）でクエンチし、相を分離した。有機層を収集し、ブライン（５ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１：５）で精製し、３－ブロモ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－ピリジン（２２０ｍｇ、収率６３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２１．７。

【０７０８】

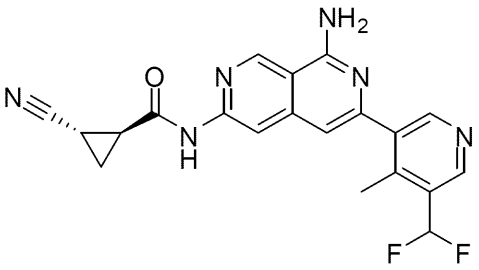
工程２：３－（ジフルオロメチル）－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン



反応管に、３－ブロモ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－ピリジン（８０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（７０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１８３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。混合物を、N_2下で１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８７．７。

【０７０９】

工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－（ジフルオロメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



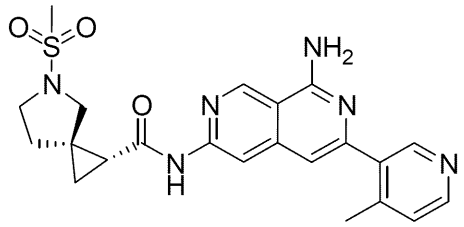
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、３－（ジフルオロメチル）－４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（６０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＸｐｈｏｓＰｄＧ２（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（６１ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間１００℃に加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）、続いてｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［５－（ジフルオロ

メチル）－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１４ｍｇ、収率１６．８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９４．７，R_T（分）＝１．５９１，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２９（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），２．７４－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．４６（ｍ，１Ｈ）。

【０７１０】

実施例１１１：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（メチルスルホニル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（化合物１４８）

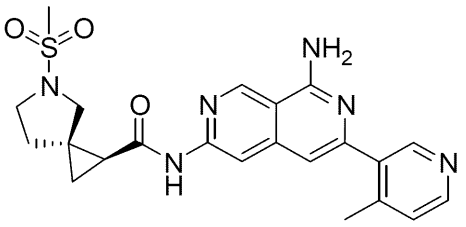


ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジエチルアミン（０．５０ｍＬ、４．６５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化メタンスルホニル（０．１７ｍＬ、２．２０ｍｍｏｌ）及び（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－２－カルボキサミド塩酸塩（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。混合物に塩化メタンスルホニル（８４ｍｇ）を０℃で加えた。反応混合物をさらに３０分間撹拌し、次いで水（３ｍＬ）で希釈した。混合物を濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－メチルスルホニル－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－２－カルボキサミド（２９ｍｇ、収率５１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５２．７，R_T（分）＝１．４９４，方法＝Ｇ．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．００（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．３２（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．３３－３．３９（ｍ，４Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．２９（ｍ，２Ｈ）。

【０７１１】

実施例１１２：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（メチルスルホニル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－カルボキサミド（化合物１４９）



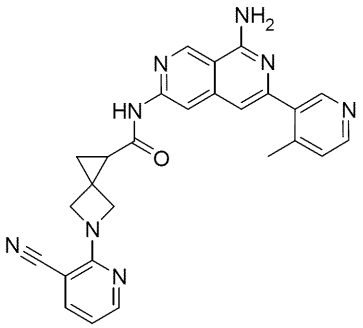
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－アザスピロ［２．４］ヘプタ

ン－２－カルボキサミド塩酸塩（２５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミン（０．２９ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）及び塩化メタンスルホニル（１４０ｍｇ）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。塩化メタンスルホニル（８４ｍｇ）を０℃で混合物に加え、反応混合物を０℃でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、濃縮した。粗物質を、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－メチルスルホニル－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－２－カルボキサミド（９ｍｇ、収率３３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５２．７，R_T（分）＝１．５０４，方法＝Ｇ．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．３５－３．５４（ｍ，４Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．２３（ｍ，３Ｈ），１．４５－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．３２（ｍ，１Ｈ）。

【０７１２】

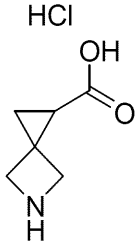
実施例１１３：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－１－カルボキサミド（化合物１５０）



【０７１３】

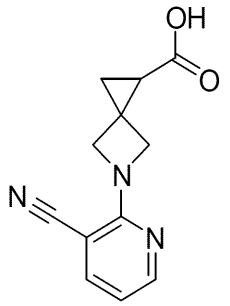
工程１：５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－１－カルボン酸塩酸塩



ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）中、５－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボン酸（５９０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をＭｅＯＨに溶解した。生成物をＥｔＯＡの添加により沈殿させ、濾過により収集して、５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボン酸塩酸塩を白色の固体として得た（４２０ｍｇ、９９％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６０（ｂｓ，１Ｈ），４．０９－３．９６（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．０９－１．０５（ｍ，１Ｈ）。

【０７１４】

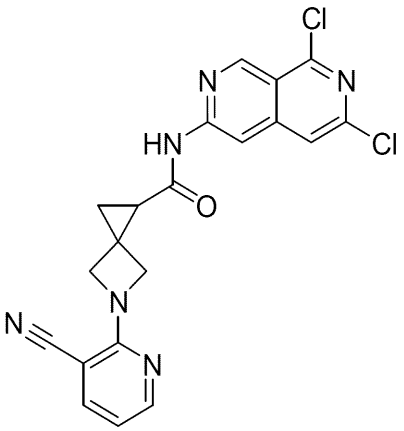
工程２：５－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－１－カルボン酸



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）中、５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボン酸（４００ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、３－シアノ－２－フルオロピリジン（６４０ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（１．６ｇ、１１．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８５℃で１５時間撹拌した。１ＮのＨＣｌ溶液を加えることにより、ｐＨを約６に調整した。生成物を酢酸エチル（２０ｘ３ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）により精製し、５－（３－シアノ－２－ピリジル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボン酸（４００ｍｇ、収率５５％）を黄色の固体として得た：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．１

【０７１５】

工程３：５－（３－シアノピリジン－２－イル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－１－カルボキサミド

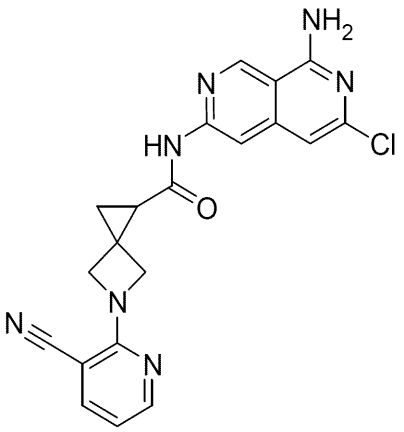


０℃のジクロロメタン（５ｍＬ）中、ピリジン（０．７６ｍＬ、９．３４ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及び５－（３－シアノ－２－ピリジル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボン酸（３５０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、$POCl_3$（１８６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。混合した有機物を乾燥させ、濃縮し、得られた粗残留物をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＥＡ／ＰＥ＝１／１）により精製し、５－（３－シアノ－２－ピリジル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボキサミドを黄色の固体（２００ｍｇ、収率５０％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．４６（ｍ，２Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），６．６６－６．６３（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４８（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．１８（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．２６（ｍ，２Ｈ）。

【０７１６】

工程４：Ｎ－（８－ミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－１－カルボキサミ

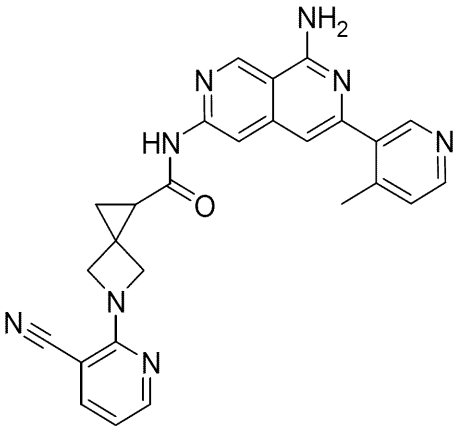
ド



ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ（５ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、５－（３－シアノ－２－ピリジル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボキサミド（１８０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液を、９０℃で３時間撹拌した。溶液を濃縮した。粗混合物を酢酸エチル（３ｍＬ）とＰＥ（１０ｍＬ）の混合物で洗浄し、粗Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（３－シアノ－２－ピリジル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、収率３７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０６．２

【０７１７】

工程５：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（３－シアノピリジン－２－イル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－１－カルボキサミド



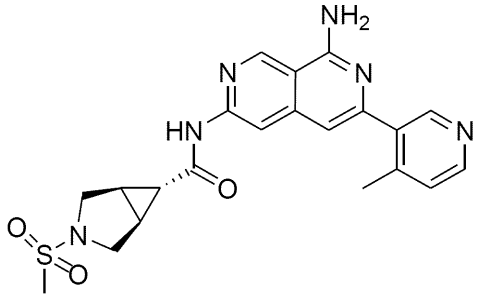
シールド管に、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＮ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－５－（３－シアノ－２－ピリジル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＮ$_2$で２分間バブリングし、１００℃で４時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（Ｃ１８）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－（３－シアノ－２－ピリジル）－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－２－カルボキサミドを黄色の固体（１５ｍｇ、収率２１％）として得た。（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．６４１，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６３．２，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１１．０５（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８

Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３０（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．３６（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．２７（ｍ，２Ｈ）。

【０７１８】

実施例１１４：

エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチルスルホニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物１５１）

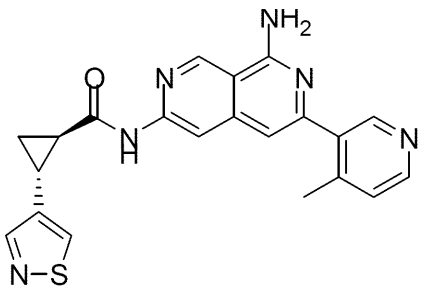


ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（７８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１１０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（２８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（Ｃ１８）により精製し、エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチルスルホニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（２７ｍｇ、収率２９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４６７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３９．１，方法＝Ｈ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），３．４５－３．４３（ｍ，４Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０９（ｍ，２Ｈ）。

【０７１９】

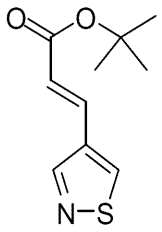
実施例１１５：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（イソチアゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５２）



【０７２０】

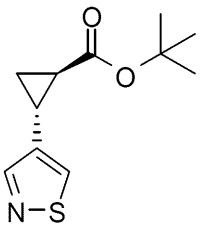
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－イソチアゾール－４－イルプロパ－２－エノエート



１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中、４－ブロモ－イソチアゾール（４．７ｇ、２８．６６ｍｍｏｌ）、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３ｍＬ、９６．９６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７００ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）、トリス－（ｏ－トリル）ホスフィン（２．１ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１０ｇ、９９．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１２５℃で２時間激しく還流した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１５：１から１０：１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－イソチアゾール－４－イルプロパ－２－エノエート（２．７ｇ、収率４４．６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝２１２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）。

【０７２１】

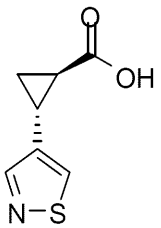
工程２：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　トランス－２－イソチアゾール－４－イルシクロプロパンカルボキシレート



ｔ－ＢｕＯＫ（３ｇ、２６．７９ｍｍｏｌ）を、ジメチルスルホキシド（３０ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（６．１ｇ、２７．７２ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で少しずつ加え、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－イソチアゾール－４－イルプロパ－２－エノエート（２．７ｇ、１２．７８ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で反応混合物に滴下した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。酢酸エチル層を混合し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　トランス－２－イソチアゾール－４－イルシクロプロパンカルボキシレート（１．９４ｇ、収率６７．４％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２６．１。

【０７２２】

工程３：（±）－トランス－２－イソチアゾール－４－イルシクロプロパンカルボン酸

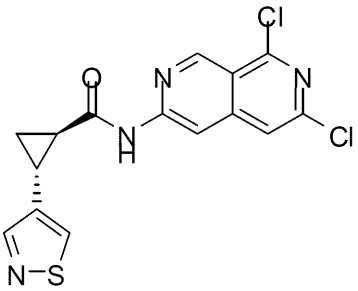


２，２，２－トリフルオロ酢酸（１５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（±）－トランス－２－イソチアゾール－４－イルシクロプロパンカルボキシレート（１．９４ｇ、８．６１ｍ

ｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物をエバポレートし、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１から１：２）により精製し、（±）－トランス－２－イソチアゾール－４－イルシクロプロパンカルボン酸（１．３７ｇ、収率９４％）を薄茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７０．０。

【０７２３】

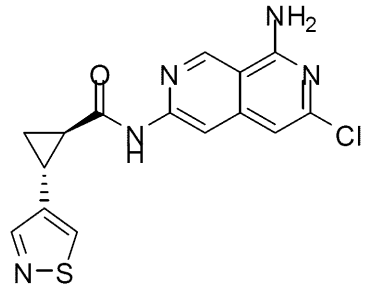
工程４：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド



$POCl_3$（１５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、（±）－トランス－２－イソチアゾール－４－イルシクロプロパンカルボン酸（２５０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）及びピリジン（１ｍＬ、１２．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で滴下した。次に、反応混合物を２０℃に温め、１時間撹拌した。反応混合物にＤＣＭ（２０ｍＬ）を加え、混合物をH_2O（１０ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１　ＰＥ：ＥＡ：ＴＨＦ＝３：１：１）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド（２２０ｍｇ、収率７５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝３６５．０。

【０７２４】

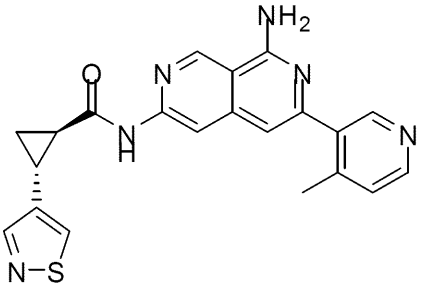
工程５：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド（２２０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の混合物を、シールド管内で９０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、エバポレートし、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド（２３０ｍｇ）を、茶色の固体として得た。粗生成物を次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝３４６．１／３４８．１。

【０７２５】

工程６：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド

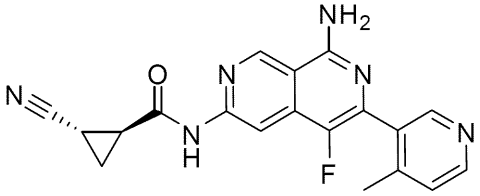


１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド（粗製２３０ｍｇ、約０．６０ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２５０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＴＨＦ＝１：３）、続いてフラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、NH_4HCO_3／ＭｅＯＨ／H_2O）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－イソチアゾール－４－イル－シクロプロパンカルボキサミド（４５ｍｇ、２工程に対して収率１８．６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０３．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１１．００（ｂｒｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．６０－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４４（ｍ，１Ｈ）。

【０７２６】

実施例１１６：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物１５３）



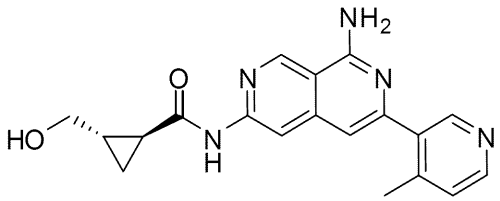
シールド管に、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（２０ｍＬ）及びＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（１０５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を７５℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０：１から１０：１で溶出）、続いてｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（アセトニトリル３０－８０％／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２５ｍｇ、収率１５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５４６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６３．２，

方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，２Ｈ）。

【０７２７】

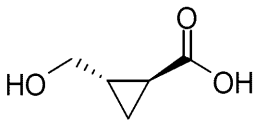
実施例１１７：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５４）



【０７２８】

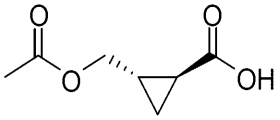
工程１：（±）－トランス－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボン酸



バイアルに、メチル（トランス）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボキシレート（５２０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）、水（５ｍＬ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、メチルアルコール（５ｍＬ）及びＮａＯＨ（７２８ｍｇ、１８．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応物を濃縮して有機溶媒を除去し、２ＮのＨＣｌでｐＨ＝３～４に酸性化した。生成物を酢酸エチルＡ（５０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、（±）－トランス－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボン酸（３２０ｍｇ、収率６９％）を淡黄色の油として得た。

【０７２９】

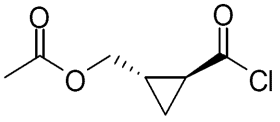
工程２：（±）－トランス－２－（アセトキシメチル）シクロプロパンカルボン酸



バイアルに、（±）－トランス－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボン酸（３２０ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）及び塩化アセチル（１．５ｍＬ、２１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗製表題化合物を淡黄色の油として得た。

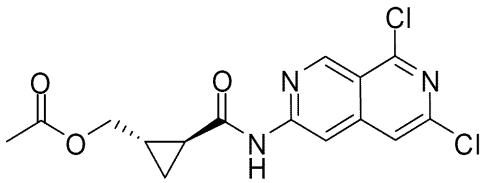
【０７３０】

工程３：（±）－トランス－２－（クロロカルボニル）シクロプロピル）酢酸メチル



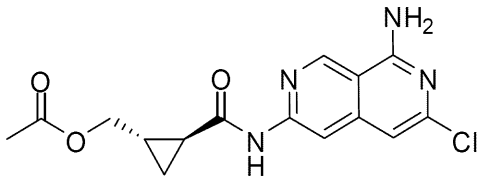
バイアルに、（±）－トランス－２－（アセトキシメチル）シクロプロパンカルボン酸（４３０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（３０ｍＬ）を加えた。塩化オキサリル（０．５ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０１ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、表題化合物を得た。

【０７３１】
工程４：（±）－トランス－２－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロピル）酢酸メチル



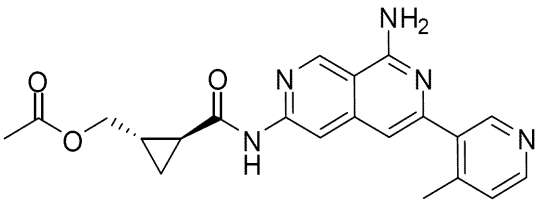
バイアルに、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、ピリジン（１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）を加えた。ＤＣＭ（５ｍＬ）中、（±）－［トランス－２－クロロカルボニルシクロプロピル］酢酸メチル（４３０ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡが１：１から０．１００で溶出）により精製し、（±）－［トランス－２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］酢酸メチル（４３０ｍｇ、収率６１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．０。

【０７３２】
工程５：（±）－トランス－２－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロピル）酢酸メチル



シールド管に、（±）－［トランス－２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］酢酸メチル（４３０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、NH_3（ジオキサン中０．５Ｎ、１８ｍＬ、９ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（１４ｍＬ）を加えた。混合物を９０℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗（±）－［トランス－２－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］酢酸メチル（４４０ｍｇ、収率９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３５．１。

【０７３３】
工程６：（±）－トランス－２－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロピル）酢酸メチル

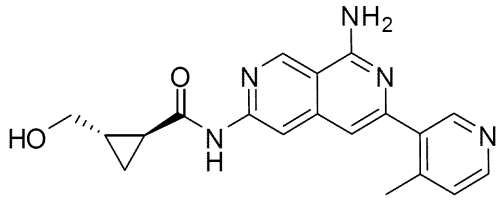


シールド管に、Na_2CO_3（２１５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１１２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（±）－［トランス－２－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］酢酸メチル（４４０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及び４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２９２ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）を加えた。混合物をN_2で２分間バブリングし、１００℃で４時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、粗（±）－［トラ

ンス－２－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロピル］酢酸メチル（５００ｍｇ、収率５８％）を茶色の固体として得た。粗生成物を次の工程のために直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９２．２。

【０７３４】

工程７：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド

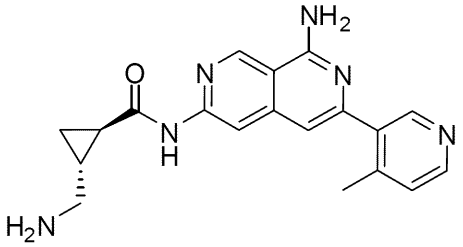


バイアルに、（±）－［トランス－２－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］シクロプロピル］酢酸メチル（５００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（５００ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　５０：１から１０：１）、続いてｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（移動相：Ａ：水（１０ｍｍｏｌのNH_4HCO_3）、Ｂ：アセトニトリル）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（２１ｍｇ、収率１６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２８５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５０．２，方法＝Ｂ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２１（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９１（ｍ，１Ｈ）。

【０７３５】

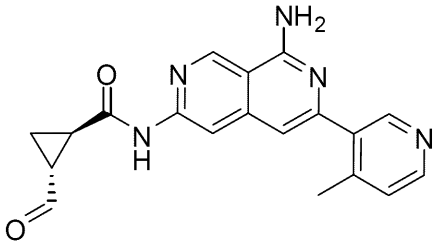
実施例１１８：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（アミノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５５）



【０７３６】

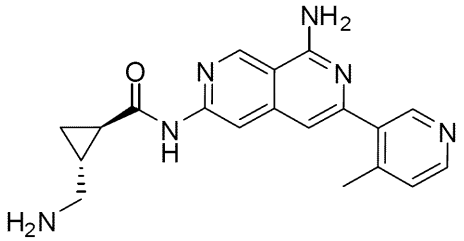
工程１：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ホルミルシクロプロパンカルボキサミド



バイアルに、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）を加えた。混合物を－３０℃に冷却した後、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（トルエン中１Ｎ、４ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－３０℃で２時間撹拌した。反応物を、－３０℃で飽和NH_4Cl水溶液（２ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いで濃縮した。固体をＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１（５０ｍＬ）に再溶解し、濾過し、濃縮し、粗（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ホルミル－シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、収率２６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝３４８．１。

【０７３７】

工程２：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（アミノメチル）シクロプロパンカルボキサミド

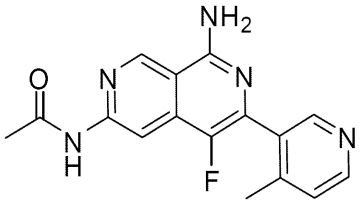


バイアルに、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－ホルミル－シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びNH_3（ＭｅＯＨ中７Ｎ、１０ｍＬ、７０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で６０分間撹拌した。０℃に冷却した後、$NaBH_4$（２００ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、１０分間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液（１ｍＬ）を加えることにより混合物をクエンチした。Na_2SO_4（５ｇ）を加え、反応混合物を室温で５分間撹拌し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH＝１００：１０：１）により精製し、（±）－トランス－２－（アミノメチル）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２３ｍｇ、収率３６％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３７３，$[M+H]^+$＝３４９．２，方法＝Ｇ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ：９．１８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），２．６６（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１５（ｍ，１Ｈ），０．８６－０．７９（ｍ，１Ｈ）。

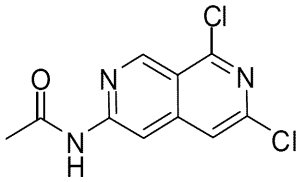
【０７３８】

実施例１１９：

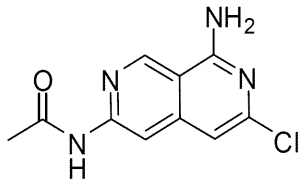
Ｎ－（８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（化合物１５６）



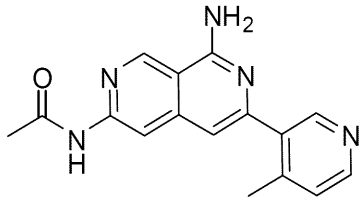
【０７３９】
工程１：Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド



バイアルに、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（６１５ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）、１，２－ジクロロエタン（３０ｍＬ）、ピリジン（２ｍＬ、２４．９３ｍｍｏｌ）及び塩化アセチル（１ｍＬ、１４．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ　１：１から０：１００）により精製し、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（７８０ｍｇ、収率９９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５６．０。
【０７４０】
工程２：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド



シールド管に、NH_3（ジオキサン中０．５Ｎ、６ｍＬ、３ｍｍｏｌ）、$NH_3.H_2O$（６ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）及びＮ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（７８０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９０℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（８１０ｍｇ、収率９８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３７．１。
【０７４１】
工程３：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド

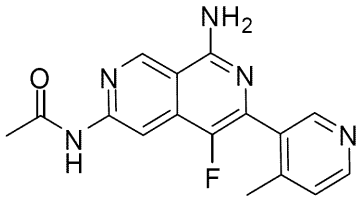


バイアルに、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６０６ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（７４６ｍｇ、７ｍｍｏｌ）、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド（８１０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）を加えた。

混合物をN_2下で１００℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１００：１から１０：１）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アセトアミド（６６５ｍｇ、収率８５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９４．１。

【０７４２】

工程４：Ｎ－（８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アセトアミド

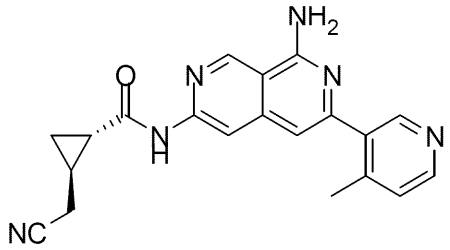


バイアルに、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アセトアミド（６００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（７０ｍＬ）及びＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（６００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（アセトニトリル３０－７０％／水中０．１％のＮＨ$_4$ＯＨ）により精製し、Ｎ－［８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アセトアミド（１２０ｍｇ、収率１７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４８９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１２．０，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）。

【０７４３】

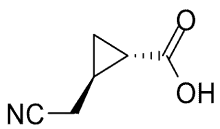
実施例１２０：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５７）



【０７４４】

工程１：（±）－トランス－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボン酸

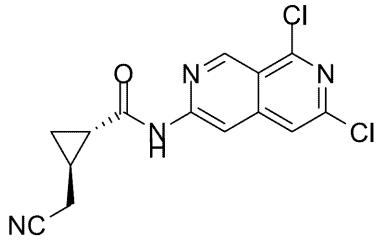


テトラヒドロフラン（８ｍＬ）、水（８ｍＬ）中、エチル　トランス－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキシレート（５００ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（２６８ｍｇ、６．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で一晩撹拌した。溶液を濃縮し、残留物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。水層を４ＮのＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化し、酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出した。混合した有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧

下で濃縮し、（±）－トランス－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボン酸（３８０ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、収率９５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．２８（ｓ，１Ｈ），２．６７－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．０７－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．８８（ｍ，１Ｈ）。

【０７４５】

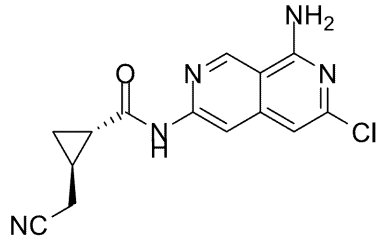
工程２：（±）－トランス－２－（シアノメチル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボン酸（３４２ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（４５０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．７ｍＬ、２１．０２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＰＯＣｌ$_{3}$（４１９ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１）により精製し、（±）－トランス－２－（シアノメチル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（５３６ｍｇ、収率７９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$＝３２１．０；

【０７４６】

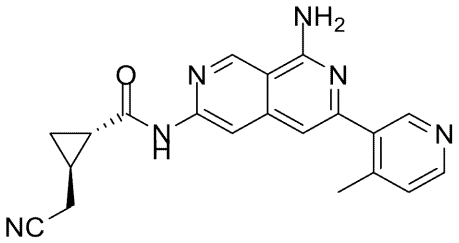
工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（シアノメチル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４８６ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、シールド管内で５時間８０℃に加熱した。溶液を濃縮し、粗生成物をＥＡ／ＰＥ＝１：１を用いて洗浄し、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（４３５ｍｇ、収率９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０２．０。

【０７４７】

工程４：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド

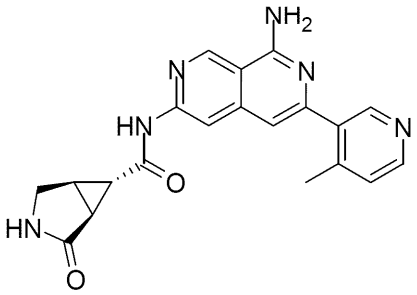


１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２３６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２６３ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬｘ３）で抽出した。有機物を飽和ＮａＣｌ溶液（５０ｍｌ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（移動相：Ａ　水（０．０１％のＮＨ$_3$）＋１０ｍｍ（ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、Ｂ　アセトニトリル）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（６２ｍｇ、収率２０．９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．５４３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５９．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．４５（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．０１－２．００（ｍ，１Ｈ）。

【０７４８】

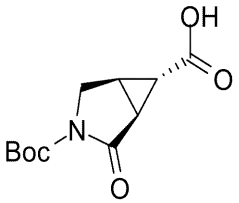
実施例１２１：

エキソ－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物１５８）



【０７４９】

工程１：エキソ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸

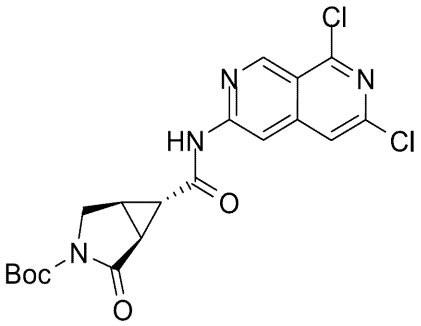


酢酸エチル（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、エキソ－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（３６０ｍｇ、１．５

８ｍｍｏｌ）、$NaIO_4$（８４７ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ）及び$RuCl_3 \cdot 3H_2O$（３６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で一晩撹拌した。次いで、混合物を濾過し、酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた。混合物を水（３０ｍＬｘ１）、ブライン（３０ｍＬｘ１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮し、粗エキソ－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（２８７ｍｇ、収率７５％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$＝１８６．１。

【０７５０】

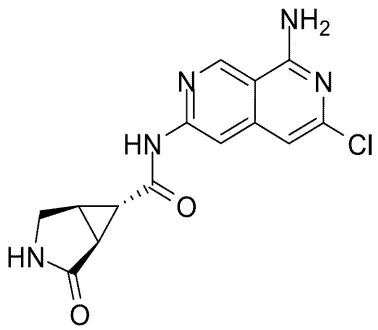
工程２：エキソ－ｔｅｒｔ－ブチル　６－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－２－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート



０℃に冷却されているジクロロメタン（１０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（４５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、エキソ－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．３４ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）の混合物に、$POCl_3$（９７ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１で溶出）により精製し、エキソ－ｔｅｒｔ－ブチル　６－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－２－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（９０ｍｇ、収率９８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝３３７．０。

【０７５１】

工程３：エキソ－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

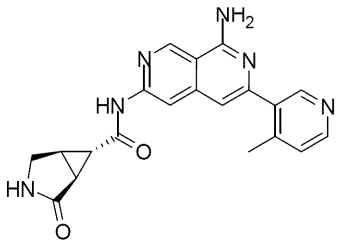


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　エキソ－６－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（５２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び$NH_3 \cdot H_2O$（２．０ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、シールド管内で一晩８０℃に加熱した。混合物を濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に取り、水（１０ｍＬ×２）、飽和ＮａＣｌ溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物エキソ－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミ

ド（３５ｍｇ、収率９４％）を、精製せずに、次の工程において使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１８．０。

【０７５２】

工程４：エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

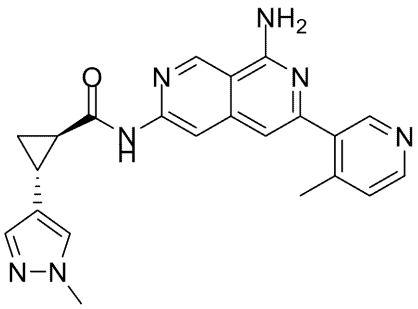


１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）及び水（０．８ｍＬ）中、エキソ－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（３５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（８．０ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。反応物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（移動相：Ａ　水（０．０１％のＮＨ$_{3}$）＋１０ｍｍ（ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）、Ｂ　アセトニトリル）によりさらに精製し、エキソ－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－オキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（６ｍｇ、収率１４．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{T}$（分）＝１．３２６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７５．１，方法＝Ｇ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．０８（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０７５３】

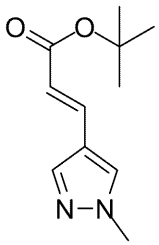
実施例１２２：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５９）



【０７５４】

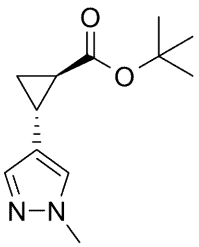
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート



アセトニトリル（１００ｍＬ）中、１－メチル－４－ヨード－１ｈ－ピラゾール（１２ｇ、５７．６９ｍｍｏｌ）、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｇ、２３４．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．９ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）、トリ－ｐ－トリルホスフィン（３．４５ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５８ｇ、５７４．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１１０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝１：２で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（４．６ｇ、２１．８７ｍｍｏｌ、収率３８％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０９．２。

【０７５５】

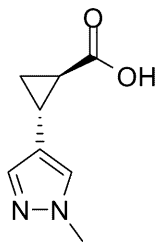
工程２：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　トランス－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



ジメチルスルホキシド（６０ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（５．９６ｇ、２７．０８ｍｍｏｌ）の混合物に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．７１ｇ、２８．２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（４．７ｇ、２２．５７ｍｍｏｌ）を混合物に加え、室温で一晩撹拌した。飽和NH_4Cl（８０ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。混合した抽出物をブライン（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　トランス－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（３．２ｇ、１３．２５ｍｍｏｌ、収率５９％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２３．１。

【０７５６】

工程３：（±）－トランス－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸

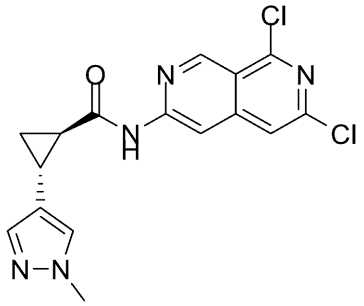


２，２，２－トリフルオロ酢酸（３０ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　トランス－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（３．２ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝８に中和した。混合物をｐＨ４に再調整した。混合物を濃縮し、ア

セトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取ＨＰＬＣ逆相（Ｃ－１８）により精製し、（±）－トランス－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸（１．７ｇ、１０．２３ｍｍｏｌ、収率７１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６７．１。

【０７５７】

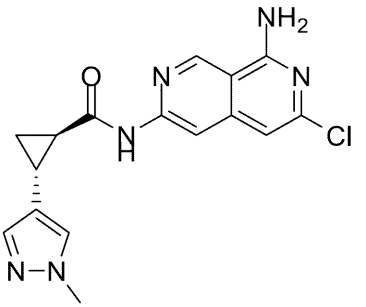
工程４：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



０℃のジクロロメタン（２５ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸（３００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、ピリジン（３ｍＬ、３７．０９ｍｍｏｌ）及び６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（４５２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、$POCl_3$（９００ｍｇ、５．８８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温に温め、室温で２時間撹拌した。H_2O（１００ｍＬ）を加え、混合物をＤＣＭ（３ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。混合した抽出物をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗（±）－（トランス）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（７００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、収率７７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６２．１。

【０７５８】

工程５：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

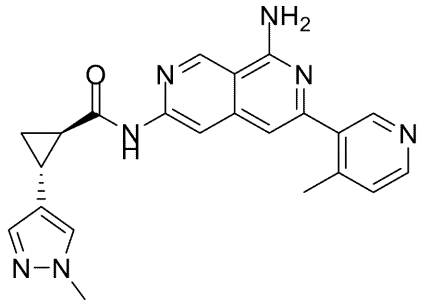


１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（５００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）及びNH_4OH（１２ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で３時間加熱した混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（５００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４３．１。

【０７５９】

工程６：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプ

ロパンカルボキサミド

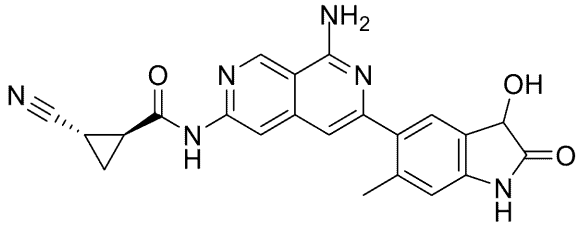


１，４－ジオキサン（７ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１３８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（８３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１４５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１０５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、収率５０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　R_T（分）＝１．４９７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４００．２，方法＝Ｇ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【０７６０】

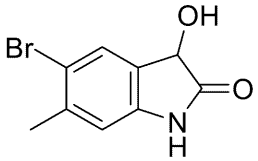
実施例１２３：

トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（３－ヒドロキシ－６－メチル－２－オキソ－インドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６０）



【０７６１】

工程１：５－ブロモ－３－ヒドロキシ－６－メチル－インドリン－２－オン

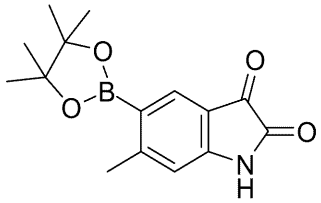


０℃のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中、５－ブロモ－６－メチル－インドリン－２，３－ジオン（９８０ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（１２４ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。H_2O（５０ｍＬ）を加え

、混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。混合した抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗５－ブロモ－３－ヒドロキシ－６－メチル－インドリン－２－オン（６５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、収率６１％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝２６５．９。

【０７６２】

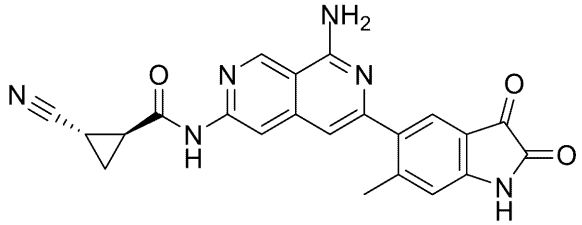
工程２：６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン



１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中、５－ブロモ－３－ヒドロキシ－６－メチル－インドリン－２－オン（６３０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３３１ｍｇ、１３．０１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３８０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＫ（５１０ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９５℃で２時間撹拌した混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝５：１で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン（６５０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、収率５６％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．１。

【０７６３】

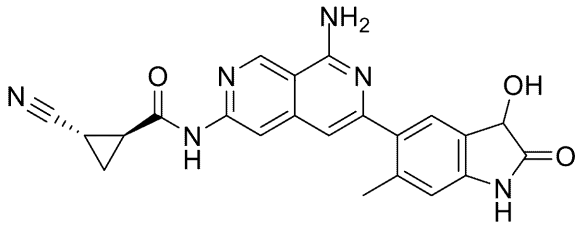
工程３：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（６－メチル－２，３－ジオキソ－インドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン（４４９ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（１９９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１６４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２８８ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（６－メチル－２，３－ジオキソ－インドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、収率２６％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１３．２。

【０７６４】

工程４：トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（３－ヒドロキシ－６－メチル－２－オキソ－インドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド

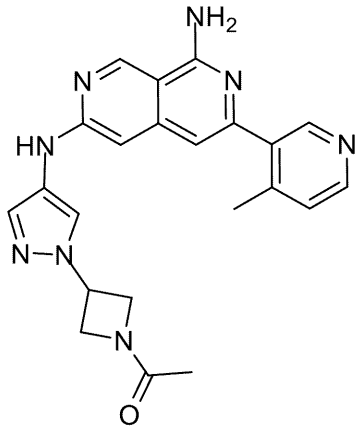


０℃のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（６－メチル－２，３－ジオキソ－インドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（３－ヒドロキシ－６－メチル－２－オキソ－インドリン－５－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（３８ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、収率３２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　R_T（分）＝１．４３７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１５．１，方法＝Ｃ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．２３（ｓ，１Ｈ），１０．３（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０７６５】

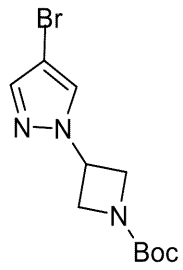
実施例１２４：

１－［３－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン（化合物１６１）



【０７６６】

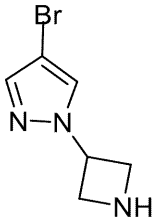
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－ブロモピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート



０℃のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（２．０ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１．６３ｇ、４０．７５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。１－Ｂｏｃ－３－ヨードアゼチジン（５．０ｇ、１７．６６ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間撹拌した。混合物を周囲温度まで温め、一晩撹拌した。H_2O（１００ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。混合した抽出物をブライン（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。混合物を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝１：５で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－ブロモピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、４．３８ｍｍｏｌ、収率３２％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H-56]^+$＝２４７．９。

【０７６７】

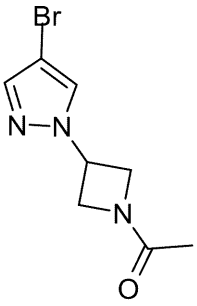
工程２：１－（アゼチジン－３－イル）－４－ブロモ－ピラゾール



ジクロロメタン（１５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－ブロモピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（８ｍＬ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ＝７－８に中和した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取ＨＰＬＣ逆相（Ｃ－１８）により精製し、１－（アゼチジン－３－イル）－４－ブロモ－ピラゾール（８７５ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ、収率８２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２０２．０。

【０７６８】

工程３：１－［３－（４－ブロモピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル］エタノン

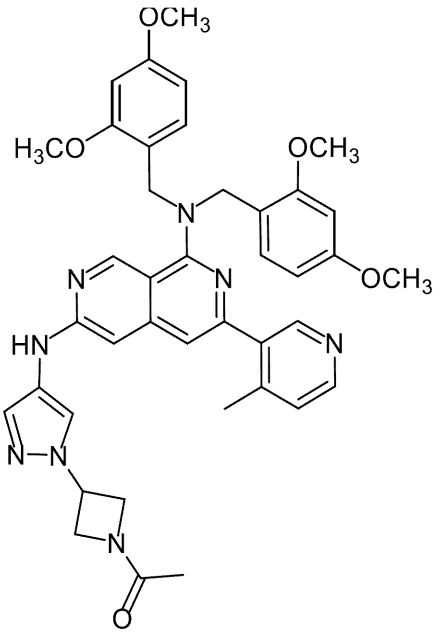


０℃のジクロロメタン（２０ｍＬ）中、１－（アゼチジン－３－イル）－４－ブロモ－ピラゾール（４００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．６１ｍＬ、１９．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化アセチル（４６６ｍｇ、５．９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、１－［３－（４－ブロモピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル］エタノン（４００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、収率６４％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２４４．０。

【０７６９】

工程４：１－［３－［４－［［８－［ビス［２，４－ジメトキシベンジル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾ

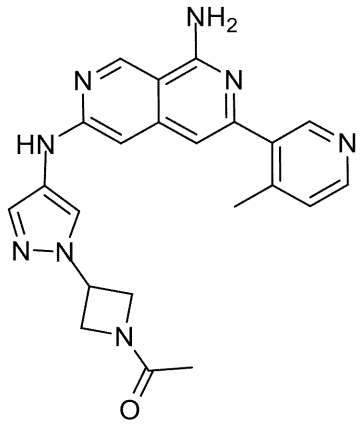
ール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、１－［３－（４－ブロモピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル］エタノン（３５９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３（８２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＬｉＨＭＤＳ（１．８ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２０時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１：２５で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、１－［３－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン（１２０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率２６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７１５．４。

【０７７０】

工程５：１－［３－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン



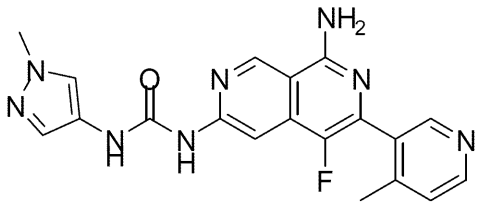
２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、１－［３－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン（１２０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物

を濃縮し、ＭｅＯＨ中の７ＮのＮＨ$_3$でｐＨ＝７－８に中和した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$で溶出する分取ＨＰＬＣ逆相（Ｃ－１８）により精製し、１－［３－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン（３５ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、収率７３％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）　Ｒ$_T$（分）＝１．４１３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１５．２，方法＝Ｃ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２３（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），５．２７－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｔ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０９（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ）。

【０７７１】

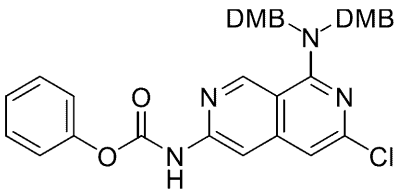
実施例１２５：

１－［８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（化合物１６２）



【０７７２】

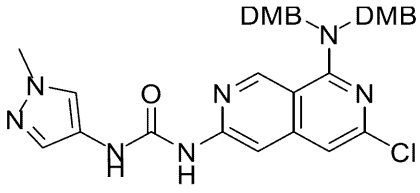
工程１：フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート



０℃のジクロロメタン（４０ｍＬ）中、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２．０ｇ、４．０４ｍｍｏｌ）及びピリジン（１０ｍＬ、１２３．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロギ酸フェニル（０．６５ｍＬ、５．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝１：２で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（１．８ｇ、２．９ｍｍｏｌ、収率７２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６１５．２。

【０７７３】

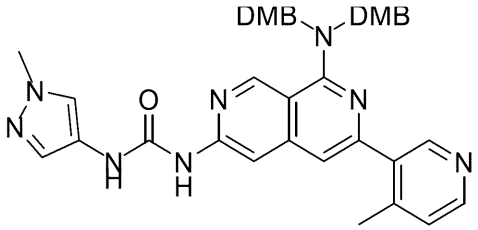
工程２：１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素



１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）中、フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（１．８ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、１－メチル－１ｈ－ピラゾール－４－アミン（１．４２ｇ、１４．６２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（３．０ｇ、２９．７ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝４：１で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（１．６ｇ、２．５９ｍｍｏｌ、収率８９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６１８．１。

【０７７４】

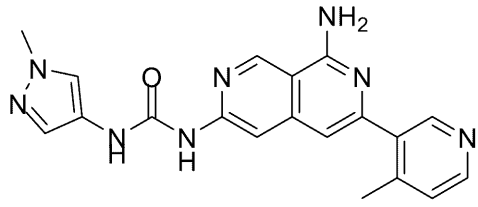
工程３：１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素



１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（１．６ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（０．６８ｇ、３．１ｍｍｏｌ）、ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（４０７ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ｘ－Ｐｈｏｓ（４９３ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．７４ｇ、５．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（１．７ｇ、２．２９ｍｍｏｌ、収率８９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７５．３。

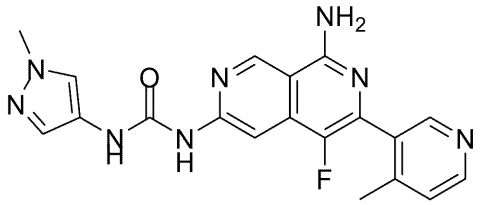
【０７７５】

工程４：１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素



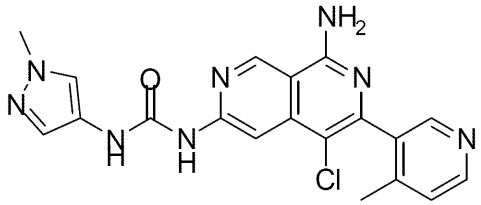
２，２，２－トリフルオロ酢酸（３０ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（１．７ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＭｅＯＨ中の７ＮのNH_3でｐＨ＝９－１０に中和した。混合物を濃縮し、濾過し、ＤＣＭ（２００ｍｌ）及びH_2O（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥し、粗１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（１．７ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７５．２。

【０７７６】
工程５：１－［８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（３００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（１４９ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、１－［８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（２．７ｍｇ、０．００６３ｍｍｏｌ、収率０．８％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）　R_T（分）＝１．７１３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９３．２，方法＝Ｇ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．４８（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）。

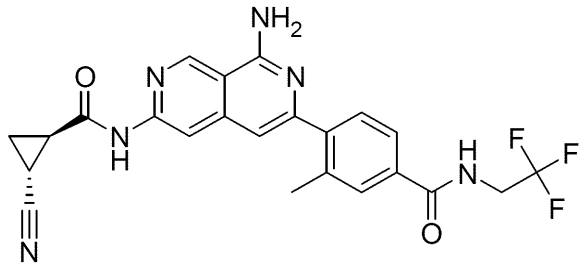
【０７７７】
実施例１２６：
１－［８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（化合物１６３）



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＣＳ（１７８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。混合物を、アセトニトリル／水＋０．０５％のNH_4HCO_3で溶出する分取ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）により精製し、１－［８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（１－メチルピラゾール－４－イル）尿素（４４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率４０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）　R_T（分）＝１．７６５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０９．２，方法＝Ｇ．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．５７（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）。

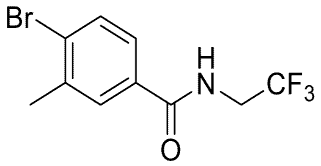
【０７７８】
実施例１２７：
（±）－トランス－４－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－Ｎ－（２，２，２

－トリフルオロエチル）ベンズアミド）（化合物１６４）



【０７７９】

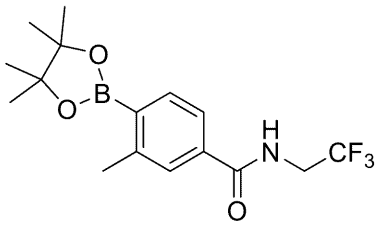
工程１：４－ブロモ－３－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド



ピリジン（５ｍＬ）中、４－ブロモ－３－メチル安息香酸（５００．０ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエチルアミン（２１０．０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（１３００ｍｇ、８．４８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を１時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチし、酢酸エチル（４０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した酢酸エチル抽出物を真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１－１：３）により精製し、４－ブロモ－３－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド（４９０ｍｇ、収率７２．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９６．０。

【０７８０】

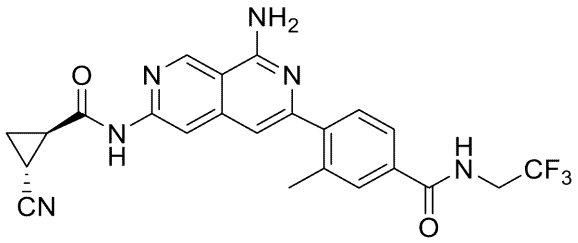
工程２：３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、４－ブロモ－３－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１３３ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２０６ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（４９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０％－５０％）により精製し、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、収率８６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４４．１。

【０７８１】

工程３：４－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド）

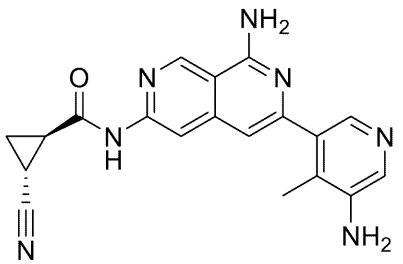


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．４ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１６８ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、アセトキシカリウム（８６ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、ＸｐｈｏｓＰｄＧ$_2$（２３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（２８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で４８時間撹拌した。混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％のＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$中のアセトニトリル１０－４５％）により精製し、４－［１－アミノ－６－［［（トランス）－２－シアノシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド（６．２ｍｇ、収率４．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．７５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６９．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，２Ｈ）。

【０７８２】

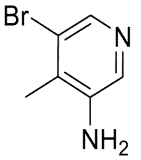
実施例１２８：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物１６５）



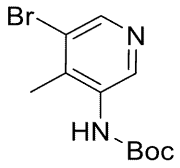
【０７８３】

工程１：５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－アミン

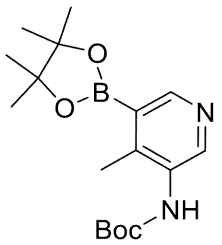


エタノール（２０ｍＬ）及び飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（４ｍＬ）中、鉄（３．１ｇ、５５．３ｍｍｏｌ）及び３－ブロモ－４－メチル－５－ニトロピリジン（２．０ｇ、９．２２ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で４時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈した。Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を加え、反応物を０．５時間撹拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、５－ブロモ－４－メチル－ピリジン－３－アミン（１．４ｇ、収率７４．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８７．１。

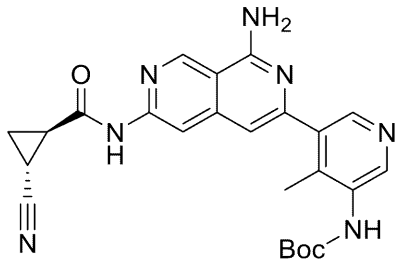
【０７８４】
工程２：（ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－イルカルバメート



テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチル－ピリジン－３－アミン（６００ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨＭＤＳ（６．５ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ）を加え、０℃で０．５時間撹拌した。二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７７０ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を水（０．５ｍＬ）で希釈し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２０％）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチル－３－ピリジル）カルバメート（７１０ｍｇ、収率６６．７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８７．０。
【０７８５】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－３－イルカルバメート



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチル－３－ピリジル）カルバメート（７１０ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、アセトキシカリウム（４８６ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（７５６ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（９１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１８時間撹拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝３０％－７０％）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］カルバメート（５１０ｍｇ、収率５６．９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３５．２。
【０７８６】
工程４：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピリジン－３－イルカルバメート

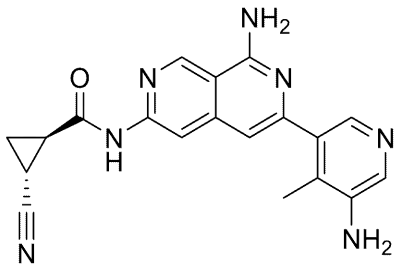


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．４ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］カルバメート（１４０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（±）－ト

ランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（７４．０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈した。次いで、混合物を酢酸エチル（３０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した酢酸エチル抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮し、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［（トランス）－２－シアノシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］カルバメート（１６０ｍｇ、収率４１．６％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６０．２。

【０７８７】

工程５：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

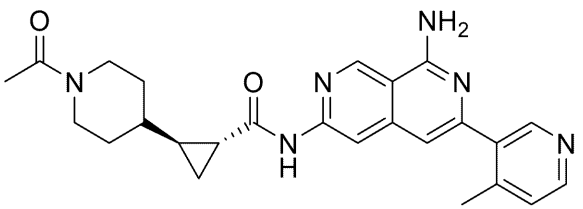


ジクロロメタン（１ｍＬ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［（トランス）－２－シアノシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］カルバメート（１６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（水中０．０５％のNH_4HCO_3中のアセトニトリル５－４０％）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（３４．５ｍｇ、収率６６．４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６０．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），２．６６－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，２Ｈ）。

【０７８８】

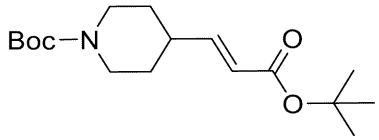
実施例１２９：

（±）－トランス－２－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６６）



【０７８９】

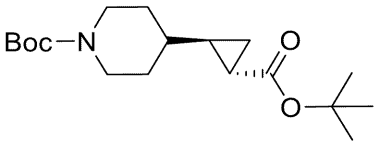
工程１：（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソプロパ－１－エニル）ピペリジン－１－カルボキシレート



テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　ジエチルホスホノアセテート（２．６ｇ、１０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でメチルマグネシウムブロミド（３．４４ｍＬ、１０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０．５時間撹拌した。次いで、反応溶液にｔｅｒｔ－ブチル　４－ホルミル－１－ピペリジンカルボキシレート（２．０ｇ、９．３８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で５時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Clで希釈し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１％－１０％）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、収率８２．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３４．２。

【０７９０】

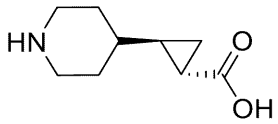
工程２：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（トランス）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）シクロプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート



ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（１９７９ｍｇ、８．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム（１００９ｍｇ、８．９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０．５時間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（Ｅ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で４時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＰＥ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。混合したＰＥをNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（トランス）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルシクロプロピル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８３０ｍｇ、収率５６．７％）を無色の油として得た。

【０７９１】

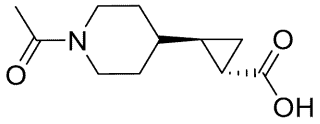
工程３：（±）－トランス－２－（ピペリジン－４－イル）シクロプロパンカルボン酸



ジオキサン中の４ＭのＨＣｌ（５ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（トランス）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルシクロプロピル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８３０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１８時間撹拌した。反応物を濃縮し、（±）－トランス－２－（４－ピペリジル）シクロプロパンカルボン酸（６４０ｍｇ、収率９０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７０．１

【０７９２】

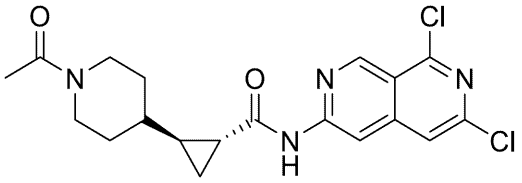
工程４：（±）－トランス－２－（１－アセチルピペリジン－４－イル）シクロプロパンカルボン酸



メチルアルコール（５ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（４－ピペリジル）シクロプロパンカルボン酸（６４０ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）、Ac_2O（１１５８．０ｍｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５７４ｍｇ、５．６７ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１８時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ　５％－４０％／水中０．０２％のＨＣＯＯＨ）により精製し、（±）－トランス－２－（１－アセチル－４－ピペリジル）シクロプロパンカルボン酸（４５０ｍｇ、収率５６．３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２１２．２

【０７９３】

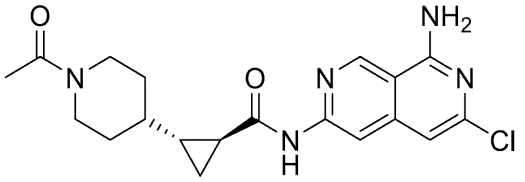
工程５：（±）－トランス－２－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（４ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（１－アセチル－４－ピペリジル）シクロプロパンカルボン酸（４３０ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（４３６ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、ピリジン（６４４ｍＬ、８．１４ｍｍｏｌ）の混合物に、$POCl_3$（１２４８ｍｇ、８．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬｘ２）で抽出した。混合した酢酸エチル抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮し、（±）－トランス－２－（１－アセチル－４－ピペリジル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（７２０ｍｇ、収率５４．３％）を粗製の黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝４０７．１。

【０７９４】

工程６：（±）－トランス－２－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

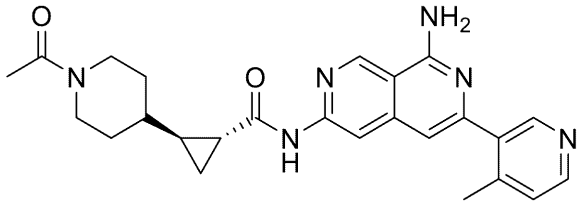


１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水酸化アンモニウム（２５％、１０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（１－アセチル－４－ピペリジル）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（７００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で２時間撹拌した。混合物を２ｍＬのＭｅＯＨ及び酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。懸濁液を室温で０．５時間撹拌した。次いで、懸濁液を濾過した。湿ったケーキを酢酸エチルで洗浄し、真空中で乾燥させ、（±）－トランス－２－（１－アセチル－４－ピペリジル）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（５８０ｍｇ、収率８２．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２８８．２。

【０７９５】

工程７：（±）－トランス－２－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（８－

アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

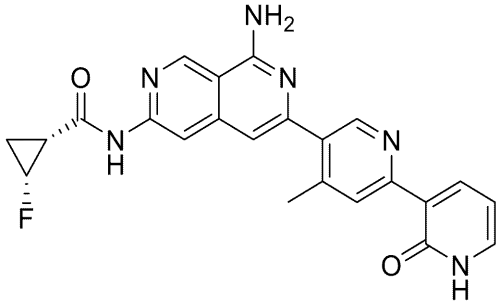


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（１－アセチル－４－ピペリジル）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３８０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３２２ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（３１２ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で５時間撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（アセトニトリル１０－６０％／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、（±）－トランス－２－（１－アセチル－４－ピペリジル）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（１６９ｍｇ、収率３８．８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４５．３，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），４．５４－４．５２（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．１４（ｍ，５Ｈ），１．０１－０．９９（ｓ，１Ｈ）。

【０７９６】

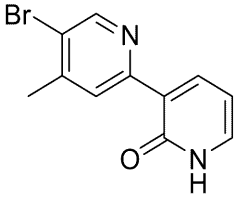
実施例１３０：

（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物１６７）



【０７９７】

工程１：（３－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン

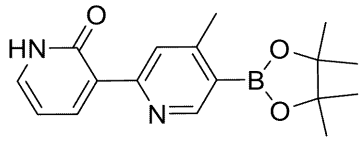


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（０．４ｍＬ）中、２，５－ジブロモ－４－メチ

ルピリジン（５００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、（２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル）ボロン酸（４１５ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４２２ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（７３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈した。生成物を酢酸エチル（５０ｍＬｘ３）で抽出した。混合した酢酸エチルをNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５０％－８０％）により精製し、３－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）－１Ｈ－ピリジン－２－オン（３２０ｍｇ、収率６０．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２６７．０。

【０７９８】

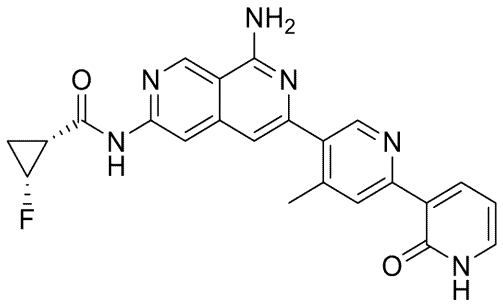
工程２：３－（４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、３－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）－１Ｈ－ピリジン－２－オン（３５０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（４０２ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、アセトキシカリウム（２５９ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（４８ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、水で希釈した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬｘ３）で抽出した。混合した酢酸エチル層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をＰＥ（２０ｍＬ）で洗浄し、濾過した。収集された固体ケーキを真空中で乾燥させ、３－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピリジン－２－オン（６２０ｍｇ、収率４８．３％）を黒色の固体として得た。粗物質を、精製せずに次の工程において使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３１３．２

【０７９９】

工程３：（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



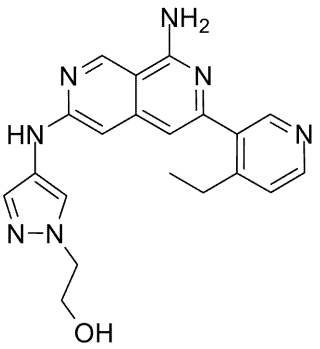
１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）中、３－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピリジン－２－オン（６２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Na_2CO_2（１７０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（２３ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で４時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（アセトニトリル１０－７０％／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－６－（２－オキ

ソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル）－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（４２．５ｍｇ、収率１４．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３１．２，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）：１１．９９（ｓ，１Ｈ），１０．０２（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，２Ｈ），６．４３－６．４０（ｍ，０．５Ｈ），５．０５－４．８７（ｍ，０．５Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．４５（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【０８００】

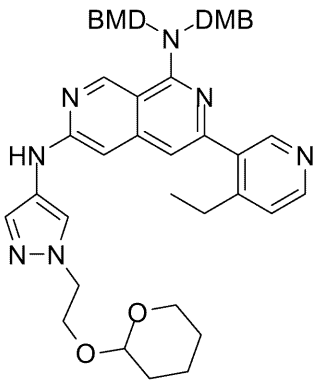
実施例１３１：

２－［４－［［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］エタノール（化合物１６８）



【０８０１】

工程１：Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ６－［１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

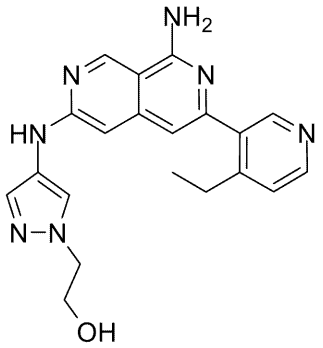


トルエン（２０ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（６００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール（１２００ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（４００ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下でシールド管中で１００℃で２４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。混合物を飽和$NH_{4}Cl$（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：３）を用いて精製し、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ

６－［１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（４７０ｍｇ、収率５８．３％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７６０．３。

【０８０２】

工程２：２－［４－［［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］エタノール

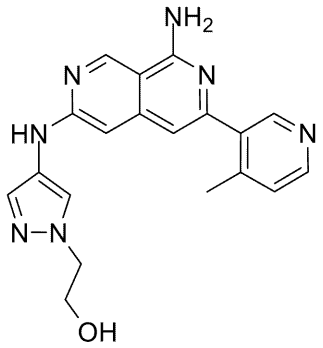


２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ６－［１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（４７０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に再溶解し、７ＮのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨでｐＨ９－１０に塩基性化した。物質をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$／ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ）により精製し、２－［４－［［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］エタノール（１２５ｍｇ、収率５３．８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ}$（分）＝１．４５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７６．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４７－８．４６（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｂｒｓ，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），４．９２－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８０３】

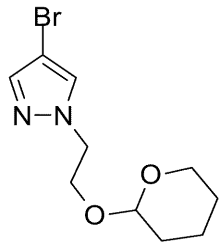
実施例１３２：

２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］エタノール（化合物１６９）



【０８０４】

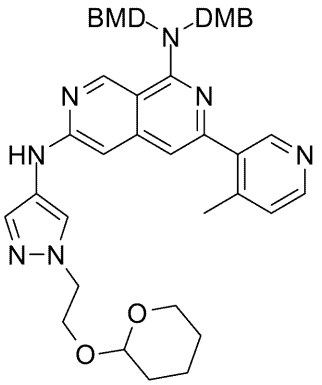
工程１：４－ブロモ－１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール



ＮａＨ（油中６０％、５８０ｍｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（２ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で少しずつ加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロ－２ｈ－ピラン（３ｇ、１４．３５ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。得られた混合物を１５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）及びNH_4Cl（５０ｍＬ）で希釈した。生成物を酢酸エチル（１００ｍＬｘ３）で抽出した。酢酸エチル層を混合し、ブライン（１００ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）を用いて精製し、４－ブロモ－１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール（３ｇ、収率８０．１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋２３］$^+$＝２９７．０。

【０８０５】

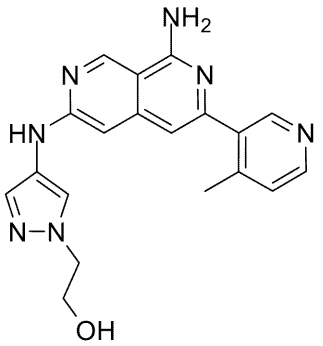
工程２：Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－Ｎ６－［１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン



トルエン（１０ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール（４００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（１２０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下でシールド管中で１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を飽和NH_4Cl（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：３からＥＡ）により精製し、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－Ｎ６－［１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（９０ｍｇ、収率３３．３％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７４６．４。

【０８０６】

工程３：２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］エタノール

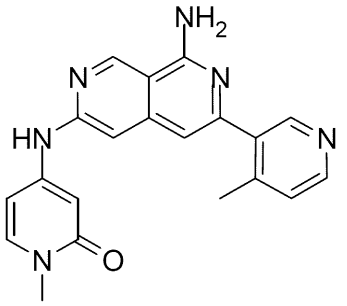


２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－Ｎ６－［１－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）ピラゾール－４－イル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（９０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物をエバポレートした。残留物をCH_3CN（１ｍＬ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）で希釈した後、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］エタノール（２３．４ｍｇ、収率５３．７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６２．１，方法＝Ｃ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）。

【０８０７】

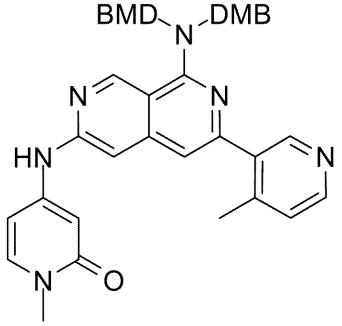
実施例１３３：

４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－ピリジン－２－オン（化合物１７０）



【０８０８】

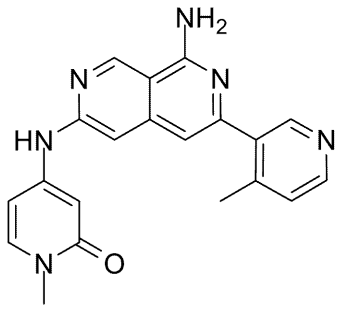
工程１：４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－ピリジン－２－オン



１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１－メチル－ピリジン－２－オン（３００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１４０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（３００ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下でシールド管中で１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。混合物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡからＥＡ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－ピリジン－２－オン（１４０ｍｇ、収率３９．１％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝６５９．３。

【０８０９】

工程２：４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－ピリジン－２－オン

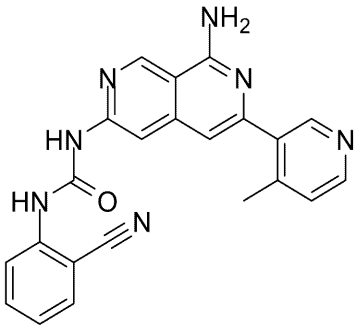


２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－ピリジン－２－オン（１４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８、NH_4HCO_3／ＭｅＯＨ／H_2O）により精製し、４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－ピリジン－２－オン（４８ｍｇ、収率６３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３６，$[M+H]^+$＝３５９．２，方法＝Ｇ；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）：δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）。

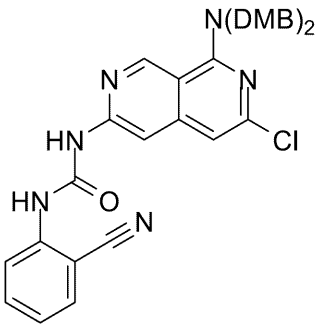
【０８１０】

実施例１３４：

１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素（化合物１７１）

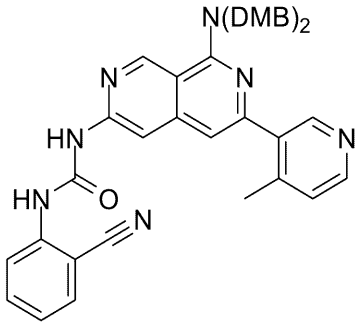


【０８１１】
工程１：１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素



Me_3Al（トルエン中２Ｍ、０．８ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）を、トルエン（１０ｍＬ）中、２－アミノベンゾニトリル（２００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、１５℃で少しずつ加えた。混合物を１５℃で１時間撹拌した。フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（１７０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を一度に反応混合物に加えた。混合物を１５℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を飽和NH_4Cl（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１からＥＡ）を用いて精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素（１３０ｍｇ、収率７３．６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝６３９．３。

【０８１２】

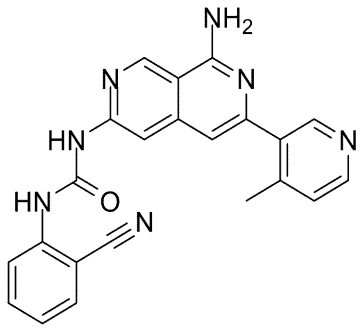


１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素（１１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１１０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２５０ｍｇ、０

．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下でシールド管中１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：２から、ＥＡからＥＡ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素（８０ｍｇ、収率６６．８％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６９６．３。

【０８１３】

工程３：１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素

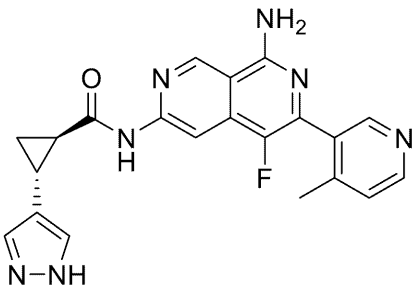


２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素（８０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3／CH_3CN／H_2O）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－シアノフェニル）尿素（１２．４ｍｇ、収率２７．３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９６．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　９．６０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．１９（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）。

【０８１４】

実施例１３５：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７２）



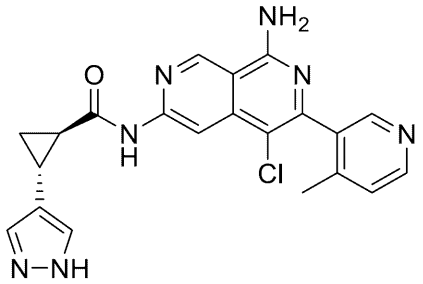
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（９５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物を逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニ

ア中のアセトニトリル１７－４７％）により直接精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３３ｍｇ、収率１６．６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５３８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０４．１，方法＝Ｃ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１２．６４（ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，１Ｈ）。

【０８１５】

実施例１３６：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７３）

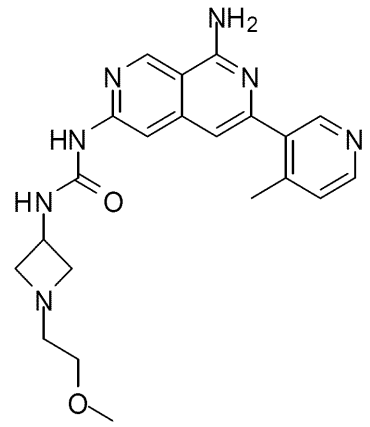


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ－クロロコハク酸イミド（１８０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のアセトニトリル１７－４７％）により直接精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３８ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４８６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２０．１，方法＝Ｇ；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１２．６５（ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｂｒ，４Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２６（ｍ，１Ｈ）。

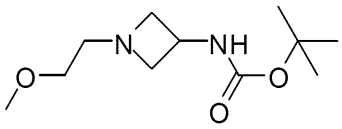
【０８１６】

実施例１３７：

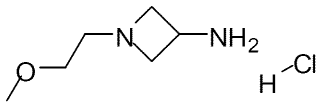
１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル）尿素（化合物１７４）



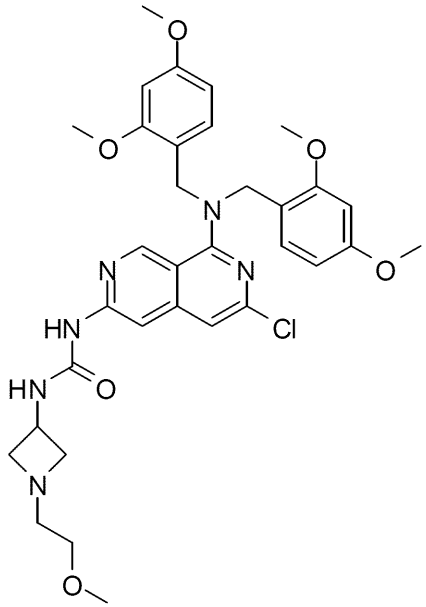
【０８１７】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イルカルバメート



アセトニトリル（５０ｍＬ）中、３－ｂｏｃ－アミノアゼチジン塩酸塩（９００ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）、２－ブロモエチルメチルエーテル（１．２６ｇ、９．０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．２６ｇ、９．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、２４時間８０℃に加熱した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル］カルバメート（８００ｍｇ、収率８１％）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３１．１。
【０８１８】
工程２：１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－アミン塩酸塩



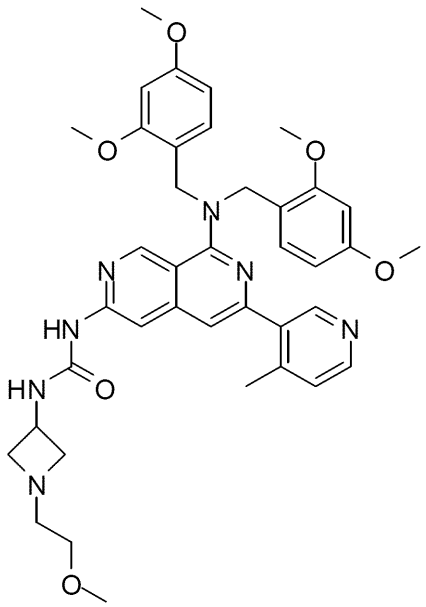
ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１６ｍＬ、６４ｍｍｏｌ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル］カルバメート（８００ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。混合物をエバポレートし、得られた固体を（ＥＡ：ＰＥ＝１：１）を用いて洗浄し、１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－アミン塩酸塩（６００ｍｇ、収率５１．８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６１．２。
【０８１９】
工程３：１－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル）尿素



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中、フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（８００ｍｇ、３０％の純度、０．３９ｍｍｏｌ）、１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－アミン塩酸塩（６００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．８ｇ、７．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で３時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬｘ３）及びブライン（３０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：１からＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル］尿素（１５０ｍｇ、収率３９．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝６５１．３。

【０８２０】

工程４：１－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル）尿素

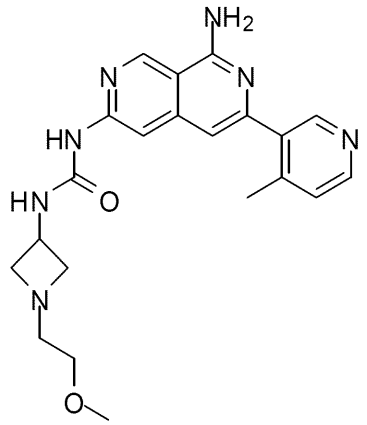


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジ

メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル］尿素（１４０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を、１０５℃で３時間加熱した。混合物をシリカゲルカラム（ＥＡからＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により直接精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル］尿素（８０ｍｇ、収率７５％）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７０８．３。

【０８２１】

工程５：１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル）尿素

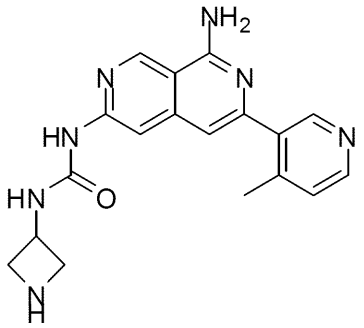


２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル］尿素（８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間４５℃に加熱した。溶媒を蒸発させた後、残留物をＭｅＯＨ中のアンモニアにより中和した。得られた混合物を逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のアセトニトリル１７－４７％）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－イル］尿素（２３．１ｍｇ、収率４６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４７３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０８．３，方法＝Ｆ；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）：δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄｔ，Ｊ＝２．０，６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｄｔ，Ｊ＝２．０，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【０８２２】

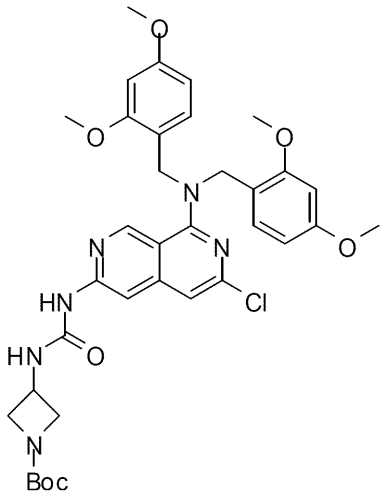
実施例１３８：

１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（アゼチジン－３－イル）尿素（化合物１７５）



【０８２３】

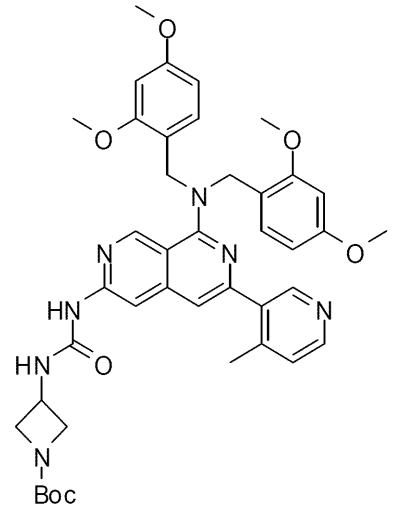
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（３－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）ウレイド）アゼチジン－１－カルボキシレート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中、フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（２４０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－３－（アミノ）アゼチジン（４００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．８ｇ、７．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で３時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬｘ３）及びブライン（３０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：２から１：１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］アゼチジン－１－カルボキシレート（１１０ｍｇ、収率２７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝６９３．３。

【０８２４】

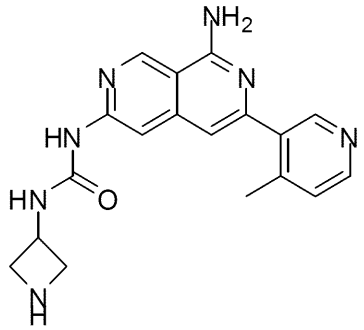
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（３－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）ウレイド）アゼチジン－１－カルボキシレート



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］アゼチジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（２３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：１から１００％ＥＡからＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］アゼチジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、収率８８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７５０．３。

【０８２５】

工程３：１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（アゼチジン－３－イル）尿素



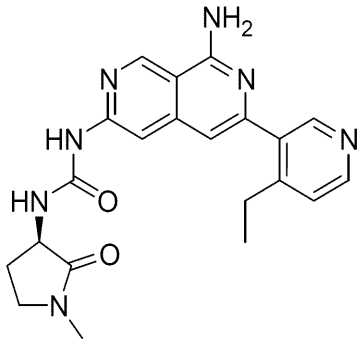
２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイルアミノ］アゼチジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間４５℃に加熱した。溶媒をエバポレートした後、混合物をＭｅＯＨ中のアンモニアにより中和した。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％重炭酸アンモニウム中のアセトニトリル１７－４７％）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（アゼチジン－３－イル）尿素（１４．３ｍｇ、収率５１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．３６６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５０．１，方法＝Ｃ；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９

．２６（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，２Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），４．５－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）。

【０８２６】

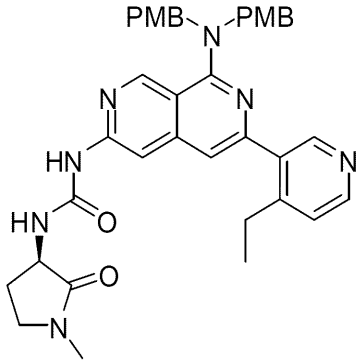
実施例１３９：

（Ｒ）－１－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）尿素（化合物１７６）



【０８２７】

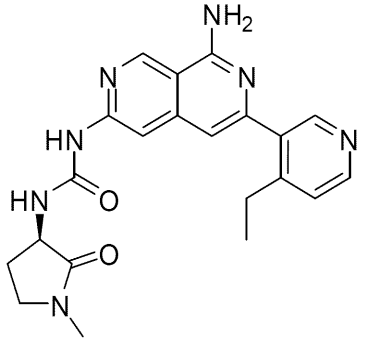
工程１：（Ｒ）－１－（８－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）尿素



テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中、トリホスゲン（１０８ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）中、３－（４－エチル－３－ピリジル）－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．５ｍＬ、３．５６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。（３Ｒ）－３－アミノ－１－メチル－ピロリジン－２－オン（４５０ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温に一晩温めた。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製し、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（３Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－ピロリジン－３－イル］尿素（３２ｍｇ、収率２８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝６４６．３。

【０８２８】

工程２：（Ｒ）－１－（８－アミノ－６－（４－エチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－メチル－２－オキソピロリジン－３－イル）尿素

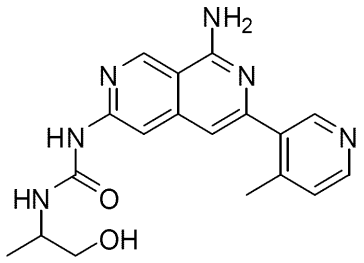


２，２，２－トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（３Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－ピロリジン－３－イル］尿素（２７ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ）の溶液を、３時間加熱還流した。混合物をエバポレートし、ＭｅＯＨ中のアンモニアにより中和した。得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、１－［８－アミノ－６－（４－エチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［（３Ｒ）－１－メチル－２－オキソ－ピロリジン－３－イル］尿素（５．５ｍｇ、収率３３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０６．２，方法＝Ｃ；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝４．０，９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８２９】

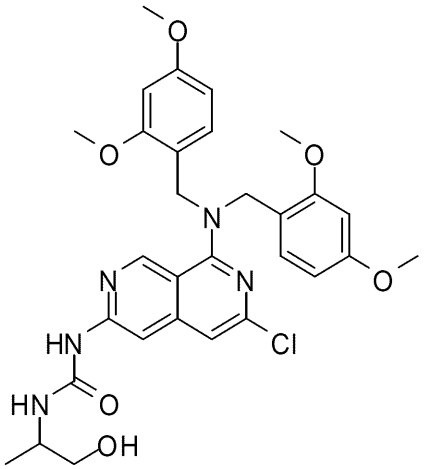
実施例１４０：

１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）尿素（化合物１７７）



【０８３０】

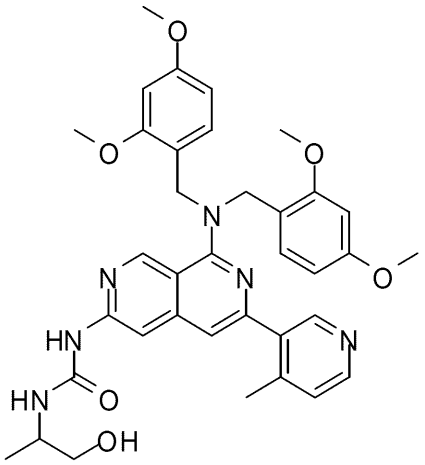
工程１：１－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）尿素



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（１５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＤＬ－アラニノール（７５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（５００ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬｘ３）及びブライン（３０ｍＬｘ２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：１から４：１）により精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）尿素（１１０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、収率７６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５９６．２。

【０８３１】

工程２：１－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）尿素

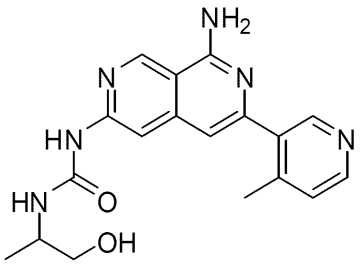


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）尿素（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（４０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－

（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）尿素（８５ｍｇ、収率７８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６５３．３。

【０８３２】

工程３：１－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）尿素

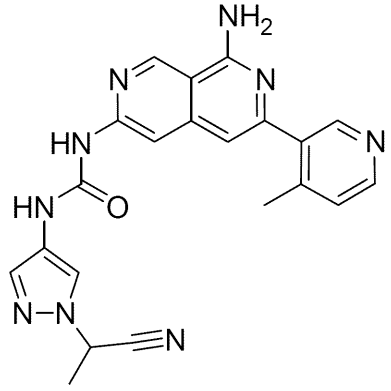


２，２，２－トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）尿素（８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、１時間４５℃に加熱した。溶媒をエバポレートした後、残留物をメタノール中のアンモニアにより中和した。混合物を逆相ＨＰＬＣ（水中０．０５％重炭酸アンモニウム中のアセトニトリル１７－４７％）により直接精製し、１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）尿素（２８．９ｍｇ、収率６７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４３２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５３．１，方法＝Ｃ；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８３３】

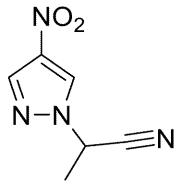
実施例１４１：

１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素（化合物１７８）



【０８３４】

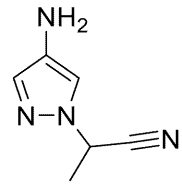
工程１：（±）－２－（４－ニトロピラゾール－１－イル）プロパンニトリル



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中、４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（５００ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）、２－ブロモプロピオニトリル（１１８５ｍｇ、８．８５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６１０ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をＰＥ／ＥＡ（５／１）で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－２－（４－ニトロピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（７２０ｍｇ、４．３３４ｍｍｏｌ、収率９８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６７．１。

【０８３５】

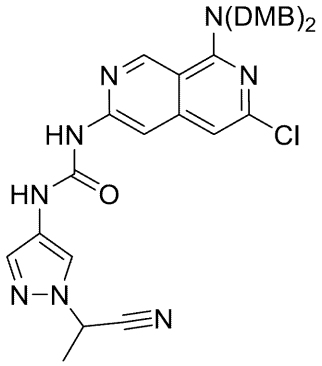
工程２：（±）－２－（４－アミノピラゾール－１－イル）プロパンニトリル



酢酸（２０ｍＬ）中、（±）－２－（４－ニトロピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（７２０ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ）及び鉄（１２３０ｍｇ、２１．９６ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０／１）で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－２－（４－アミノピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（２００ｍｇ、収率３３．９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１３７．１。

【０８３６】

工程３：（±）－１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素

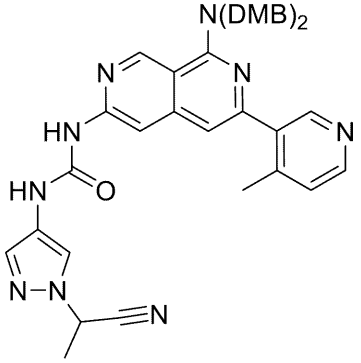


１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、（±）－２－（４－アミノピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（１７６ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、フェニル　Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバメート（１６０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製し、１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素（１６５ｍｇ、収率９６．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６５

７．１。

【０８３７】

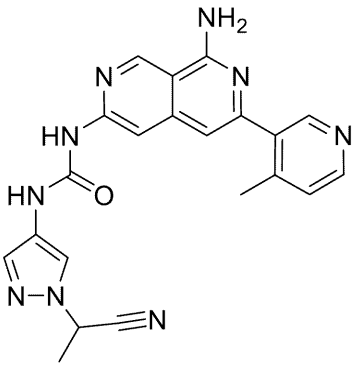
工程４：（±）－１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（０．８ｍＬ）中、（±）－１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素（２００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（２４ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（２８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製し、（±）－１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素（２００ｍｇ、収率９２．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７１４．１。

【０８３８】

工程５：（±）－１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素



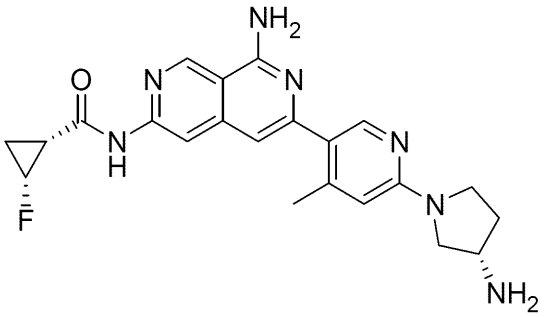
２，２，２－トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）中、（±）－１－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素（２２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）　Ｂ：ＡＣＮ）により精製し、（±）－１－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－［１－（１－シアノエチル）ピラゾール－４－イル］尿素（６０ｍｇ、収率４７．１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５３２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１４．１，方法＝Ｈ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．４４（ｓ，２Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），

８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），５．８２－５．８３（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８３９】

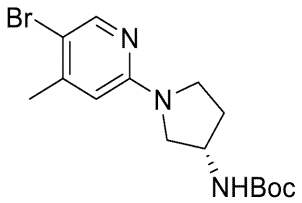
実施例１４２：

（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［６－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７９）



【０８４０】

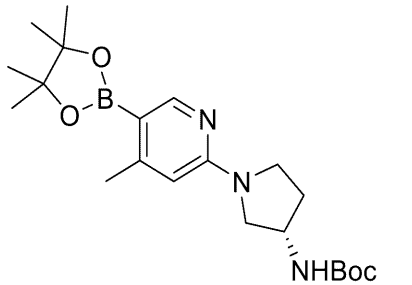
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）ピロリジン－３－イル］カルバメート



ジメチルスルホキシド（１５ｍＬ）中、５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル－ピリジン（１０００ｍｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－ピロリジニルカルバメート（１２００ｍｇ、６．４４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２２００ｍｇ、１５．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ２０）で抽出した。混合した有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をＰＥ／ＥＡ（１０／１）で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－（５－ブロモ－４－メチル－２－ピリジル）ピロリジン－３－イル］カルバメート（１７００ｍｇ、収率９０．７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５６．１。

【０８４１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］ピロリジン－３－イル］カルバメート

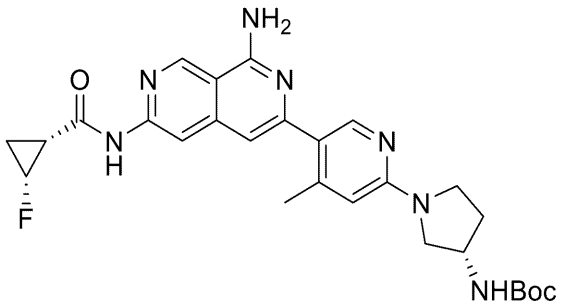


１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－（５－ブ

ロモ－４－メチル－２－ピリジル）ピロリジン－３－イル］カルバメート（１０００ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３５００ｍｇ、１３．７８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２２９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（８３５ｍｇ、８．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］ピロリジン－３－イル］カルバメート（１０００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、収率４４．２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０４．１。

【０８４２】

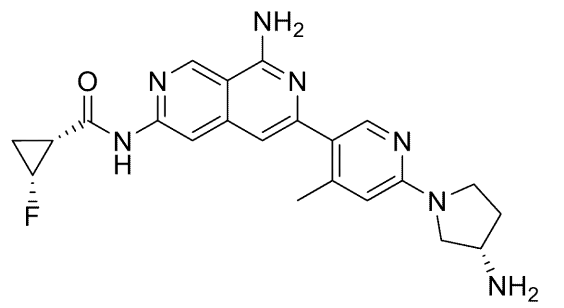
工程３：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－［５－［１－アミノ－６－［［シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－２－ピリジル］ピロリジン－３－イル］カルバメート



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、（±）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジル］ピロリジン－３－イル］カルバメート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（１９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（２４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－［５－［１－アミノ－６－［［（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－２－ピリジル］ピロリジン－３－イル］カルバメート（１００ｍｇ、収率７７．３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２２．１。

【０８４３】

工程４：（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［６－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド



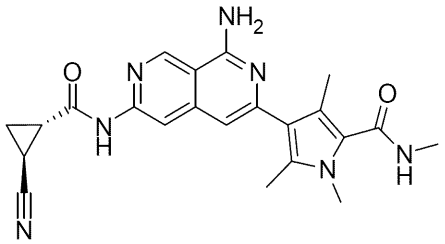
１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３Ｓ）－１－［５－［１

－アミノ－６－［［シス－２－フルオロシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－２－ピリジル］ピロリジン－３－イル］カルバメート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン中の塩化水素（４Ｎ、０．５ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、メタノール中のアンモニアを加えた。溶液を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）　Ｂ：ＡＣＮ）により精製し、（±）－シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［６－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロ－シクロプロパンカルボキサミド（４５ｍｇ、収率５５．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４０７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２２．１，方法＝Ｈ；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【０８４４】

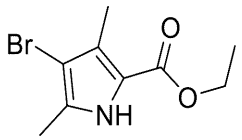
実施例１４３：

（±）－トランス－４－［１－アミノ－６－［［トランス－２－シアノシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ，１，３，５－テトラメチル－ピロール－２－カルボキサミド（化合物１８０）



【０８４５】

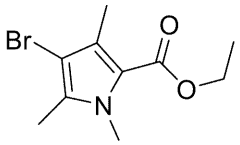
工程１：エチル　４－ブロモ－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート



Ｎ－ブロモスクシンイミド（３８５ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（２０ｍＬ）中、エチル－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３０７ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の混合物に０℃で少しずつ加えた。混合物を室温に温め、水で希釈し、次いで３０分間撹拌した。沈殿物を真空濾過により収集し、エタノール：水（１：２）で洗浄し、乾燥し、エチル４－ブロモ－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．８２８５ｍｍｏｌ、収率８７．４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４６．１。

【０８４６】

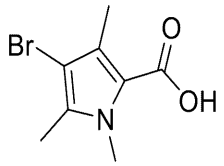
工程２：エチル　４－ブロモ－１，３，５－トリメチル－ピロール－２－カルボキシレート



テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中、エチル　４－ブロモ－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で１０分間撹拌した。水素化ナトリウム（６０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。次いで、ヨードメタン（３１２ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃に温め、２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２０／１）により精製し、エチル　４－ブロモ－１，３，５－トリメチル－ピロール－２－カルボキシレート（３２０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、収率６７．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６０．１。

【０８４７】

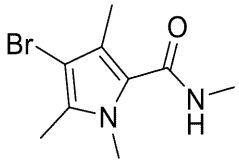
工程３：４－ブロモ－１，３，５－トリメチル－ピロール－２－カルボン酸



エタノール（１０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中、エチル　４－ブロモ－１，３，５－トリメチル－ピロール－２－カルボキシレート（３２０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（１３８ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で４時間撹拌した。反応物を濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄した。水層をｐＨ４に調整し、酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、４－ブロモ－１，３，５－トリメチル－ピロール－２－カルボン酸（２７０ｍｇ、１．１６３４ｍｍｏｌ、収率９４．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３２．１。

【０８４８】

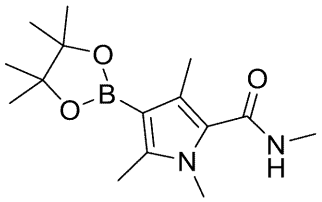
工程４：４－ブロモ－Ｎ，１，３，５－テトラメチル－ピロール－２－カルボキサミド



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、４－ブロモ－１，３，５－トリメチル－ピロール－２－カルボン酸（２６０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．６４ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４６２．０ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）及びメタンアミン（１０５．０ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％酢酸エチル）により精製し、４－ブロモ－Ｎ，１，３，５－テトラメチル－ピロール－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４５．１。

【０８４９】

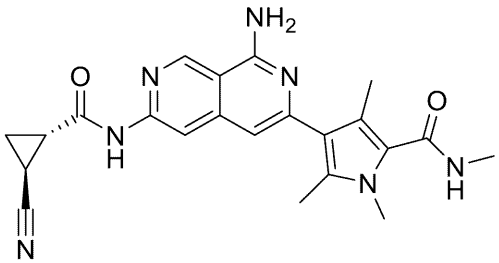
工程５：Ｎ，１，３，５－テトラメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロール－２－カルボキサミド



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、４－ブロモ－Ｎ，１，３，５－テトラメチル－ピロール－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（５１０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム（２６０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、８５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ、１／１）により精製し、Ｎ，１，３，５－テトラメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロール－２－カルボキサミド（１．２４ｍｍｏｌ、収率４９．３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４５．１。

【０８５０】

工程６：（±）－トランス－４－［１－アミノ－６－［［トランス－２－シアノシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ，１，３，５－テトラメチル－ピロール－２－カルボキサミド

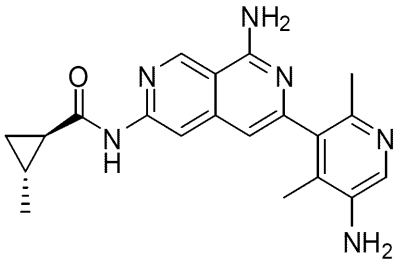


１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（９５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｎ，１，３，５－テトラメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロール－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（２７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（３２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９５ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、８２℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）　Ｂ：ＡＣＮ）により精製し、４－［１－アミノ－６－［［（（１Ｓ，２Ｓ）－２－シアノシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－Ｎ，１，３，５－テトラメチル－ピロール－２－カルボキサミド（１１ｍｇ、０．０２５０ｍｍｏｌ、収率７．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１８．１，方法＝Ｈ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．２３（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，２Ｈ）。

【０８５１】

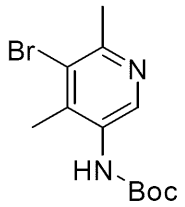
実施例１４４：

（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－２，４－ジメチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８１）



【０８５２】

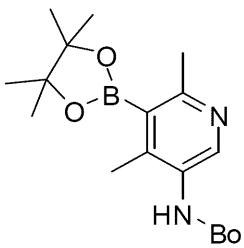
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４，６－ジメチル－３－ピリジル）カルバメート



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、３，５－ジブロモ－２，４－ジメチル－ピリジン（６７０ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、キサントホス（２３５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１５００ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、１／５）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４，６－ジメチル－３－ピリジル）カルバメート（４７０ｍｇ、収率６０．４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３０３．０。

【０８５３】

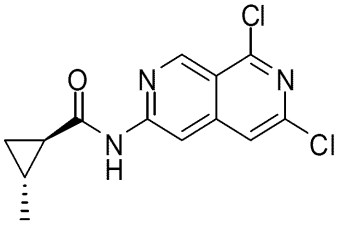
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４，６－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］カルバメート



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４，６－ジメチル－３－ピリジル）カルバメート（６００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１０００ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４００ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で２時間撹拌した。。反応混合物を濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、２０＝５０％）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４，６－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］カルバメート（６２０ｍｇ、収率６３．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３４９．２。

【０８５４】

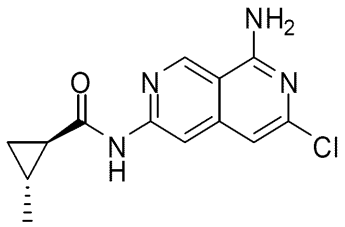
工程３：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド



６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（３２０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、ピリジン（２ｍＬ、２４．７３ｍｍｏｌ）及びＰＯＣｌ$_3$（０．４ｍＬ、５．８７ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、（±）－トランス－２－メチルシクロプロパンカルボン酸（１６０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のメタノール０－８０％）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（２７０ｍｇ、収率５９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９６．０。

【０８５５】

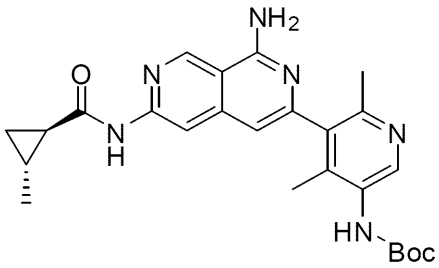
工程４：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド



水酸化アンモニウム（２５％、４ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（２７０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で４時間撹拌した混合物を濃縮乾固し、粗（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（３１０ｍｇ）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７７．１。

【０８５６】

工程５：（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［（トランス）－２－メチルシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４，６－ジメチル－３－ピリジル］カルバメート

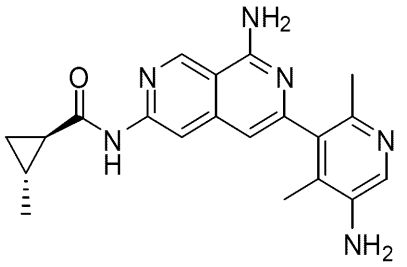


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、Ｘ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４，６－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］カルバメート（３００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、及び（±）－トランス－Ｎ－（

８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、（メタノール／ジクロロメタン、１／１０）におけるカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［（トランス）－２－メチルシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４，６－ジメチル－３－ピリジル］カルバメート（８０ｍｇ、収率２１．８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６３．３。

【０８５７】

工程６：（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－２，４－ジメチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド

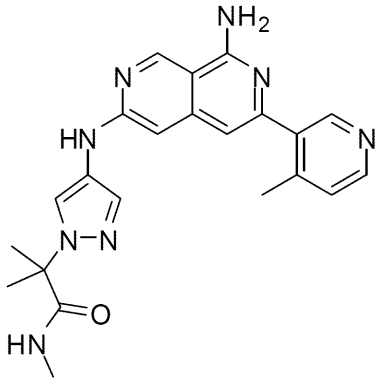


ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、２ｍＬ、８ｍｍｏｌ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［（トランス）－２－メチルシクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４，６－ジメチル－３－ピリジル］カルバメート（８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のメタノール０－３０％）により精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－２，４－ジメチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－シクロプロパンカルボキサミド（２７ｍｇ、収率４２．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６３．２，R_T（分）＝１．５６，方法＝Ｆ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），０．７９－０．７５（ｍ，１Ｈ）。

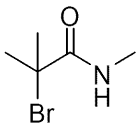
【０８５８】

実施例１４５：

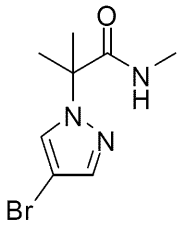
２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（化合物１８２）



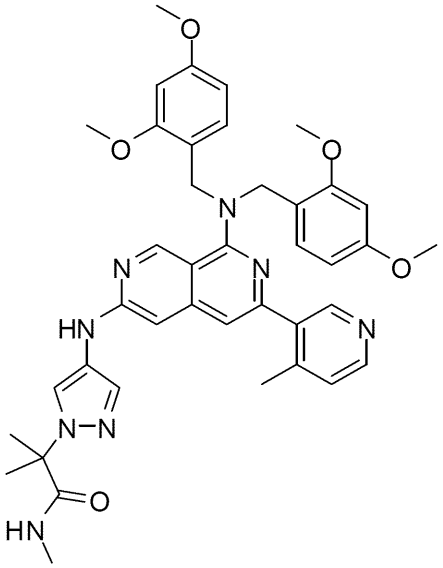
【０８５９】
工程１：２－ブロモ－Ｎ，２－ジメチルプロパンアミド



０℃のメタンアミンの溶液（ＴＨＦ中２Ｍ、１０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）に、２－ブロモ－２－メチルプロピオニルブロミド（１ｍＬ、８．０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温に３０分間温めた。反応物を濃縮し、１Ｎ重炭酸ナトリウムで洗浄した。水相をジクロロメタン（１５ｍＬｘ２）で抽出し、分離した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、２－ブロモ－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（１．２ｇ、収率８２．４％）を無色の結晶として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８２．０。
【０８６０】
工程２：２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド



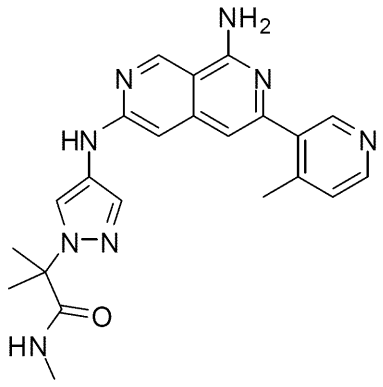
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（７３５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（鉱油中６０％、３１０ｍｇ、７．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１０分間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－ブロモ－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（１１３０ｍｇ、６．２８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液（５ｍｌ）及び５０ｍＬのブラインで希釈した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）で抽出した。有機物を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル　１／１）により精製し、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（１４００ｍｇ、収率９２．９％）を無色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４６．０。
【０８６１】
工程３：２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２２０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（２５０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（２００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（６００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン、１／１０）により精製し、２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（１３０ｍｇ、収率４１．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７１７．４。

【０８６２】

工程４：２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド



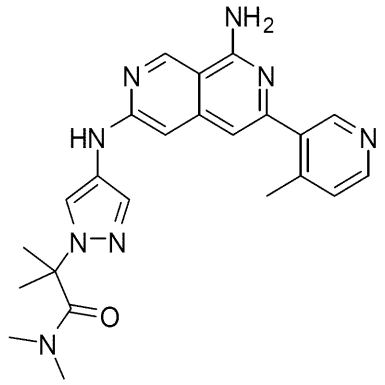
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中、２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（１３０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のアセトニトリル２６－３５％）により精製し、２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，２－ジメチル－プロパンアミド（４０ｍｇ、収率４８．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［

Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１７．２，R_T（分）＝１．４０，Ｍｅｔｈｏｄ＝Ｆ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｓ，６Ｈ）。

【０８６３】

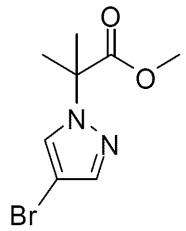
実施例１４６：

２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド（化合物１８３）



【０８６４】

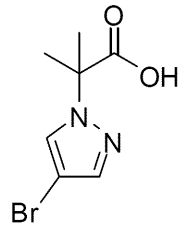
工程１：メチル ２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパノエート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（３．０ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（鉱油中６０％、１．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。メチル ２－ブロモ－２－メチルプロパノエート（５ｍＬ、３８．６７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５０ｍＬのブラインを加えた。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）で抽出した。有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、１：３）により精製し、メチル ２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパノエート（４．７ｇ、収率９３．２％）を無色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４９．０。

【０８６５】

工程２：２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン酸

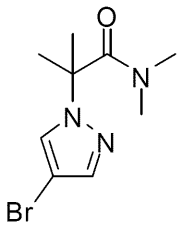


メチルアルコール（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、メチル ２－（４－ブロモピラゾー

ル－１－イル）－２－メチル－プロパノエート（２．０ｇ、８．０９ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ（６００ｍｇ、１５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４時間撹拌した。反応物を、ＨＣｌの溶液（３ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）で中和した。反応物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル３０－５０％）により精製し、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン酸（１．４２ｇ、収率７５．３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３３．１。

【０８６６】

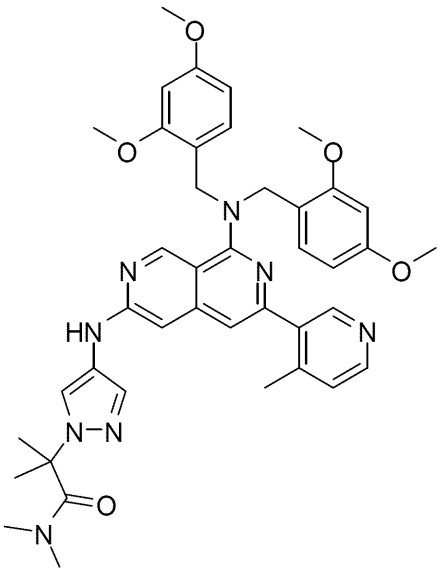
工程３：２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン酸（７００ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、６ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で撹拌した。$POCl_3$（０．５ｍＬ、５．３８ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、２０ｍＬの水で希釈した。次いで、有機物を分離し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、３０－５０％）により精製し、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド（４００ｍｇ、収率５１．２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６２．０。

【０８６７】

工程４：２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド

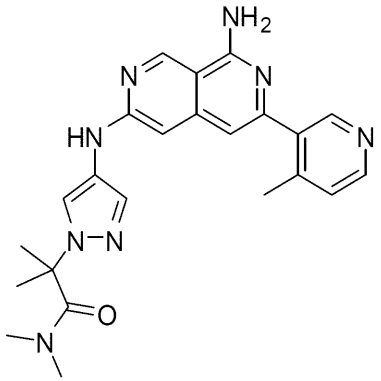


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＮａ（１５０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及び２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド（３７０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１３０℃で７時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（

酢酸エチルから５％メタノール／ジクロロメタン）により精製し、２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド（２２０ｍｇ、収率７０．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７３１．４。

【０８６８】

工程５：２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド

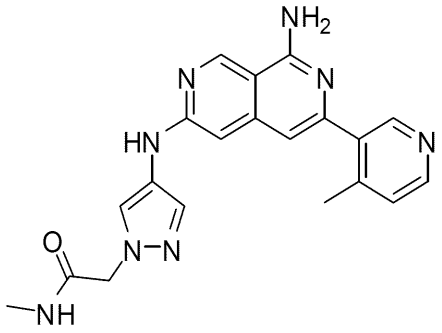


トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中、２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド（２２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のメタノール４５－５５％）により精製し、２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパンアミド（７３ｍｇ、収率５６．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３１．２，R_T（分）＝１．２９，Ｍｅｔｈｏｄ＝Ａ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，６Ｈ）。

【０８６９】

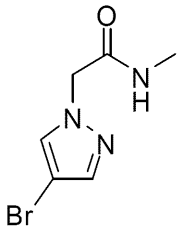
実施例１４７：

２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－メチル－アセトアミド（化合物１８４）



【０８７０】

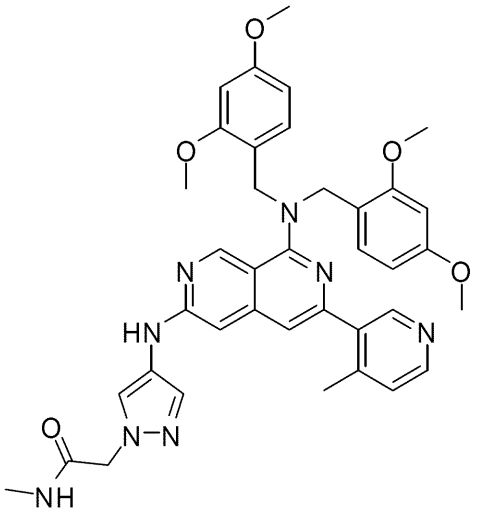
工程１：２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－アセトアミド



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（７３５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（鉱油中６０％、３３０ｍｇ、８．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１０分間撹拌した。次いで、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－ブロモ－Ｎ－メチル－アセトアミド（９１０ｍｇ、５．９９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液（５ｍｌ）及びブライン（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）で抽出した。有機物を分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。有機物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（メタノール／ＤＣＭ、１：１０）により精製し、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－アセトアミド（８７０ｍｇ、収率７９．８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２０．０。

【０８７１】

工程２：２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－メチル－アセトアミド



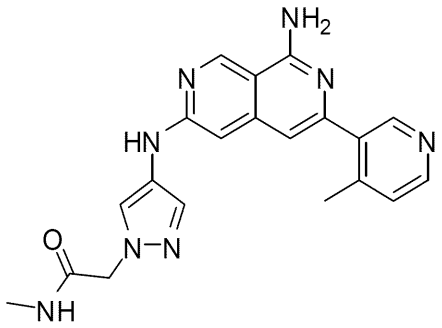
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、ｔ－ＢｕＯＮａ（５００ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（１８０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８３．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－アセトアミド（４４０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、及びＮ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２２０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン雰囲気下で１３０℃で７時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、次いで、粗残留物を、酢酸エチル／メタノール　１／１０で溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－メチル－アセトアミド（４０ｍｇ、収率１０．７％）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６８９．４。

【０８７２】

工程３：２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナ

フチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－メチル－アセトアミド

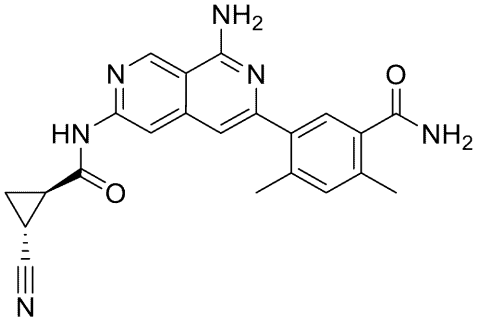


トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中、２－［４－［［８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－メチル－アセトアミド（４０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（水中０．０５％アンモニア中のメタノール４５－５５％）により精製し、２－［４－［［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－メチル－アセトアミド（８ｍｇ、収率３５．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８９．２，R_T（分）＝１．１８，Ｍｅｔｈｏｄ＝Ａ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）。

【０８７３】

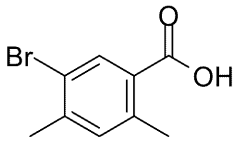
実施例１４８：

（±）－トランス－２－シアノ－Ｎ－（６－（（Ｓ）－４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）イソキノリン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８５）



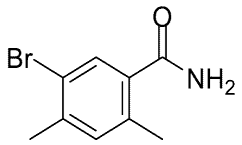
【０８７４】

工程１：５－ブロモ－２，４－ジメチル安息香酸

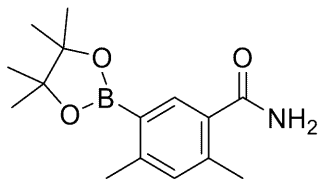


テトラヒドロフラン（３ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中、メチル　５－ブロモ－２，４－ジメチル－安息香酸（４００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ（１９７ｍｇ、８．２１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下で７０℃で３時間撹拌した。次いで、反応物を３０ｍＬの水及び２０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。次いで混合物を、１ＮのＨＣｌでｐＨを４－５に調整した。有機層を濃縮乾固させ、表題化合物を白色の固体として得た（３５０ｍｇ、収率９２．９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３０．９。

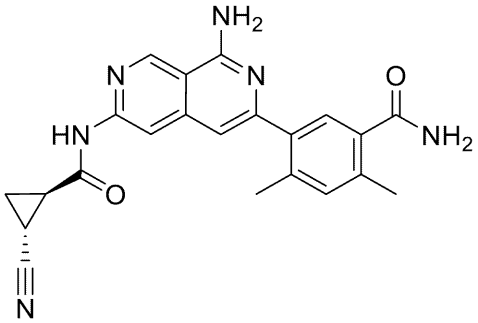
【０８７５】
工程２：５－ブロモ－２，４－ジメチルベンズアミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、５－ブロモ－２，４－ジメチル－安息香酸（３５０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（１６２ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（７９８ｍｇ、６．１９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７５４ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させた。残留物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）に溶解し、１５０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（$NaSO_4$）、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１からＰＥ：ＥＡ＝１：１）を用いて精製し、表題化合物を白色の固体として得た（３４０ｍｇ、収率９２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．１。
【０８７６】
工程３：２，４－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド



１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中、５－ブロモ－２，４－ジメチル－ベンズアミド（３４０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（５６７ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$ｄｐｐｆ（２１８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４３８ｍｇ、４．４７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１からＰＥ：ＥＡ＝２：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（３７０ｍｇ、収率６２．１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７６．２。
【０８７７】
工程４：（±）－５－（１－アミノ－６－（トランス－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，４－ジメチルベンズアミド



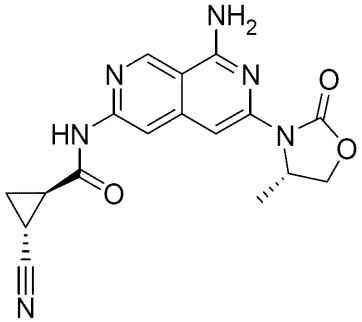
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、２，４－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（３００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$ｄｐｐｆ（８０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４５０ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンガス下で１００℃で３時間加熱した。反応物を濃縮乾固させた。残留物をシリカクロマトグラフィーで精製した（ＰＥ：ＥＡ＝４：１からＰ

Ｅ：ＥＡ＝１：１、ＰＥ／ＥＡ　１／１でＲｆ＝０．４）。生成物は、白色の固体（５０．９ｍｇ、収率１１．７％）である。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０１．２，方法＝Ｂ．　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），２．７７－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），２．１５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０８７８】

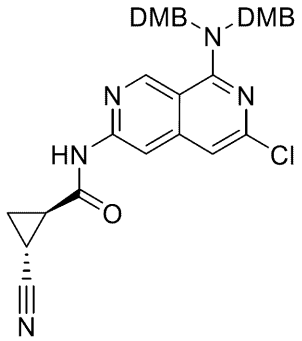
実施例１４９：

トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（（Ｓ）－４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物１８６）



【０８７９】

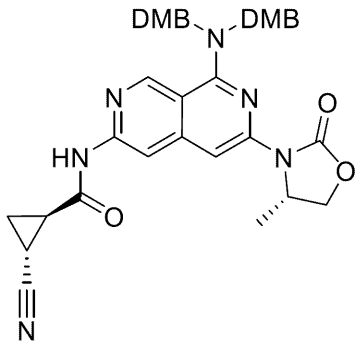
工程１：（±）－トランス－Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミン（５ｇ、１５．７５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．５ｍＬ、１８．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１２０℃で１６時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１からＰＥ：ＥＡ＝２：１）により精製し、表題化合物を黄色の固体として得た（５２０ｍｇ、収率２１．８％。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８８．２。

【０８８０】

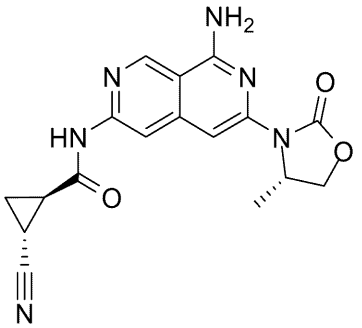
工程２：トランス－Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）メチル］アミノ］－６－［（４Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－オキサゾリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（４７０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、（４Ｓ）－４－メチルオキサゾリジン－２－オン（３００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、キサントホス（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３３０ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）、続いて、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（溶離液：５％－９５％メタノール及び０．１ｍＬ／Ｌ％のＴＦＡ水溶液）により精製し、表題化合物を黄色の固体として得た（１９０ｍｇ、収率２４．３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝６５３．３。

【０８８１】

工程３：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（（Ｓ）－４－メチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



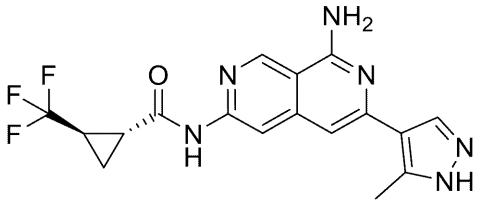
ＴＦＡ（４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）中、トランス－Ｎ－［８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－［（４Ｓ）－４－メチル－２－オキソ－オキサゾリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で７０℃で４時間加熱した。反応物を濃縮し、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（溶離液：５％－９５％メタノール及び０．８ｇ／ＬのNH_4HCO_3水溶液）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（４３．３ｍｇ、収率４２．６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．６０，$[M+H]^+$＝３５３．２，方法＝Ｂ．　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１７（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－４．０３（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８８２】

実施例１５０：

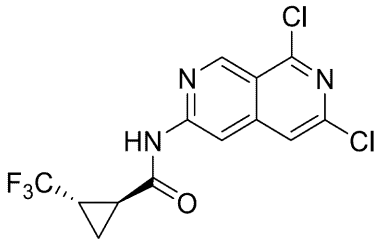
（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカ

ルボキサミド（化合物１８７）



【０８８３】

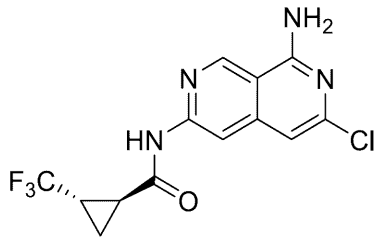
工程１：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド



ピリジン（１ｍＬ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）中、（±）－トランス－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸（７３４ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（８５０ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）の混合物を室温で０．５時間撹拌した。$POCl_3$（０．４ｍＬ、４．２９ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。混合物を１時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$で中和した。次いで有機物を分離し、乾燥した後（$NaSO_4$）、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１からＰＥ：ＥＡ＝４：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（１．１ｇ、収率７６．７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝３５０．０。

【０８８４】

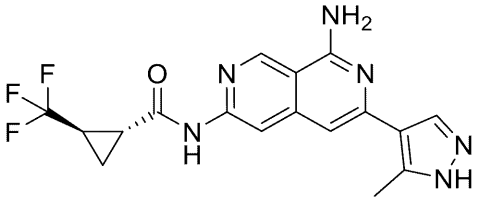
工程２：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（１．１ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）、NH_4OH（１０ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で３時間撹拌した反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝４：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（０．９ｇ、収率８５．３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝３３１．１。

【０８８５】

工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド

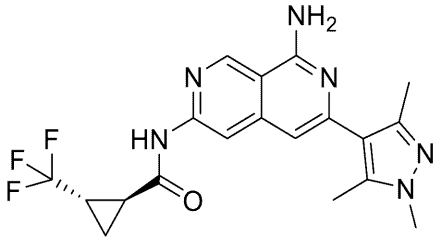


１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１１３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（３６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１８７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１２０℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（５８．１ｍｇ、収率３３．８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７７．２，方法＝Ｂ．　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．６４（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．３０（ｍ，２Ｈ）。

【０８８６】

実施例１５１：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８８）



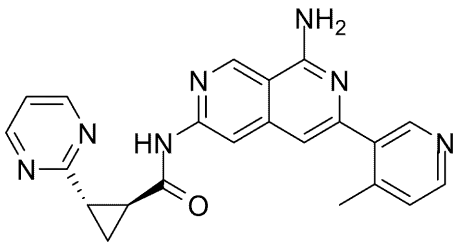
１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、１，３，５－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１ｈ－ピラゾール（１６１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１８６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１からＥＡ：ＤＣＭ＝４：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（７２．３ｍｇ、収率３９．１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０５．２，方法＝Ｂ．　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４６－－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３２（ｍ，１Ｈ）。

【０８８７】

実施例１５２：

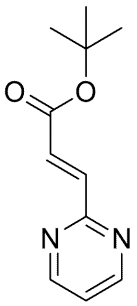
（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ピリミジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサ

ミド（化合物１８９）



【０８８８】

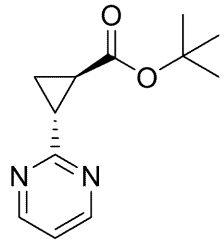
工程１：（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（ピリミジン－２－イル）アクリレート



テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　ジエチルホスホノアセテート（４．５ｇ、１７．８４ｍｍｏｌ）、ＮａＨ（０．８４ｇ、３５ｍｍｏｌ）の混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。２－ピリミジンカルボキシアルデヒド（１．９ｇ、１７．５８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を２時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Clを用いてｐＨを７－８に調整した。次いで有機物を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮乾固させた。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）により精製し、表題化合物を無色の油として得た（２．５ｇ、収率６７．９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０７．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８８（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０８８９】

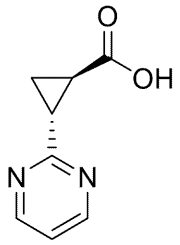
工程２：（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ピリミジン－２－イル）シクロプロパンカルボキシレート



ジメチルスルホキシド（５０ｍＬ）中、トリメチルオキソスルホニウムヨージド（２．７ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ）及びｔＢｕＯＫ（１．３ｇ、１１．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で０．５時間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－ピリミジン－２－イルプロパ－２－エノエート（２．４ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Clを用いてｐＨを７－８に調整した。次いで有機物を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１からＰＥ：ＥＡ＝４：１）を用いて精製し、表題化合物を無色の油（３７０ｍｇ、収率１４．４％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６５．２。

【０８９０】

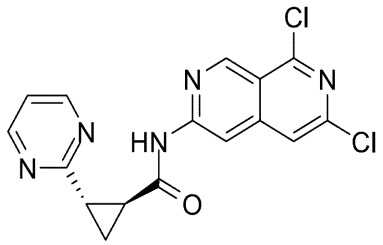
工程３：（±）－トランス－２－（ピリミジン－２－イル）シクロプロパンカルボン酸



ＨＣｌのジオキサン溶液（４ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（±）－トランス－２－ピリミジン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート（３７０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）及び一滴の水の混合物を、室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、表題化合物を白色の固体として得た（３８０ｍｇ、粗製）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６５．１。

【０８９１】

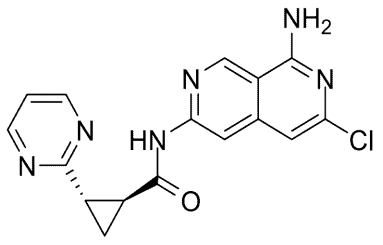
工程４：（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ピリミジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のピリジン（１．５ｍＬ）中、（±）－トランス－２－ピリミジン－２－イルシクロプロパンカルボン酸（３７０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で０．５時間撹拌した。$POCl_3$（０．３ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ反応物に加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$を用いてｐＨを７－８に調整した。次いで有機物を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１からＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（３３０ｍｇ、収率３９．８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６０．０。

【０８９２】

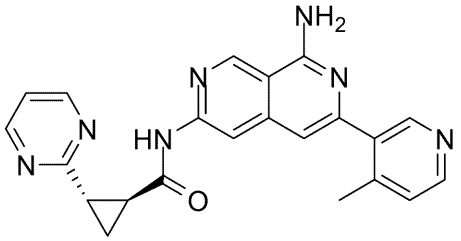
工程５：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ピリミジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ピリミジン－２－イル－シクロプロパンカルボキサミド（３３０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及びNH_4OH（５ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で９０℃で３時間加熱した。反応物を濃縮乾固させ、表題化合物を黄色の固体として得た（３８０ｍｇ、粗製）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４１．１。

【０８９３】

工程６：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ピリミジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

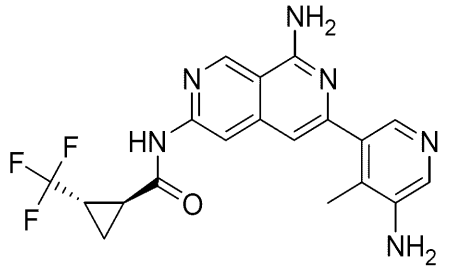


１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ピリミジン－２－イル－シクロプロパンカルボキサミド（１８７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１４４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（４５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２２８ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１からＰＥ：ＥＡ＝１：２）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（９２．１ｍｇ、収率４２．２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．３８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９８．２，方法＝Ｂ．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．０９（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），２．７６－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．５９－１．５７（ｍ，２Ｈ）。

【０８９４】

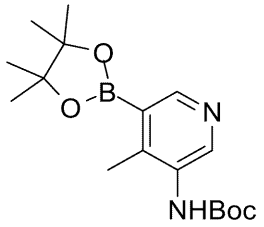
実施例１５３：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９０）



【０８９５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－３－イルカルバメート

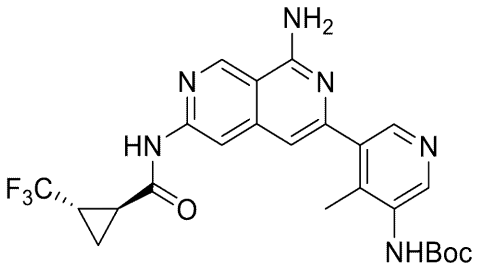


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中、ビス（ピナコラート）ジボロン（２．２ｇ、８．６６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチル－３－ピリジル）カル

バメート（５００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$ｄｐｐｆ（２５４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（３４０ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で８５℃で１６時間加熱した反応物を濾過し、濃縮し、表題化合物を黒色の固体として得た（３．２ｇ、粗製）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３５．２。

【０８９６】

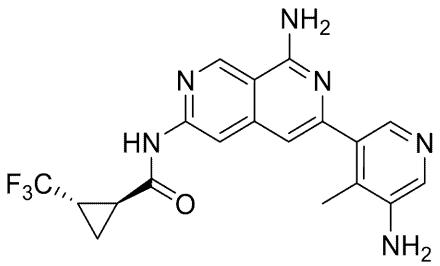
工程２：（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピリジン－３－イルカルバメート



１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］カルバメート（１．５ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（２５０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で１００℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１からＥＡ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（１９０ｍｇ、収率４０．８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．２。

【０８９７】

工程３：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド



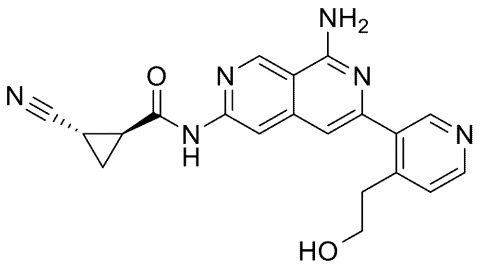
ジクロロメタン（４ｍＬ）中、（±）－トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－アミノ－６－［［（トランス）－２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボニル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］カルバメート（１９０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させた。残留物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中に取り、飽和ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨを７－８に調整した。混合物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（溶離液：５％－９５％メタノール及び０．８ｇ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液）により精製し、表題化合物を白色の固体として得た（９２．８ｍｇ、収率５７．４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０３．２，方法＝Ｇ．　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１１．１９（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），２．６０－２．５８（ｍ，１Ｈ

），２．３２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．３３－１．３０（ｍ，２Ｈ）。

【０８９８】

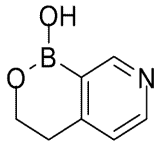
実施例１５４：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物１９１）



【０８９９】

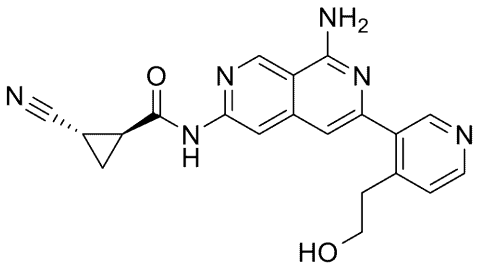
工程１：３，４－ジヒドロ－１Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール



テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中、２－（３－ブロモ－４－ピリジル）エタノール（１．０ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）及びホウ酸トリイソプロピル（１．１ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（４ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。混合物を室温にゆっくり温め、１時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１０ｍＬｘ２）で洗浄した。６ＮのＨＣｌを加えることにより水層をｐＨ４ー５に酸性化し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチルとＥｔＯＨの１：１溶液（１０ｍＬ）に懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、１－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロオキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン（７００ｍｇ、収率９５％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１５０．１。

【０９００】

工程２：（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



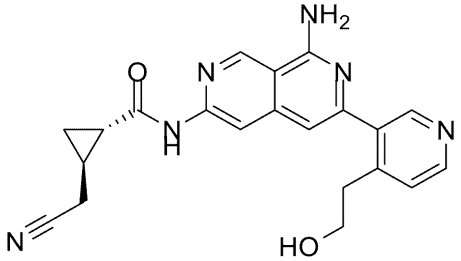
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中、１－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロオキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン（７００ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（５６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）

及びK_2CO_3（１４０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で３時間１００℃に加熱した。混合物を逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のNH_4HCO_3）により直接精製し、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）－３－ピリジル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（７２ｍｇ、収率３９．５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．１６９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７５．１，方法＝Ａ．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．２９（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０９０１】

実施例１５５：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９２）

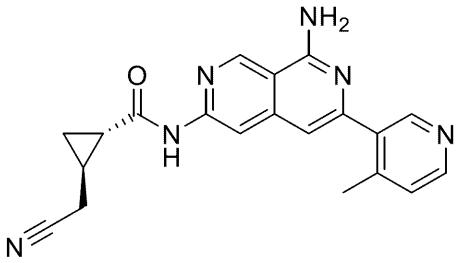
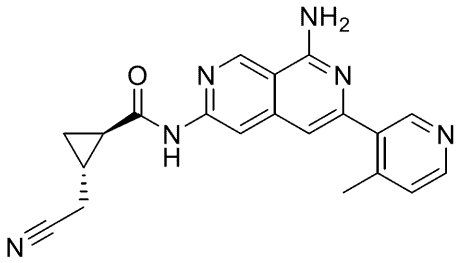


水（２ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ボリニノ［２，３－ｃ］ピリジン（８００ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（５６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１４０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴン下で１００℃で３時間撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）及び逆相ＨＰＬＣ（水中０．０５％アンモニア中のアセトニトリル１７－４７％）により直接精製し、表題化合物（３６ｍｇ、収率２０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．４０４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８９．０，方法＝Ｃ．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７６－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．１３（ｍ，１Ｈ），０．９９－０．９６（ｍ，１Ｈ）。

【０９０２】

実施例１５６：

（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１９３）及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１９４）

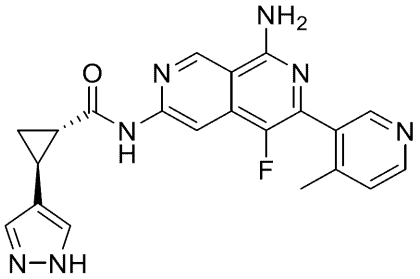
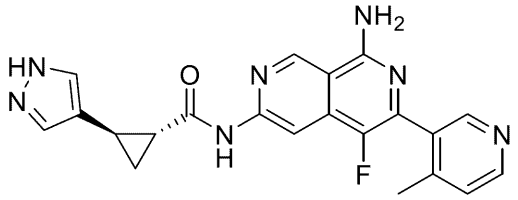



表題化合物を、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５７）について記載されている手順に従って調製した。単一の立体異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。（化合物１９３）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．０４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｍ，１Ｈ）。（化合物１９４）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．０４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｍ，１Ｈ）。

【０９０３】

実施例１５７：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１９５）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１９６）

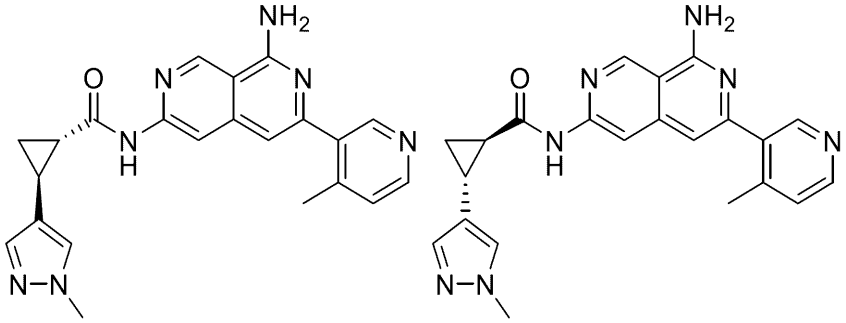
表題化合物を、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７２）について記載されている手順に従って調製した。単一の立体異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。（化合物１９５）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｍ，１Ｈ）。（化合物１９６）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ

），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｍ，１Ｈ）。

【０９０４】

実施例１５８：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１９７）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１９８）

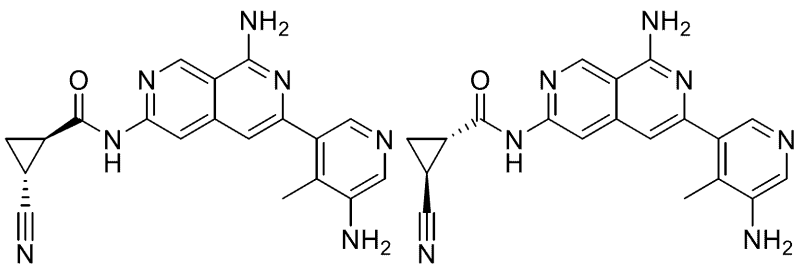


表題化合物を、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチルピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５９）について記載されている手順に従って調製した。単一の立体異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。（化合物１９７）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｍ，１Ｈ）。（化合物１９８）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０９０５】

実施例１５９：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１９９）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２００）



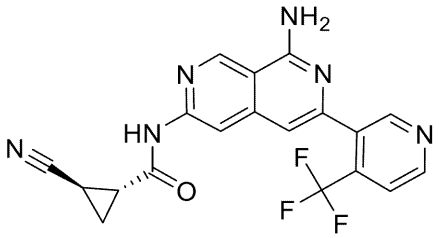
表題化合物を、（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパ

ンカルボキサミド（化合物１６５）について記載されている手順に従って調製した。単一の立体異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。（化合物１９９）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２４（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．７６（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｍ，１Ｈ）。（化合物２００）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２４（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．７６（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｍ，１Ｈ）。

【０９０６】

実施例１６０：

（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２０１）

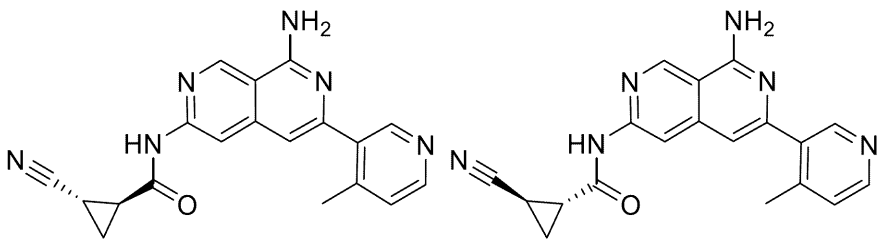


表題化合物を、（±）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－エトキシ－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノ－シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２９）について記載されている手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．５５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９９．１，方法＝Ｂ．　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．３（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），２．７４－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．４６（ｍ，１Ｈ）。

【０９０７】

実施例１６１：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２０２）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２０３）



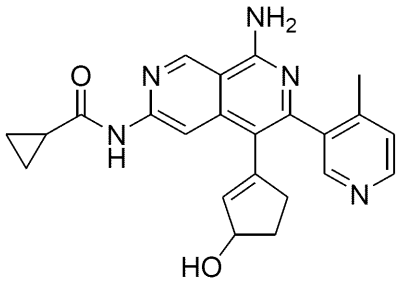
表題化合物を、（±）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミドについて記載されている手順に従って調製した。（化合物４３）。単一の立体異性

体が、キラルＳＦＣによって分離された。（化合物２０２）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２６（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．７６（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｍ，１Ｈ）。（化合物２０３）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２６（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．７６（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｍ，１Ｈ）。

【０９０８】

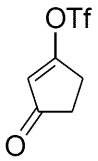
実施例１６２：

Ｎ－（８－アミノ－５－（３－ヒドロキシシクロペンター１－エニル）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２０４）



【０９０９】

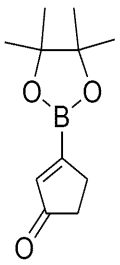
工程１：３－オキソシクロペンター１－エニル　トリフルオロメタンスルホネート



ジクロロメタン（３０ｍＬ）中、シクロペンタン－１，３－ジオン（３ｇ、３０．５８ｍｍｏｌ）、Ｔｆ$_{2}$Ｏ（８．６ｇ、３０．４８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（９．３ｇ、９１．９０ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で１時間撹拌した。反応物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。収集した有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、３－オキソシクロペンター１－エン－１－イル　トリフルオロメタンスルホネート（２．８ｇ、４０％）を黄色がかった油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３１．１。

【０９１０】

工程２：３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロペンター２－エノン

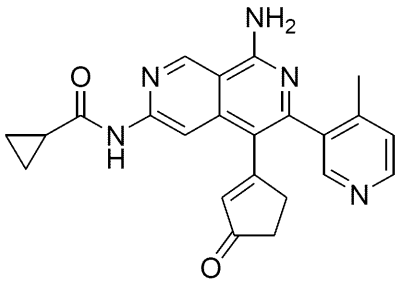


ジオキサン（５０ｍＬ）中、３－オキソシクロペンター１－エン－１－イル　トリフルオ

ロメタンスルホネート（２．５ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．５ｇ、２１．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７２０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２．１ｇ、２１．３９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で１時間撹拌した。溶液を室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。収集した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、ＰＥ／ＥＡ（１０／１）で溶出するシリカゲルカラムにより精製し、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロペンター２－エノン（２ｇ、粗生成物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１２７．１。

【０９１１】

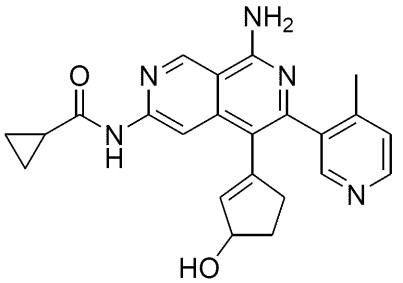
工程３：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（３－オキソシクロペンター１－エニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



ジオキサン（１０ｍＬ）／水（２ｍＬ）中、Ｎ－［８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（５００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロペンター２－エノン（３２０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、及び重炭酸ナトリウム（２２０ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の混合物を加えた。混合物を窒素下で１００℃で撹拌した。６時間後、反応混合物を濃縮した。残留物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。これにより、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（３－オキソシクロペンター１－エン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、４０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４００．１。

【０９１２】

工程４：Ｎ－（８－アミノ－５－（３－ヒドロキシシクロペンター１－エニル）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



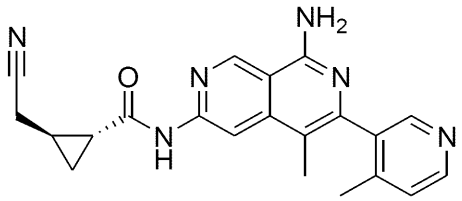
$NaBH_4$（５０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍＬ）中、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（３－オキソシクロペンター１－エン－１－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で加えた。１時間後、反応混合物を濃縮し

た。残留物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、Ｎ－［８－アミノ－５－（３－ヒドロキシシクロペンター１－エン－１－イル）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２．８ｍｇ、収率６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０２．１，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．９６（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），２．３０（ｓ，１Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．４５（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．８０（ｍ，４Ｈ）。

【０９１３】

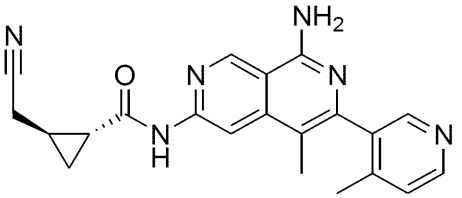
実施例１６３：

（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－５－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２０５）



【０９１４】

工程１：トランス－Ｎ－（８－アミノ－５－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド

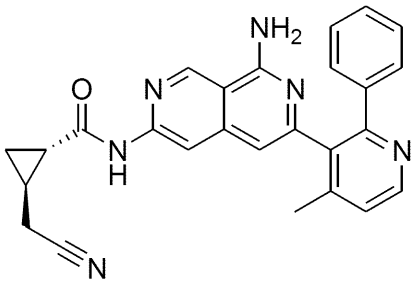


ジオキサン（５ｍＬ）／水（１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（５２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１７５ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－（８－アミノ－５－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（３．０ｍｇ、３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７３．３，方法＝Ｋ－１－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，１Ｈ）。

【０９１５】

実施例１６４：

（＋／－）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－２－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２０６）



ジオキサン（０．９ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、４－メチル－２－フェニル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ａｍｐｈｏｓ）Cl_2（３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で２０分間撹拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（１５：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収集した画分を混合し、濃縮した。生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによりさらに精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－２－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３ｍｇ、２１％）を緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．１４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３５．３，方法＝Ｋ－１－１；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．０１（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．２３－７．１０（ｍ，３Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．０３－０．９３（ｍ，１Ｈ）。

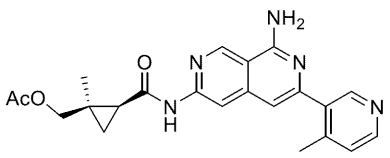
【０９１６】

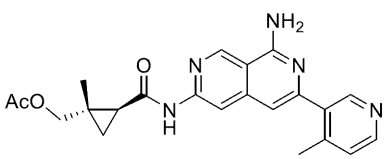
実施例１６５：

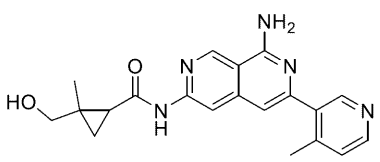
（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル（化合物２０７）

（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル（化合物２０８）

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド（化合物２０９）

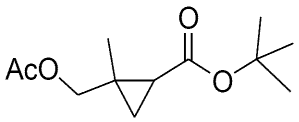






【０９１７】

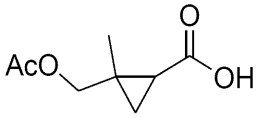
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（アセチルオキシ）メチル］－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキシレート



トルエン（３００ｍＬ）中、２－メチルプロパ－２－エン－１－イル　アセテート（１０ｇ、８７．６１ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（９５０ｍｇ、５．２３ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル　２－ジアゾアセテート（２０ｇ、１４０．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、９５℃で３時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（アセチルオキシ）メチル］－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキシレート（１８ｇ、粗製）を茶色の油として得た。

【０９１８】

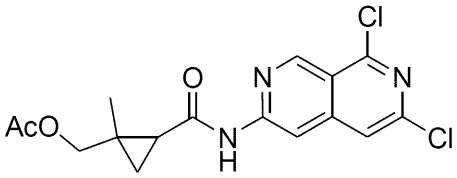
工程２：２－［（アセチルオキシ）メチル］－２－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸



ジクロロメタン（８０ｍＬ）／トリフルオロ酢酸（１５０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（アセチルオキシ）メチル］－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキシレート（１８ｇ、７８．８５ｍｍｏｌ）の溶液を、１６時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残留物を水に溶解し、２０％水酸化ナトリウム水溶液を用いて溶液のｐＨを１１に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。水層のｐＨを塩酸（２Ｍ）を用いて３に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮し、２－［（アセチルオキシ）メチル］－２－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸（１０ｇ、７４％）を赤色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｈ］$^+$＝１７１．１。

【０９１９】

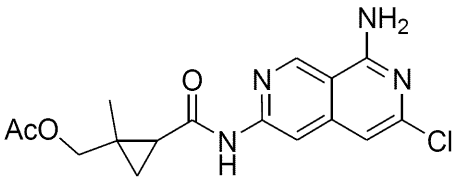
工程３：（２－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル



$POCl_3$（４ｇ、２６．０９ｍｍｏｌ）を、ピリジン（５ｍＬ）／ジクロロメタン（５０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２ｇ、９．３４ｍｍｏｌ）、２－［（アセチルオキシ）メチル］－２－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸（４ｇ、２３．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下で室温で滴下した。３０分後、反応物を氷水で希釈し、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。収集した有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（１：３）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、［２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－１－メチルシクロプロピル］酢酸メチル（２．２ｇ、６４％）を赤色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６８．１。

【０９２０】

工程４：（２－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル

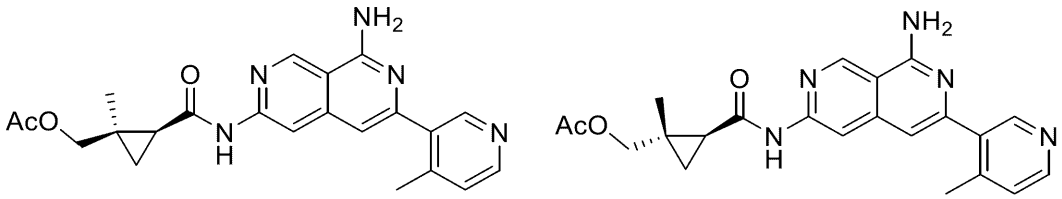


水酸化アンモニウム（２０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２７ｍＬ）中、［２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－１－メチルシクロプロピル］酢酸メチル（２．２ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）の溶液を、９０℃で加熱した。３時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、（２－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル（２．４ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４９．１。

【０９２１】

工程５：（±）－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル（化合物２０７）

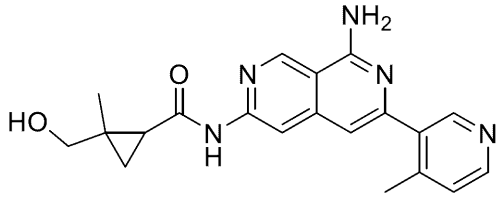
（±）－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル（化合物２０８）



１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）／水（１３ｍＬ）中、［２－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－１－メチルシクロプロピル］酢酸メチル（２．４ｇ、６．８８ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（１．８ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（６００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（１．６ｇ、１５．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。２時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ及びキラルＳＦＣにより精製し、２つのジアステレオ異性体を得た。（化合物２０７）：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．１３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０６．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．０７－３．９５（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．２７－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０１（ｍ，１Ｈ）。（化合物２０８）：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０６．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ），１．４２－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．０６－１．０１（ｍ，１Ｈ）。

【０９２２】

工程６：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルシクロプロパンカルボキサミド（化合物２０９）

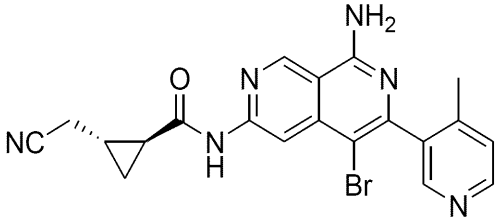


水（５０ｍＬ）中のＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（９３０ｍｇ、２２．１６ｍｍｏｌ）に、テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）中、（２－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］－１－メチルシクロプロピル）酢酸メチル（３ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）の溶液を室温で滴下した。４時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（２８２．５ｍｇ、１１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．１３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６４．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．６９（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ），０．９９－０．９１（ｍ，２Ｈ）。

【０９２３】

実施例１６６：

（＋／－）－Ｎ－（８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１０）



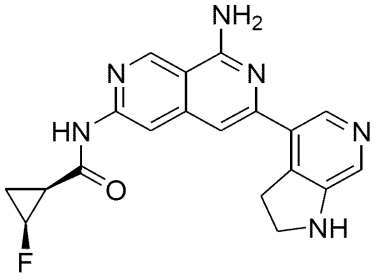
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びＮＢＳ（２１０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で室温で２時間撹拌した。反応溶液を真空下で濃縮した。得られた残留物をＦｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３１ｍｇ、１６％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．５４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３７．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １１．２５（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７６－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１４（ｍ，１Ｈ），１．０２－０．９５（ｍ，１Ｈ）。

【０９２４】

実施例１６７：

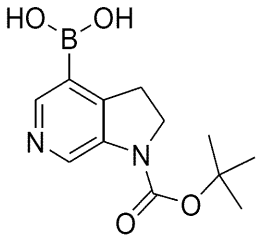
（＋／－）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３

－ｃ］ピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物２１１）



【０９２５】

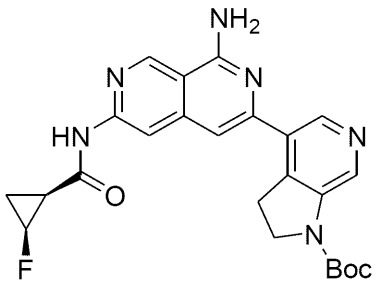
工程１：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イルボロン酸



ジオキサン（４０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（トリフルオロメタン）スルホニルオキシ］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．７１ｍｍｏｌ（J.Med. Chem. 2014,57,2462）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（８００ｍｇ、８．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を窒素下で１００℃で３時間撹拌し、室温に冷却した。得られた混合物のｐＨを、水酸化ナトリウムを用いて１４に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで洗浄し、水層を収集した。水層のｐＨを、２ＮのＨＣｌを用いて１に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、［１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル］ボロン酸（５００ｍｇ、７０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６５．１。

【０９２６】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（１－アミノ－６－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２，３－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート

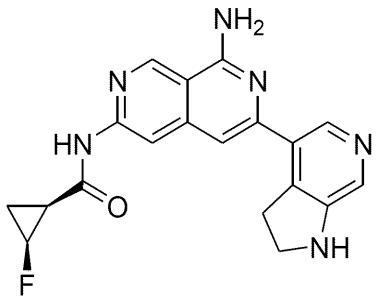


ジオキサン（１０ｍＬ）／水（１ｍＬ）中、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イルボロン酸（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１６４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４

６４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１００℃で撹拌した。３時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、粗シス－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（１－アミノ－６－［［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン］アミド］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５３．１。

【０９２７】

工程３：シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

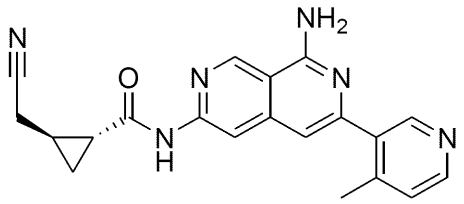


ジクロロメタン（５０ｍＬ）中、シス－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（１－アミノ－６－［［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン］アミド］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）の溶液を、室温で３時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－［１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミドギ酸塩（９．１ｍｇ、５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．６８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６５．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．０７（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．０８－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．３２（ｓ，１Ｈ），１．７６－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．２６（ｍ，１Ｈ）。

【０９２８】

実施例１６８：

（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１２）



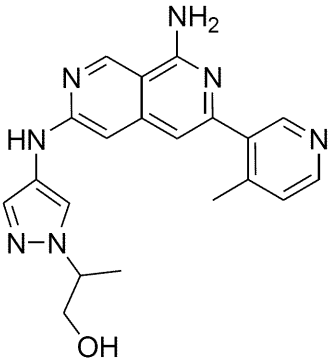
ジオキサン（８ｍＬ）／水（２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（１７０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３４３ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃で２時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をＰｒｅ

ｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（１０１ｍｇ、３４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５９．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），２．８０－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，１Ｈ）。

【０９２９】

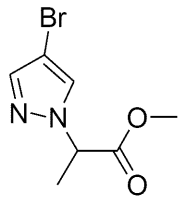
実施例１６９：

（＋／－）－２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール（化合物２１３）



【０９３０】

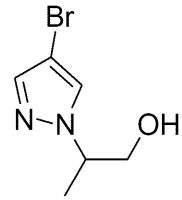
工程１：メチル　２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパノエート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（５ｇ、３４．０２ｍｍｏｌ）、２－ブロモプロパン酸メチル（６．８２ｇ、４０．８５ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（９．４３ｇ、６８．３０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、８０℃で５時間撹拌した。反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、メチル　２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパノエート（７．１ｇ、９０％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３３．１。

【０９３１】

工程２：２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール

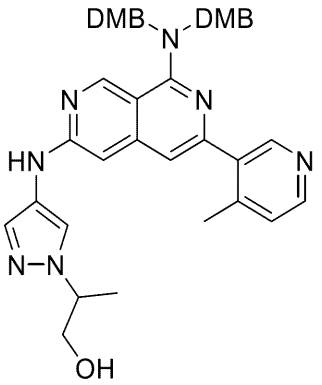


$NaBH_4$（４８９ｍｇ、１２．９２ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍＬ）中のメチル　２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパノエート（１ｇ、４．２９ｍ

ｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で少しずつ加えた。３時間後、反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール（７１６ｍｇ、８１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０５．２。

【０９３２】

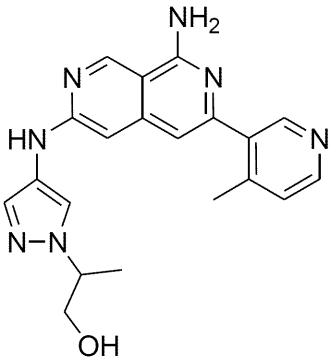
工程３：２－（４－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール



ジオキサン（５ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール（２２３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．０６２ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１３１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び第３世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（２３２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１２０℃で２時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（２０：１　ジクロロメタン／メタノール）により精製し、２－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン－１－オール（２８８ｍｇ、８％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７６．２。

【０９３３】

工程４：２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール



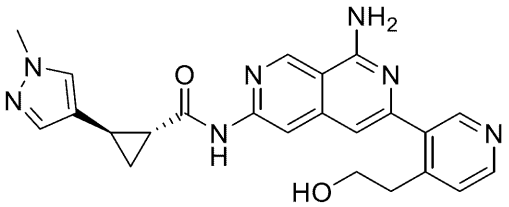
トリフルオロ酢酸（８ｍＬ）中、２－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパン－１－オール（２７８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で加熱した。２時間後、反応物を真空下で濃縮した。残留物を水酸化アンモニウムでｐＨ＝１３に希釈し、得られた溶液をＰｒｅｐ－

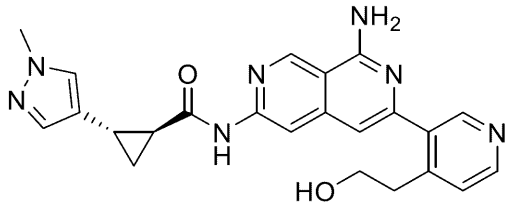
ＨＰＬＣにより精製し、２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール（３ｍｇ、２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７６．４，方法＝Ｎ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９３４】

実施例１７０：

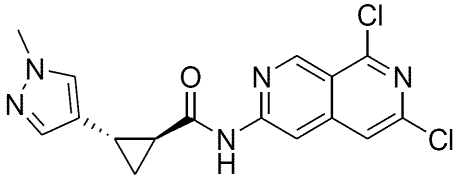
（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１４）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１５）





【０９３５】

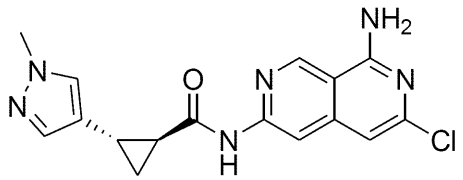
工程１：トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



塩化オキサリル（１．１６ｇ、９．１４ｍｍｏｌ）を、２：１ジクロロメタン／ピリジン（３０ｍＬ）中、トランス－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１．００ｇ、６．０１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３滴、ｃａｔ）の溶液に、０℃で滴下した。反応物を室温で３０分間撹拌した。次いで、反応溶液を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（１．２５ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で滴下した。混合物を窒素下で２時間室温に温めた。反応物を水（３０ｍＬ）で希釈し、得られた溶液をジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（２０：１ ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製し、トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（８００ｍｇ、４０％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６２．０。

【０９３６】

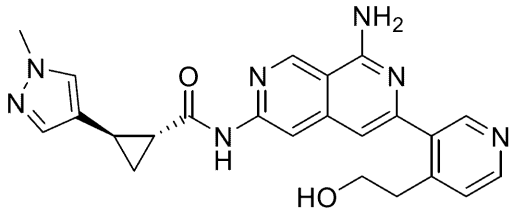
工程２：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

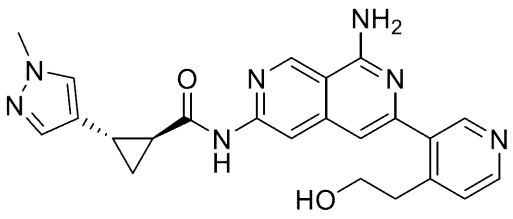


ジオキサン（８ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（８ｍＬ）の溶液を、窒素下で１００℃で加熱した。１６時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０：１　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製し、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２５０ｍｇ、８８％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４３．０。

【０９３７】

工程３：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１４）及びトランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１５）





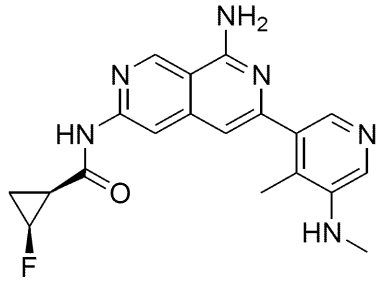
１０：１ジオキサン／水（１６．５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（３９０．０５ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（８３．８６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－ＰｄＣｌ－２ｎｄ　Ｇ（７１．８１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（２５８．０２ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃で２時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（７０ｍｇ、１８％）を白色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２１４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３０．０，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１９（ｍ，１Ｈ）。化合物２１５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３０．０，方法＝Ｍ

；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０９３８】

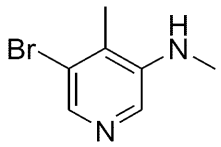
実施例１７１：

（＋／－）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－５－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物２１６）



【０９３９】

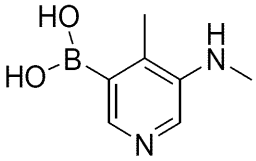
工程１：５－ブロモ－Ｎ，４－ジメチルピリジン－３－アミン



ジオキサン（５ｍＬ）中、３，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（１ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（５２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_{3}$ＮＨ$_{2}$（８ｍＬ）の混合物を１００℃で加熱した。５時間後、混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、５－ブロモ－Ｎ，４－ジメチルピリジン－３－アミン（４００ｍｇ、５０％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｍ＋Ｈ$^{+}$＝２０１．０。

【０９４０】

工程２：［４－メチル－５－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］ボロン酸

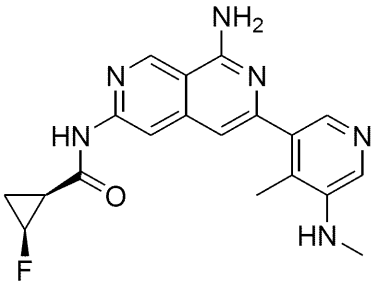


ジオキサン（８０ｍＬ）中、５－ブロモ－Ｎ，４－ジメチルピリジン－３－アミン（１．６４８ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８．３ｇ、３２．６８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（５９９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２．４１ｇ、２４．５５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で３時間、１００℃で撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＮａＯＨ水溶液で溶液のｐＨを１０に調整した。塩基性溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を収集し、ＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化した。酸性溶液を酢酸エチルで抽出し、収集した抽出物をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を１：１酢酸エチル／エタノールに溶解し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、［４－メ

チル－５－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］ボロン酸（５９５ｍｇ、４４％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６７．１。

【０９４１】

工程３：シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－５－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

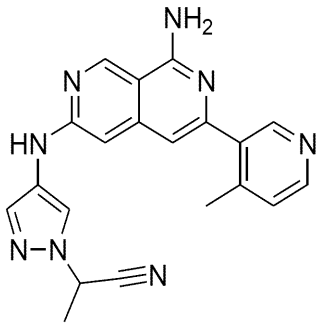


４：１ジオキサン／水（２５ｍＬ）中、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（５０６ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、［４－メチル－５－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］ボロン酸（１．０９ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（８６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンクロリド（１４２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（７４５ｍｇ、５．３９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃で２時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をＦｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、シス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－５－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（６０ｍｇ、９％）を薄茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６７．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １０．９９（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．０３（ｍ，１Ｈ），５．０９－４．８２（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

【０９４２】

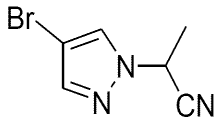
実施例１７２：

（＋／－）－２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（化合物２１７）



【０９４３】

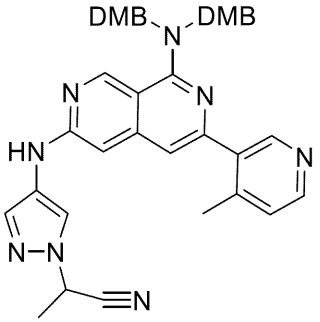
工程１：２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル



テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）、２－クロロプロパンニトリル（６１２ｍｇ、６．８３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．４３ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１００℃で加熱した。２時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（９５２ｍｇ、７０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２００．０。

【０９４４】

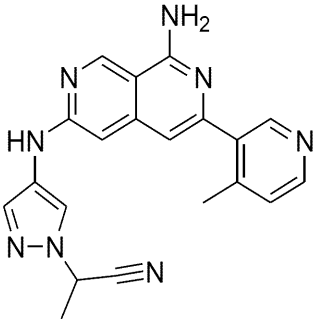
工程２：２－（４－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル



ジオキサン（１５ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（５５２ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（８００ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、第三世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（１７１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（８２８ｍｇ、５．９９ｍｍｏｌ）の懸濁液を１２０℃で加熱した。５時間後、反応物を真空下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、２－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンニトリル（３０２ｍｇ、４５％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７１．３。

【０９４５】

工程３：２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル



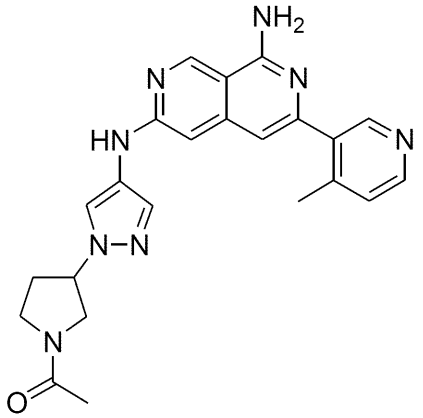
ＴＦＡ（２０ｍＬ）中、２－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メ

チル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンニトリル（２４８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で加熱した。４５分後、反応物を真空下で濃縮し、残留物をメタノールで希釈した。溶液を水酸化アンモニウムでｐＨ＝８に塩基性化し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、２－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（６５．４ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．００，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７１．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．１９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９４６】

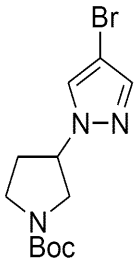
実施例１７３：

（＋／－）－１－（３－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－イル）エタノン（化合物２１８）



【０９４７】

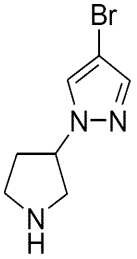
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（２００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル ３－ブロモピロリジン－１－カルボキシレート（４０９ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（５６７ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１００℃で加熱した。１２時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１００：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３１０ｍｇ、７２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１６．２

【０９４８】

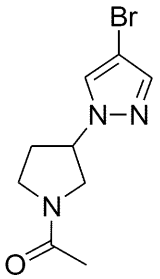
工程２：４－ブロモ－１－（ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール



トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）及びジクロロメタン（１５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３．０ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、粗４－ブロモ－１－（ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．６ｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１６．１。

【０９４９】

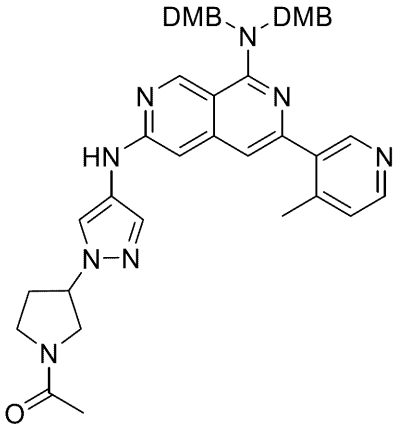
工程３：１－（３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－イル）エタノン



ジクロロメタン（１５ｍＬ）中、４－ブロモ－１－（ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２ｇ、９．２５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５ｍＬ、３５．９７ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、塩化アセチル（１．１ｇ、１４．０１ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を２５℃に温めた。１時間後、反応物を水（３０ｍＬ）で希釈し、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（９８：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、１－［３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－イル］エタン－１－オン（１．２ｇ、５０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５８．２。

【０９５０】

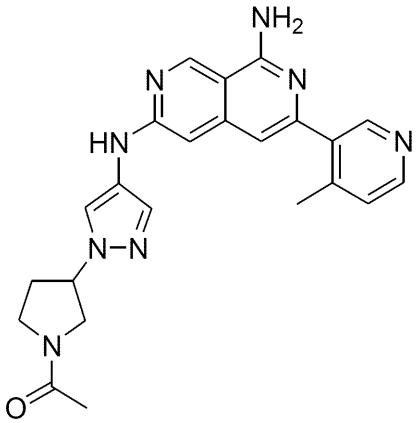
工程４：１－（３－（４－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－イル）エタノン



ジオキサン（５ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３５０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、１－［３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－イル］エタン－１－オン（４０９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５２５ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１５４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及び第３世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（２７１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１２０℃で加熱した。２時間後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（２５：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、１－（３－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル）エタン－１－オン（３４９ｍｇ、３０％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７２９．８。

【０９５１】

工程５：１－（３－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－イル）エタノン



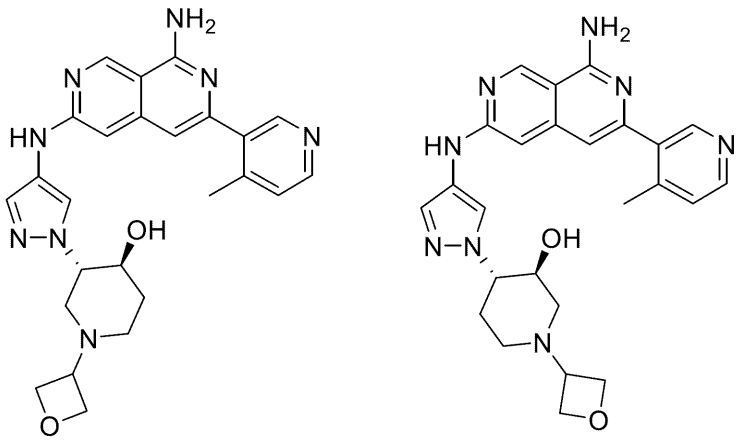
トリフルオロ酢酸（６ｍＬ）中、１－（３－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピロリジン－１－イル）エタン－１－オン（２９９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で加熱した。２時間後、反応溶液を真空下で濃縮した。得られた残留物をメタノールに溶解し、溶液を水酸化アンモニウム水溶液でｐＨ＝９に塩基性化した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、１－（３－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－イル）エタノン（４０ｍｇ、２３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２９．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．９０（ｍ，０．５Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，１．５Ｈ），３．５４－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，４Ｈ），２．３４－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９５２】

実施例１７４：

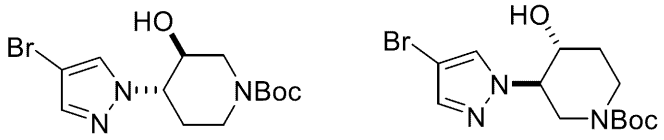
（＋／－）－トランス－３－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル

）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール（化合物２１９）及び（＋／－）－トランス－４－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール（化合物２２０）



【０９５３】

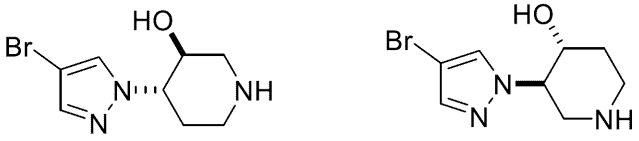
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　トランス－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル　トランス－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート



テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１０．０ｇ、６８．０４ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ナトリウム（２．２８ｇ、９５．０１ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応物を室温に温めた。１時間後、ｔｅｒｔ－ブチル　７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（２０．０ｇ、１００．３８ｍｍｏｌ）を反応物に加え、得られた溶液を７０℃で１６時間加熱した。反応物を水で希釈し、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：２酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル　トランス－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル　トランス－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、６％）の混合物を、白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４６．１。

【０９５４】

工程２：トランス－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－３－オール及びトランス－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－オール

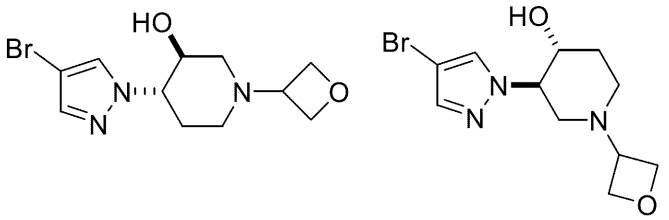


１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を、ジクロロメタン（１０ｍＬ

）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル　トランス－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（６５０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に室温で滴下した。２時間後、反応物を真空下で濃縮し、４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－３－オール塩酸塩と３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－オール塩酸塩との混合物（６７０ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４８．０。

【０９５５】

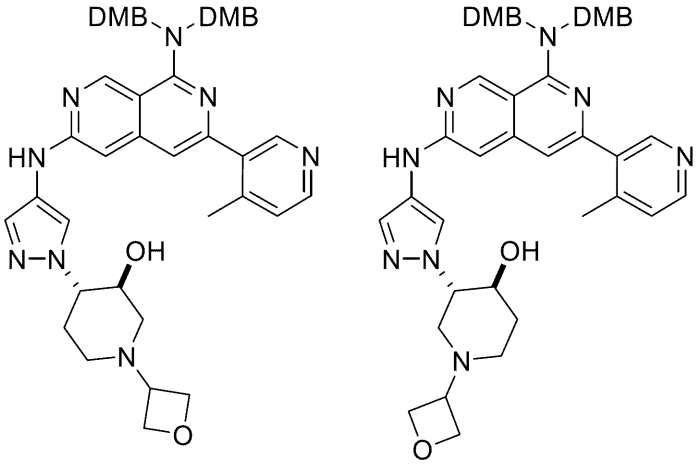
工程３：トランス－４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール及びトランス－３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール



ＮａＢＨ３ＣＮ（２５０ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ）を、メタノール（２０ｍＬ）中、４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－３－オール及び３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－オール（６５０ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－オン（２５０ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）の上記混合物の溶液に室温で加えた。１６時間後、反応物を水で希釈し、真空下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール及び３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール（６００ｍｇ、７５％）の混合物を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０２．２。

【０９５６】

工程４：４－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシベンジル）］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール及び３－（４－（（８－（ビス（３，４－ジメチルベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール

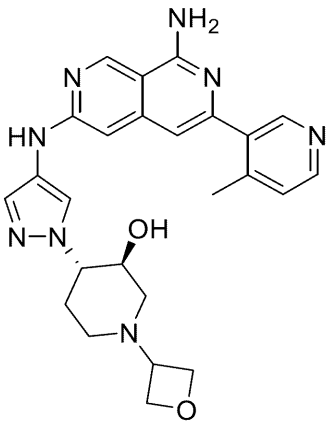


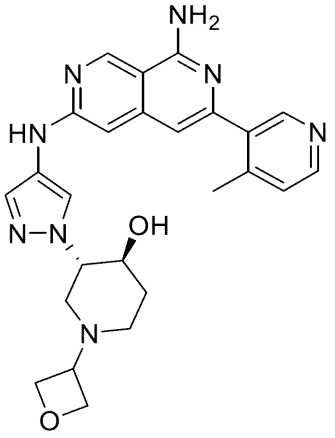
１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフ

ェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール／３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール（２１８ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＬｉＨＭＤＳ（２２６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、第三世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔ　Ｐｈｏｓプレ触媒（８０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、１３５℃で２時間マイクロ波放射により加熱した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、４－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール及び３－（４－（（８－（ビス（３，４－ジメチルベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール（７２．５ｍｇ、５２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７７３．０。

【０９５７】

工程５：（±）－トランス－４－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール及び（±）－トランス－３－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール





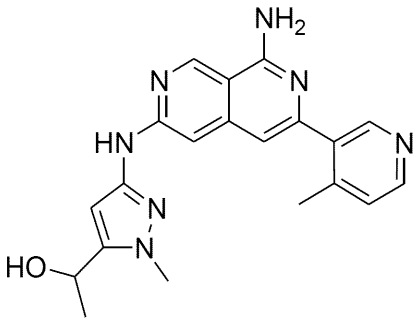
トリフルオロ酢酸（１５ｍＬ）中、４－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－オール／３－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－オール（３００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で加熱した。２時間後、反応溶液を真空下で濃縮した。得られた残留物をメタノールに溶解し、溶液のｐＨを水酸化アンモニウムで９に調整した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、位置異性体の混合物（３２ｍｇ）が得られた。位置異性体は、キラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより分離された。化合物２１９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝２．１２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７３．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．１８－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，

１Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３８（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７３（ｍ，１Ｈ）。化合物２２０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７３．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．０７－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，１Ｈ）。

【０９５８】

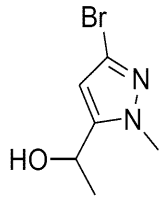
実施例１７５：

（＋／－）－１－（３－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノール（化合物２２１）



【０９５９】

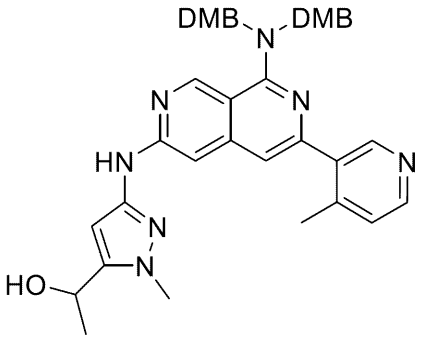
工程１：１－（３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタン－１－オール



ｎ－ＢｕＬｉ（３．１ｍＬ、ヘキサン中２．５Ｍ）を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１．７０ｇ、７．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下で－７０℃で滴下した。１時間後、アセトアルデヒド（３７４ｍｇ、８．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応の温度をゆっくりと室温に上げた。１時間後、反応物を水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：１ジクロロメタン／酢酸エチル）による精製により、１－（３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタン－１－オール（３７０ｍｇ、２５％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ６．２５（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７４（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９６０】

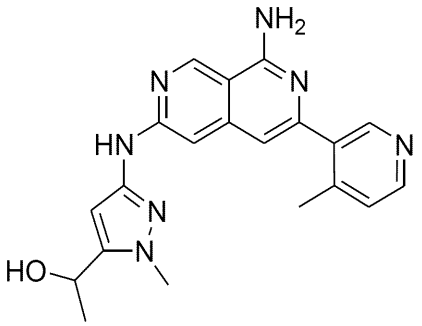
工程２：１－［３－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］エタン－１－オール



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、１－（３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタン－１－オール（１８５ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、ＬｉＨＭＤＳ（４５０ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、第三世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔ　Ｐｈｏｓプレ触媒（１５５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物を、１３０℃で２時間マイクロ波放射により加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１　ジクロロメタン／メタノール）により精製し、１－［３－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］エタン－１－オール（１７０ｍｇ、６９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６７６．３。

【０９６１】

工程３：１－（３－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノール



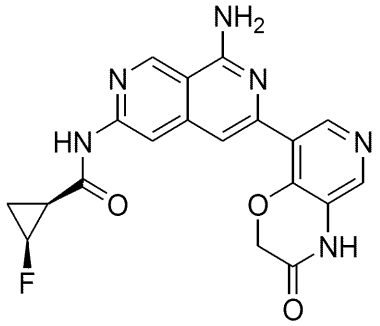
トリフルオロ酢酸（１２ｍＬ）中、１－［３－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］エタン－１－オール（２５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で２時間撹拌した。次いで、反応溶液を真空下で濃縮した。得られた残留物をメタノールに溶解し、溶液のｐＨを水酸化アンモニウムで９に調整した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、１－（３－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノール（３２．５ｍｇ、２３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．７２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７６．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７４（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．４

０（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９６２】

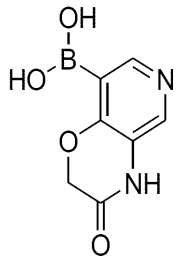
実施例１７６：

（＋／－）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２２）



【０９６３】

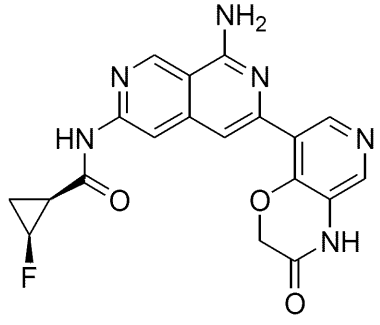
工程１：３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イルボロン酸



１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中、８－ブロモ－２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－３－オン（５００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．７ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（６４０ｍｇ、６．５２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１２時間加熱した。固体を濾過し、濾液のｐＨをＮａＯＨで約９に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を希ＨＣｌ水溶液で、ｐＨ値が約３まで酸性化した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、［３－オキソ－２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル］ボロン酸（３００ｍｇ、７１％）を黄色の油として得た。

【０９６４】

工程２：シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

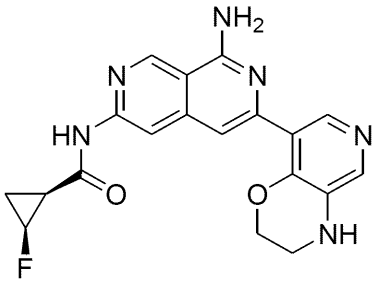


ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、［３－オキソ－２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル］ボロン酸（２７７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１９７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で２時間加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー及びＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより順次精製し、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－［３－オキソ－２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（４．９ｍｇ、２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９５．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），１０．９９（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，２Ｈ），４．８６（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０９６５】

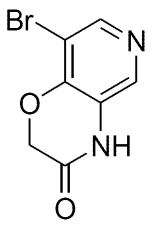
実施例１７７：

（＋／－）－シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２３）



【０９６６】

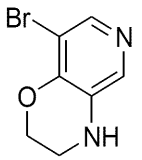
工程１：８－ブロモ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５ｍＬ）中、３－アミノ－５－ブロモピリジン－４－オール（１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）、２－クロロアセチルクロリド（６５８ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．８２ｇ、１３．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で室温で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、８－ブロモ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（５００ｍｇ、３９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．０，２３２．０。

【０９６７】

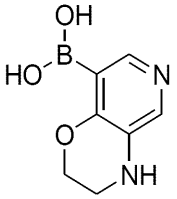
工程２：８－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン



１Ｍのボラン－テトラヒドロフラン溶液（１９．６ｍＬ、１９．６ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）及びメタノール（１０ｍＬ）中、８－ブロモ－２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－３－オン（１．５ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間、６５℃でさらに１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残留物を水に溶解し、溶液のｐＨをＮａＯＨ水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）で８－９に調整した。塩基性溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、８－ブロモ－２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン（９００ｍｇ、６４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２１５．０，２１７．０。

【０９６８】

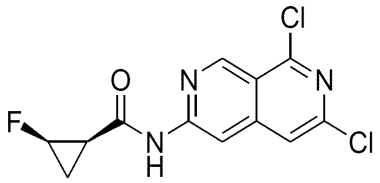
工程３：３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イルボロン酸



ジオキサン（１０ｍＬ）中、８－ブロモ－２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン（４００ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２７２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（５４７ｍｇ、５．５７ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．４２ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１２時間撹拌した。固体を濾過し、濾液のｐＨをＮａＯＨ水溶液で９－１０に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層のｐＨを、ＨＣｌ水溶液で３－４に調整した。次いで、酸性溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イルボロン酸（３５０ｍｇ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１８１．０，１８３．０。

【０９６９】

工程４：シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド

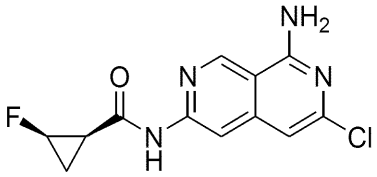


塩化オキサリル（４１４ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１５ｍＬ）中、シス－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボン酸（２２８ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）、ピリジン（３ｍＬ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０５ｍＬ）の氷冷溶液に窒素下で滴下した。３０分後、反応物を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（５００ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加えた。２時間後、次いで反応物を水で希釈し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。収集した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し

た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３００ｍｇ、３９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０１．１。

【０９７０】

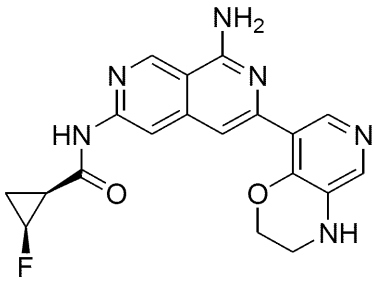
工程５：シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中、シス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（２ｍＬ）の溶液を、９０℃で１６時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残留物の、フラッシュカラムクロマトグラフィー（８：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（６０ｍｇ、５８％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８１．６。

【０９７１】

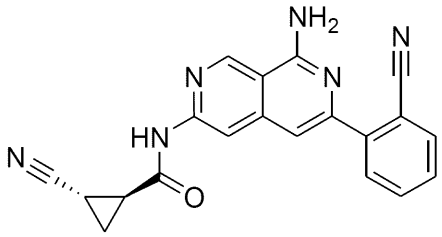
工程６：シス－Ｎ－（８－アミノ－６－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド



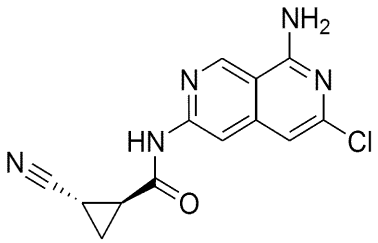
１０：１の１，４－ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、［２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル］ボロン酸（２５８ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１６５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４６６ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃で１２時間加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－［２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１８．４ｍｇ、７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{T}$（分）＝１．１６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８１．１，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，１Ｈ）。

【０９７２】

実施例１７８：
（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－シアノフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２４）

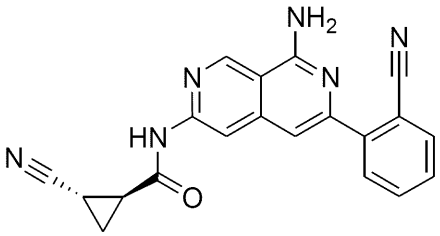


【０９７３】
工程１：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド



１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水酸化アンモニウム（６ｍＬ）中、トランス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下で１００℃で１時間加熱した。反応溶液を真空下で濃縮し、粗トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２０８ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８８．１。

【０９７４】
工程２：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－シアノフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



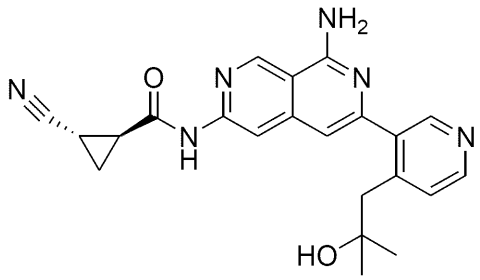
５：１の１，４－ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、（２－シアノフェニル）ボロン酸（２５６ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、第２世代ＸＰｈｏｓプレ触媒（８２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２０４ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で６時間加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－シアノフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（４０．５ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝２．３２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５５．１，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．３２（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．

８１（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｓ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），２．７９－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４７（ｍ，１Ｈ）。

【０９７５】

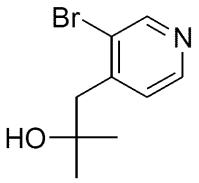
実施例１７９：

（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２５）



【０９７６】

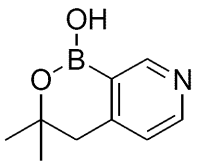
工程１：１－（３－ブロモピリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－２－オール



テトラヒドロフラン中のＬＤＡ（４．３ｍＬ、３１．７１ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－４－メチルピリジン（１ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で滴下した。３０分後、アセトン（４０５ｍｇ、６．９７３ｍｍｏｌ）を－７８℃で加え、反応混合物を窒素下でさらに２時間撹拌した。反応物を水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。収集した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、１－（３－ブロモピリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（１．０ｇ、収率７４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２３０．１。

【０９７７】

工程２：３，３－ジメチル－３，４－ジヒドロ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール

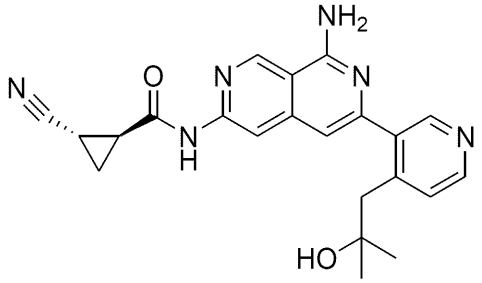


ジオキサン（１０ｍＬ）中、１－（３－ブロモピリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（５００ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（６６０ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で４時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を水に溶解した。溶液のｐＨを、水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）で約１０に調整した。次いで、得られた溶液を酢酸エチルで洗浄した。塩基性水層をＨＣｌ水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ＝４に酸性化した。得られた酸性溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下

で濃縮し、３，３－ジメチル－１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（２６０ｍｇ、６８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７８．１。

【０９７８】

工程３：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

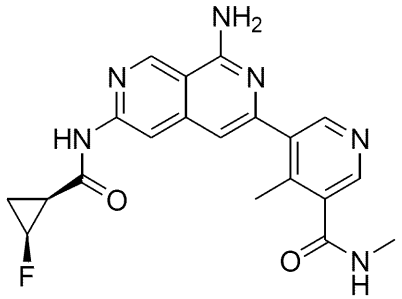


１０：１ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチル－１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（６００ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１２０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４５２ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃で４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（１３．３ｍｇ、５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{T}$（分）＝１．８５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０３．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）。

【０９７９】

実施例１８０：

シス－５－（１－アミノ－６－（－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，４－ジメチルニコチンアミド（化合物２２６）



【０９８０】

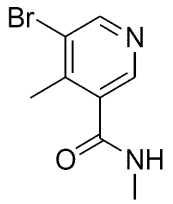
工程１：５－ブロモ－４－メチルニコチン酸



ｎ－ＢｕＬｉ（０．７２ｍＬ、７．６４ｍｍｏｌ、ヘキサン中１１Ｍ）を、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（５００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下で－７８℃で滴下した。１時間後、CO_2（ｇ）を溶液に－７８℃で導入し、得られた溶液を室温に温めた。１時間後、反応物を１ＭのＨＣｌ水溶液で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－カルボン酸（０．２３ｇ、５３％）を白色の固体として得た。

【０９８１】

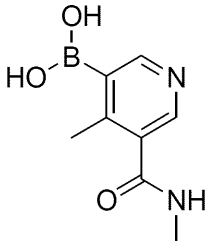
工程２：５－ブロモ－Ｎ，４－ジメチルニコチンアミド



ジクロロメタン（５０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－カルボン酸（１ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．６４ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．４ｇ、１３．８３ｍｍｏｌ）、及びメチルアミン（２．６ｍＬ、１６７．４３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で８時間撹拌した。反応物を水で希釈し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。収集した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、５－ブロモ－Ｎ，４－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド（０．６ｇ、５７％）を白色の固体として得た。

【０９８２】

工程３：４－メチル－５－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イルボロン酸

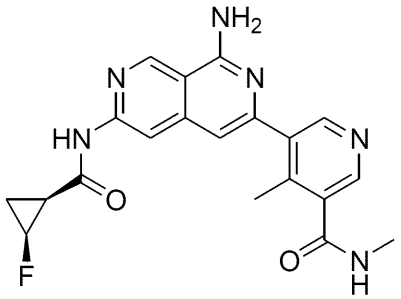


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中、５－ブロモ－Ｎ，４－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド（４００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２５５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（５１３ｍｇ、５．２２ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．２２ｇ、８．７４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で５時間加熱した。固体を濾過し、濾液をＨＣｌ水溶液でｐＨ＝３－４に酸性化した。酸性溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、［４－メチル－５－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（２８０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。

【０９８３】

工程４：シス－５－（１－アミノ－６（２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）

－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，４－ジメチルニコチンアミド

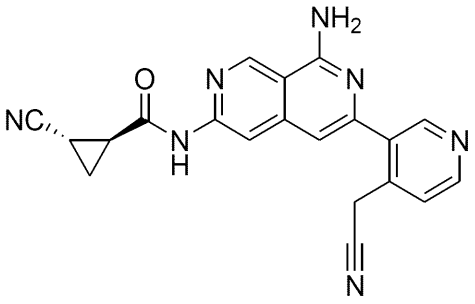


１０：１の１，４－ジオキサン／水（１６．５ｍＬ）中、シス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、［４－メチル－５－（メチルカルバモイル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（２７７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１９７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で２時間加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、シス－５－（１－アミノ－６－［［－２－フルオロシクロプロパン］アミド］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，４－ジメチルピリジン－３－カルボキサミド（３５．６ｍｇ、１３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９５．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７５（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．１７（ｍ，１Ｈ）。

【０９８４】

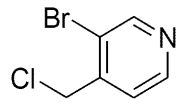
実施例１８１：

（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（シアノメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２７）



【０９８５】

工程１：３－ブロモ－４－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩

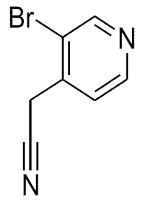


ジクロロメタン（８０ｍＬ）中、（３－ブロモピリジン－４－イル）メタノール（３．０ｇ、１５．９５ｍｍｏｌ）及び塩化チオニル（３．８ｇ、３１．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗３－ブロモ－４－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（３．７ｇ、９５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ

Ｉ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０６．０。

【０９８６】

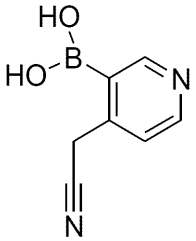
工程２：２－（３－ブロモピリジン－４－イル）アセトニトリル



１：１エタノール／水（１００ｍＬ）中の３－ブロモ－４－（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（４．１ｇ、１６．８８ｍｍｏｌ）、ＫＣＮ（２．２ｇ、３３．７９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で３時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をH_2O（５０ｍＬ）で溶解した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：２酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、２－（３－ブロモピリジン－４－イル）アセトニトリル（２．４ｇ、７２％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９７．０。

【０９８７】

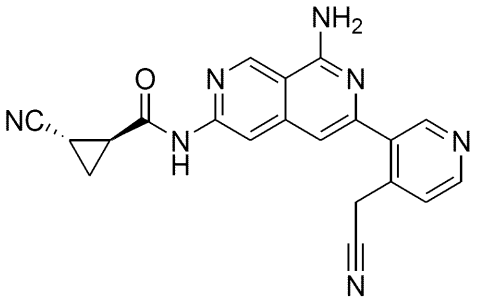
工程３：［４－（シアノメチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸



ジオキサン（３０ｍＬ）中、２－（３－ブロモピリジン－４－イル）アセトニトリル（１ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．９３ｇ、７．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３７１ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．４９ｇ、１５．１８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で３時間加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をH_2Oに溶解し、溶液をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝１０に塩基性化した。塩基性溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ＝５－６に酸性化し、高真空下で濃縮した。得られた残留物を１：１酢酸エチル／エタノールに懸濁し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、［４－（シアノメチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（６５８ｍｇ、８０％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６３．１。

【０９８８】

工程４：トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（シアノメチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド

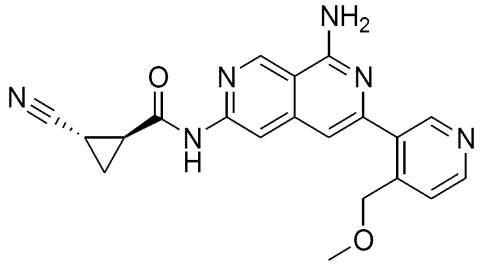


トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（４４０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、［４－（シアノメチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（４９５ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７３ｍｇ、０．１５）、ＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンクロリド（１２１ｍｇ、０．１５）、炭酸カリウム（６３３ｍｇ、４．５８）、及び５：１ジオキサン／水（１２ｍＬ）の混合物を、窒素下で１００℃で１時間加熱した。反応物を濃縮し、粗生成物をＦｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（シアノメチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（１６０、２８％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．１２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７０．１，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．３１（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４２（ｍ，１Ｈ）。

【０９８９】

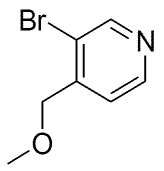
実施例１８２：

（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２８）



【０９９０】

工程１：３－ブロモ－４－（メトキシメチル）ピリジン

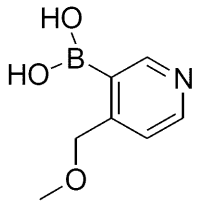


テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中、水素化ナトリウムの氷冷溶液（２５５ｍｇ、１０．６２ｍｍｏｌ）に、（３－ブロモピリジン－４－イル）メタノール（１ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、CH_3I（０．３３６ｍＬ、５．３９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応温度を０℃でさらに３０分間維持した後、室温に温めた。１２時間後、反応物を

水で希釈し、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（５：１酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、３－ブロモ－４－（メトキシメチル）ピリジン（５００ｍｇ、４７％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０２．１。

【０９９１】

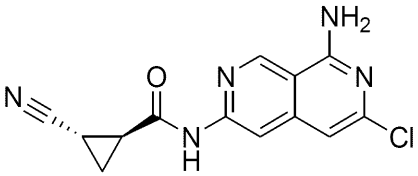
工程２：４－（メトキシメチル）ピリジン－３－イルボロン酸



ジオキサン（１０ｍＬ）中、３－ブロモ－４－（メトキシメチル）ピリジン（５００ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．８ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（７３１ｍｇ、７．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で４時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をH_2Oに溶解した。溶液のｐＨをＮａＯＨ水溶液で１０に調整し、塩基性溶液を酢酸エチルで洗浄した。次いで、水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ＝５－６に酸性化し、真空下で濃縮した。残留物を１：１酢酸エチル／エタノールに懸濁し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗［４－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（４００ｍｇ、９７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６８．１。

【０９９２】

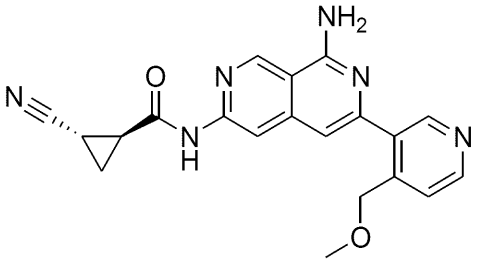
工程３：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



ジオキサン（８ｍＬ）中、トランス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（６ｍＬ）の溶液を、１００℃で１時間加熱した反応混合物を濃縮し、粗トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．１。

【０９９３】

工程４：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

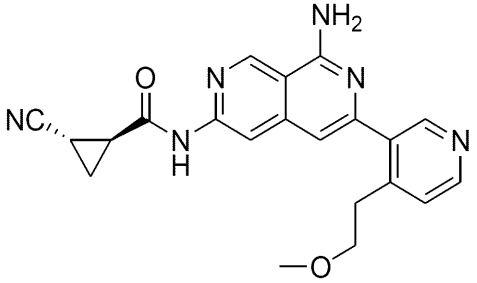


１０：１ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、［４－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（１３９ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－ＰｄＣｌ－第２世代（５５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃で４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（５４．７ｍｇ、１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７５．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．３１（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３４（ｍ，１Ｈ）。

【０９９４】

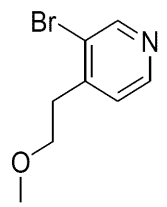
実施例１８３：

（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－メトキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２９）



【０９９５】

工程１：３－ブロモ－４－（２－メトキシエチル）ピリジン

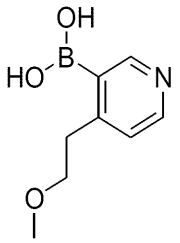


テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の２－（３－ブロモピリジン－４－イル）エタン－１－オール（４．８３ｇ、２３．９１ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ナトリウム（１．４４ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温めた。４時間後、CH_3I（５．１１ｇ、３６．０）を加え、反応物を室温で１２時間維持した。過剰の水素化ナトリウ

ムをメタノールでクエンチし、反応混合物を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１：５酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、３－ブロモ－４－（２－メトキシエチル）ピリジン（２．３ｇ、４５％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１６．０

【０９９６】

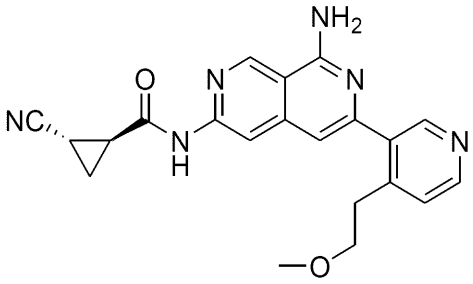
工程２：［４－（２－メトキシエチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸



ジオキサン（５０ｍＬ）中、３－ブロモ－４－（メトキシメチル）ピリジン（２．１１ｇ、９．７７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（７．４４ｇ、２９．２９）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（７１５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．８７ｇ、２９．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１２時間加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をＨ$_{2}$Ｏに溶解し、溶液をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝７－８に塩基性化した。塩基性溶液を酢酸エチルで洗浄した。次いで水層をＨＣｌでｐＨ＝３－４に酸性化した。酸性溶液を真空下で濃縮した。得られた残留物を１：１酢酸エチル／エタノールに懸濁し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、［４－（２－メトキシエチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（１．６ｇ、９１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８２．１。

【０９９７】

工程３：トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－メトキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド：



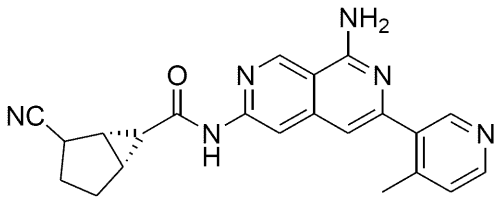
４：１ジオキサン／水（５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２０５ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、［４－（２－メトキシエチル）ピリジン－３－イル］ボロン酸（１５５ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０９ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンクロリド（５６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で３時間加熱した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をＦｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－メトキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（７０．９ｍｇ、２６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ}$（分）＝１．１４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８９．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３６（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．

５０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０９９８】

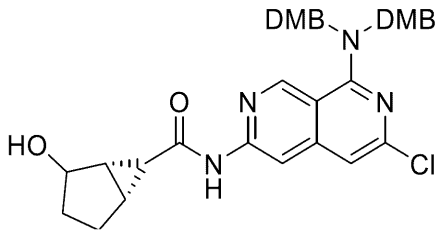
実施例１８４：

（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物２３０）



【０９９９】

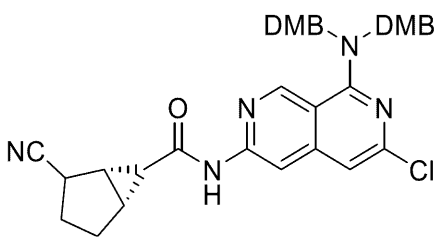
工程１：（エキソ）－Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



$NaBH_4$（５５０ｍｇ、１４．５４ｍｍｏｌ）を、メタノール（２０ｍＬ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、及びテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－オキソビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（１．５ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で少しずつ加えた。１時間後、過剰の水素化ホウ素ナトリウムをH_2Oでクエンチし、懸濁液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による残留物の精製により、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（１．３ｇ、８６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝６１９．３。

【１０００】

工程２：（エキソ）－Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

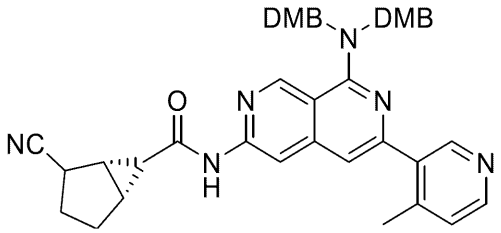


ジクロロメタン（５ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフ

ェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－ヒドロキシビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（６００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（９８０ｍｇ、９．６９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（５５５ｍｇ、４．８４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。３０分後、反応物を水で希釈し、溶液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の粗メシレートの溶液に、ＫＣＮ（５０４ｍｇ、７．７５ｍｍｏｌ）及び１８－クラウン－６（２５６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を加えた。濃縮する前に、反応物を６０℃で１６時間加熱した。得られた残留物の、シリカゲルクロマトグラフィー（１：３石油エーテル／酢酸エチル）による精製により、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（１００ｍｇ、１６％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６２８．３。

【１００１】

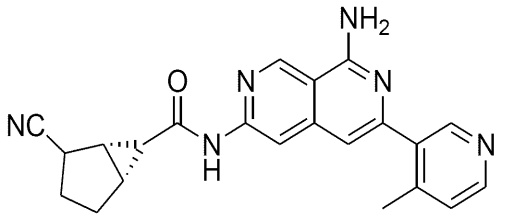
工程３：（エキソ）－Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



９：１の１，４－ジオキサン／水（２ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（６５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ　Ｇ２　Ｐｄ（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（７８ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で加熱した。２．５時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（８０ｍｇ、７３％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６８５．４。

【１００２】

工程４：（エキソ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



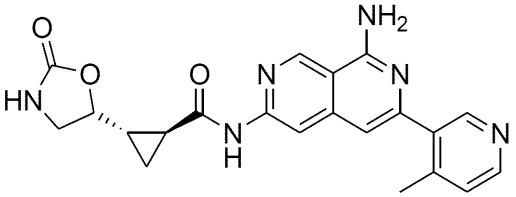
ジクロロメタン（２ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（

６０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）を室温で加えた。４時間後、反応物を真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）、続いてＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（６ｍｇ、１８％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝２．３４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８５．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．８０（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，１Ｈ）。

【１００３】

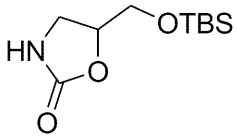
実施例１８５：

トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（（Ｓ）－２－オキソオキサゾリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２３１）



【１００４】

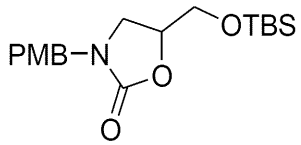
工程１：５－［［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２０ｍＬ）中、５－（ヒドロキシメチル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（３ｇ、２５．６１ｍｍｏｌ）、イミダゾール（３．４９ｇ、５１．２６ｍｍｏｌ）、及びＴＢＳＣｌ（４．６５ｇ、３０．８５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４時間撹拌した。反応物をH_2Oで希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。収集した有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、５－［［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（５．０３ｇ、８５％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３２．１。

【１００５】

工程２：５－［［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル］－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン

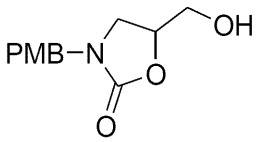


水素化ナトリウム（２．４ｇ、１００．０１ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中の５－［［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（４．６ｇ、１９．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下

で室温で３０分間加えた。パラ－メトキシベンジルクロリド（ＰＭＢＣｌ）（３．１ｇ、１９．７９ｍｍｏｌ）を反応物に加え、混合物を室温で２時間撹拌した。過剰の水素化ナトリウムを水でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、５－［［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル］－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（６．３ｇ、９０％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５２．２。

【１００６】

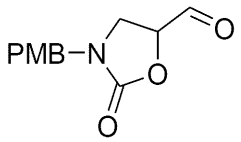
工程３：５－（ヒドロキシメチル）－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン



テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中、５－［［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル］－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（６．２ｇ、１７．６３ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（９．１２ｇ、３４．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。反応物をH_2Oで希釈し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、５－（ヒドロキシメチル）－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（９３．７ｇ、８８％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．１。

【１００７】

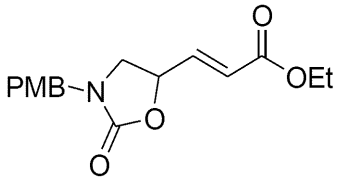
工程４：３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－カルバルデヒド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（１．５６ｇ、１９．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の塩化オキサリル（１．２７ｇ、１０．００ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。３０分後、５－（ヒドロキシメチル）－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１．９８ｇ、８．３４ｍｍｏｌ）を－７８℃で反応物に加えた。１時間後、トリエチルアミン（１．６９ｇ、１６．７０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温に１６時間温めた。混合物を真空下で濃縮し、３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－カルバルデヒド（１．２ｇ、粗製）を淡黄色の固体として得た。

【１００８】

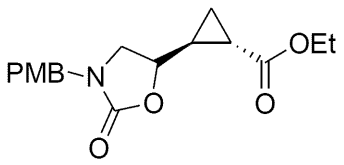
工程５：エチル（２Ｅ）－３－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］プロパ－２－エノエート



テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中、３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－カルバルデヒド（１．２ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）及びエチル　２－（トリフェニルホスファニリデン）アセテート（２．６７ｇ、７．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、エチル（２Ｅ）－３－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］プロパ－２－エノエート（１．１４ｇ、７３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０６．１。

【１００９】

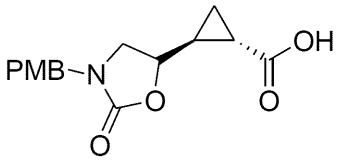
工程６：エチル　トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート



ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（１．５ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（７６２ｍｇ、６．７９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。エチル（２Ｅ）－３－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］プロパ－２－エノエート（１．０４ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１２時間反応させた後、水で希釈した。溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出物を混合し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：１酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、エチル　トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート（２７８ｍｇ、２６％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２０．１；

【１０１０】

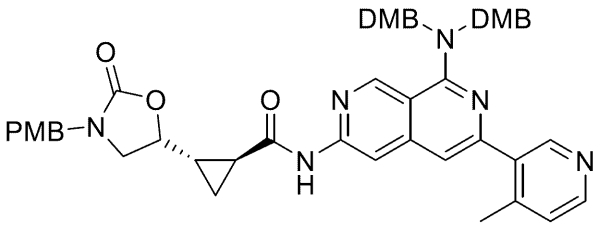
工程７：トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸



１：１テトラヒドロフラン／水（１０ｍＬ）中、エチル　トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート（２４１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（５５ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。反応溶液を水で希釈し、２Ｍ塩化水素水溶液でｐＨ５に酸性化した。溶液をＤＣＭで抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸（２６０ｍｇ）を淡黄色の固体として得た。

【１０１１】

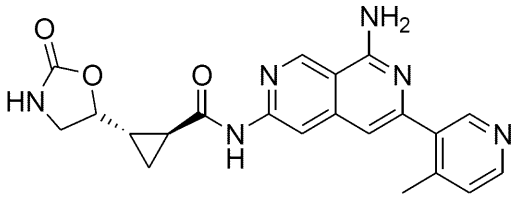
工程８：トランス－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド



ジクロロメタン（５ｍＬ）中、トランス－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸（２１６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３４１ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びピリジン（１ｍＬ）の氷冷溶液に、$POCl_3$（２８５ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）を滴下した。１時間後、反応混合物を水で希釈し、溶液をジクロロメタンで抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗トランス－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２５．４。

【１０１２】

工程９：トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



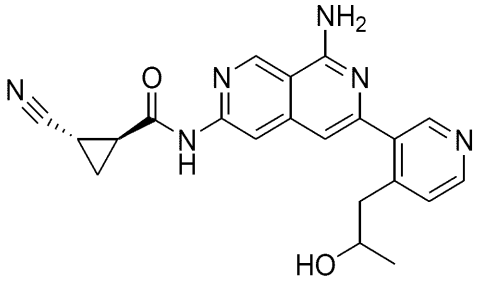
トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（２４１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間加熱した。次いで、溶液を室温に冷却した。CF_3SO_3H（３ｍＬ）を加え、反応混合物を室温でさらに１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して残留物を得て、これをＭｅＯＨに溶解した。溶液を水酸化アンモニウムでｐＨ８～９に塩基性化し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（７．７ｍｇ、７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．４０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０５．２，方法＝Ｍ；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０７－１１．０（ｍ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．１７－０．９６（ｍ，２Ｈ）。

【１０１３】

実施例１８６：

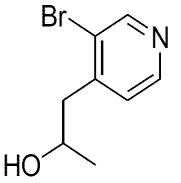
（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシプロピル）ピリ

ジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２３２）



【１０１４】

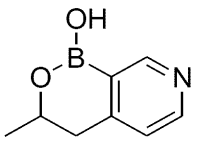
工程１：１－（３－ブロモピリジン－４－イル）プロパン－２－オール



ＬＤＡ（４．４ｍＬ、３２．４４ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－４－メチルピリジン（１ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で滴下した。１時間後、アセトアルデヒド（３８６ｍｇ、８．７６２ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を－７８℃でさらに２時間撹拌した。次いで反応物を水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、１－（３－ブロモピリジン－４－イル）プロパン－２－オール（１００ｍｇ、８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１６．１。

【１０１５】

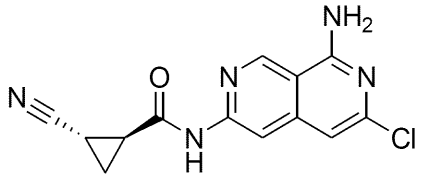
工程２：３－メチル－３，４－ジヒドロ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール



ジオキサン（１０ｍＬ）中、１－（３－ブロモピリジン－４－イル）プロパン－２－オール（５００ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．９ｇ、１０．７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３８０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（６８４ｍｇ、６．９６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をH_2Oに溶解した。水溶液をＮａＯＨ水溶液でｐＨを約１０に塩基性化し、次いで酢酸エチルで洗浄した。水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ５－６に酸性化し、真空下で濃縮した。残留物を１：１酢酸エチル／エタノールに懸濁し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗３－メチル－１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（３００ｍｇ、８０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１６４．１。

【１０１６】

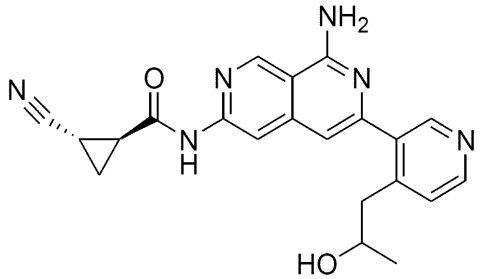
工程３：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



ジオキサン（８ｍＬ）中、トランス－２－シアノ－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（０．１７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８８．１。

【１０１７】

工程４：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシプロピル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



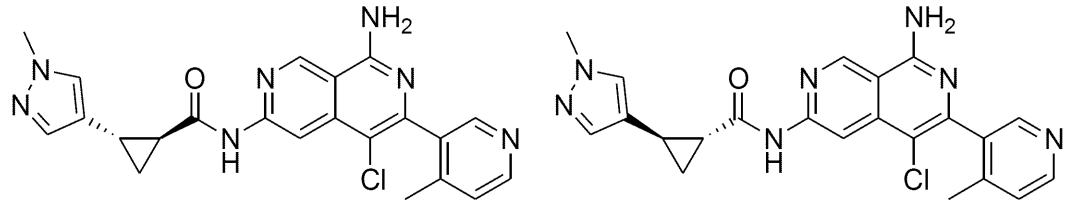
１０：１ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、３－メチル－１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（５４６ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１２０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４５２ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシプロピル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（８０．１ｍｇ、３０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{T}$（分）＝１．７１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８９．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．３１（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７９（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７７（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３４（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０１８】

実施例１８７：

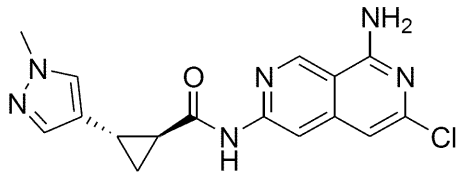
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２３３）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサ

ミド（化合物２３４）



【１０１９】

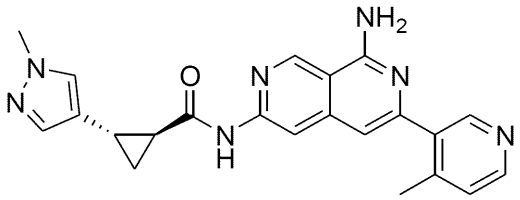
工程１：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１，４－ジオキサン（３６ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１．８ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（３６ｍＬ）の混合物を、１００℃で１５時間加熱した得られた混合物を真空下で濃縮し、粗トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを白色の固体（１．７ｇ、粗製）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４３．１。

【１０２０】

工程２：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

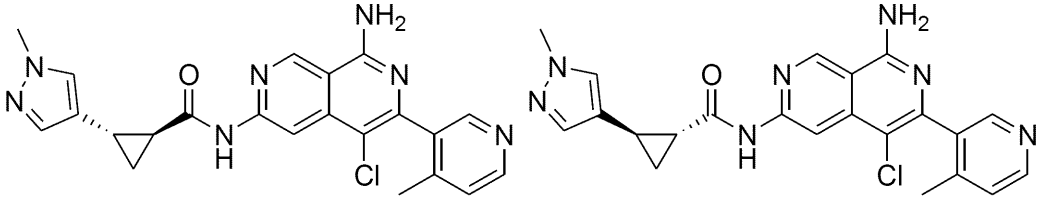


１０：１の１，４－ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２８０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（１６８ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－ＰｄＣｌ－２ｎｄ　Ｇ（６２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３３９ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１時間加熱した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１２２ｍｇ、収率３７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４００．２。

【１０２１】

工程３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル

）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

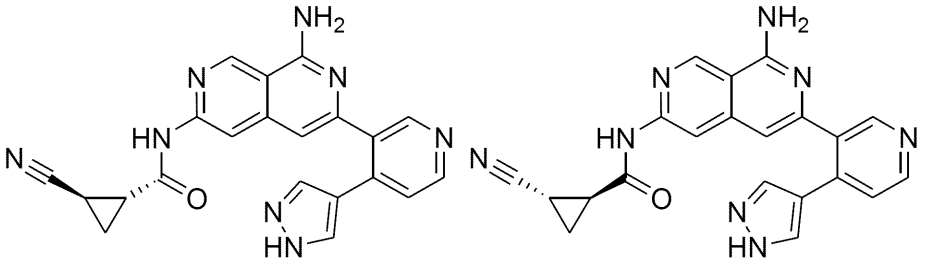


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＣＳ（２０．０６ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）を室温で２回に分けて加えた。５時間後、反応物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（２０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、ラセミ生成物（１５ｍｇ、収率２６％）を淡黄色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２３３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．１５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３４．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２６（ｍ，１Ｈ）。化合物２３４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．１６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３４．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２６（ｍ，１Ｈ）。

【１０２２】

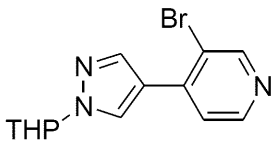
実施例１８８：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２３５）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２３６）



【１０２３】

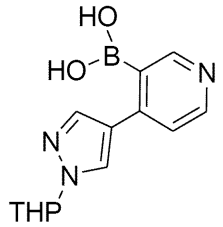
工程１：３－ブロモ－４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）／水（４ｍＬ）中、１－（オキサン－２－イル）－４－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．９４ｇ、１０．５７ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－４－ヨードピリジン（２．００ｇ、７．０５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．９２ｇ、２１．１２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（５８０ｍｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で８０℃で６時間加熱した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、混合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（７：３酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、３－ブロモ－４－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン（２．７５ｇ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０８．２。

【１０２４】

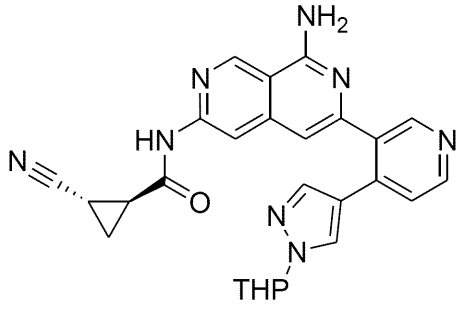
工程２：４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イルボロン酸



１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中、３－ブロモ－４－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン（２．７０ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８．９０ｇ、３５．０４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2ジクロロメタン（７２０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（３．４４ｇ、３５．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で４時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、［４－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１，３－アザボリニン－５－イル］ボロン酸（１．５ｇ、収率６３％）を黒色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７４．１。

【１０２５】

工程３：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド

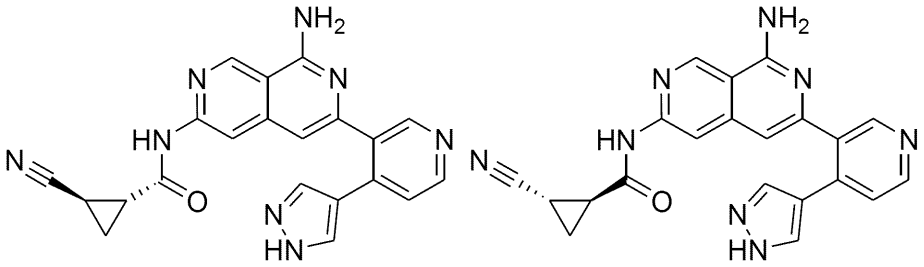


５：１ジオキサン／水（３６ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（４０

０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、［４－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル］ボロン酸（１１３９．０７ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（６６．２８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－ＰｄＯＭｓ（１１１．１４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（５７６ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ）の混合液を、窒素下で１００℃で６時間加熱した。反応を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－［４－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（５１０ｍｇ、収率７６％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ５３（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８１．１

【１０２６】

工程４：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド



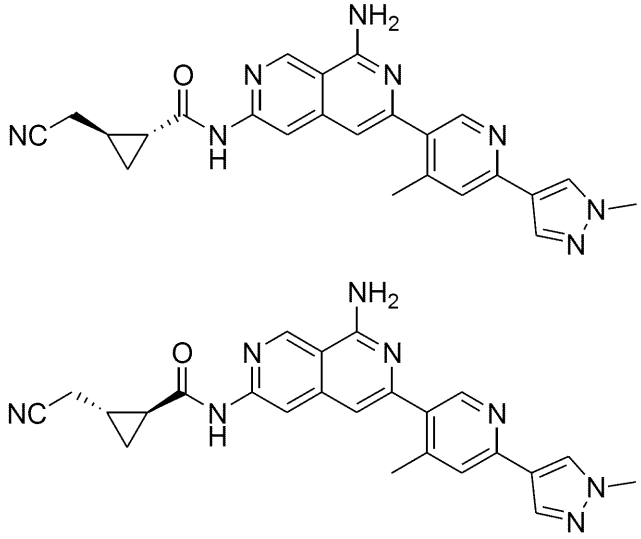
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－［４－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパン－１－カルボキサミド（５１０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（４ｍＬ）の混合物を、２５℃で５時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ及びキラルＳＦＣにより精製し、２つの光学異性体を得た。化合物２３５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９７．１５，R_{T}（分）＝１．４６，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １２．９１（ｓ，１Ｈ），１１．２８（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），２．８１－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．４０（ｍ，１Ｈ）。化合物２３６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９７．１５，R_{T}（分）＝０．９２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １２．９１（ｓ，１Ｈ），１１．２８（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），２．８１－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．４０（ｍ，１Ｈ）。

【１０２７】

実施例１８９：

（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２３７）及び（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シク

ロプロパンカルボキサミド（化合物２３８）

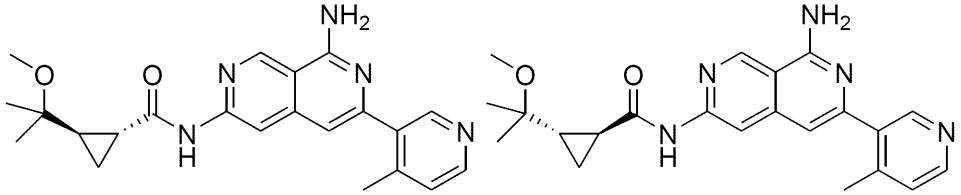


表題化合物を、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２３５）について記載されている手順を使用して調製した。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２３７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３９．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．００－０．９４（ｍ，１Ｈ）。化合物２３８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３９．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．００－０．９４（ｍ，１Ｈ）。

【１０２８】

実施例１９０：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－メトキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２３９）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－メトキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４０）



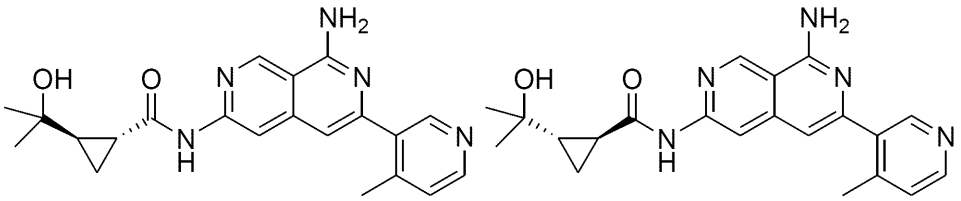
表題化合物を、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４１）について記載されている手順を使

用して調製した。化合物２３９）：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９２．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｓ，３Ｈ），１．２４－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）。化合物２４０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９２．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｓ，３Ｈ），１．２４－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）。

【１０２９】

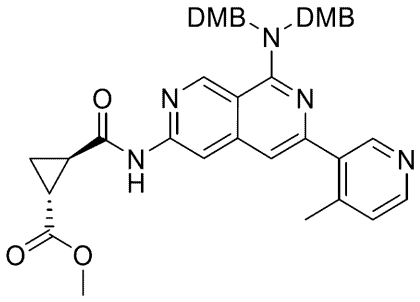
実施例１９１：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４１）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４２）



【１０３０】

工程１：メチル－２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロパン－１－カルボキシレート

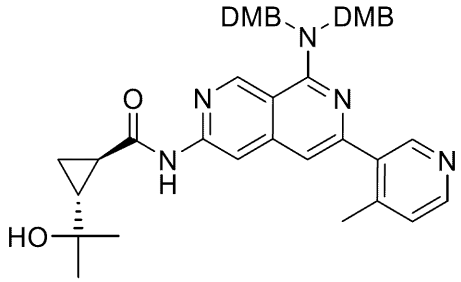


ジクロロメタン（６ｍＬ）中、トランス－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２１０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、ピリジン（３ｍＬ、３７．２７１ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０５ｍＬ）の氷冷溶液に、塩化オキサリル（３２０ｍｇ、２．５２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に３０分間温めた。１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（０．５ｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）を加えた。１．５時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１：６酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、メチル　２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シ

クロプロパン－１－カルボキシレート（０．５６ｇ、９１％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０２．１。

【１０３１】

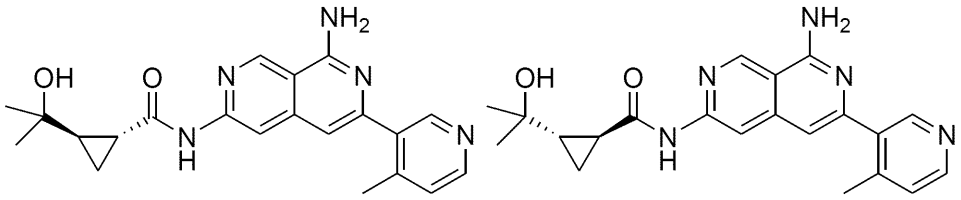
工程２：Ｎ－（８－［［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］［（２－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



テトラヒドロフラン（１５．００ｍＬ）中、メチル　２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロパン－１－カルボキシレート（６５０ｍｇ、０．９５９ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、メチルリチウム（１．５１ｍＬ、２．４０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で３時間温め、次いで真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、Ｎ－（８－［［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］［（２－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．３６ｇ、５８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０２．２。

【１０３２】

工程３：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



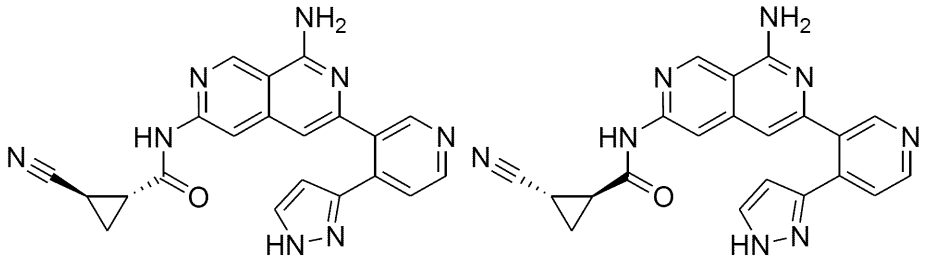
トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）中、Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で加熱した。１時間後、反応物を真空下で濃縮し、粗生成物（７０ｍｇ）をＣｈｉｒａｌ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより分離し、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１８．７ｍｇ、２７％）を白色の固体として及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１９．６ｍｇ、２８％）を白色の固体として得た。化合物２４１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．９８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７８，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　Ｎ

ＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ），１．１７－１．０６（ｍ，２Ｈ）。化合物２４２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．９８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７８，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ），１．１７－１．０６（ｍ，２Ｈ）。

【１０３３】

実施例１９２：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２４３）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２４４）



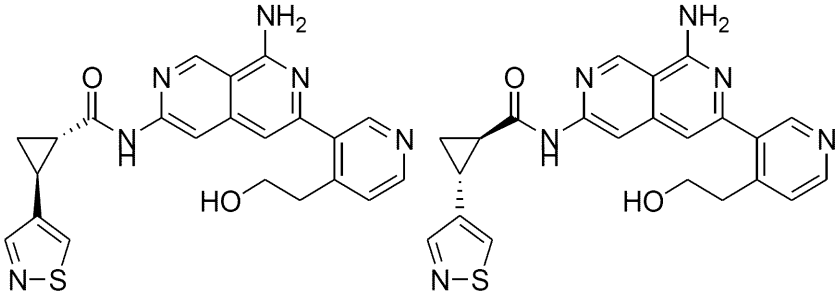
表題化合物を、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（６－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－イル）－８－アミノ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－シアノシクロプロパンカルボキサミド（化合物２３５）について記載されている手順を使用して調製した。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２４３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９７．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １３．０２（ｓ，１Ｈ），１１．２６（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．７３－８．４５（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３２（ｍ，１Ｈ）。化合物２４４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９７．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １３．０２（ｓ，１Ｈ），１１．２６（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．７３－８．４５（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３２（ｍ，１Ｈ）。

【１０３４】

実施例１９３：

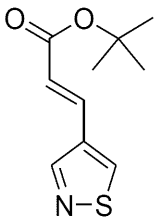
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（イソチアゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２４５）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－

イル）－２－（イソチアゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２４６）



【１０３５】

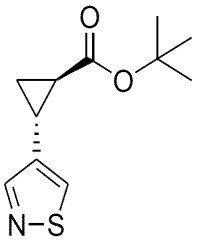
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１，２－チアゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート



ジオキサン（１００ｍＬ）中、４－ブロモ－１，２－チアゾール（５．０ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　プロパ－２－エノエート（１３．７ｇ、１０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６７ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）、Ｐ（ｏ－Ｔｏｌ）$_3$（２．３ｇ、７．６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９．３ｇ、９１．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１２５℃で２時間温め、次いで真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１，２－チアゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（２．７ｇ、４２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１２．１。

【１０３６】

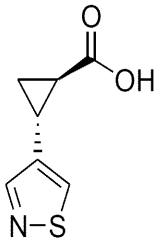
工程２：トランス－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート



ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１，２－チアゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（１．３ｇ、６．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルオキソスルホニウムヨージド（３ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（１．５ｇ、１３．３６８ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。１時間後、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出物を真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（５１０ｍｇ、３７％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２６．１。

【１０３７】

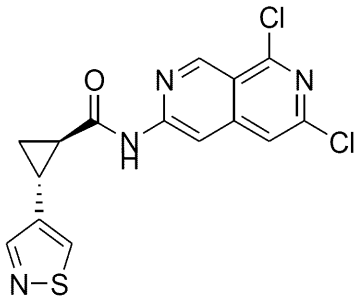
工程３：トランス－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸



トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（０．５０ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、トランス－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（３４６ｍｇ、９２％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７０．１

【１０３８】

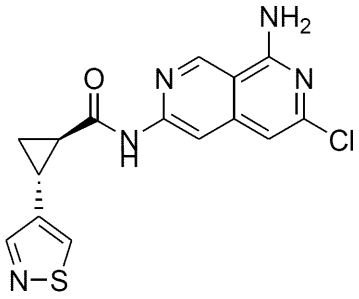
工程４：トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（２３２ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２９０ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、$POCl_3$（１７４ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及びピリジン（１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。１時間後、反応物を真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、（トランス）－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３３０ｍｇ、８３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６５．１。

【１０３９】

工程５：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

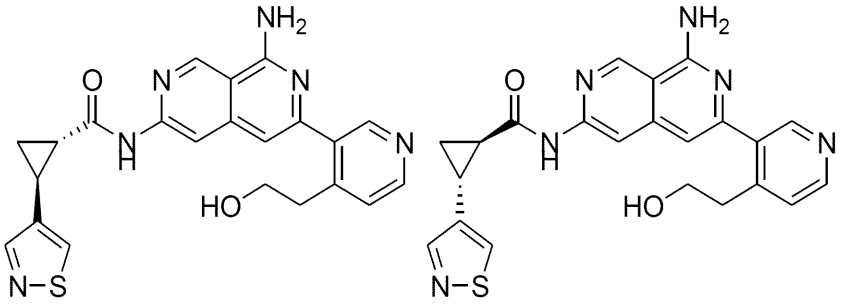


１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１１０ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（５ｍＬ）の混合物を、９０℃で３時間加熱した混合物を真空下で濃縮し、粗トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１，２－チアゾール－４－

イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１２０ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４６．１。

【１０４０】

工程６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（イソチアゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（イソチアゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

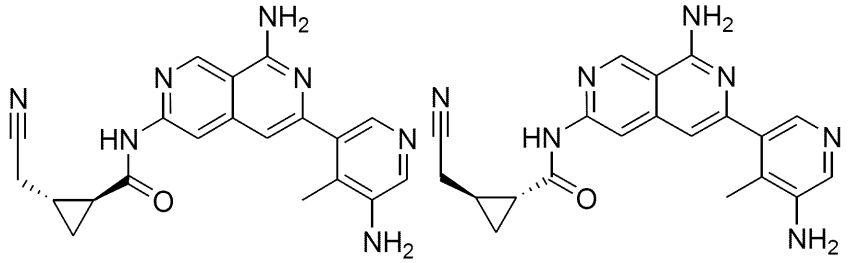


１０：１ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１，２－チアゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３５０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（６０５ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）、第２世代ＸＰｈｏｓプレ触媒（８４ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２０ｍｇ、３．０３９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を１００℃で加熱した。１時間後、反応物を真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、ラセミ生成物を得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２４５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．１７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３３．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １１．００（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，３Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．７７－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．３９（ｍ，２Ｈ）。化合物２４６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．１７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３３．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ １１．００（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，３Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．７７－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．３９（ｍ，２Ｈ）。

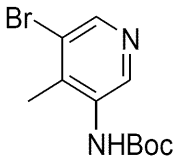
【１０４１】

実施例１９４：

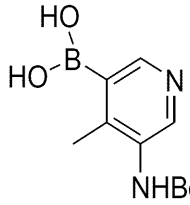
（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４７）及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４８）



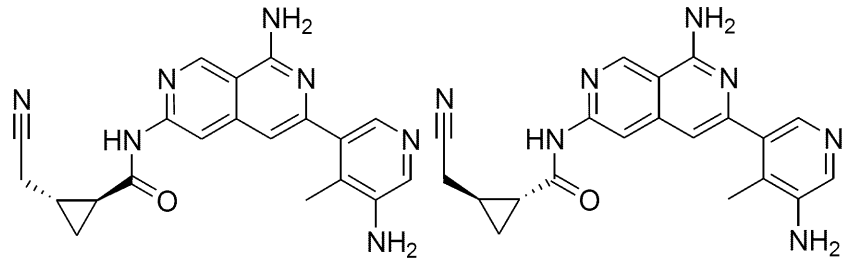
【１０４２】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート



テトラヒドロフラン（１６５ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－アミン（８．１０ｇ、４３．３１ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、ＮａＨＭＤＳ（９４．５ｍＬ、テトラヒドロフラン中１Ｍ）を加えた。３０分後、Boc_2O（１２．２ｇ、５５．９０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を３．５時間室温に温めた。次いで、反応物をメタノールで希釈し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（３：１ジクロロメタン／酢酸エチル）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（８．０ｇ、６４％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８７．０。
【１０４３】
工程２：（５－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸



１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－３－イル）カルバメート（５ｇ、１７．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３９ｇ、１５３．５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３．７７ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（５．１ｇ、５１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１００℃で加熱した。６時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を水に溶解し、水溶液をＮａＯＨ水溶液でｐＨ１０に塩基性化した。塩基性溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を１ＮのＨＣｌでｐＨ＝４に酸性化した。水溶液を真空下で濃縮し、得られた残留物を１：１酢酸エチル／エタノールに懸濁した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、（５－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（２．５ｇ、５７％）を赤みがかった油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５３．２。
【１０４４】
工程３：（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

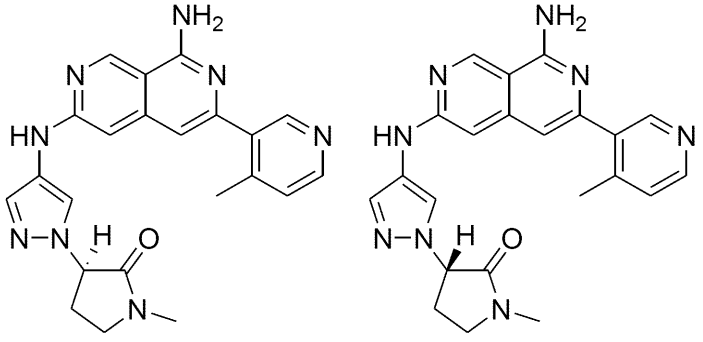


１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）／水（２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、（５－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（８３４ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３２０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１２０℃で３時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣによる精製により、鏡像異性的に純粋な生成物を得た。化合物２４７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７４．１，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．９５（ｍ，１Ｈ）。化合物２４８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．５８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７４．１，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．９５（ｍ，１Ｈ）。

【１０４５】

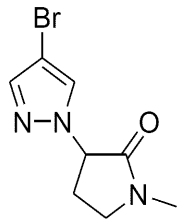
実施例１９５：

（３Ｒ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン（化合物２４９）及び（３Ｓ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン（化合物２５０）



【１０４６】

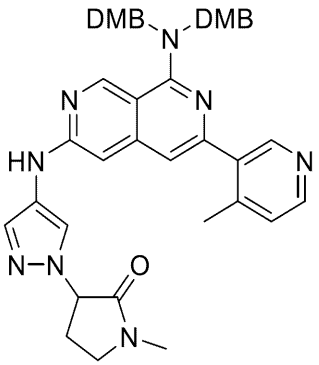
工程１：３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２ｍＬ）中、４－ブロモ－２Ｈ－ピラゾール（１．００ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチルピロリジン－２－オン（１．３３ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１．８８ｇ、１３．６０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、６０℃で加熱した。１時間後、反応物を水（３５ｍＬ）で希釈し、溶液を酢酸エチル（３×７０ｍＬ）で抽出した。混合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オンをオフホワイトの固体（９３０ｍｇ、５６％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２４４，２４６。

【１０４７】

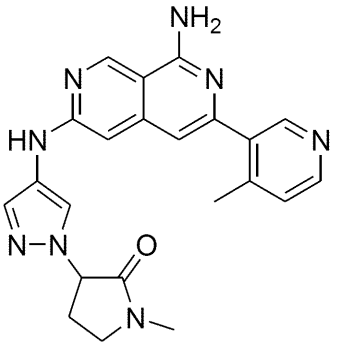
工程２：３－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－メチルピロリジン－２－オン



ジオキサン（１６．００ｍＬ、１８８．８６ｍｍｏｌ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（０．４０ｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）、３－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン（３６０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４２ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１７９．９５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及び第３世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（３００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で加熱した。２時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、３－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－メチルピロリジン－２－オンを黄色の固体（４７０ｍｇ、４５％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７１５。

【１０４８】

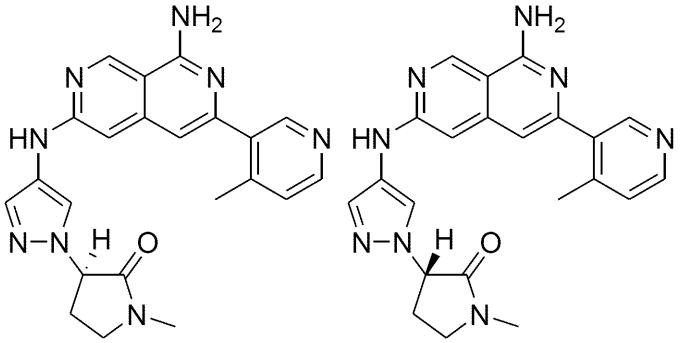
工程３：３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン



トリフルオロ酢酸（２５ｍＬ）中、３－［４－［（８－［［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］［（３，５－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－メチルピロリジン－２－オン（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で２時間加熱した。反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、表題化合物（１１０ｍｇ、７４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４１５．２。

【１０４９】

工程４：（３Ｒ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン及び（３Ｓ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン



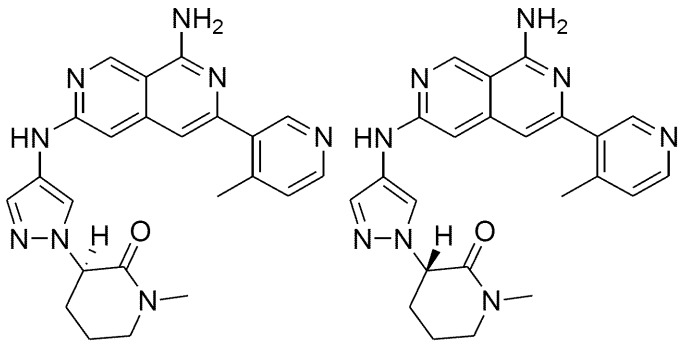
ラセミ体３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オンがキラルＳＦＣにより分離された。化合物２４９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２３（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４３（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｍ，３Ｈ）。化合物２５０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２３（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．

５０－２．４３（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｍ，３Ｈ）。

【１０５０】

実施例１９６：

（３Ｒ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－オン（化合物２５１）及び（３Ｓ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピペリジン－２－オン（化合物２５２）

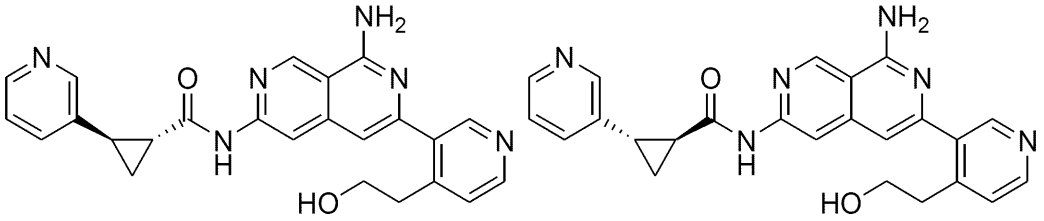


表題化合物を、（３Ｒ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン（化合物２４９）について記載されている手順を使用して調製した。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２５１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２９．３，R_T（分）＝１．０４，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，１Ｈ）。化合物２５２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２９．２，R_T（分）＝１．０５，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．９０（ｍ，１Ｈ）。

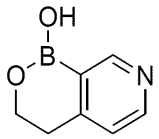
【１０５１】

実施例１９７：

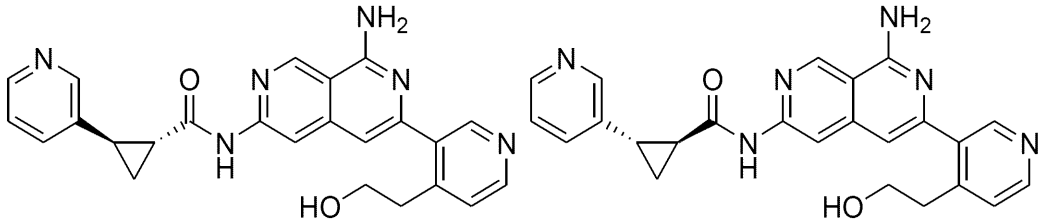
（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２５３）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２５４）



【１０５２】
工程１：１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール



ジオキサン（１２０ｍＬ）中、２－（２－ブロモピリジン－３－イル）エタン－１－オール（５．０ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２５．１ｇ、９８．８ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（７．２８ｇ、７４．１７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．８ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で加熱した。１時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物を水に溶解し、溶液のｐＨをＮａＯＨ水溶液で７－８に調整した。塩基性溶液を酢酸エチルで洗浄した。次いで水層をＨＣｌでｐＨ５－６に酸性化した。酸性溶液を真空下で濃縮した。得られた残留物を１：１酢酸エチル／エタノールに懸濁し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（３．３４ｇ、９１％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１５０．１
【１０５３】
工程２：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



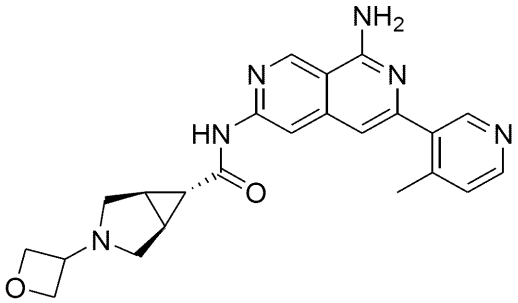
５：１ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．４０ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（７０１ｍｇ、４．７０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンクロリド（９３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（５６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（４８９ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗物質をＦｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製し、ラセミ生成物を得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２５３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２７．２，R_{T}（分）＝１．８８，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．４５

－８．４２（ｍ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，２Ｈ）。化合物２５４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２７．２，R_T（分）＝１．２４，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．４２（ｍ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，２Ｈ）。

【１０５４】

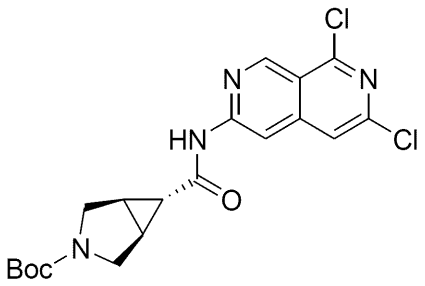
実施例１９８：

（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（オキセタン－３－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物２５５）



【１０５５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（エキソ）－６－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート

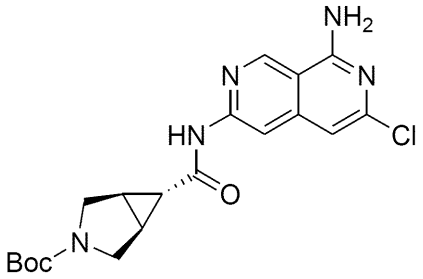


ジクロロメタン（１００ｍＬ）中、（エキソ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（２．０ｇ、８．８ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（１．８ｇ、７．２ｍｍｏｌ）、ピリジン（１０ｍＬ）、及び$POCl_3$（１．６７ｇ、１０．８９１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。反応物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加えることによりクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、混合した有機物を真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル（エキソ）－６－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（２ｇ、６６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２３．１。

【１０５６】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－［（８－アミノ－６－クロロ－

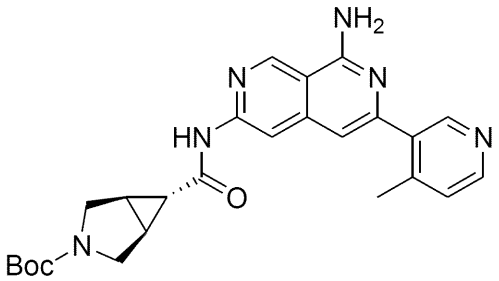
２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート



ジオキサン（２０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（２ｇ、４．７２５ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（２０ｍＬ）の混合物を、９０℃で３時間加熱した反応物を濃縮し、粗ｔｅｒｔ－ブチル（エキソ）－６－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（２ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０４．１。

【１０５７】

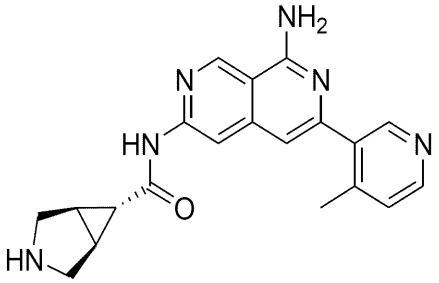
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（エキソ）－６－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－－３－カルボキシレート



１０：１ジオキサン／水（１６．５ｍＬ）中、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（５１０ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（エキソ）－６－［（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（０．５０ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（９０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（４００ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１２時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル（エキソ）－６－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（３８０ｍｇ、６７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６１．２。

【１０５８】

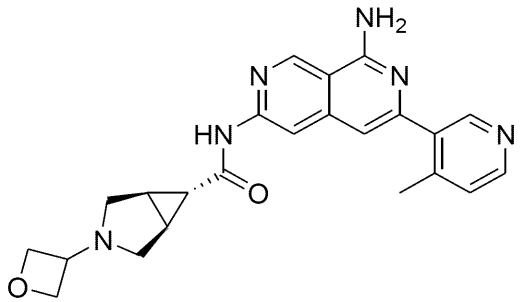
工程４：（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（エキソ）－６－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（３８０ｍｇ、０．８２５ｍｍｏｌ）及びＣＦ$_3$ＣＯＯＨ（４ｍＬ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、粗（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．３ｇ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６１．２。

【１０５９】

工程５：（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（オキセタン－３－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

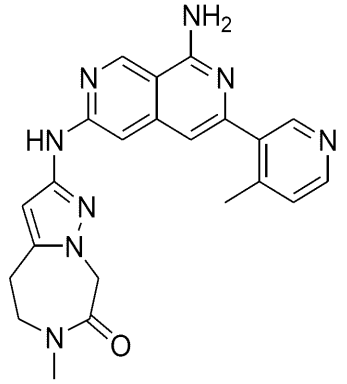


メタノール（２０ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．３０ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－オン（１８０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１５７ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。２時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（オキセタン－３－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（１２５ｍｇ、３６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ（分）}$＝１．２５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１７．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．７９（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．４２（ｍ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ）。

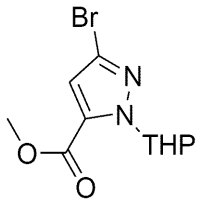
【１０６０】

実施例１９９：

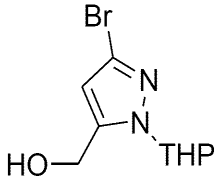
２－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（化合物２５６）



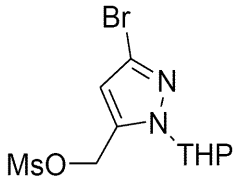
【１０６１】
工程１：メチル　３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート



酢酸エチル（１５０ｍＬ）中、メチル　３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（１０．０ｇ、４８．８ｍｍｏｌ）、ＴｓＯＨ（８３０ｍｇ、４．８２ｍｍｏｌ）、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１２．２ｇ、１４５ｍｍｏｌ）の混合物を、４時間還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（１：３酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、メチル　３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（８ｇ、５７％）を油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８９．０。
【１０６２】
工程２：［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール



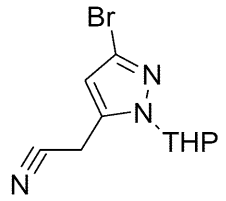
ジクロロメタン（１００ｍＬ）中、メチル　３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（７．４ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（１０２ｍＬ、６０８ｍｍｏｌ）を窒素下で滴下した。１時間後、反応物を$Ｈ_{2}Ｏ$（１００ｍＬ）で希釈し、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。混合した有機物を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール（５．２ｇ）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６１．０。
【１０６３】
工程３：［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メチルメタンスルホネート



ジクロロメタン（１００ｍＬ）中、［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール（５．５ｇ、２１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６．３８ｇ、６３．０ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、ＭｓＣｌ（５．３ｇ、４６ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、反応物を水で希釈し、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。収集した有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メチルメタンスルホネート（６．３ｇ）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３３９．０。

【１０６４】

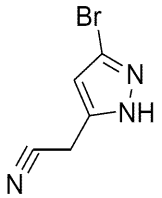
工程４：２－［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アセトニトリル



ＤＭＳＯ（１００ｍＬ）中、［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メチルメタンスルホネート（４．０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）及びＫＣＮ（２．３ｇ、３５ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で加熱した。２時間後、反応物をH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、２－［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アセトニトリル（２．１ｇ、６６％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２７０．０。

【１０６５】

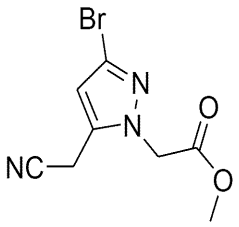
工程５：２－（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アセトニトリル



ジクロロメタン（３０ｍＬ）中、２－［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］アセトニトリル（２．２ｇ、８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でトリフルオロ酢酸（６ｍＬ）を加えた。２時間後、反応物を濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン（２０ｍＬ）で希釈した。溶液をメタノール中の７ＭのＮＨ$_3$でｐＨ＝８に塩基性化した。溶液を真空下で濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、２－（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アセトニトリル（１．４４ｇ、９５％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝１８６．０。

【１０６６】

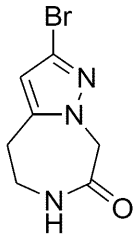
工程６：メチル　２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８０ｍＬ）中、２－（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アセトニトリル（１．６６ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムヨージド（３２８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．２ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、メチル　２－クロロアセテート（９６１ｍｇ、８．８５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１時間後、反応物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機物を濃縮した。Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、メチル　２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（７６０ｍｇ、３３％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５８．０。

【１０６７】

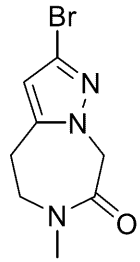
工程７：２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



メタノール（２０ｍＬ）中、メチル　２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセテート（３９４ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）及びPtO_2（１７３ｍｇ、０．７６２ｍｍｏｌ）の混合物を、水素下（２気圧）で室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、２－ブロモ－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１５５ｍｇ、４４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３０．０。

【１０６８】

工程８：２－ブロモ－６－メチル－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

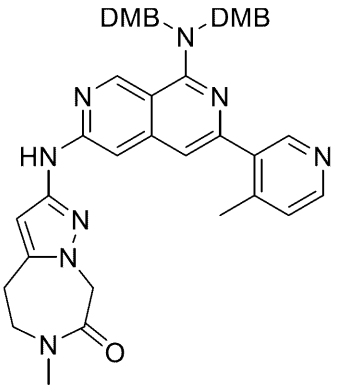


テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中、２－ブロモ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１０５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（５６ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、CH_3I（９８ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。２時間後、溶液を真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、２－ブロモ－６－メチル－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（９０ｍｇ、８１％）を白色の

固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４４．０

【１０６９】

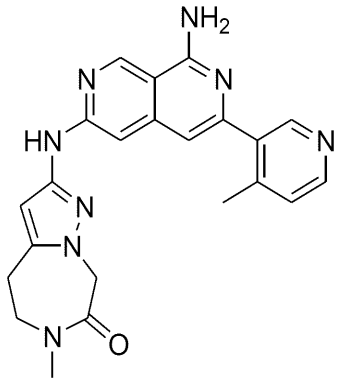
工程９：２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－メチル－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



ジオキサン（８ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３８０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－６－メチル－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１１２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、第３世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（１５７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７４７ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）の懸濁液を１３０℃で４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－メチル－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（０．２０ｇ、４１％）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７１５．３。

【１０７０】

工程１０：２－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－６－メチル－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



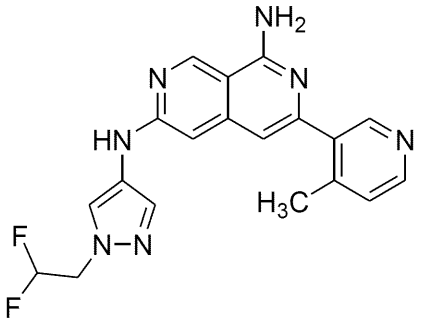
２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－６－メチル－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１９０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）の溶液を、８０℃で３０分間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、２－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］ア

ミノ］－６－メチル－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３６．７ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．１０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}） δ ９．４３（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）。

【１０７１】

実施例２００：

６－Ｎ－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物２５７）

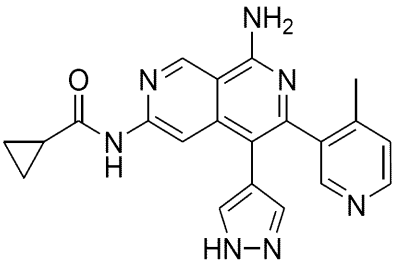


表題化合物を、（３Ｒ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン（化合物２４９）について記載されている手順を使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８２．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．２２－９．１５（ｍ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，０．９Ｈｚ，２Ｈ），６．４９－５．９５（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｔｄ，Ｊ＝１４．４，３．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【１０７２】

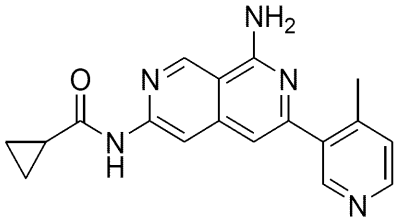
実施例２０１：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２５８）



【１０７３】

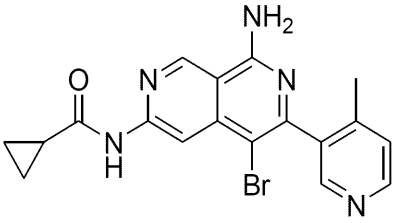
工程１：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



１０：１の１，４－ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（０．５０ｇ、１．９ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（３９１ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１８１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－ＰｄＣｌ－２ｎｄ　Ｇ（１４４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（７８７ｍｇ、５．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（５３４ｍｇ、８８％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２０．１。

【１０７４】

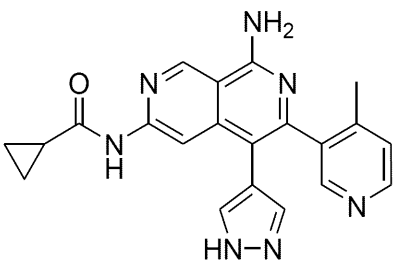
工程２：Ｎ－（８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（５２４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（３５０ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）の混合物を、２５℃で３０分間撹拌した反応混合物をジクロロメタンで抽出し、混合した抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、Ｎ－［８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（４２７ｍｇ、６５％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９８．２。

【１０７５】

工程３：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド



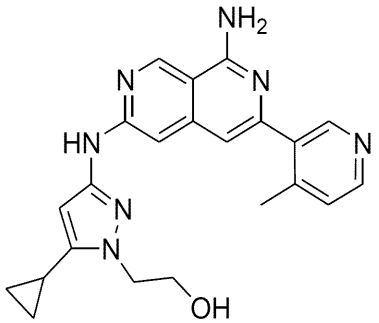
４：１ジオキサン／水（１０ｍＬ）中、Ｎ－［８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサ

ミド（０．１０ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（４２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１０４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で加熱した。１５時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２７．６ｍｇ、２９％）を緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９１，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８６．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １２．７２（ｓ，１Ｈ），１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３９－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，４Ｈ），１．０１－０．５１（ｍ，４Ｈ）。

【１０７６】

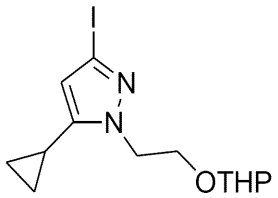
実施例２０２：

２－（３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール（化合物２５９）



【１０７７】

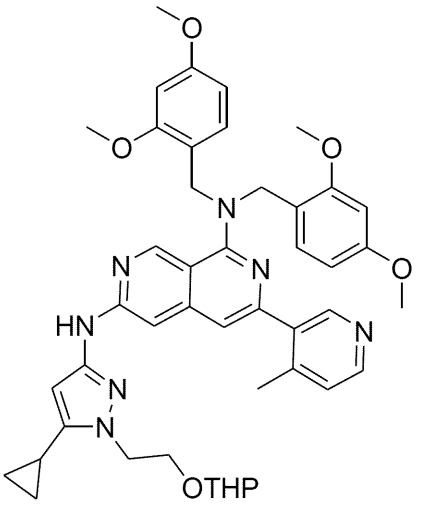
工程１：３－シクロプロピル－５－ヨード－１－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、３－シクロプロピル－５－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（９５０ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、水素化ナトリウム（２９２ｍｇ、１２．１６８ｍｍｏｌ）を加えた。２時間後、２－（２－ブロモエトキシ）オキサン（１．２４２ｇ、５．９４０ｍｍｏｌ）を反応物に加え、反応混合物を３時間２５℃に温めた。反応物を水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：４酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、３－シクロプロピル－５－ヨード－１－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール（１．３０ｇ、８９％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６３．０。

【１０７８】

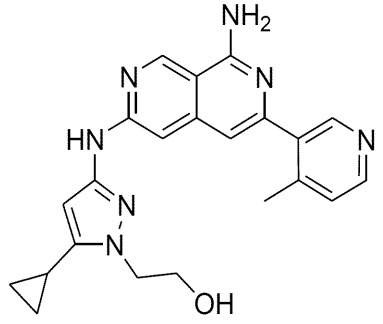
工程２：６－Ｎ－［５－シクロプロピル－１－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］－１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン



ジオキサン（８ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（０．３０ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、５－シクロプロピル－３－ヨード－１－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール（３９４ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．０６ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）、第三世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（９３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１３２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１１０℃で１２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２５：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、６－Ｎ－［５－シクロプロピル－１－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］－１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（０．２４ｇ、５６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７８６．４。

【１０７９】

工程３：２－（３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール



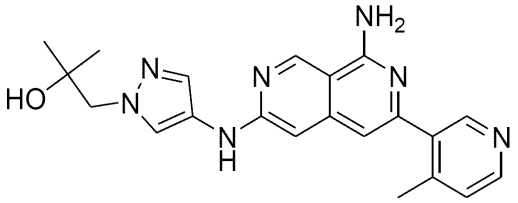
トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）中、６－Ｎ－［５－シクロプロピル－１－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］－１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（３２０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で加熱した。１時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、２－（３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール（０．１３６ｇ、８３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$R_{T\,(分)}$＝１．０７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０２．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ

$_3$ＯＤ）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．８３（ｍ，４Ｈ）。

【１０８０】

実施例２０３：

１－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（化合物２６０）

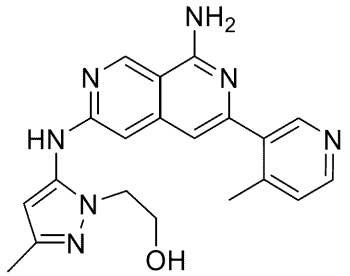


表題化合物を、２－（３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール（化合物２５９）について記載されている手順を使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ}$（分）＝１．５０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９０．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．０７（ｓ，６Ｈ）。

【１０８１】

実施例２０４：

２－（５－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール（化合物２６１）

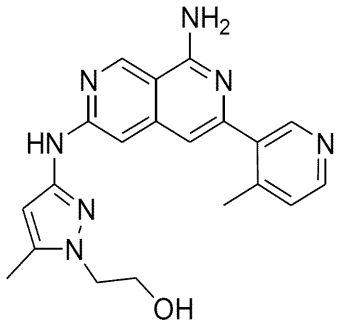


表題化合物を、２－（３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール（化合物２５９）について記載されている手順を使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ}$（分）＝１．０１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７６．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．１７（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，０．９Ｈｚ，２Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝５．７，５．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０８２】

実施例２０５：

２－（３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール（化合物２６２）

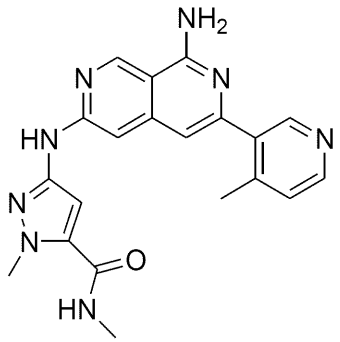


表題化合物を、２－（３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オール（化合物２５９）について記載されている手順を使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７６．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．１６（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３４（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０８３】

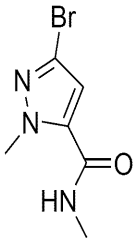
実施例２０６：

３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（化合物２６３）



【１０８４】

工程１：３－ブロモ－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

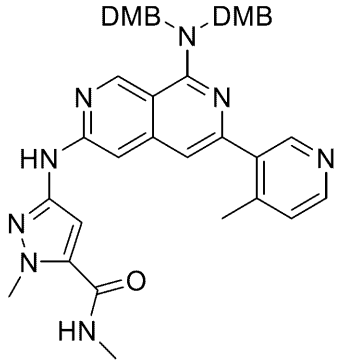


２５℃のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中、３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（０．５０ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルアミン塩酸塩（０．３０ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（２．５ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１．１ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を順次加えた。１２時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１：３酢酸エ

チル／石油エーテル）により精製し、３－ブロモ－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（４８０ｍｇ、９０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１８．１。

【１０８５】

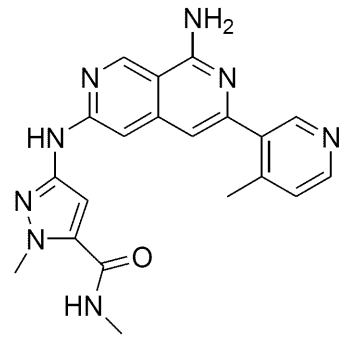
工程２：３－［（８－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド



ジオキサン（１２ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（０．５０ｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（０．５０ｇ、２．２９３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２２５ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）、第三世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（１２０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．７８ｇ、５．４６３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１１０℃で２時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、粗３－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（０．５８ｇ、９３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６８９．３。

【１０８６】

工程３：３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド



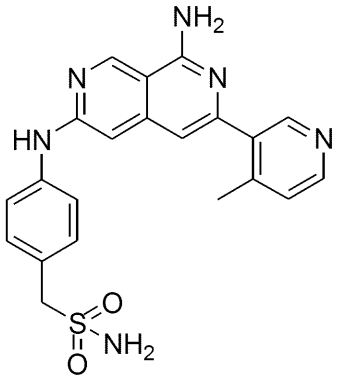
トリフルオロ酢酸（８ｍＬ）中、３－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（０．５０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で加熱した。２時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、３－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－Ｎ，１－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（７５．１ｍｇ、２７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．９１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８９．

２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【１０８７】

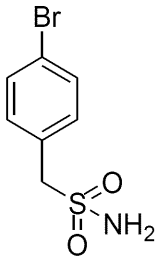
実施例２０７：

（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］フェニル）メタンスルホンアミド（化合物２６４）



【１０８８】

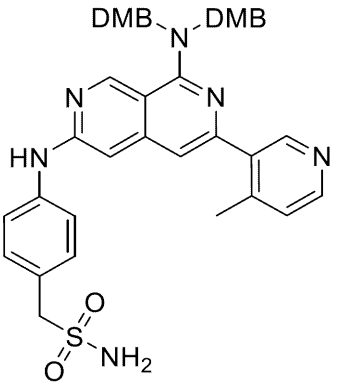
工程１：（４－ブロモフェニル）メタンスルホンアミド



１，４－ジオキサン（８０ｍＬ、０．５Ｍ）中、NH_3の溶液に、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、（４－ブロモフェニル）メタンスルホニルクロリド（２．００ｇ、７．４２ｍｍｏｌ）の氷冷溶液を滴下した。得られた混合物を室温に３０分間温めた。反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物を１０：１ジクロロメタン／酢酸エチル（２０ｍＬ）で懸濁し、固体を濾過により収集し、（４－ブロモフェニル）メタンスルホンアミド（１．６ｇ、８６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ）。

【１０８９】

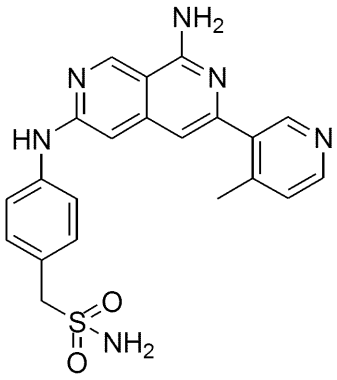
工程２：［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル］メタンスルホンアミド



１，４－ジオキサン（１２．５ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（０．２５ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、（４－ブロモフェニル）メタンスルホンアミド（４５３ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１．５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４３ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮａ（２６１ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を順次加えた。反応混合物をマイクロ波照射により１１０℃で１時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル］メタンスルホンアミド（１６０ｍｇ、４９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝７２１．０。

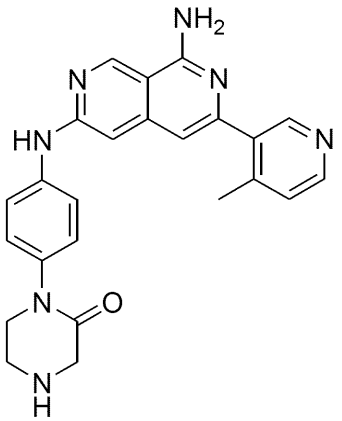
【１０９０】

工程３：（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］フェニル）メタンスルホンアミド

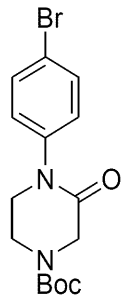


トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）中、［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル］メタンスルホンアミド（１３０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、４５℃で５時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］フェニル）メタンスルホンアミド（３６．６ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０７，$[M+H]^+$＝４２１．１，方法＝Ｍ；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．０７－１２．８３（ｍ，１Ｈ），９．９７（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．９８－８．４２（ｍ，３Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ）。

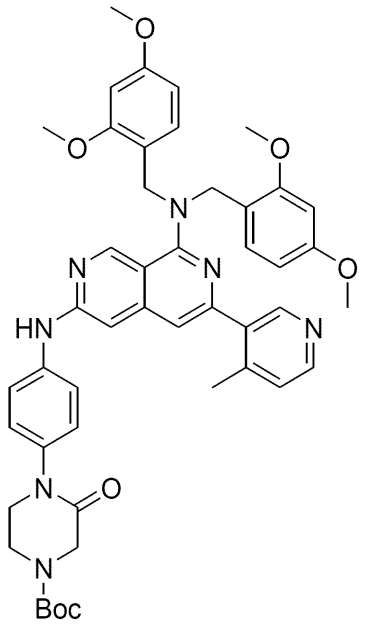
【１０９１】
実施例２０８：
１－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］フェニル）ピペラジン－２－オン（化合物２６５）



【１０９２】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－ブロモフェニル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート



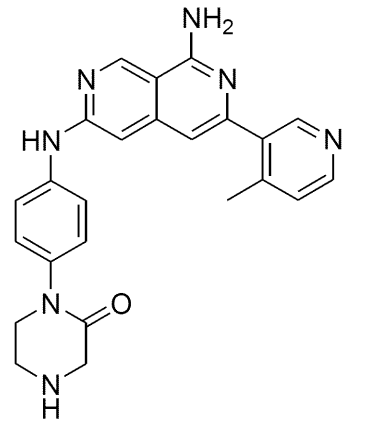
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中、１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（５．０ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（３．５３ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）、メチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミン（３１０ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（６７０ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１１．２ｇ、５２．８ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１００℃に加熱した。３時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、混合した有機抽出物を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１：１酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－ブロモフェニル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、４５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３５５．１。
【１０９３】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル］－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート



ジオキサン（２ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－ブロモフェニル）－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（３２ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１．６ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１．７ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２３．６ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１２時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、４－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル］－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（１０ｍｇ、３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２６．９。

【１０９４】

工程３：１－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］フェニル）ピペラジン－２－オン



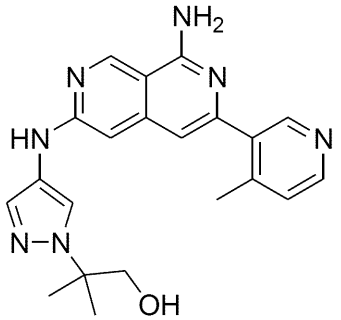
トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］フェニル］－３－オキソピペラジン－１－カルボキシレート（０．２０ｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で２時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、１－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－

３－イル］アミノ］フェニル）ピペラジン－２－オン（５７．１ｍｇ、５５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．６７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２６．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．１９（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）。

【１０９５】

実施例２０９：

２－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（化合物２６６）

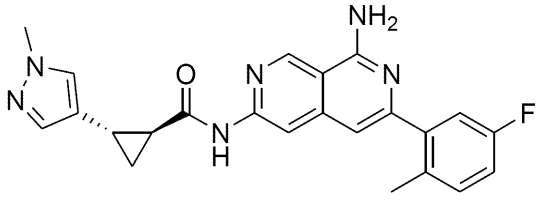


表題化合物を、（３Ｒ）－３－（４－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルピロリジン－２－オン（化合物２４９）について記載されている手順を使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．８３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９０．２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_{6}$）　δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．４０（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，６Ｈ）。

【１０９６】

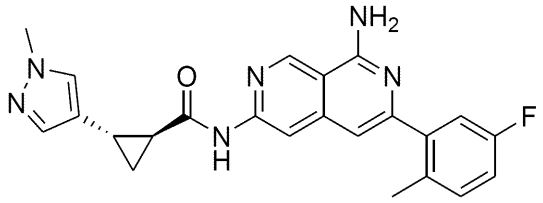
実施例２１０：

（＋／－）－トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２６７）



【１０９７】

工程１：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

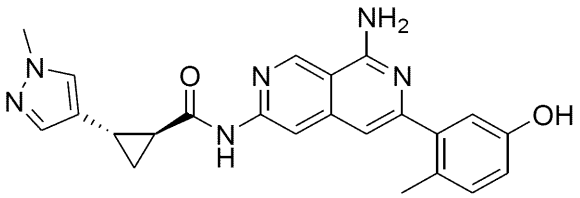


４：１の１，４－ジオキサン／水（１０ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（０．２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－２－メチルフェニルボロン酸（２６９ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（３７２ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で６時間加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）、続いてＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．６７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１７．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．２７（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．２２（ｍ，１Ｈ）。

【１０９８】

実施例２１１：

（＋／－）－トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２６８）



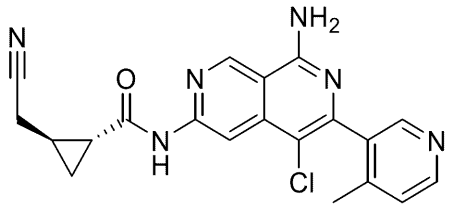
５：１の１，４－ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ボロン酸（１３４ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（３７２ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を順次加えた。得られた溶液を１００℃で加熱した。５時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１２０ｍｇ、５０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．２６，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１５．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７７－６．７５（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０

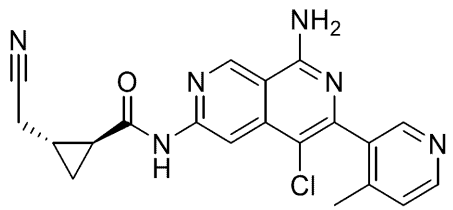
８（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２６（ｍ，１Ｈ）。

【１０９９】

実施例２１２：

（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２６９）及び（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２７０）



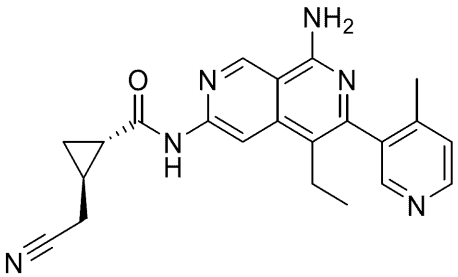


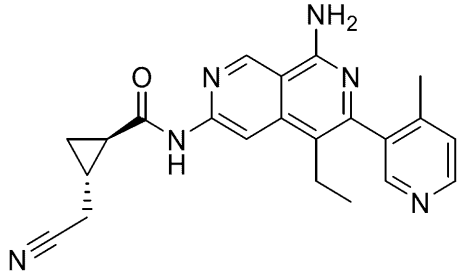
２５℃のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２１０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＣＳ（１５６ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を加えた。１５時間後、反応物を濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、ラセミ生成物（０．１０ｇ、４３％）を白色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２６９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．０６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．０９－１．０５（ｍ，１Ｈ）。化合物２７０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．１４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０５（ｍ，１Ｈ）。

【１１００】

実施例２１３：

（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－５－エチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２７１）及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－５－エチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２７２）





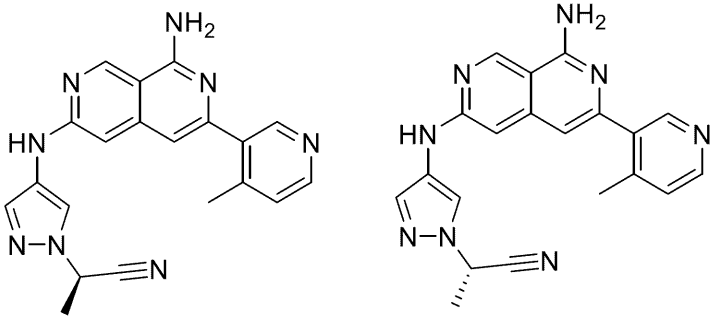
メタノール（６ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－エテニル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（６８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）（化合物２７５）及

びパラジウム炭素（５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、水素下（１気圧）で２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、ラセミ生成物（１１ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２７１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８７，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．５２－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，４Ｈ）。化合物２７２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．０５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８７，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．５２－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，４Ｈ）。

【１１０１】

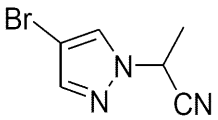
実施例２１４：

（Ｒ）－２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（化合物２７３）及び（Ｓ）－２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（化合物２７４）



【１１０２】

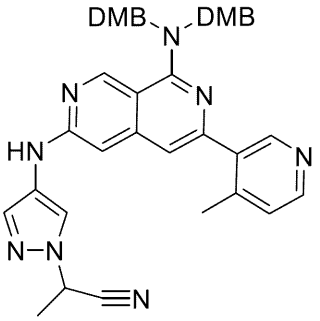
工程１：２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル



テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）、２－クロロプロパンニトリル（６１２ｍｇ、６．８３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．４３ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１００℃で加熱した。２時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（９５２ｍｇ、７０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２００．０。

【１１０３】

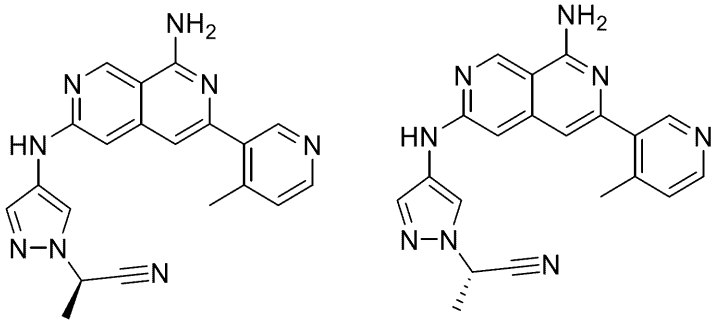
工程２：２－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンニトリル



ジオキサン（１５ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（５５２ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル（８００ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、第三世代ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓプレ触媒（１７１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（８２８ｍｇ、５．９９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１２０℃で加熱した。５時間後、混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、２－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンニトリル（３０２ｍｇ、４５％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６７１．３。

【１１０４】

工程３：（Ｒ）－２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（４－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル



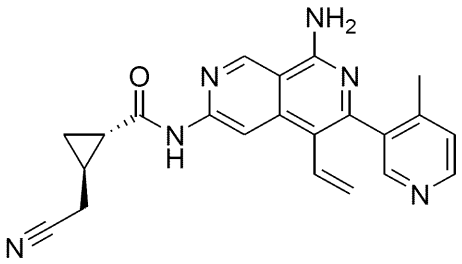
２－［４－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］プロパンニトリル（２４８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びCF_3COOH（２０ｍＬ）の溶液を、８０℃で４５分間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で溶解した。溶液をメタノール中のNH_3でｐＨ＝８に調整した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、ラセミ生成物（６５．４ｍｇ、４８％）を黄色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２７３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．６２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．１９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。化合物２７４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．６１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，

CD_3OD）δ 9.19（s，1H），8.50（s，1H），8.42（d，J＝6.0Hz，1H），8.13（s，1H），7.70（s，1H），7.39（d，J＝6.0Hz，1H），6.78（s，1H），6.74（s，1H），5.64（q，J＝6Hz，1H），2.44（s，3H），1.91（d，J＝6Hz，3H）。

【1105】

実施例215：

（＋／－）－トランス－N－［8－アミノ－5－エテニル－6－（4－メチルピリジン－3－イル）－2，7－ナフチリジン－3－イル］－2－（シアノメチル）シクロプロパン－1－カルボキサミド（化合物275）

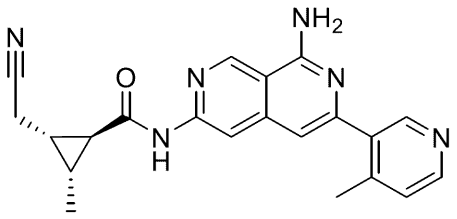
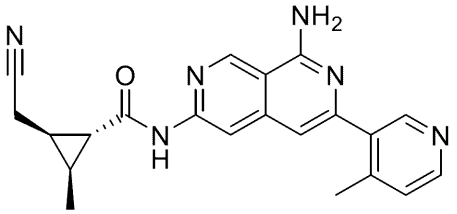
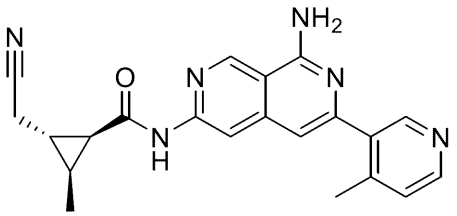
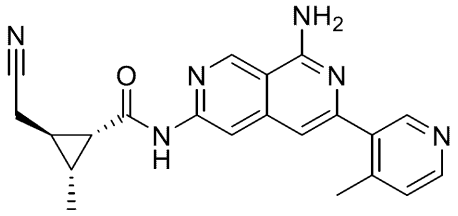


ジオキサン（2mL）及び水（0.1mL）中、トランス－N－［8－アミノ－5－ブロモ－6－（4－メチルピリジン－3－イル）－2，7－ナフチリジン－3－イル］－2－（シアノメチル）シクロプロパン－1－カルボキサミド（0.050g、0.11mmol）の溶液に、カリウムビニルトリフルオロボラート（23mg、0.17mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（13mg、0.01mmol）、及び炭酸ナトリウム（37mg、0.35mmol）を順次加えた。得られた混合物を85℃で15時間加熱した。反応物を濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル（15：1ジクロロメタン／メタノール）、続いてPrep－HPLCによる精製により、ラセミ生成物（2.5mg、6％）を白色の固体として得た。化合物275：LCMS（ESI）：R_T（分）＝1.86分 $[M+H]^+$＝385.2，方法＝K－1；^1H NMR（300MHz，CD_3OD）δ 9.34（s，1H），8.71（s，1H），8.44（d，J＝5.2Hz，1H），8.35（s，1H），7.40（d，J＝5.2Hz，1H），6.59－6.52（m，1H），5.40－5.37（m，1H），5.25－5.21（m，1H），2.82－2.63（m，2H），2.23（s，3H），2.05－2.01（m，1H），1.77－1.72（m，1H），1.37－1.34（m，1H），1.08－1.03（m，1H）。

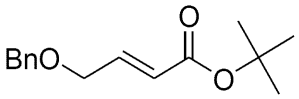
【1106】

実施例216：

（1S，2S，3R）－N－［8－アミノ－6－（4－メチルピリジン－3－イル）－2，7－ナフチリジン－3－イル］－2－（シアノメチル）－3－メチルシクロプロパン－1－カルボキサミド（化合物276）、（1R，2R，3S）－N－［8－アミノ－6－（4－メチルピリジン－3－イル）－2，7－ナフチリジン－3－イル］－2－（シアノメチル）－3－メチルシクロプロパン－1－カルボキサミド（化合物277）（1S，2S，3S）－N－［8－アミノ－6－（4－メチルピリジン－3－イル）－2，7－ナフチリジン－3－イル］－2－（シアノメチル）－3－メチルシクロプロパン－1－カルボキサミド（化合物278）、及び（1R，2R，3R）－N－［8－アミノ－6－（4－メチルピリジン－3－イル）－2，7－ナフチリジン－3－イル］－2－（シアノメチル）－3－メチルシクロプロパン－1－カルボキサミド（化合物279）。

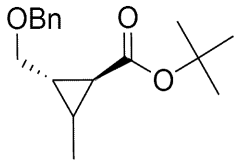





【１１０７】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－２－エノエート



２－（ベンジルオキシ）アセトアルデヒド（１０．０ｇ、６６．６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（１６．８ｇ、６６．６ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（１６．７ｇ、３９４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２００ｍＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（８．５ｇ、６６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１日間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）で希釈し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００：１→１０：１石油エーテル／酢酸エチル）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－２－エノエート（３．５ｇ、２１％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４９．３。

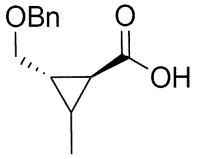
【１１０８】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキシレート



－３０℃の１，２－ジメトキシエタン（２５０ｍＬ）及びジクロロメタン（２５ｍＬ）中、エチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート（１０．５ｇ、３４．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（４１ｍＬ、ＴＨＦ中２Ｍ）を加えた。１時間後、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－２－エノエート（２．９ｇ、１１．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温に１６時間温めた。反応物を水（１００ｍＬ）で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００：１→１０：１石油エーテル／酢酸エチル）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７７．０。

【１１０９】

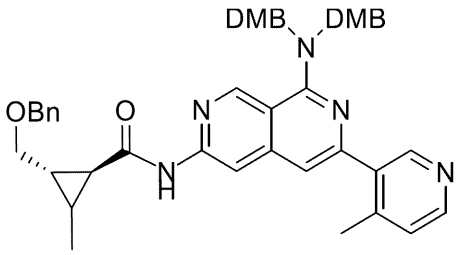
工程３：２－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸



ジクロロメタン（５ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、２－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸（７００ｍｇ、７３％）を淡黄色の油として得た。

【１１１０】

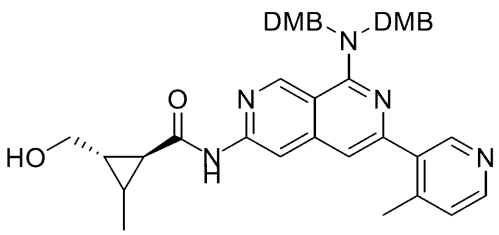
工程４：２－［（ベンジルオキシ）メチル］－Ｎ－（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、２－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸（１．１ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（０．３９０ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、ピリジン（２ｍＬ）及び$POCl_3$（２ｍＬ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。反応物を水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を混合し、真空中で濃縮した。（１００：１→１：１石油エーテル／酢酸エチル）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、２－［（ベンジルオキシ）メチル］－Ｎ－（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（７００ｍｇ）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝７５４．４。

【１１１１】

工程５：Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド

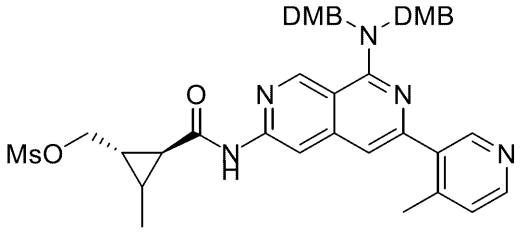


メタノール（３０ｍＬ）中、２－［（ベンジルオキシ）メチル］－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミ

ド（０．６０ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びパラジウム炭素（３ｇ、２８．１９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、水素下（２気圧）で室温で撹拌した。１６時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１００：１石油エーテル／酢酸エチル→酢酸エチル）による精製により、Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（０．５０ｇ、９５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６６４．８。

【１１１２】

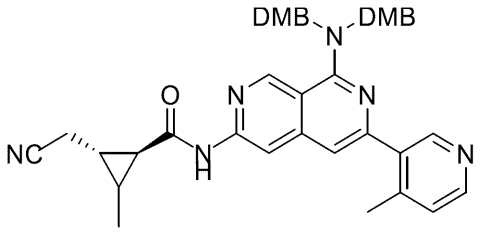
工程６：［トランス－２－［（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－メチルシクロプロピル］メチルメタンスルホネート



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、Ｎ－（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（０．１０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、ＭｓＣｌ（３４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温に温めた。１時間後、反応物を水で希釈し、溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機層を真空下で濃縮し、粗［２－［（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－３－メチルシクロプロピル］メチルメタンスルホネート（９０ｍｇ、８１％）を淡黄色の油として得た。

【１１１３】

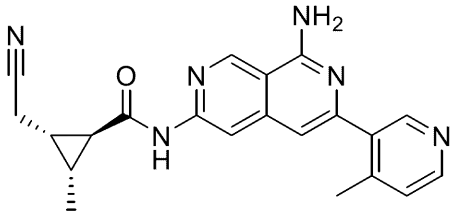
工程７：トランス－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド

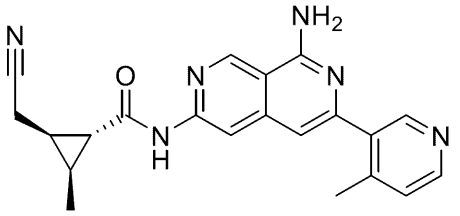


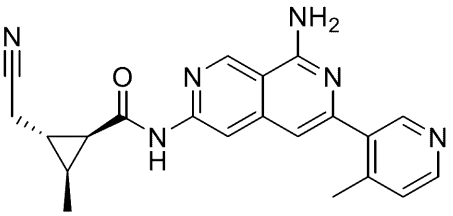
ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中、Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（５５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）及びＫＣＮ（２３４ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で３時間加熱した。反応物を$Ｈ_{2}Ｏ$で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（０．５０ｇ、９０％）を淡黄色の固体として得た。

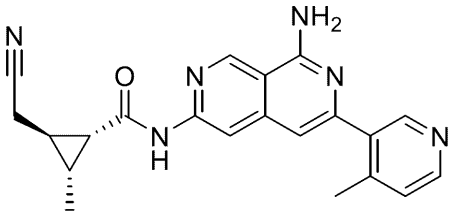
【１１１４】

工程８：（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド、（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド、（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド、（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド









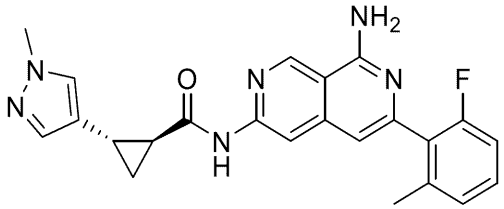
トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）中、Ｎ－［８－［１，３－ビス（２，４－ジメトキシフェニル）プロパン－２－イル］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）－３－メチルシクロプロパン－１－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣにより順次精製し、４つの化合物が得られた。化合物２７６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝３．２４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），２．７４－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。化合物２７７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．８５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），２．７４－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。化合物２７８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝０．９９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝８．

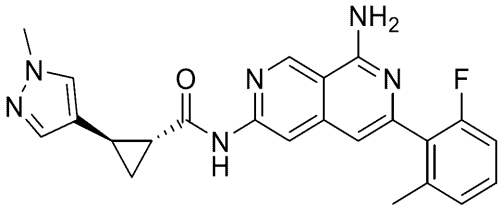
０Ｈｚ，３Ｈ）。化合物２７９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．７９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７２，方法＝Ｍ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１１５】

実施例２１７：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８０）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８１）



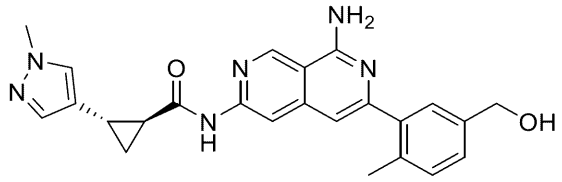
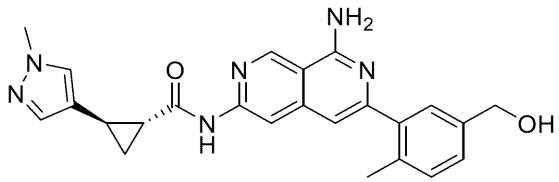


４：１ジオキサン／水（１０ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ボロン酸（０．２７０ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_{3}）$_{4}$（１３５ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）及び$K_{3}PO_{4}$（３７１．５５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を順次加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で１６時間加熱した。反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製した。生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣによりさらに精製し、表題化合物を得た。化合物２８０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．８９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１７．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，１Ｈ）。化合物２８１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．６７，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１７．２０，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$） δ ９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【１１１６】

実施例２１８：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルフェニル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８２）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルフェニル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８３）

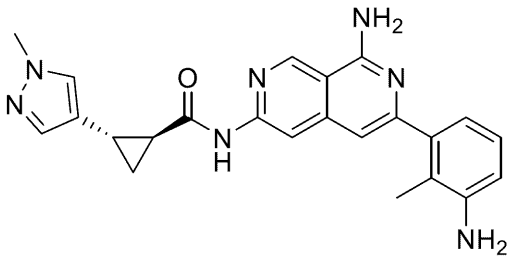
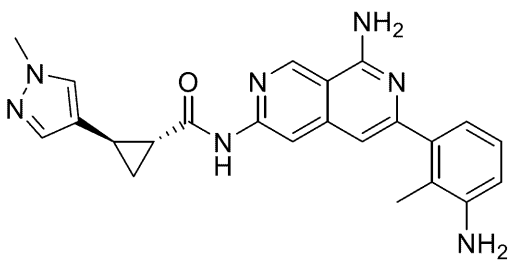



５：１ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、［４－メチル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メタノール（１６２．８７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２７８．６６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１０１．１３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を順次加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で２時間加熱した。反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、及びキラルＳＦＣにより順次精製し、表題化合物を得た。化合物２８２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２９．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，１Ｈ）。化合物２８３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．５２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２９．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，１Ｈ）。

【１１１７】

実施例２１９：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（３－アミノ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８４）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（３－アミノ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８５）

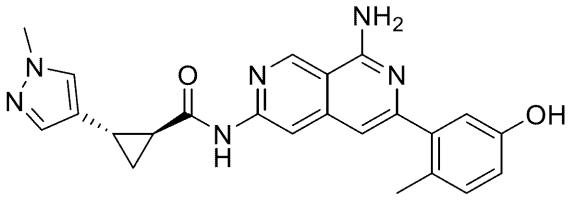
５：１ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２５０ｍｇ、０．７２９ｍｍｏｌ）の溶液に、２－メチル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（４２５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１７０ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（４６５ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）を順次加えた。得られた溶液を、窒素

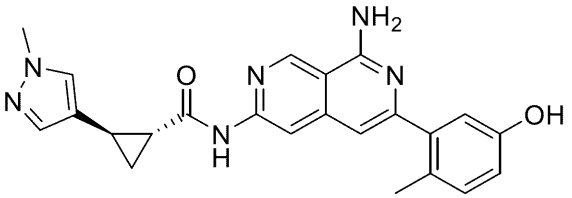
下で１００℃で１２時間加熱した。反応物を濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（３０：１ジクロロメタン／メタノール）、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、及びキラルＳＦＣにより順次精製し、表題化合物を得た。化合物２８４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．０９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１４．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，２Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．４１－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，１Ｈ）。化合物２８５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．０９，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１４．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）　δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，２Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．４１－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，１Ｈ）。

【１１１８】

実施例２２０：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８６）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８７）





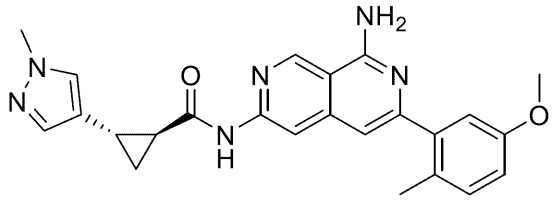
５：１の１，４－ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ボロン酸（１３４ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１３５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び$K_{3}PO_{4}$（３７２ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を順次加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で５時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣによる精製により、表題化合物を得た。化合物２８６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝２．２２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７７－６．７５（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２６（ｍ，１Ｈ）。化合物２８７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．２６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７７－６．７５（ｍ，１Ｈ

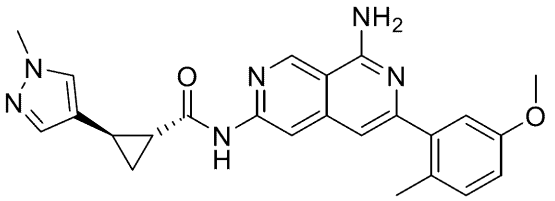
），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２６（ｍ，１Ｈ）。

【１１１９】

実施例２２１：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８８）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８９）



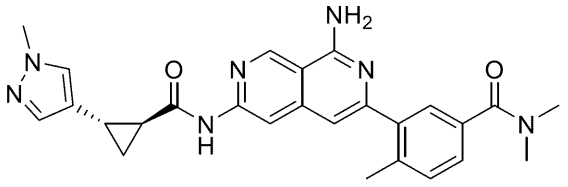
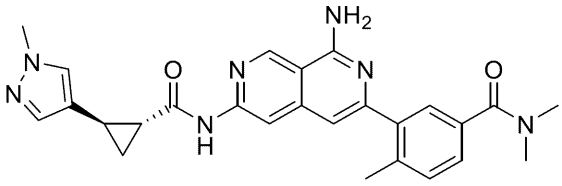


５：１の１，４－ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２１６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．２０ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（３７２ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で１２時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣによる精製により、表題化合物を得た。化合物２８８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝２．２９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２９．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８５（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，６Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１８（ｍ，１Ｈ）。化合物２８９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝２．３０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２９．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８５（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，６Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

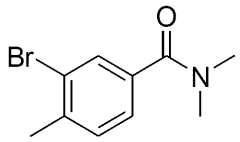
【１１２０】

実施例２２２：

３－（１－アミノ－６－［［（１Ｓ，２Ｓ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン］アミド］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルベンズアミド（化合物２９０）及び３－（１－アミノ－６－［［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン］アミド］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルベンズアミド（化合物２９１）

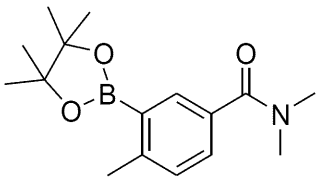



【１１２１】
工程１：３－ブロモ－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルベンズアミド



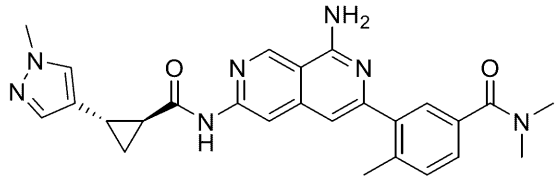
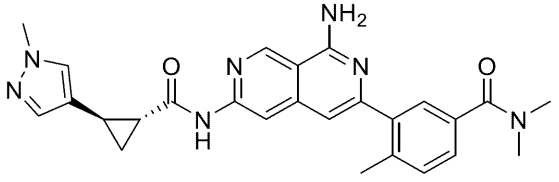
ジクロロメタン（１００ｍＬ）中、３－ブロモ－４－メチル安息香酸（５．００ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１２．０２ｇ、９３．００ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３．２６ｇ、３４．８７ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（２．１０ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１６時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１：１酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、３－ブロモ－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルベンズアミド（４．７ｇ、８３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４２．１

【１１２２】
工程２：Ｎ，Ｎ，４－トリメチル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド



ジオキサン（１００ｍＬ）中、３－ブロモ－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルベンズアミド（２．５０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．２４ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（３．０４ｇ、３０．９７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（７５５．５４ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で加熱した。１６時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、Ｎ，Ｎ，４－トリメチル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（１．１ｇ、３７％）をオレンジ色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９０．２。

【１１２３】
工程３：３－（１－アミノ－６－［［（１Ｓ，２Ｓ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン］アミド］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルベンズアミド及び３－（１－アミノ－６－［［（１Ｒ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン］アミド］－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルベンズアミド

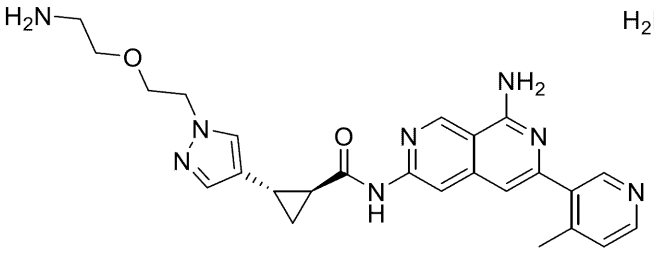
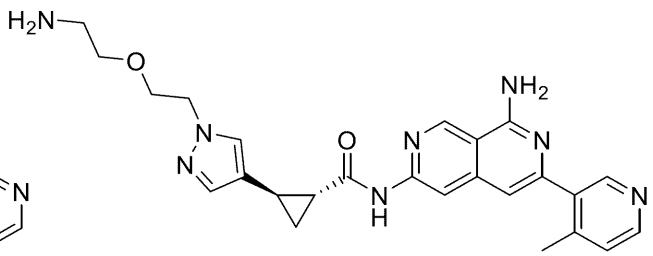



５：１ジオキサン／水（１２ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、K_3PO_4（３７２ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，４－トリメチル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（５０６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１３４．８４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で２時間加熱した。反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（２０：１ジクロロメタン／メタノール）及びキラルＳＦＣにより順次精製し、表題化合物を得た。化合物２９０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７０．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，６Ｈ），２．４３－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，１Ｈ）。化合物２９１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７０．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，６Ｈ），２．４３－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【１１２４】

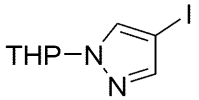
実施例２２３：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９２）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９３）

【１１２５】

工程１：４－ヨード－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

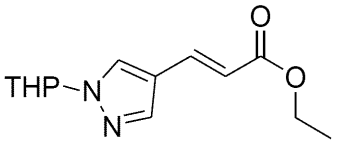


酢酸エチル（３００ｍＬ）中、４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（５０．０ｇ、２５８ｍｍｏｌ）、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（６５．０５ｇ、７７３．３ｍｍｏｌ）、及びｐ－トルエンスルホン酸（３．１１ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）の溶液を、９０℃で加熱した

。２時間後、反応物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９５：５石油エーテル／酢酸エチル）により精製し、４－ヨード－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６５ｇ、９１％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７９．１。

【１１２６】

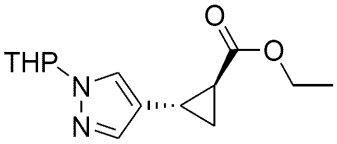
工程２：エチル（２Ｅ）－３－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート



CH_3CN（２５０ｍＬ）中、４－ヨード－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５０．０ｇ、１８０ｍｍｏｌ）、エチルプロパ－２－エノエート（７２ｇ、７２０ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（６．０５ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）、$P(o-Tol)_3$（１６．４ｇ、５４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１０９ｇ、１．０８ｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃で３時間加熱した。反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９：１石油エーテル／酢酸エチル）により精製し、エチル（２Ｅ）－３－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート（３５ｇ、７８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５１．３。

【１１２７】

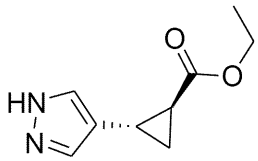
工程３：トランス－エチル　２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



室温のＤＭＳＯ（３００ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（２１ｇ、９５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（３．６８ｇ、１５３．３５ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、エチル（２Ｅ）－３－［１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート（２０．０ｇ、７９．９ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を２５℃で１６時間維持した。反応物をH_2Oで希釈し、溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機層を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（９９：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、トランス－エチル　２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（５．７ｇ、２７％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６５．３。

【１１２８】

工程４：（１Ｓ，２Ｓ）－エチル　２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート

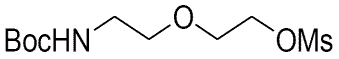


トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）及びジクロロメタン（５０ｍＬ）中、トランス－エチル２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（５．７ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３

時間撹拌した。反応物を濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（９７：３ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－エチル　２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（２．４ｇ、６２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８１．２

【１１２９】

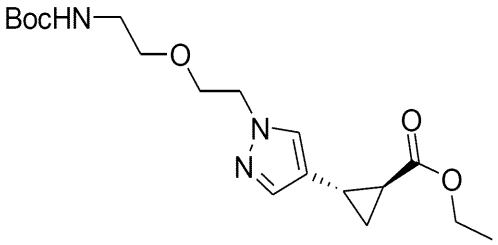
工程５：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］エチル］カルバメート



ジクロロメタン（１００ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］カルバメート（１２．０ｇ、５８．５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１７．８ｇ、１７５ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、ＭｓＣｌ（１０．０５ｇ、８７．７３ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、反応混合物をH_2Oで洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機層を真空下で濃縮し、粗ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］エチル］カルバメート（２０ｇ）を黄色の油として得た。

【１１３０】

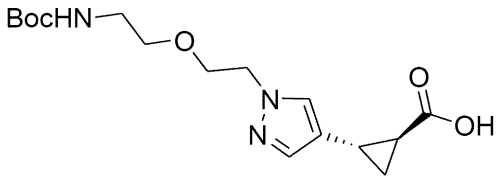
工程６：トランス－エチル－２－［１－［２－（２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］エトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］エチル］カルバメート（１６．０４ｇ、５６．６１ｍｍｏｌ）、トランス－エチル－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（６．８０ｇ、３７．７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１２．２９ｇ、３７．７２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２０ｍＬ）の懸濁液を、８０℃で加熱した。４時間後、得られた混合物をH_2Oで希釈した。水溶液を酢酸エチルで抽出し、混合した有機抽出物を濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（９６：４ジクロロメタン／メタノール）による精製により、トランス－エチル－２－［１－［２－（２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］エトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート（１２．２ｇ、８８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６８．４。

【１１３１】

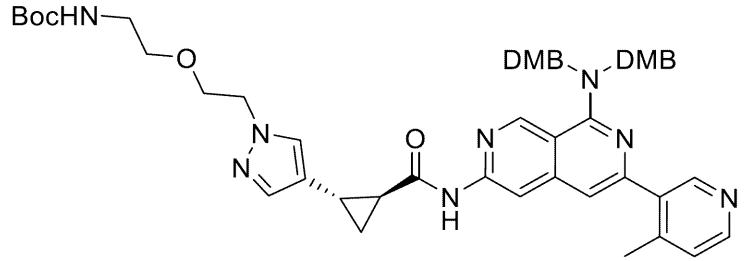
工程７：トランス－２－［１－［２－（２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］エトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸



テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）／エタノール（１００ｍＬ）／水（４０ｍＬ）中、トランス－エチル－２－［１－［２－（２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］エトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート（１２．２ｇ、３３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（９．７５ｇ、２３２ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。１６時間後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで洗浄した。水溶液をジクロロメタンで洗浄した。水層を１２％塩化水素水溶液でｐＨ＝５に酸性化した。酸性溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出物を濃縮し、粗トランス－２－［１－［２－（２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］エトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸（４ｇ、３５％）黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｈ］$^-$＝３３８．１。

【１１３２】

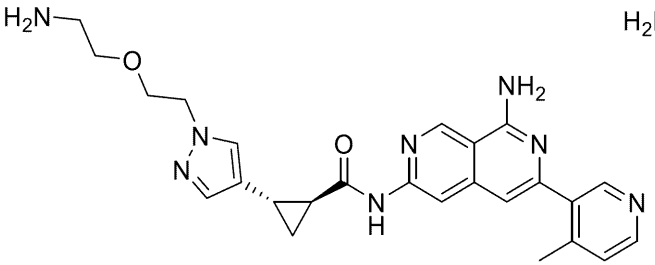
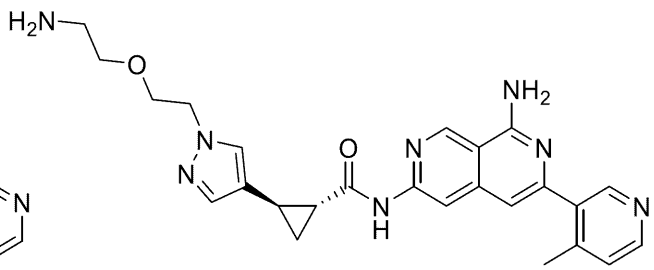
工程８：ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エチルカルバメート



ジクロロメタン（５ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（５５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、トランス－２－［１－［２－（２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］エトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸（０．０４０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ピリジン（１ｍＬ）及びＰＯＣｌ$_3$（３０ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。次いで反応物を水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（４－（２－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エチルカルバメート（６０ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｈ］$^-$＝８７３．６

【１１３３】

工程９：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド

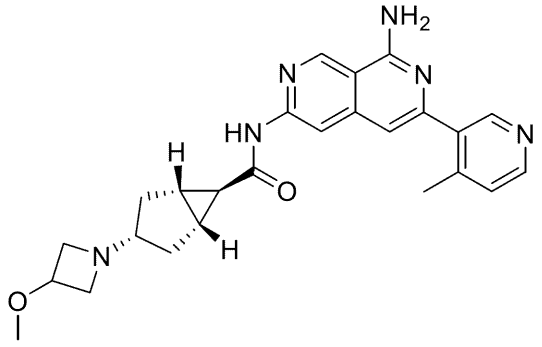



トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）及びジクロロメタン（４ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（２－［４－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート（０．２０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣにより精製し、表題化合物を得た。化合物２９２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．９４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７３．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２６（ｍ，１Ｈ）。化合物２９３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．９４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７３．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２６（ｍ，１Ｈ）。

【１１３４】

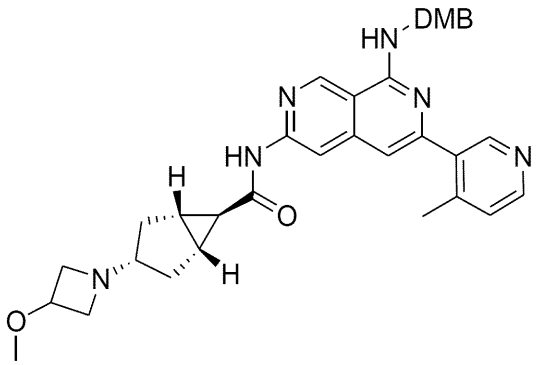
実施例２２４：

（１Ｓ，３ｒ，５Ｒ，６ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物２９４）



【１１３５】

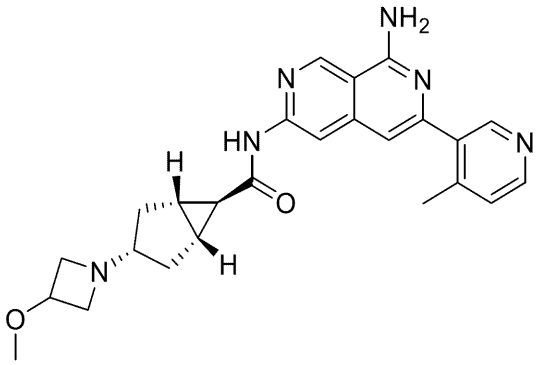
工程１：（１Ｓ，３ｒ，５Ｒ，６ｒ）－Ｎ－（８－（２，４－ジメトキシベンジルアミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



メタノール（１０ｍＬ）中、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－オキソビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）（実施例２２６を参照）、３－メトキシアゼチジン塩酸塩（１８３ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、$NaBH_3CN$（５５．９６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＨ（０．８９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で加熱した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９２：８ジクロロメタン／メタノール）により精製し、（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－［８－［（２，４－ジメトキシフェニル）アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．２０ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝５９５．４。

【１１３６】

工程２：（１Ｓ，３ｒ，５Ｒ，６ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



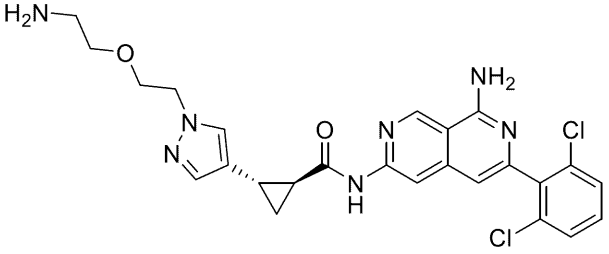
トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）／ジクロロメタン（５ｍＬ）中、（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（８－［［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミドギ酸塩（４．４ｍｇ、３％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．９１，$[M+H]^+$＝４４５．２，方法＝Ｋ－１；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．６９－３

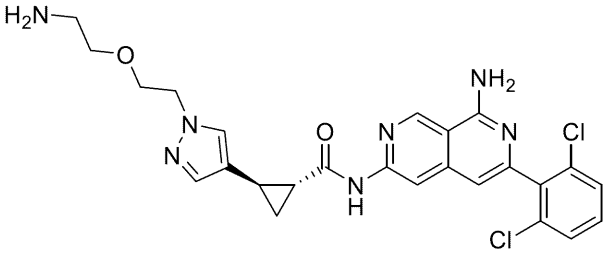
．４９（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，２Ｈ）。

【１１３７】

実施例２２５：

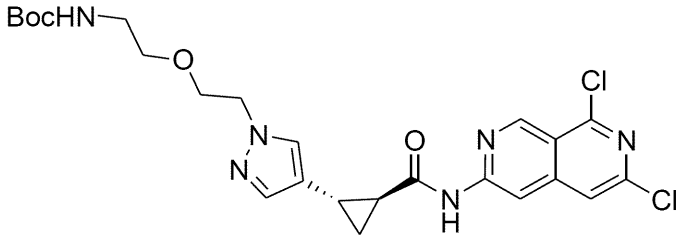
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９５）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９６）





【１１３８】

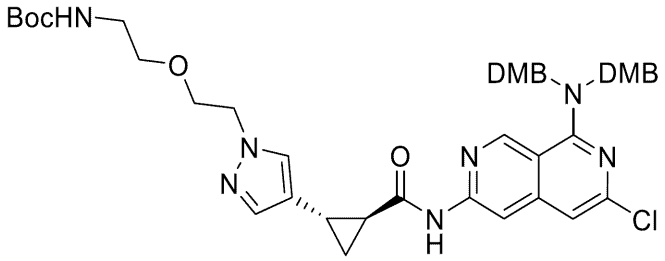
工程１：２－ヒドロキシプロパン－２－イル　Ｎ－［２－（２－［４－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート



ジクロロメタン（２５ｍＬ）中、トランス－２－［１－［２－（２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］エトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸（１．７３ｇ、５．０９ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（１．２８ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）、及びピリジン（５ｍＬ）の氷冷溶液に、$POCl_3$（２．３４ｇ、１５．２６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間温めた。反応物をゆっくりと水で希釈し、水溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、２－ヒドロキシプロパン－２－イル　トランス－Ｎ－［２－（２－［４－［２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート（２．０ｇ、７３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝５３５．４。

【１１３９】

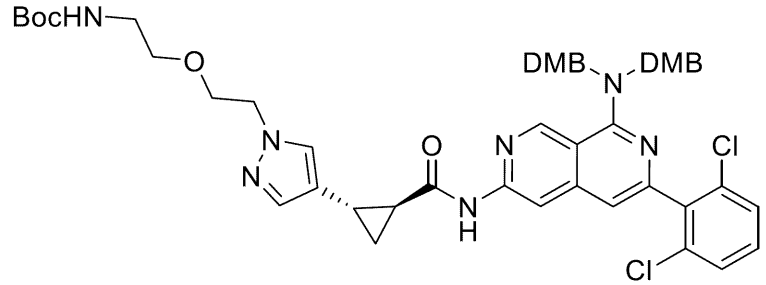
工程２：トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（２－［４－［２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート



ジオキサン（４０ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（２－［４－［２－［（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート（２．０ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）、ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミン（４．７４ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．８９ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で加熱した。１２時間後、反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（２－［４－［２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート（２．５ｇ、８２％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８１６．３。

【１１４０】

工程３：トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（４－（２－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エチルカルバメート

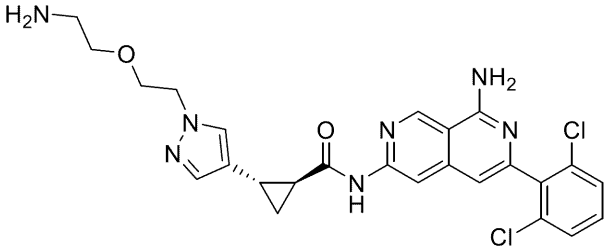


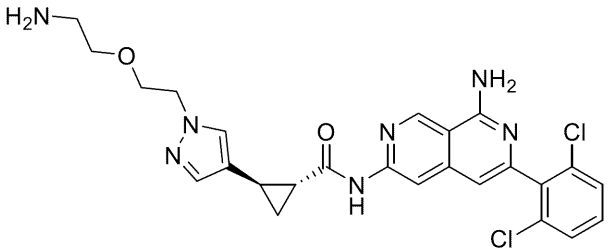
エタノール（６０ｍＬ）／水（６ｍＬ）／トルエン（６０ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（２－［４－［２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート（２．２８ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、（２，６－ジクロロフェニル）ボロン酸（６．３９ｇ、３３．４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（６４５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、及び重炭酸ナトリウム（２．８１ｇ、３３．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。１２時間後、反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イルカルバモイル）シクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エチルカルバメート（２．０ｇ、７７％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２６．９。

【１１４１】

工程４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）

－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－［２－（２－アミノエトキシ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド



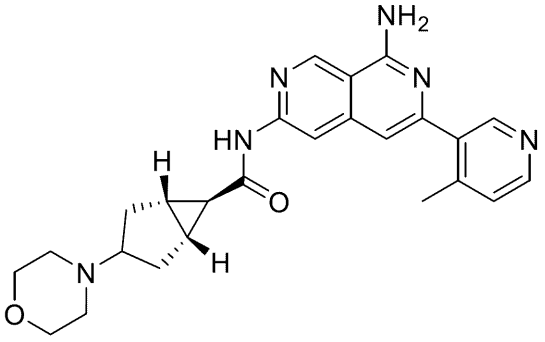


トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－（２－［４－［２－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］シクロプロピル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エチル］カルバメート（２．５５ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で加熱した。２０分後、混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をジクロロメタンで希釈した。溶液を７ＭのＮＨ$_3$／メタノールでｐＨ＝８に塩基性化し、濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣによる精製により、表題化合物を得た。化合物２９５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２６．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．９８（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１７（ｍ，１Ｈ）。化合物２９６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．４３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２６．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．９８（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１７（ｍ，１Ｈ）。

【１１４２】

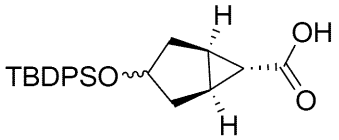
実施例２２６：

（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物２９７）



【１１４３】

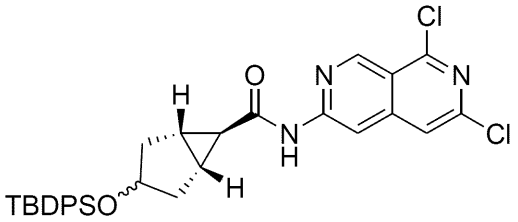
工程１：（エキソ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸



エタノール（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中、エチル（エキソ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキシレート（３．２０ｇ、７．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、２５℃で水酸化ナトリウム（１．８８ｇ、４７．０ｍｍｏｌ）を加えた。６時間後、有機物を真空下で除去した。残った水溶液を酢酸エチルで洗浄した。水溶液を濃塩酸でｐＨ＝３に酸性化し、真空下で濃縮し、粗（エキソ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（３ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７９．２。

【１１４４】

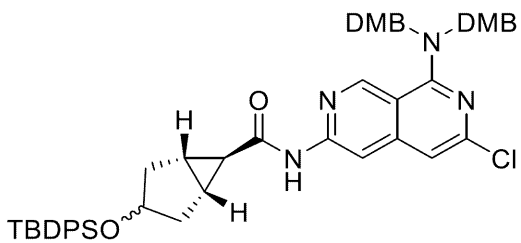
工程２：（エキソ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



ジクロロメタン（４０ｍＬ）中、（エキソ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（３．００ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン（１．６９ｇ、７．９０ｍｍｏｌ）、$POCl_3$（３．６３ｇ、２３．６７ｍｍｏｌ）、及びピリジン（４ｍＬ）の混合物を、２５℃で３０分間撹拌した。反応物を水でゆっくり希釈し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１：９酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（３．７ｇ、８１％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７６．３。

【１１４５】

工程３：（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

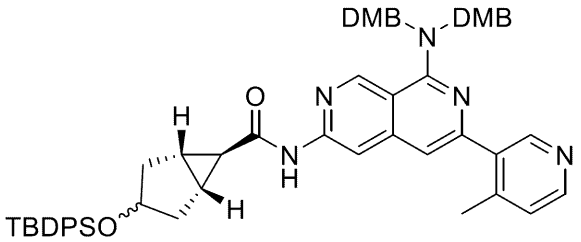


（エキソ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（３．６０ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）、ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）

メチル］アミン（７．９３ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（３．１６ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１００ｍＬ）の混合物を、１１０℃で加熱した。１６時間後、反応物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（３：７酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（４．０ｇ、７５％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８５７．５。

【１１４６】

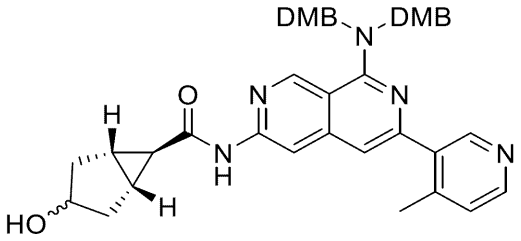
工程４：（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



ジオキサン（５０ｍＬ）／水（８ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（４．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（１．１５ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンクロリド（７３０ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６７０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．６０ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で加熱した。２時間後、反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（４ｇ、９４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９１３．５。

【１１４７】

工程５：（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－ヒドロキシビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

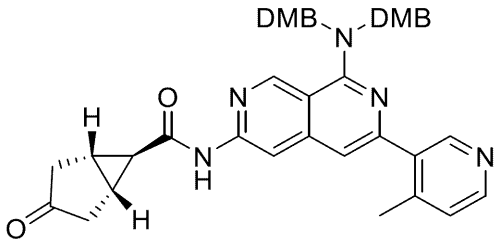


テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（３．２ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ三水和物（５．５ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。４時間後、反応

物を水で希釈し、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。混合した有機物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル（１０：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－ヒドロキシビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（２．１ｇ、８９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７６．４。

【１１４８】

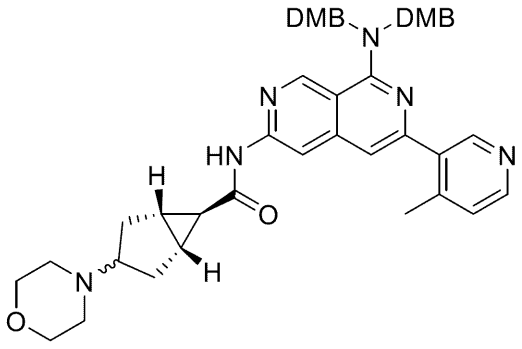
工程６：（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－オキソビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－ヒドロキシビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．８０ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３．５１ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた溶液を４５℃に温めた。３時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９５：５ジクロロメタン／メタノール）により精製し、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－オキソビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．８０ｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７４．４。

【１１４９】

工程７：（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（モルホリン－４－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

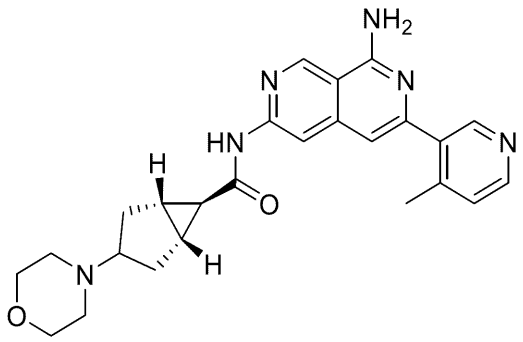


メタノール（１０ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－オキソビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、モルホリン（１２９ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、$NaBH_3CN$（５６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＨ（０．８９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で加熱した。６時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９５：５ジクロロメタン／メタノール）により精

製し、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（モルホリン－４－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．２０ｇ、９０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７４５．５。

【１１５０】

工程８：（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

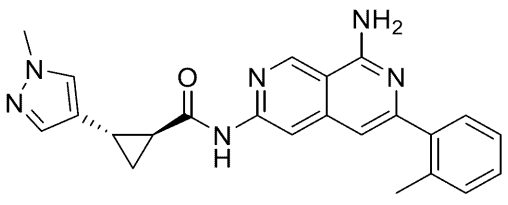


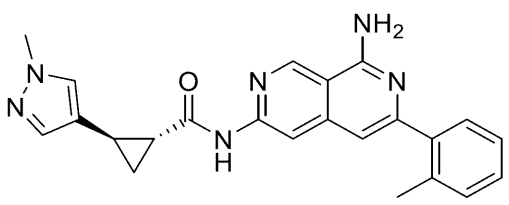
トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）及びジクロロメタン（１０ｍＬ）中、（エキソ）－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（モルホリン－４－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、（エキソ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（１７．２ｍｇ、１４％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．７５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４５．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，３Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），３．５９－３．５７（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５６（ｍ，２Ｈ）。

【１１５１】

実施例２２７：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９８）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９９）





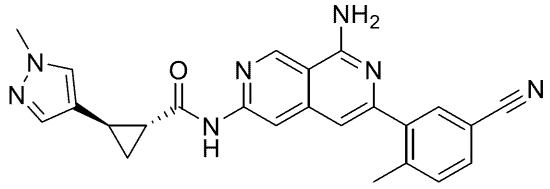
ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）

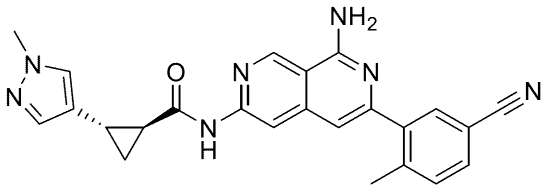
シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．１０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、（２－メチルフェニル）ボロン酸（０．０６０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（１８６ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を撹拌し、窒素下で１００℃で加熱した。１２時間後、反応物を真空下で濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５０ｍｇ、４３％）を白色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物２９８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．３３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９９．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，１Ｈ）。化合物２９９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．８４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９９．１，方法＝Ｋ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，１Ｈ）。

【１１５２】

実施例２２８：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３００）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０１）





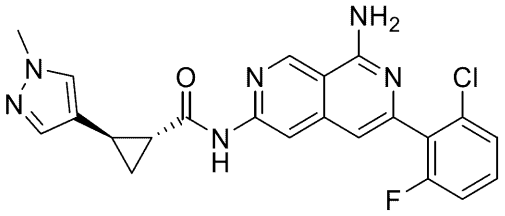
ジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．１５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（５３２ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（４２８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ－ＰｄＣｌ－２ｎｄ　Ｇ（３３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。１２時間後、溶液を真空下で濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（６８ｍｇ、３７％）を黄色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物３００：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．３３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２４．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ

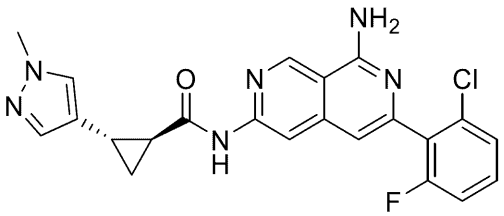
），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，１Ｈ）。化合物３０１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＲＴ（分）＝１．３３，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２４．２，方法＝Ｋ；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【１１５３】

実施例２２９：

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３０２）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３０３）





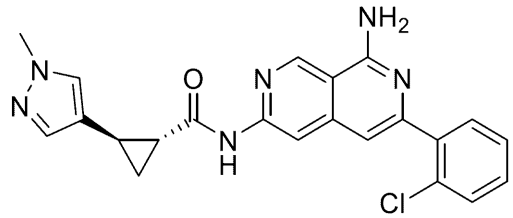
水（１．５ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブタノール（６ｍＬ）中、ＫＨＦ$_{2}$（９１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、（２－クロロ－６－フルオロフェニル）ボロン酸（１２２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で２５℃で１５分間撹拌した。トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（６８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及びＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１４９ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の混合物を、上記溶液に加えた。混合した混合物を窒素下で１２０℃に加熱した。４５分後、反応物を真空下で濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５０ｍｇ、２０％）を白色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物３０２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ}$（分）＝１．３４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３７．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．５５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，１Ｈ）。化合物３０３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_{Ｔ}$（分）＝１．３５，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３７．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．５５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，１Ｈ）。

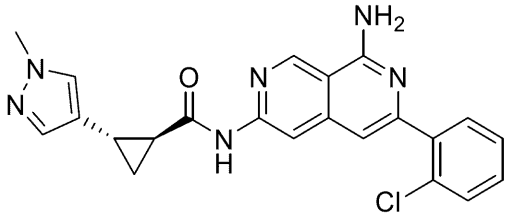
【１１５４】

実施例２３０：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－クロロフェニル）－２，７－ナフチリジ

ン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０４）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－クロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０５）



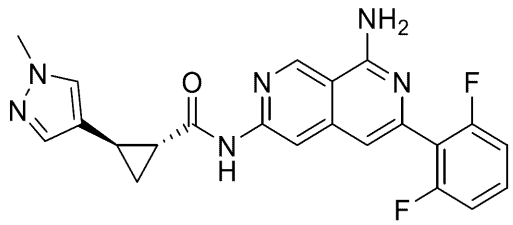


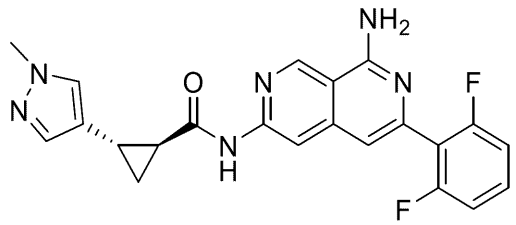
ジオキサン（３ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１９０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、（２－クロロフェニル）ボロン酸（４３３ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１１７ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃に加熱した。３時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－クロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（６０ｍｇ、２３％）を淡黄色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物３０４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝０．９５，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１９，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．１４－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１７（ｍ，１Ｈ）。化合物３０５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ$_T$（分）＝１．３１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１９，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．１４－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１７（ｍ，１Ｈ）。

【１１５５】

実施例２３１：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，６－ジフルオロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０６）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，６－ジフルオロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０７）





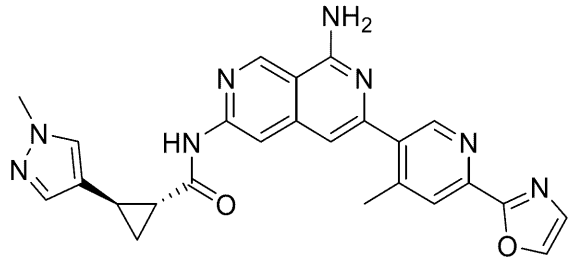
ジオキサン（５ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル

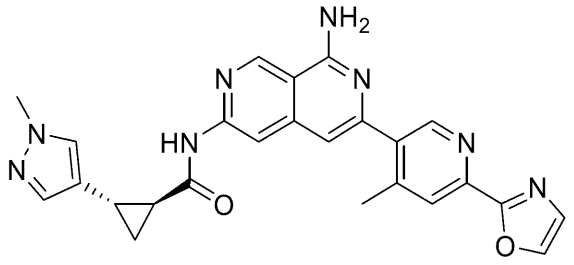
）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４５５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、（２，６－ジフルオロフェニル）ボロン酸（０．２０ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（２７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンクロリド（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＡｃＯＫ（１７１ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃で加熱した。３時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、ラセミ（トランス）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２，６－ジフルオロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（６０ｍｇ、１１％）を淡黄色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物３０６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２８０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２５（ｍ，１Ｈ）。化合物３０７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２７２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２５（ｍ，１Ｈ）。

【１１５６】

実施例２３２：

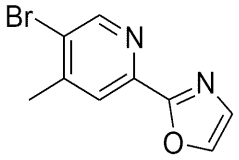
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－６－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０８）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－６－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０９）





【１１５７】

工程１：５－ブロモ－４－メチル－２－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン

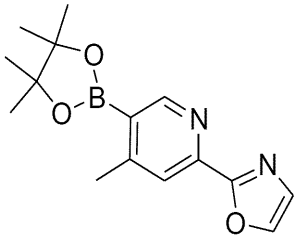


ジオキサン（１５ｍＬ）中、２，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（０．６０ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタンニル）－１，３－オキサゾール（１．０２ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（２７６．３２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で９０℃で加熱した。１６時間後、混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：３酢酸エチル／石油エーテル）に

より精製し、５－ブロモ－４－メチル－２－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン（０．２０ｇ、３５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３９．０。

【１１５８】

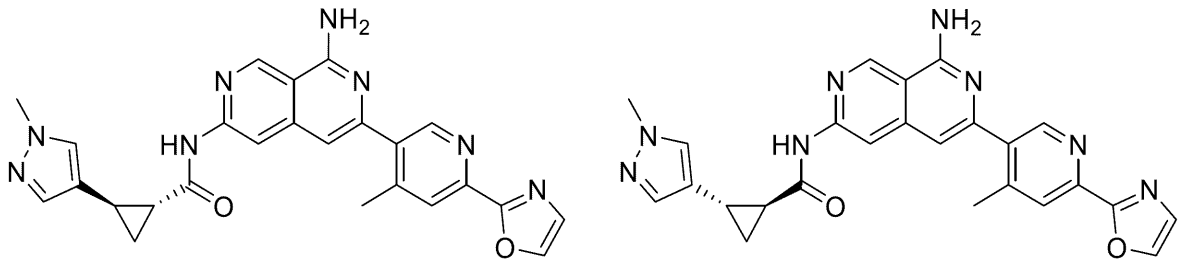
工程２：４－メチル－２－（１，３－オキサゾール－２－イル）－５－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン



ジオキサン（５ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチル－２－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン（０．１０ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．０６ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１０３ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で９０℃で加熱した。２時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、粗４－メチル－２－（１，３－オキサゾール－２－イル）－５－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（０．１０ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８７．０。

【１１５９】

工程３：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－６－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－６－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



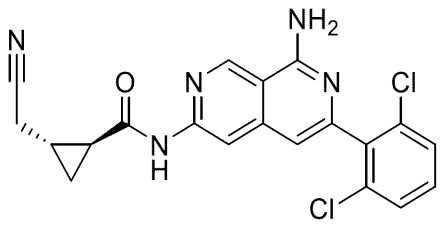
水（１ｍＬ）／ジオキサン（５ｍＬ）中、４－メチル－２－（１，３－オキサゾール－２－イル）－５－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１６７ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．１０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、第２世代ＸＰｈｏｓプレ触媒（２２ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（８０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で９０℃で加熱した。２時間後、混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、ラセミ（トランス）－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－メチル－６－（１，３－オキサゾール－２－イル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４５ｍｇ、１７％）を茶色の固体として得た。光学異性体は、キラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより分離された。化合物３０８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６７，Ｒ$_{T}$（分

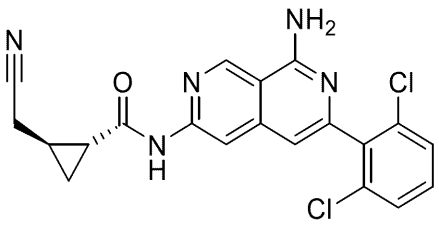
）＝１．２７２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２５（ｍ，１Ｈ）。化合物３０９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６７，R_T（分）＝１．２８０，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２５（ｍ，１Ｈ）。

【１１６０】

実施例２３３：

（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３１０）及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，６－ジクロロフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３１１）





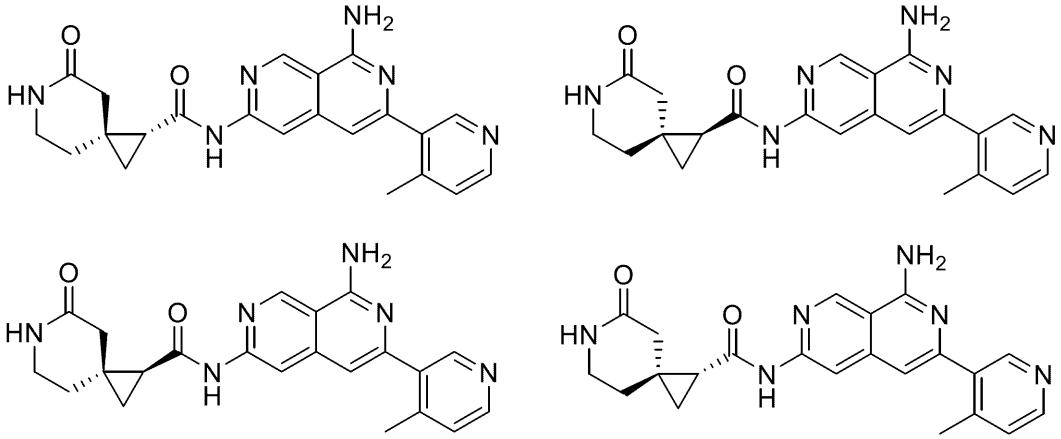
水（２ｍＬ）／エタノール（２０ｍＬ）／トルエン（２０ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１６０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）、（２，６－ジクロロフェニル）ボロン酸（２．５２ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３１０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、及び重炭酸ナトリウム（１．１２ｇ、１３．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃で加熱した。１５時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、ラセミ生成物（１１０ｍｇ、１０％）を白色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物３１０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T＝２．４６分，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１２．１，方法＝Ｋ－１　；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），２．７９－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｍ，１Ｈ）。化合物３１１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T＝１．３７分，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１２．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），２．７９－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｍ，１Ｈ）。

【１１６１】

実施例２３４：

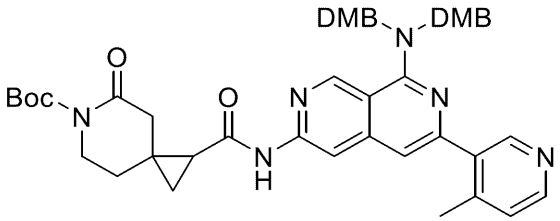
（１Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド（化合物３１５）、（１Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピ

リジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド（化合物３１４）、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド（化合物３１３）及び（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド（化合物３１２）



【１１６２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　１－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシレート

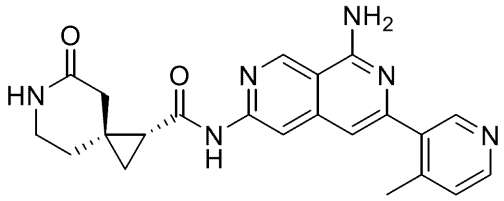
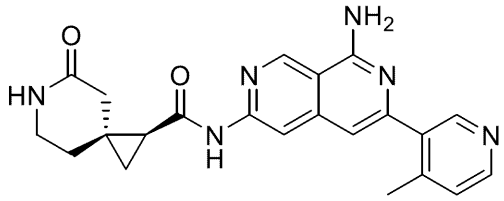
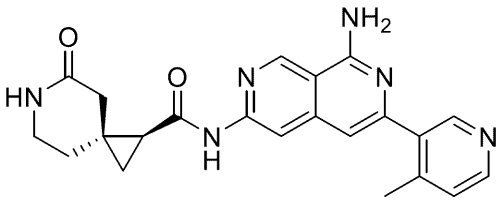
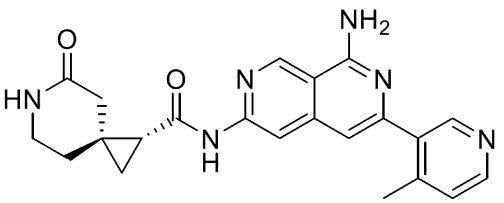


ピリジン（３ｍＬ）／ジクロロメタン（１５ｍＬ）中、６－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボン酸（７４０ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）及び１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１．１６ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、$POCl_3$（６４３ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、過剰の$POCl_3$を水でクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮し、粗ｔｅｒｔ－ブチル　１－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシレート（６６０ｍｇ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝８０３．４。

【１１６３】

工程２：（１Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド、（１Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド、（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ

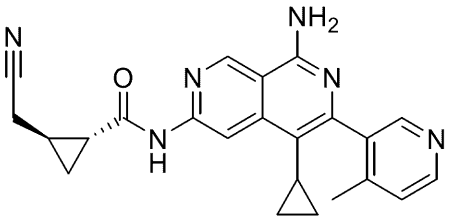
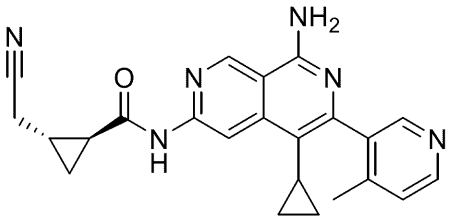
－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキサミド

ｔｅｒｔ－ブチル　１－［（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバモイル］－５－オキソ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシレート（６６０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）の混合物を、８０℃で加熱した。４０分後、混合物を濃縮し、得られた残留物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で希釈した。溶液をNH_3メタノール溶液（７ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ＝８に塩基性化した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣにより精製した。化合物３１５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．００７，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０３．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．２７－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３０（ｍ，５Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０７（ｍ，１Ｈ）。化合物３１４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T＝１．０１４分，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０３．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．１５－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．１９－１．１６（ｍ，１Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，１Ｈ）。化合物３１３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９０３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０３．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），３．２１－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０５（ｍ，２Ｈ）。化合物３１２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝０．９０３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０３．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．２２－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０６（ｍ，２Ｈ）。

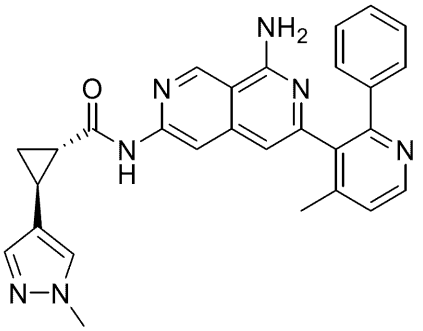
【１１６４】

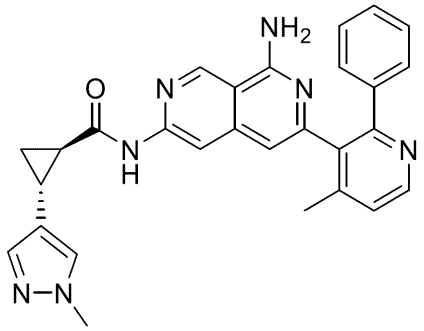
実施例２３５：
（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－５－シクロプロピル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３１６）及び（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－５－シクロプロピル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３１７）

水（０．５ｍＬ）／トルエン（５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－ブロモ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．３０ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、カリウムシクロプロピルトリフルオロボラート（１５３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＰＣｙ$_3$（３９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（２８５ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で９０℃で加熱した。１５時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、Ｎ－［８－アミノ－５－シクロプロピル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドギ酸（２０ｍｇ、７％）を白い固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物３１６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝２．１８２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９９．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．７７（ｓ，２Ｈ），０．１７－０．０７（ｍ，２Ｈ）。化合物３１７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．０７９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９９．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．３９（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．７７（ｓ，２Ｈ），０．１７－０．０７（ｍ，２Ｈ）。

【１１６５】
実施例２３６：
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－２－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３１８）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－２－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３１９）



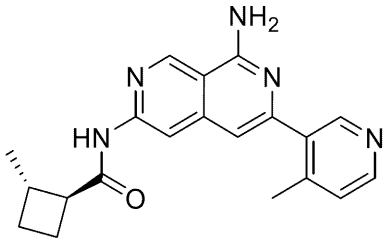
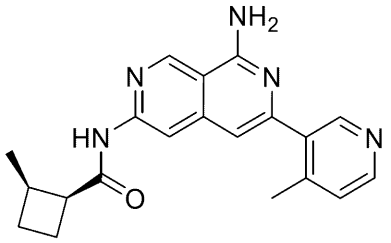
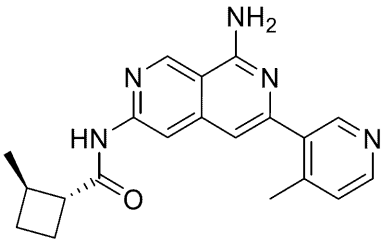
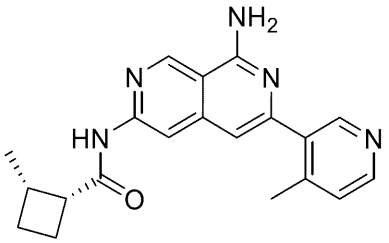


水（２ｍＬ）／ジオキサン（６ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３１１ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、４－メチル－２－フェニル－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４０２ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＡＭＰＨＯＳ（６４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（５７７ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。２０分後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－２－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２．４ｍｇ、１％）を白色の固体として得た。光学異性体が、キラルＳＦＣによって分離された。化合物３１８；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．１９６，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７６．３，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，３Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０５８（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１Ｈ）。化合物３１９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７６．３，R_{T}（分）＝１．１９７，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，３Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

【１１６６】

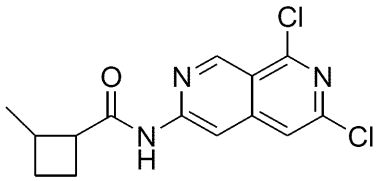
実施例２３７：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド（化合物３２０）、（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド（化合物３２１）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド（化合物３２２）、（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド（化合物３２３）。

【１１６７】

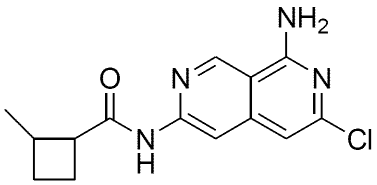
工程１：Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド



ピリジン（８ｍＬ）／ジクロロメタン（４０ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（８４７ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）及び２－メチルシクロブタン－１－カルボン酸（０．５０ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で$POCl_3$（１．０３ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３０分間撹拌し、水で希釈した。溶液をジクロロメタンで抽出した。混合した有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタン－１－カルボキサミド（８９０ｍｇ、８５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３１０．２。

【１１６８】

工程２：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド

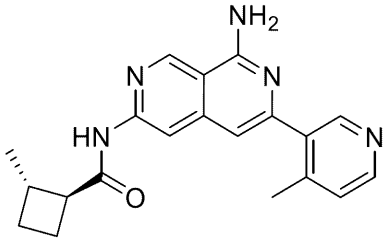
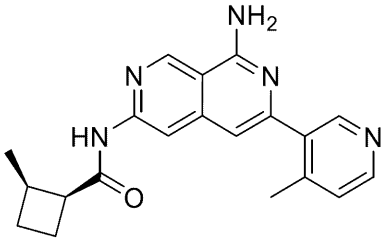
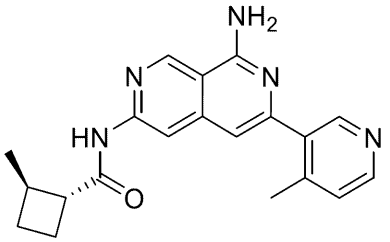
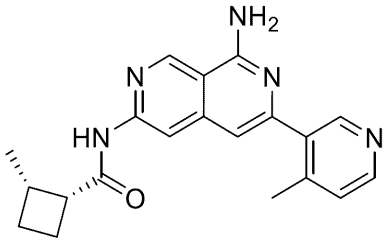


水酸化アンモニウム（１０ｍＬ、２５７ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１０ｍＬ）中、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタン－１－カルボキサミド（４９０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で２時間加熱した。反応物を真空下で濃縮し、粗Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタン－１－カルボキサミド（９１０ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２９１．１

【１１６９】

工程３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）

－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド、（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド、（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタンカルボキサミド。

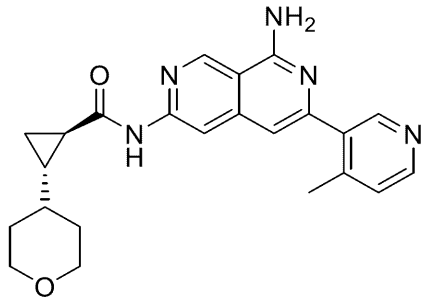
１０：１ジオキサン／水（１１ｍＬ）中、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチルシクロブタン－１－カルボキサミド（４４０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（３１１ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－ＰｄＣｌ－２ｎｄ Ｇ（１１５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６２６ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。１時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をキラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、続いてキラルＳＦＣにより精製した。化合物３２０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_T（分）＝１．２９，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４８．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。化合物３２１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$R_{T\ (分)}$＝１．４２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４８．１，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），３．５１－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。化合物３２２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４８．１，R_T（分）＝０．９８，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。化合物３２３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３

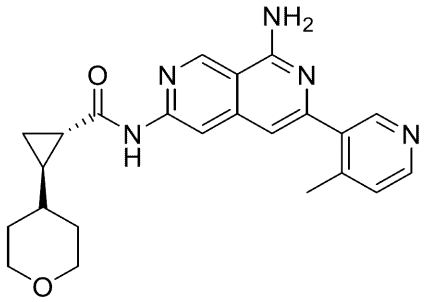
４８．１，R_T（分）＝０．９８，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），３．５１－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１７０】

実施例２３８：

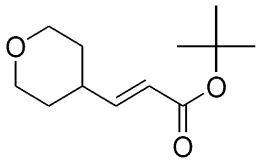
（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２４）及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２５）





【１１７１】

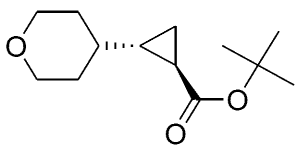
工程１：（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アクリレート



テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中、オキサン－４－カルバルデヒド（２．０ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　２－（トリフェニルホスホラニリデン）アセテート（７．２ｇ、１９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（３：１石油エーテル／酢酸エチル）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（オキサン－４－イル）プロパ－２－エノエート（３ｇ、８１％）を白色の固体として得た。

【１１７２】

工程２：トランス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート

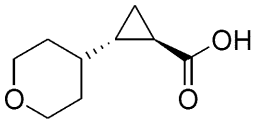


ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中、トリメチルスルホニウムヨージド（５．５ｇ、２４．９９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（２．７８ｇ、２４．７７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（オキサン－４－イル）プロパ－２－エノエート（２．５ｇ、１１．７７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、室温で３時間撹拌した。反応物を水で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、トラ

ンス－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート（１．５ｇ、５６％）を白色の固体として得た。

【１１７３】

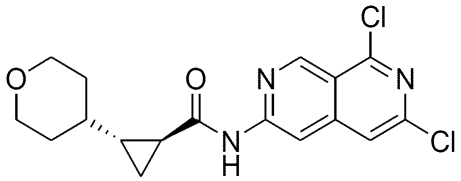
工程３：トランス－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）シクロプロパンカルボン酸



ジクロロメタン（２０ｍＬ）／トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、６．６２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で６時間撹拌した。反応溶液を１ＭのＮａＯＨ水溶液でｐＨ８に塩基性化した。水溶液を酢酸エチルで洗浄し、ＨＣｌ水溶液でｐＨ２－３に酸性化した。酸性溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗トランス－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）シクロプロパンカルボン酸（１ｇ、８９％）を油として得た。

【１１７４】

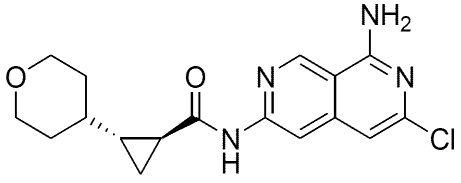
工程４：トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



$POCl_3$（１．４９ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、トランス－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１．０ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）及び６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（１．２３ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）及びピリジン（２ｍＬ、２４．８４ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に滴下した。反応混合物を室温に１時間温めた。反応物をH_2O（１５ｍＬ）で洗浄し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１石油エーテル／酢酸エチル）による精製により、トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．６０ｇ、２８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝３６７．２。

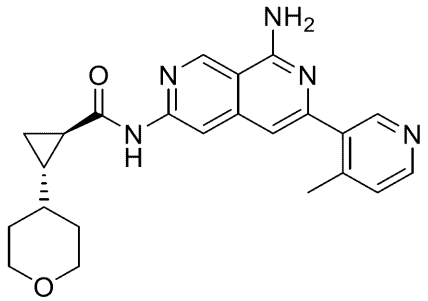
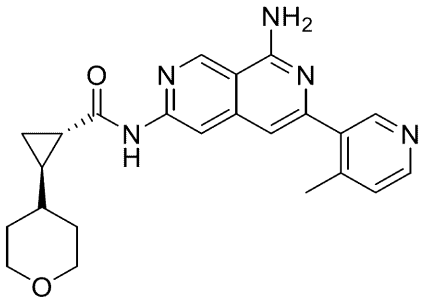
【１１７５】

工程５：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



水酸化アンモニウム（６ｍＬ）及びジオキサン（６ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で加熱した。１時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５５０ｍｇ、９３％）を黄色の固体として得た。

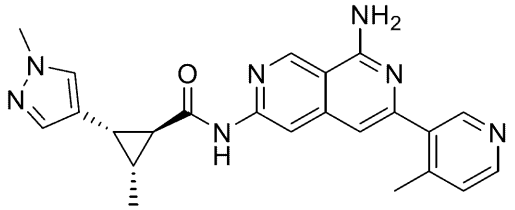
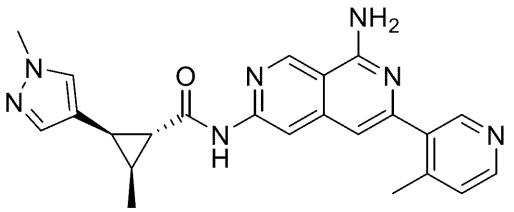
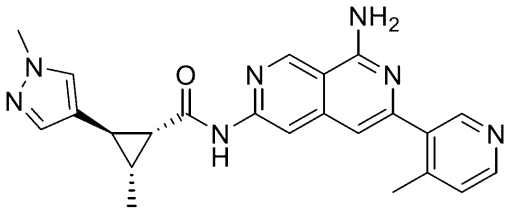
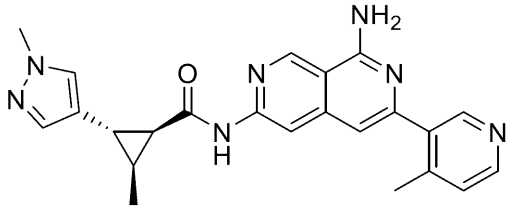
【１１７６】
工程６：（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

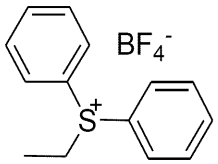
１０：１ジオキサン／水（１６．５ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（５９０ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１１０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（４６０ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。４時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０：１ジクロロメタン／メタノール）により精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（オキサン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００ｍｇ、３４％）を白色の固体として得た。光学異性体は、キラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより分離された。化合物３２４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝４０４．２，R_T（分）＝１．１０，方法＝Ｋ－１；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｔ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９３－０．８９（ｍ，１Ｈ）。化合物３２５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝４０４．２，R_T（分）＝１．０８分，方法＝Ｋ－１；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．３２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｔ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９３－０．８９（ｍ，１Ｈ）。

【１１７７】
実施例２３９：
（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２６）、
（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２７）、
（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２

，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２８）及び
（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２９）

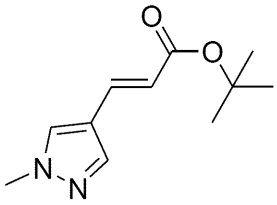





【１１７８】
工程１：エチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート



ジクロロメタン（４５ｍＬ）中、ヨードエタン（３．００ｇ、１９．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジフェニルスルフィド（１０．６９ｇ、５７．３９ｍｍｏｌ）及び$AgBF_4$（３．７５ｇ、１９．２６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間、及び３５℃で一晩撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン／エーテル（３ｘ５０ｍＬ）で粉砕し、エチルジフェニルスルファニウムテトラフルオロボラヌイドをオフホワイトの固体（２．５ｇ、３４％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M+H]^+$＝２１５．０；

【１１７９】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート

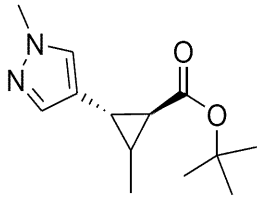


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中、４－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（５．０ｇ、２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　プロパ－２－エノエート（９．２３ｇ、７２．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２．９１ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（５３８ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）及び$P(o\text{-}Tol)_3$（１．４６ｇ、４．８０）ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を、窒素下で１１０℃で一晩加熱した。反応物を濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：

３酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエートを淡黄色の油（３．９ｇ、７４％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０９．０。

【１１８０】

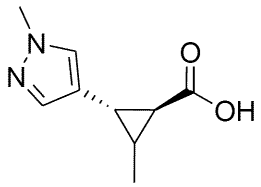
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート



－７８℃で、１，２－ジメトキシエタン（７５ｍＬ）及びジクロロメタン（１２．５ｍＬ）中、ジフェニルエチルスルホニウムテトラフルオロボレート（１．４５ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（１．０６ｍＬ、１９．７９ｍｍｏｌ）を滴下した。３０分後、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（０．５０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。混合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、粗ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレートを黄色の固体（０．６０ｇ）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３７．０。

【１１８１】

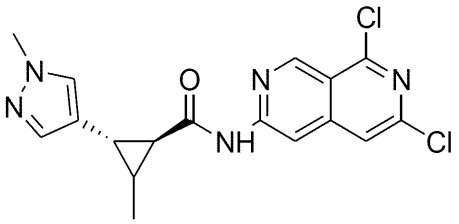
工程４：２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（０．６０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を加えた。得られた溶液を室温で５時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水（４５ｍＬ）に溶解した。水溶液を、１０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ＝９－１０に塩基性化した。塩基性溶液をエーテルで洗浄した。次いで、水層を１Ｍ塩酸水溶液でｐＨ＝３－４に酸性化した。酢酸溶液を酢酸エチルで抽出し、有機物を真空下で濃縮し、粗２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸をオフホワイトの固体（０．５０ｇ）として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８１．０。

【１１８２】

工程５：Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

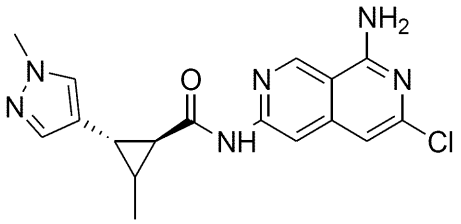


ピリジン（８．００ｍＬ）／ジクロロメタン（４５ｍＬ）中、６，８－ジクロロ－２，７

－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（０．５０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びトランス－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（４３２ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、$POCl_3$（６１２ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に温めた。３０分後、反応物を水（３０ｍＬ）で希釈し、得られた溶液をジクロロメタン（３×７０ｍＬ）で抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１：２酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドを淡黄色の固体（３５０ｍｇ、４２％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７６．０。

【１１８３】

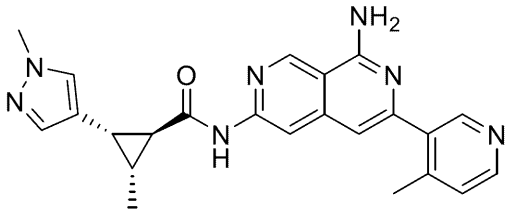
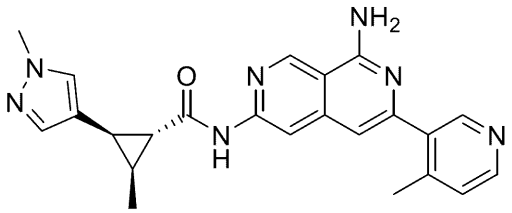
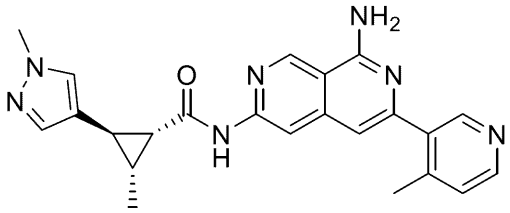
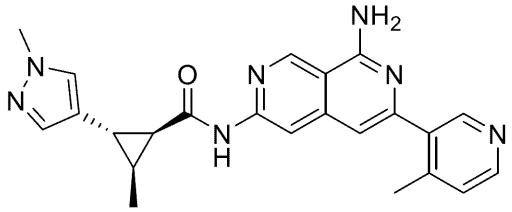
工程６：Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



ジオキサン（１０ｍＬ）中、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．６０ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）を加えた。溶液を１００℃に加熱した。２時間後、混合物を真空下で濃縮し、粗Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドをオフホワイトの固体（５５０ｍｇ、７７％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５７．０。

【１１８４】

工程７：（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ジオキサン（１６ｍＬ）／水（４ｍＬ）中、Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５５０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（４２２ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４５４ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ）、第２世代ＸＰｈｏｓプレ触媒（１２１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１４７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を、窒素下で１００℃で加熱した。２時間後、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）、続いてキラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製した。

化合物３２６：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：R_{T}（分）＝１．９８，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１４．２，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０４（ｍ，３Ｈ）。（ピラゾールはアミドに対してトランスである；メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる；絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

化合物３２７：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１４．２；R_{T}（分）＝１．０９分，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．３５（ｍ，３Ｈ）。（ピラゾールはアミドに対してトランスである；メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる；絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

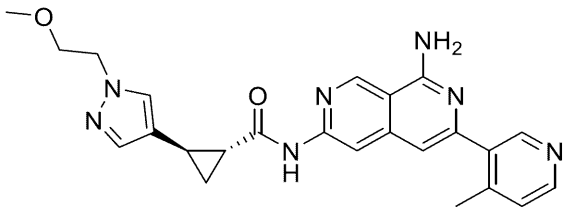
化合物３２８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１４．２；R_{T}（分）＝１．０８，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CD_{3}OD$）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０４（ｍ，３Ｈ）。（ピラゾールはアミドに対してトランスである；メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる；絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

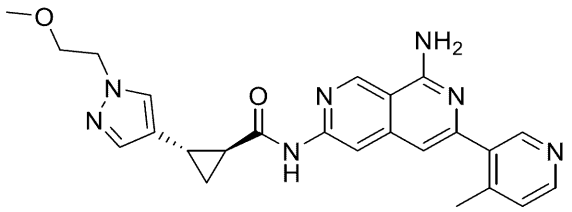
化合物３２９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１４．２；R_T（分）＝１．０７，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．３５（ｍ，３Ｈ）。（ピラゾールはアミドに対してトランスである；メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる；絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

【１１８５】

実施例２４０：

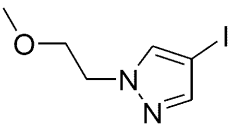
（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３３０）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３３１）





【１１８６】

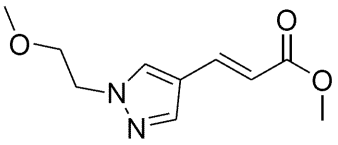
工程１：４－ヨード－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール



エタノール（２００ｍＬ）中、４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（１０．００ｇ、５１．５５３ｍｍｏｌ）、１－クロロ－２－メトキシエタン（１４．６２ｇ、１５４．６４ｍｍｏｌ）、水酸化カリウム（５．７８ｇ、１０３．０２ｍｍｏｌ）、及びＫＢｒ（６１０ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で加熱した。１６時間後、混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（９５：５ジクロロメタン／メタノール）により精製し、４－ヨード－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール（１２ｇ、９２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９２．９５。

【１１８７】

工程２：（Ｅ）－メチル　３－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アクリレート

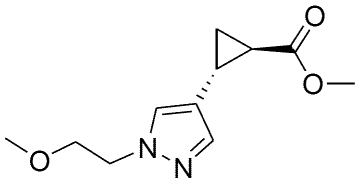


CH_3CN（２００ｍＬ）中、４－ヨード－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール（１１．０ｇ、４３．６ｍｍｏｌ）、メチルプロパ－２－エノエート（１５．０３ｇ、１７４．５ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１．４７ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）、$P(p\text{-}Tol)_3$（３．９８ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）、及びトリメチルアミン（２６．５ｇ、２６２ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃で加熱した。２時間後、反応物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（３：２酢酸エチル／石油エーテル）

により精製し、メチル（２Ｅ）－３－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート（６．９５ｇ、７６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１１．１５。

【１１８８】

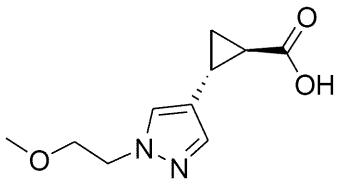
工程３：トランス－メチル　２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキシレート



新しく調製したジアゾメタンのエーテル溶液を、ジクロロメタン（４０ｍＬ）中、（２Ｅ）－３－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］プロパ－２－エノエート（０．５０ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（５３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の氷冷混合物に加えた。３０分後、反応物を酢酸（１ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。得られた残留物を水で希釈し、水溶液を酢酸エチルで抽出した。収集した有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗トランス－メチル　２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ）を薄茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２５．２。

【１１８９】

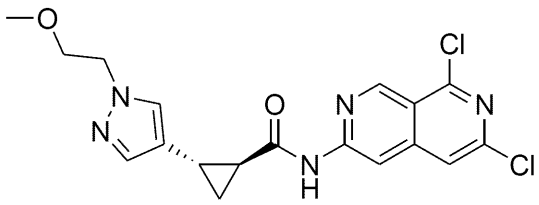
工程４：トランス－２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボン酸



テトラヒドロフラン（５ｍＬ）／水（５ｍＬ）中、トランス－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（１．４６ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で３時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、残留物を水で溶解した。水溶液を塩酸でｐＨ＝３に酸性化した。酸性溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を真空下で濃縮し、粗トランス－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸（１．０ｇ、８２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１１．１０。

【１１９０】

工程５：トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

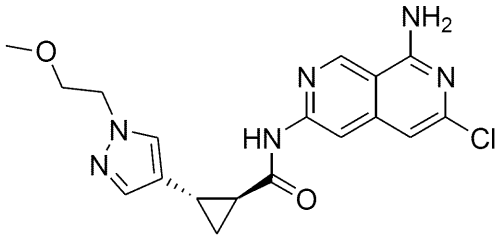


ジクロロメタン（２０ｍＬ）中、トランス－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボン酸（０．９０ｇ、４．２８ｍｍｏ

ｌ）、６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－アミン塩酸塩（８９６ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）及びピリジン（４ｍＬ）の氷冷溶液に、ＰＯＣｌ$_3$（２．７３ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を２５℃に温めた。１時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を反応物に加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。混合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（９７：３ジクロロメタン／メタノール）による精製により、トランス－Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．７０ｇ、４８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０５．９。

【１１９１】

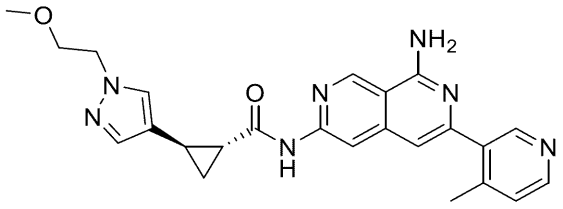
工程６：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

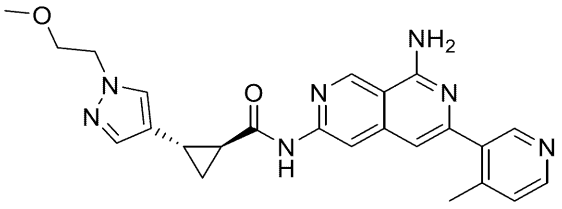


ジオキサン（１８ｍＬ）中、Ｎ－（６，８－ジクロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．６０ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及びNH_4OH（１８ｍＬ）の混合物を、１００℃で加熱した。４時間後、混合物を真空下で濃縮し、粗トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．６０ｇ）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８７．１０。

【１１９２】

工程７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド





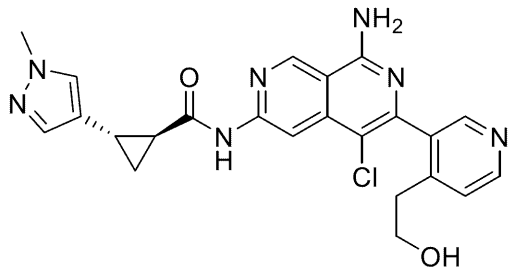
ジオキサン（２０ｍＬ）／水（４ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（５５０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、（４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（３８９ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（７８６ｍｇ、５．６８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１１６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。３時間後、混合物を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－［１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］シクロプロパン－１－カルボキ

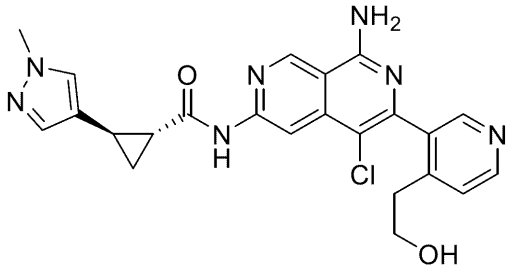
サミド（２７０ｍｇ）を白色の固体として得た。光学異性体は、キラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより分離された。化合物３３０：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４４．２；R_T（分）＝１．０６，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．９７（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），７．３８－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．２７（ｍ，１Ｈ）。化合物３３１：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４４．２；R_T（分）＝１．０５，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．９７（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），７．３８－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．２７（ｍ，１Ｈ）。

【１１９３】

実施例２４１：

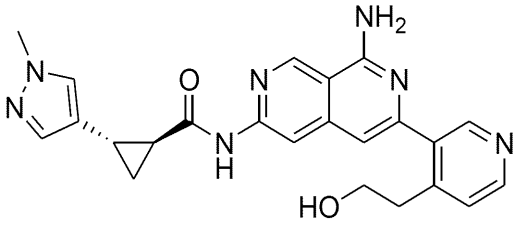
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３３２）及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３３３）





【１１９４】

工程１：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド

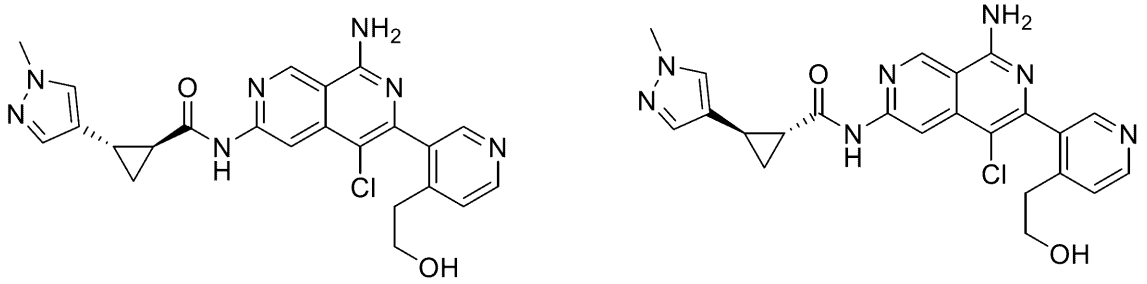


ジオキサン（１０ｍＬ）／水（１ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２８０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、１Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－［１，２］オキサボリニノ［３，４－ｃ］ピリジン－１－オール（１８３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－ＰｄＣｌ－２ｎｄ Ｇ（６３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（２４１ｍｇ、２．４６ｍ

ｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃で加熱した。１５時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１５：１ジクロロメタン／メタノール）による精製により、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（６１ｍｇ、１７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３０．３。

【１１９５】

工程３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－５－クロロ－６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



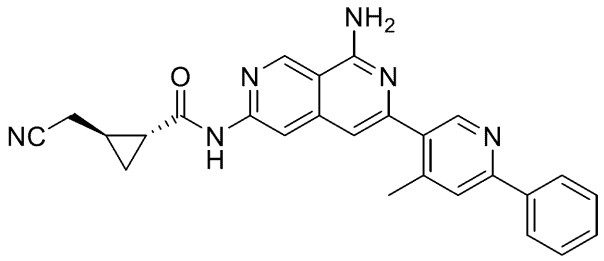
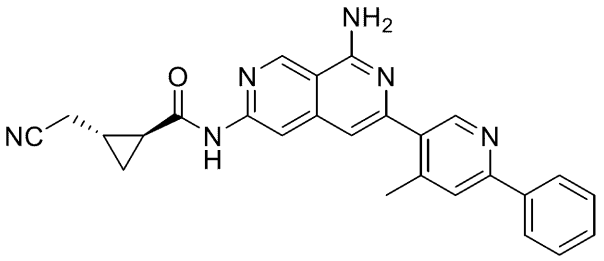
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（７９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＮＣＳ（４９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で５時間撹拌した。反応物を濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－５－クロロ－６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－３－イル］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３ｍｇ、４％）を黄色の固体として得た。光学異性体は、キラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより分離された。化合物３３２：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６４．２，R_T（分）＝１．０９，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２７（ｍ，１Ｈ）。化合物３３３：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６４．２，R_T（分）＝１．０９，方法＝Ｋ－１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２７（ｍ，１Ｈ）。

【１１９６】

実施例２４２：

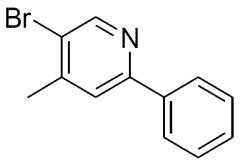
（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３３４）及び（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（

シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３３５）。

【１１９７】

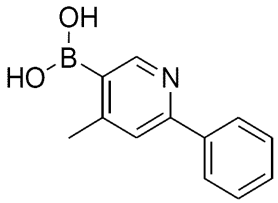
工程１：５－ブロモ－４－メチル－２－フェニルピリジン



水（１０ｍＬ）／１，２－ジメトキシエタン（４０ｍＬ）中、２，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（２．０ｇ、８．０ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（１．０６９ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９２１ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（３．３ｇ、２３．８７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で９０℃で加熱した。１２時間後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。混合した抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１％酢酸エチル）による精製により、５－ブロモ－４－メチル－２－フェニルピリジン（１．７８ｇ、９０％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４８．０。

【１１９８】

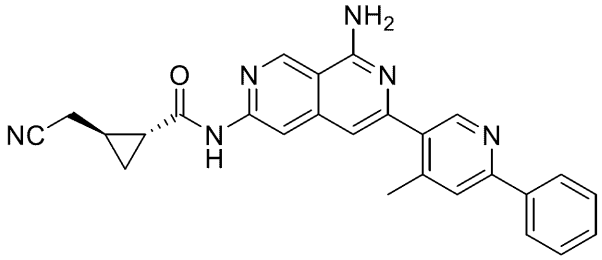
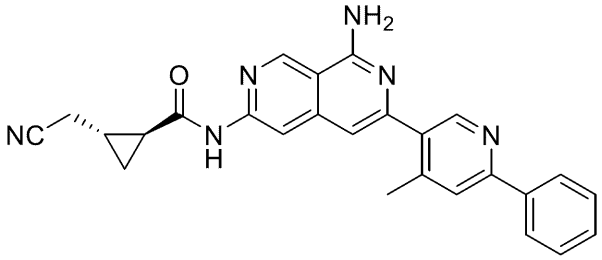
工程２：（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）ボロン酸



ジオキサン（３０ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチル－２－フェニルピリジン（１．６８ｇ、６．７７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．１６ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４９４ｇ、６７５ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（１．９９ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。３時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１：５酢酸エチル／石油エーテル）による精製により、（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）ボロン酸（１．２５ｇ、８７％）を薄茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｍ＋Ｈ$^+$＝２１４．１。

【１１９９】

工程３：（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

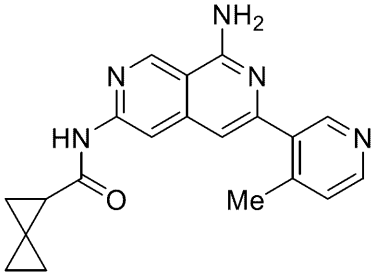



水（２ｍＬ）／ジオキサン（１０ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（０．３０ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）ボロン酸（８５２ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓパラジウム（ＩＩ）ビフェニル－２－アミンクロリド（７９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（４８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（４１４ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で加熱した。１時間後、固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによる精製により、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（４－メチル－６－フェニルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－（シアノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５０ｍｇ、１２％）を白色の固体として得た。光学異性体は、キラル－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより分離された。化合物３３４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３５．２；R_T（分）＝１．３７，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０９－１．０２（ｍ，１Ｈ）。化合物３３５：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３５．２；R_T（分）＝１．３７，方法＝Ｋ－１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０９－１．０２（ｍ，１Ｈ）。

【１２００】

実施例２４３：

（±）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）スピロ［２．２］ペンタン－１－カルボキサミド（化合物３３６）



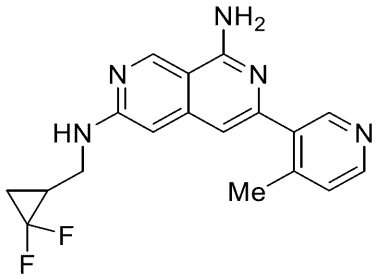
ピリジン（２．７ｍＬ）中、スピロ［２．２］ペンタン－１－カルボン酸（３２ｍｇ、０．０２７２ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ビス（２，４－ジメトキシベンジル）－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（１５０ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）の溶液に、$POCl_3$（０．０５０ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を加えた。２日後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応物に加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。混合した有機層をNa_4SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フ

ラッシュカラムクロマトグラフィー（１００：０－９５：５ジクロロメタン／メタノール）による精製により中間化合物を得て、これをジクロロメタン（３ｍＬ）とＴＦＡ（０．２ｍＬ）の混合物に溶解した。反応物を２０時間撹拌し、メタノール中のアンモニア（７Ｍ）で中和し、溶媒を除去し、残留物をＨＰＬＣで精製し、標的化合物を白色の固体として得た（７．９ｍｇ、二工程で５％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），２．４３－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄｄ，Ｊ＝７．４，３．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９５－０．７３（ｍ，４Ｈ）。

【１２０１】

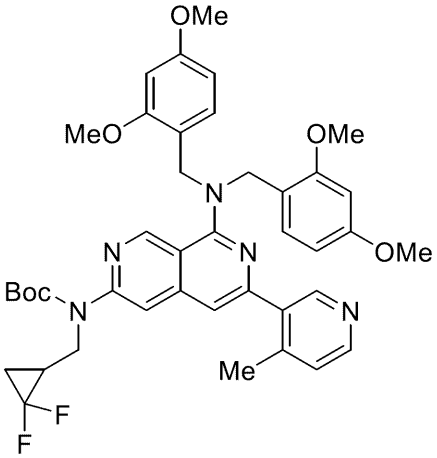
実施例２４４：

（±）－Ｎ６－（（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メチル）－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物３３７）



【１２０２】

工程１：（±）－ｔｅｒｔ－ブチル（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）（（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メチル）カルバメート

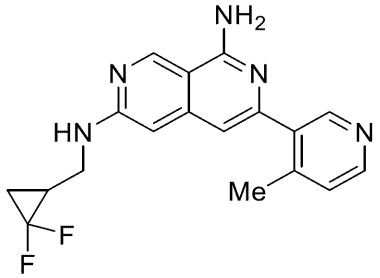


ＤＭＦ（１．７ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモメチル－２，２－ジフルオロシクロプロパン（１８２ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素下で８０℃で３時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過した。濃縮後、粗中間残留物上に、４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８１．０ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１４．２ｍｇ、０．０１６８ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（８．２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１３９ｍｇ、１

．０１ｍｍｏｌ）を計量した。バイアルを窒素ガスでパージし、脱気したテトラヒドロフラン（１．７ｍＬ）及び蒸留水（０．３ｍＬ）を充填し、次いで密封し、反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮乾固した。このようにして得られた反応残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／ｉＰｒＯＡｃ、１００：０－０：１００）により精製し、表題化合物を黄色の泡として得た（１７５ｍｇ、二工程で７０％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．２５（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．４５－６．３７（ｍ，４Ｈ），４．７８（ｓ，４Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６４（ｓ，６Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．２６（ｍ，２Ｈ）。

【１２０３】

工程２：（±）－Ｎ６－（（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メチル）－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン

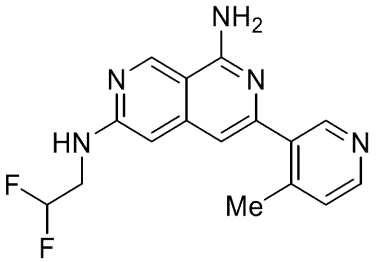


ジクロロメタン（０．７ｍＬ）中、（±）－ｔｅｒｔ－ブチル（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）（（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メチル）カルバメート（１７５ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．７ｍＬ）を加え、混合物を室温で２２時間撹拌した。次いで、０．４ｍＬのトリフルオロ酢酸を加え、混合物を４０℃で２２時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、次いでＨＰＬＣにより精製し、標的化合物を黄色の固体（６０．３ｍｇ、７５％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｂｒｓ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，１Ｈ）。

【１２０４】

実施例２４５：

Ｎ６－（２，２－ジフルオロエチル）－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物３３８）



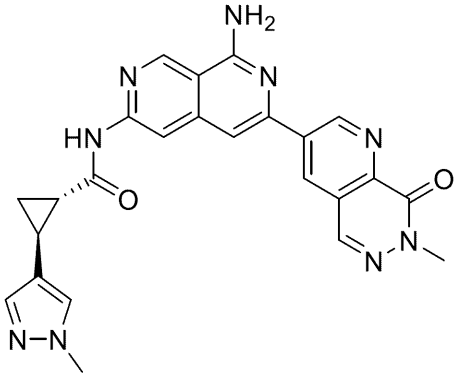
手順は、（±）－Ｎ６－（（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メチル）－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（化合物３３７）の場合と同じであるが、ただし、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンがアルキル化

剤として使用され、反応は鈴木反応及び脱保護に直接進められた。したがって、ｔｅｒｔ－ブチル（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）カルバメート（１６２ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）の反応により、標的化合物を白色の固体として得た（５８．９ｍｇ、三工程で６８％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），６．１３（ｔｔ，Ｊ＝５６．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）。

【１２０５】

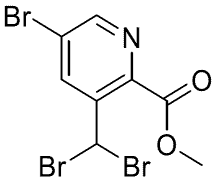
実施例２４６：

（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（７－メチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３３９）



【１２０６】

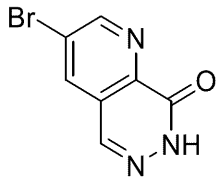
工程１：メチル　５－ブロモ－３－（ジブロモメチル）ピリジン－２－カルボキシレート



四塩化炭素（１５０ｍＬ）中、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２０．８９ｇ、１１７．４ｍｍｏｌ）及び過酸化ベンゾイル（２．８４ｇ、１１．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル５－ブロモ－３－メチル－ピリジン－２－カルボキシレート（９．０ｇ、３９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、窒素下で８０℃で１６時間撹拌した。次いで、溶液を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中５％－１０％－２０％酢酸エチル）により精製し、メチル　５－ブロモ－３－（ジブロモメチル）ピリジン－２－カルボキシレートを黄色の油（１２ｇ、収率７９％）として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８５．８。

【１２０７】

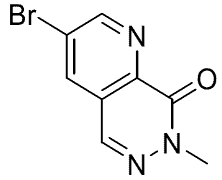
工程２：３－ブロモ－７Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン



エタノール（１５ｍＬ）中、メチル　５－ブロモ－３－（ジブロモメチル）ピリジン－２－カルボキシレート（１．０ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン水和物（０．７７ｍＬ、１５．４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１．５時間撹拌し、次いで１５℃に冷却した。固体を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、乾燥させ、所望の生成物の１バッチを得た。濾液を濃縮し、ＭｅＯＨで粉砕した。固体を濾過し、ＭｅＯＨですすぎ、乾燥させ、所望の生成物の別のバッチを得た。２つのバッチを混合して、３－ブロモ－７Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オンを黄色の固体として得た（５００ｍｇ、２．２１２１ｍｍｏｌ、収率８６％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２６．０。

【１２０８】

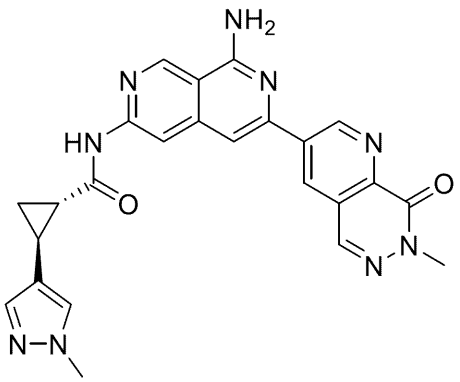
工程３：３－ブロモ－７－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン



０℃のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中、３－ブロモ－７Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン（５００ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）と炭酸セシウム（２．５２ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ヨードメタン（０．５９ｍＬ、９．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１５℃で１６時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を水（１５ｍＬ）で希釈した。懸濁液を酢酸エチル（１５ｍＬｘ４）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、３－ブロモ－７－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オンを黄色の固体（１４０ｍｇ、収率２６％）として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４０．０。

【１２０９】

工程４：（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（７－メチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



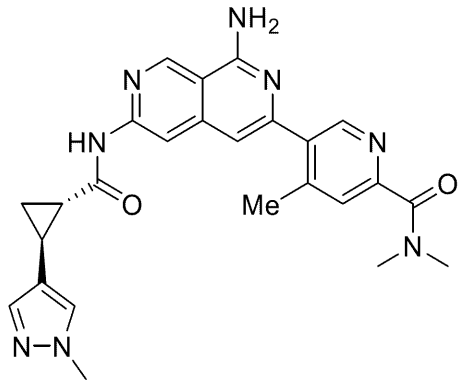
バイアルに、３－ブロモ－７－メチルピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８（７Ｈ）－オン（８０．０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（１３．９ｍｇ、０．０

１６７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１０２ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（９８．１ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４－ジオキサン（１．７ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で３日間撹拌した。窒素下で室温に冷却した後、反応容器に、（±）－（トランス）－Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２１４ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１４．１ｍｇ、０．０１６８ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（８．１ｍｇ、０．０１６８ｍｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム一水和物（２３７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、及び水（０．３ｍＬ）を加えた。バイアルを密閉し、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－９０：１０）により精製した。次いで、こうして得られた粗化合物をチオアニソール（０．４ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸を加えた（１．７ｍＬ）。１８時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣにより精製し、標的化合物を黄色の固体として得た（６８．０ｍｇ、二工程で４４％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０１（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【１２１０】

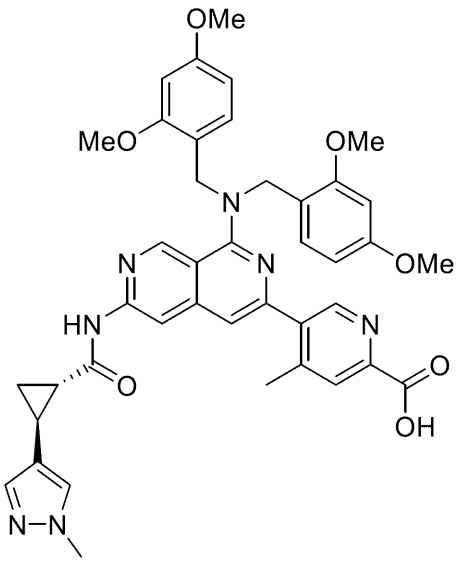
実施例２４７：

（±）－５－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルピコリンアミド（化合物３４０）



【１２１１】

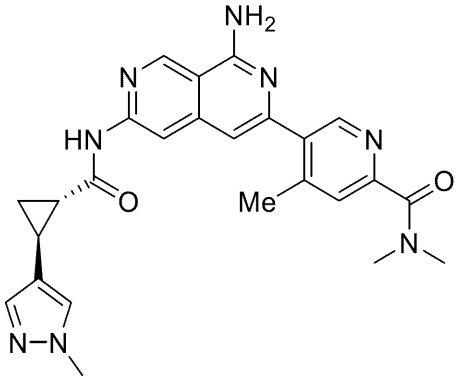
工程１：（±）－５－（１－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（（トランス）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリン酸



バイアルに、メチル　５－ブロモ－４－メチルピコリネート（１．００ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（１８１ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．２１ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．２８ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で１８時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－９０：１０）により精製し、７５６ｍｇの粗アリールピナコルボラネート中間体（１Ｈ　ＮＭＲによりピナコールボランで汚染されている）を得た。バイアル中で、この中間体（３２３ｍｇ、～１．１７ｍｍｏｌ）を、（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５００ｍｇ、０．７７７ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（３２．８ｍｇ、０．０３８９ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（１８．９ｍｇ、０．０３８９ｍｍｏｌ）、及びリン酸三カリウム一水和物（５５４ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）と混合し、テトラヒドロフラン（３．９ｍＬ）及び水（０．７ｍＬ）を窒素下で加え、バイアルを密閉し、８０℃で１９時間撹拌した。反応混合物にはまだ出発物質が含まれていたため、等量の触媒、リガンド、水、並びにリン酸三カリウム一水和物（１８４ｍｇ、０．７７７ｍｍｏｌ）及び粗アリールピナコルボラネート（２１５ｍｇ、～０．７７ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３日間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－９０：１０）により精製した。このようにして得られた粗化合物は、ＨＰＬＣ－ＭＳによる生成物を含む黄色の油であった。

【１２１２】

工程２：（±）－５－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルピコリンアミド

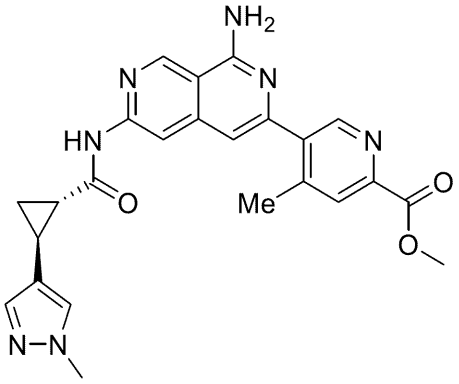


ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中、粗（±）－５－（１－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（（トランス）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリン酸（１００ｍｇ、～０．１３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１０４ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（１６．４ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０９４ｍＬ、０．６７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１８時間撹拌した後、ｉＰｒＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。濃縮後、得られた反応残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ、１００：０－９０：１０）により精製し、４４ｍｇの粗アミドを得て、これをチオアニソール（０．０３３ｍＬ）に溶解した。その溶液にＴＦＡ（０．３００ｍＬ）を加え、２２時間撹拌した後、濃縮してＨＰＬＣにより精製し、標的化合物を白色の固体として得た（９．６ｍｇ、二工程で３６％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１２（ｍ，１Ｈ）。

【１２１３】

実施例２４８：

（±）－メチル５－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリネート（化合物３４１）



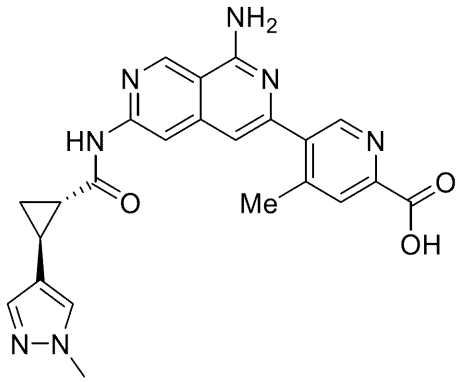
バイアルに、メチル５－ブロモ－４－メチルピコリネート（３００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（５４．３ｍｇ、０．０６５２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３６４ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（３８４ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４－ジオキサン（６．５ｍＬ）を加え、

バイアルを密封した。反応混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。窒素下で室温に冷却した後、反応容器に、（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４４７ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（５４．３ｍｇ、０．０６５２ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（５４０ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）、及び水（１．３ｍＬ）を加えた。バイアルを密閉し、１００℃で２３時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）により精製し、標的化合物を茶色の固体として得た（１２６ｍｇ、二工程で２１％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

【１２１４】

実施例２４９：

（±）－トランス－５－（１－アミノ－６－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリン酸（化合物３４２）

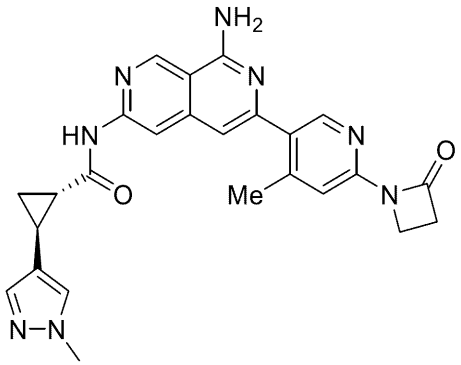


テトラヒドロフラン（２．１ｍＬ）及び水（０．７ｍＬ）中、（±）－メチル５－（１－アミノ－６－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリネート（９５．６ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）及び水酸化リチウム水和物（２９．４ｍｇ、０．７００ｍｍｏｌ）の溶液を、２日間撹拌した。ジオキサン中の塩酸（０．１６２ｍＬ、０．６４８ｍｍｏｌ、４．０Ｍ）を加え、生成物を反応混合物から沈殿させ、濾過により収集し、ｉＰｒＯＡｃ及び１，４－ジオキサンですすぎ、灰色の固体（９２．５ｍｇ、９９％）を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，１Ｈ）。

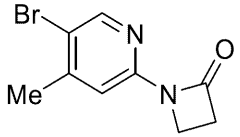
【１２１５】

実施例２５０：

（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（２－オキソアゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４３）

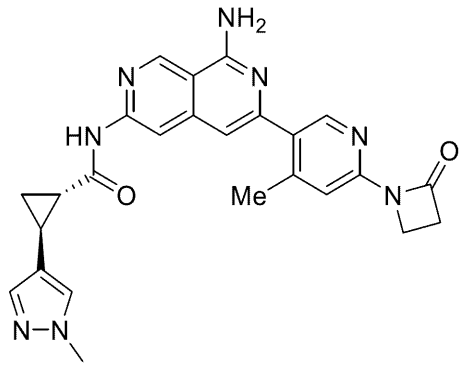


【１２１６】
工程１：１－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イル）アゼチジン－２－オン



バイアルに、２，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（１．２２ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）、２－アゼチジノン（４２１ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１１１ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（１４０ｍｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）、３Ａモレキュラーシーブ（６００ｍｇ）、及び炭酸セシウム（３．１６ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）を計量した。窒素ガスの気流下で、容器に無水トルエン（１６ｍＬ）を充填し、バイアルを密封した。反応混合物を１２０℃で１９．５時間撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物をセライトを通して濾過し、ジクロロメタンですすいだ。濃縮後、粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（１００：０－７０：３０ヘプタン／ｉＰｒＯＡｃ）により精製し、表題化合物を白色の固体（８２８ｍｇ、７１％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．３１（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝４．７，４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝４．７，４．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）。

【１２１７】
工程２：（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（２－オキソアゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



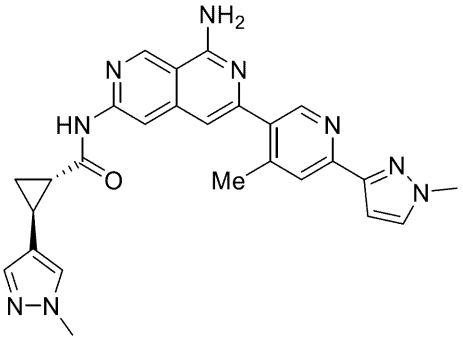
バイアルに、１－（５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イル）アゼチジン－２－オン（５０ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（８．６ｍｇ、０．０１０３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（５２．７ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（６１．１ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４

－ジオキサン（１．０ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で１７時間撹拌した。窒素下で室温に冷却した後、反応容器に、（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（７１．１ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（８．８ｍｇ、０．０１０４ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（５．０ｍｇ、０．０１０４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８６ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）、及び水（０．２ｍＬ）を加えた。バイアルを密閉し、１００℃で１９時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）、続いてＨＰＬＣにより精製し、標的化合物を白色の固体として得た（２９．６ｍｇ、二工程で３１％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．９２（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝４．７，４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝４．７，４．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

【１２１８】

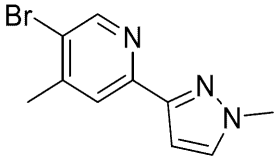
実施例２５１：

（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４４）



【１２１９】

工程１：５－ブロモ－４－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン

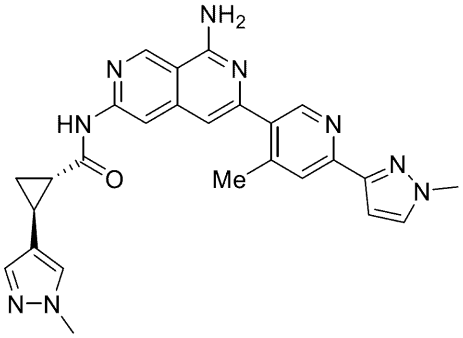


バイアルに、２，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（３００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－ボロン酸ピナコールエステル（２５１ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（４９．３ｍｇ、０．０６００ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（３８０ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で１８時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物をフラ

ッシュカラムクロマトグラフィー（１００：０－４０：６０ヘプタン／ｉＰｒＯＡｃ）により精製し、標的化合物を白色の固体（１４４ｍｇ、４８％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．６２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ）。

【１２２０】

工程２：（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

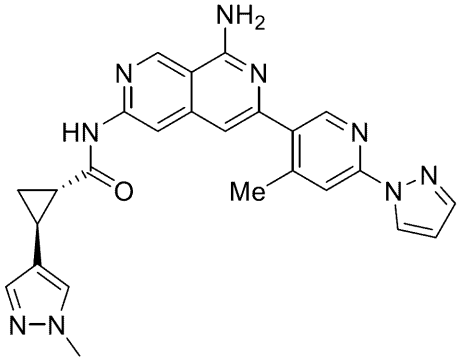


手順は、（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（２－オキソアゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４３）の場合と同じであるが、ただし、５－ブロモ－４－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン（５３ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）が出発物質として使用され、標的化合物を白色の固体として得た（２７．３ｍｇ、二工程で２７％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

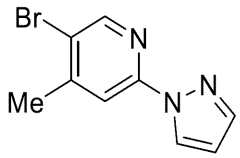
【１２２１】

実施例２５２：

（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４５）

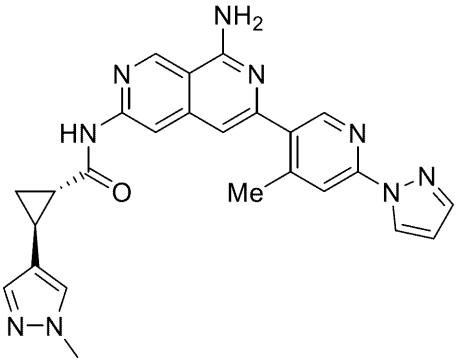


【１２２２】
工程１：５－ブロモ－４－メチル－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン



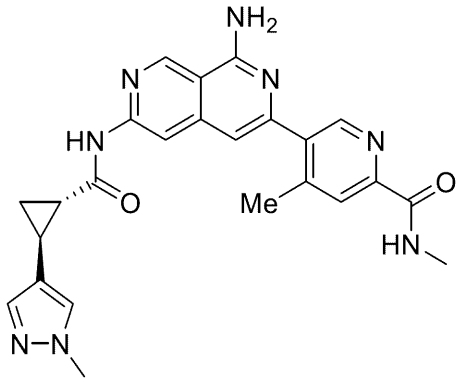
無水ＤＭＦ（２．４ｍＬ）中のピラゾール（８１．４ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ナトリウム（７１．７ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、［鉱油中６０％］）を加えた。２０分後、２，５－ジブロモ－４－メチルピリジン（３００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で２０．５時間撹拌し、次いで室温に冷却し、酢酸イソプロピルで希釈し、水（１ｘ）、ブライン（１ｘ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００：０－９５：５ヘプタン／ｉＰｒＯＡｃ）に供し、表題化合物を白色の固体（１４１ｍｇ、４９％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．５１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．８Ｈｚ　１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ）。

【１２２３】
工程２：（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド



手順は、（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（２－オキソアゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４３）の場合と同じであるが、ただし、５－ブロモ－４－メチル－２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン（５０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）が出発物質として使用され、標的化合物を白色の固体として得た（３２．４ｍｇ、二工程で３３％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，１Ｈ）。

【１２２４】
実施例２５３：
（±）－５－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－Ｎ，４－ジメチルピコリンアミド（化合物３４６）

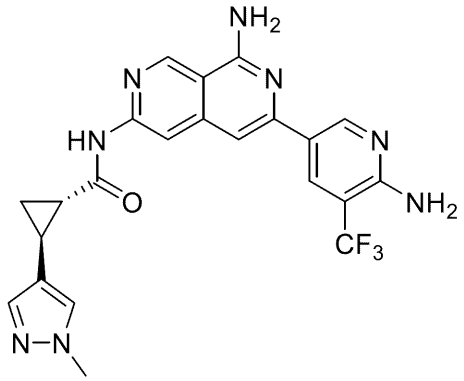


ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中、（±）－５－（１－アミノ－６－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリン酸（３７．１ｍｇ、０．０８３７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（６４．９ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルアミン塩酸塩（１１．３ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０７０ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１８時間撹拌した後、ジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。濃縮後、得られた反応残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）及びＨＰＬＣにより精製し、標的化合物を白色の固体（１０．２ｍｇ、２７％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【１２２５】

実施例２５４：

（±）－（トランス）－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４７）



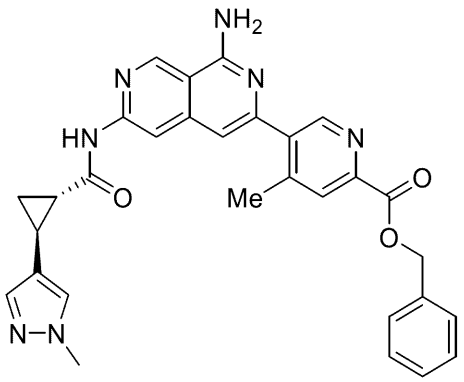
バイアルに、（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（６０．０ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（５０．４ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（７．４ｍｇ、０．００８８ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプ

ロピルビフェニル（４．３ｍｇ、０．００８８ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（７３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水テトラヒドロフラン（０．９ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を８０℃で１７時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトを通して濾過し、ジクロロメタンとメタノールですすいだ。濃縮乾固した後、残留物をＨＰＬＣにより精製し、標的化合物を白色の固体（１７．２ｍｇ、２１％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．７５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１６（ｍ，１Ｈ）。

【１２２６】

実施例２５５：

（±）－ベンジル　５－（１－アミノ－６－（（トランス）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリネート（化合物３４８）



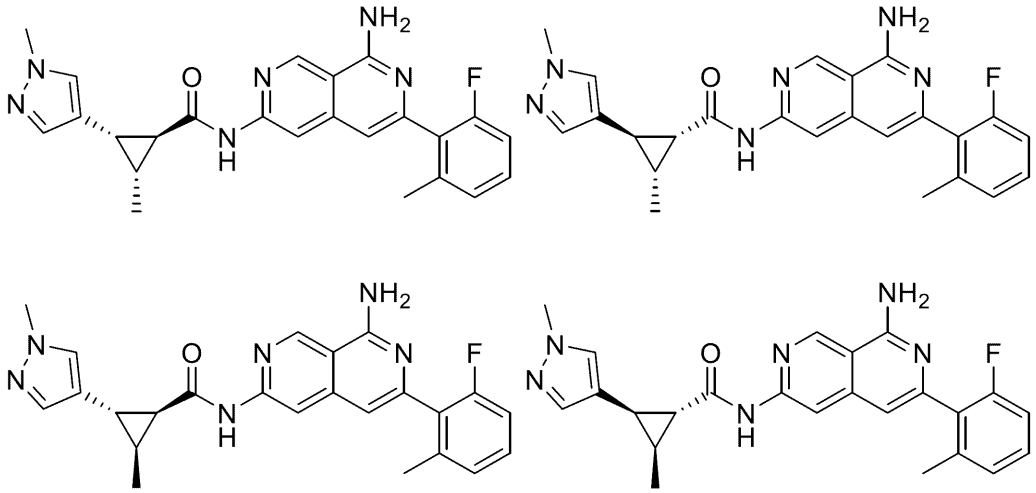
無水ジメチルスルホキシド（０．８ｍＬ）中、（±）－５－（１－アミノ－６－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピコリン酸（３３．３ｍｇ、０．０７５１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、炭酸カリウム（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（０．０１３ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応容器を密閉し、８０℃で２４時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。ＨＰＬＣにより得られた残留物の精製により、標的化合物を黄色の固体（８．３ｍｇ、２１％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１６（ｍ，１Ｈ）。

【１２２７】

実施例２５６：

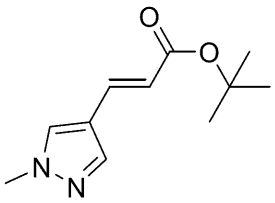
（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５７）、（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５６）、（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン

－１－カルボキサミド（化合物３５５）及び（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５４）



【１２２８】

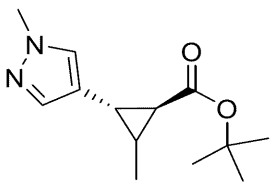
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中、４－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（２０ｇ、９６．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　プロパ－２－エノエート（４０．６ｇ、３１６．７７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１３．６ｇ、１３４．４０ｍｍｏｌ）、二酢酸パラジウム（３．２３ｇ、１４．３９ｍｍｏｌ）及びトリ（２－メチルフェニル）ホスフィン（５．８５ｇ、１９．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１１０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、次いで、真空下で濃縮しまた。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（１／２）で溶出するシリカゲルカラム上で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（１４．５ｇ、６９．３８ｍｍｏｌ）を赤色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０９．１。

【１２２９】

工程２：トランス－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート

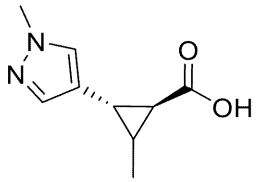


エチレングリコールジメチルエーテル（１５０ｍＬ）及びジクロロメタン（１０ｍＬ）中、エチルジフェニルスルファニウムテトラフルオロボラヌイド（１３．７ｇ、４５．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２３ｍｌ、ＴＨＦ中２ｍｍｏｌ）を－６５℃で１０分間か

けて滴下した。反応物を－６５℃で１時間撹拌した。エチレングリコールジメチルエーテル（５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｅ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）プロパ－２－エノエート（３ｇ、１４．４１ｍｍｏｌ）の溶液を、－６５℃で５分間滴下した。得られた溶液を室温で５時間撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチした。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮し、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、粗製）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３７．１。

【１２３０】

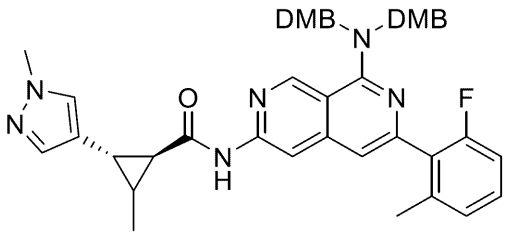
工程３：トランス－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸



トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）及びジクロロメタン（１０ｍＬ）中、トランス－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１９．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。溶液のｐＨ値を、１２％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、水層を１２％塩化水素水溶液でｐＨ３に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮し、トランス－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（３ｇ、１６．５７ｍｍｏｌ）を淡黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８１．１。

【１２３１】

工程３：トランス－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

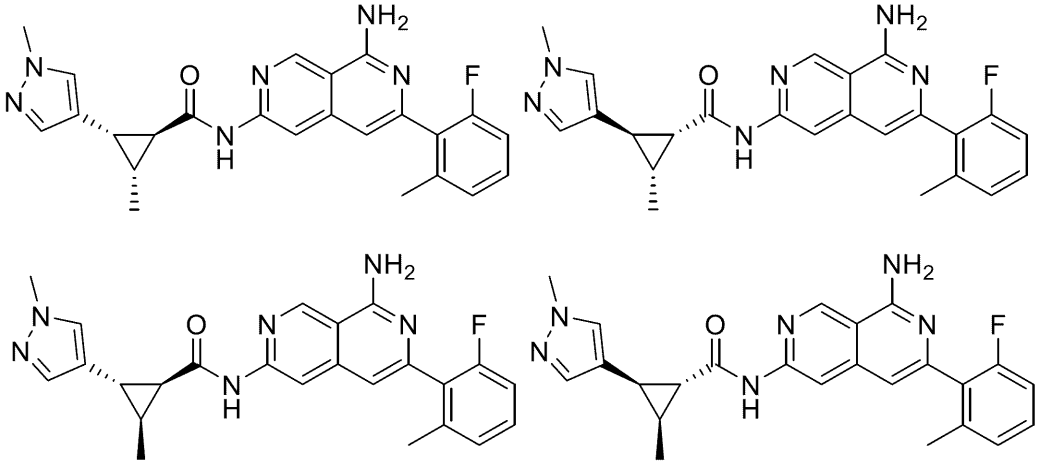


ジクロロメタン（２０ｍＬ）及びピリジン（４ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（６００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、トランス－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２４７ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、$POCl_3$（３２３ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を０℃で５分間かけて加えた。反応物を２５℃で３０分間撹拌した。次いで、反応物を水の添加によりクエンチした。得られた溶液を３ｘ１００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、トランス－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（７

００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７３１。

【１２３２】

工程４：（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５７）、（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５６）、（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５５）、及び（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５４）



トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）中、トランス－Ｎ－（８－［［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］［（３，５－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（７００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を、メタノール中のアンモニア（７ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ１０に調整した。粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（Ｃ１８　ＯＢＤカラム；水中０．５％のNH_4HCO_3：９分でＡＣＮ＝３０％－６０％）により精製し、トランス－Ｎ－［８－アミノ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］－２－メチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ラセミ体は、キラルＳＦＣによって分離され、４つの異性体が得られた：（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはアミドに対してトランスである；メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）

異性体１：（１０９．１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を白色の固体として。保持時間：１．８２３分（Ｌｕｘ　３ｕセルロース－３　１００＊４．６分、２ｕｍ；ＭｅＯＨ（２０ｎＭのNH_3）；４ｍｌ／分）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．０

６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）；異性体２：（１９．４ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を白色の固体として。保持時間：２．８３３分（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３，３＊１００分、３ｕｍ；ＡＣＮ：ＥｔＯＨ＝１：１（０．１％ＤＥＡ）；２ｍＬ／分）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）；異性体３：（２６．５ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を白色の固体として。保持時間：２．０３１分（Ｌｕｘ　３ｕセルロース－３　１００＊４．６分、２ｕｍ；ＭｅＯＨ（２０ｎＭのNH_3）；４ｍＬ／分）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）；異性体４：（９３．７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を白色の固体として。保持時間：３．９９４分（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３，３＊１００ｍｍ、３ｕｍ；ＡＣＮ：ＥｔＯＨ＝１：１（０．１％ＤＥＡ）；２ｍＬ／分）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２３３】

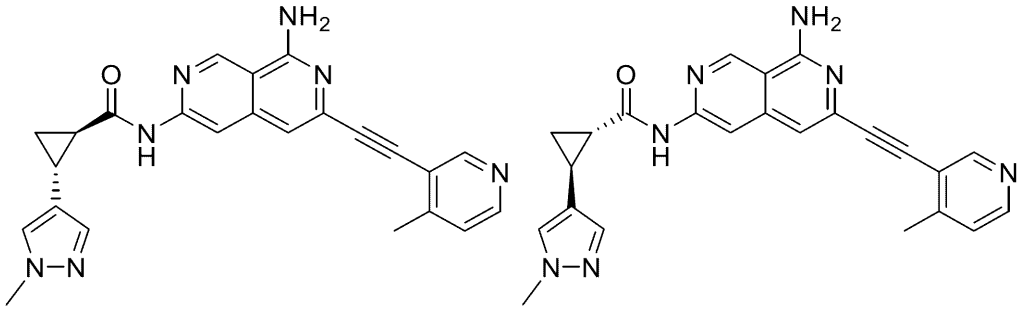
実施例２５７：

化合物番号３４９、３５０、３５１、３５２、３５３、３５８、３５９、３６０、３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２８、及び４２９を、実施例２５６と同様の方法で調製した。

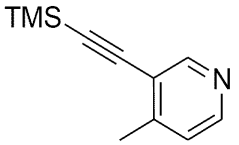
【１２３４】

実施例２５８：

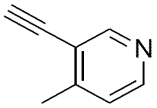
（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（（４－メチルピリジン－３－イル）エチニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３９２）及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（（４－メチルピリジン－３－イル）エチニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物３９１）



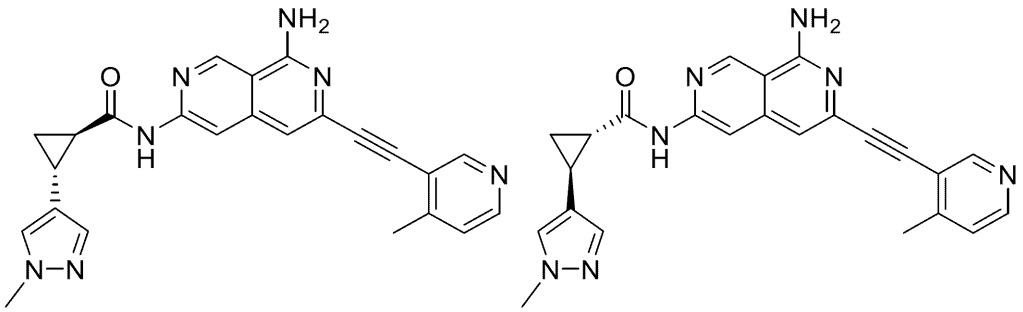
【１２３５】
工程１：４－メチル－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）中、３－ブロモ－４－メチルピリジン（３ｇ、１７．４４ｍｍｏｌ）、エチニルトリメチルシラン（２．５６ｇ、２６．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（６１２ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１６５ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７ｇ、６９．１７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１００℃で１２時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、次いで水で洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を、石油エーテル／酢酸エチル（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、４－メチル－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］ピリジン（１ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１９０。
【１２３６】
工程２：３－エチニル－４－メチルピリジン



メタノール（３０ｍＬ）中、４－メチル－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］ピリジン（１ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（２．２ｇ、１５．９１ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、石油エーテル／酢酸エチル（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、３－エチニル－４－メチルピリジン（５００ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１１８。
【１２３７】
工程３：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（（４－メチルピリジン－３－イル）エチニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（（４－メチルピリジン－３－イル）エチニル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド



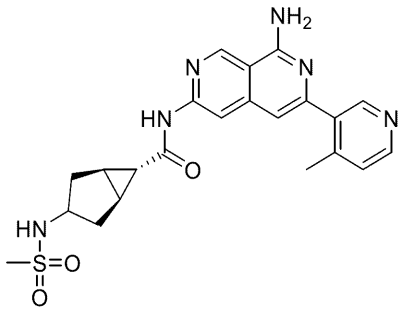
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、３－エチニル－４－メチルピリジン（８５５ｍｇ、７．３０ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４０４ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＡｃＯ）$_2$（３３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＰＰｈ$_3$（７７ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃で１２時間撹拌した。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ

Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ、１９ｘ１５０ｍｍ ５ｕｍ；水（０．０５％NH_3H_2O）：ＡＣＮ＝０％ＡＣＮを７分間で最大５０％）により精製し、ラセミ生成物（４０ｍｇ）を得た。ラセミ生成物をキラル－ＨＰＬＣにより分離し、２つの異性体を得た：（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはアミドに対してトランスである；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）異性体１：（５１．４ｍｇ、０．１２１５ｍｍｏｌ、収率８％）（推定）黄色の固体として。保持時間：２．５２７分（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ－３。０．４６＊５ｃｍ；３ｕｍ；Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝５０：５０；１．０ｍｌ／分）；ＬＣＭＳ（５３） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２４．３，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０１（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１２（ｍ，１Ｈ）；異性体２：（５１．２ｍｇ、０．１２１０ｍｍｏｌ、収率８％）（推定）黄色の固体として。保持時間：３．５８８分（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ－３。０．４６＊５ｃｍ；３ｕｍ；Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝５０：５０；１．０ｍｌ／分）；ＬＣＭＳ（５３） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２４．２，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０１（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１２（ｍ，１Ｈ）。

【１２３８】

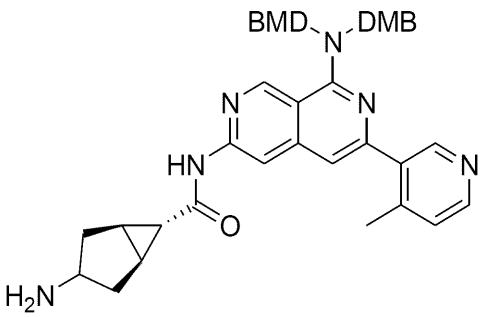
実施例２５９：

Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（メチルスルホンアミド）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（化合物４１２）



【１２３９】

工程１：３－アミノ－Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド

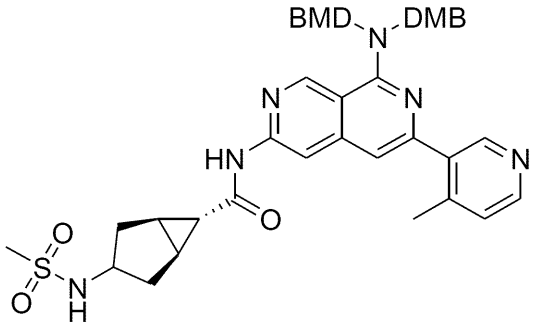


メタノール（５ｍＬ）中、Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］

アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－オキソビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（２００．００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、NH_4OAc（２２８．８１ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）、$NaBH_3CN$（２７．９８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、３－アミノ－Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミドを茶色の油として得た（８０ｍｇ、４０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７５．３

【１２４０】

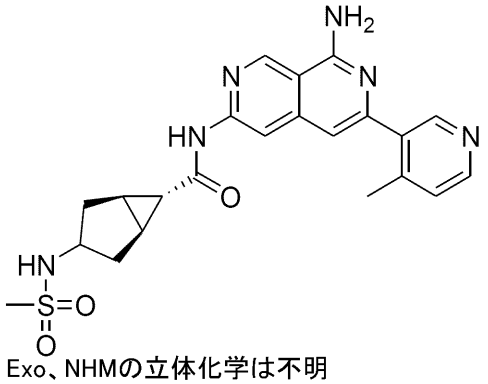
工程２：Ｎ－（８－（ビス（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（メチルスルホンアミド）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



ジクロロメタン中、３－アミノ－Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（８０．００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５９．９８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でMs_2Oを加えた。反応溶液を０℃で１０分間撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を混合し、黄色の固体として減圧下オーブン中で乾燥させた。この固体を次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７５３．３。

【１２４１】

工程３：Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（メチルスルホンアミド）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド



Exo、NHMの立体化学は不明

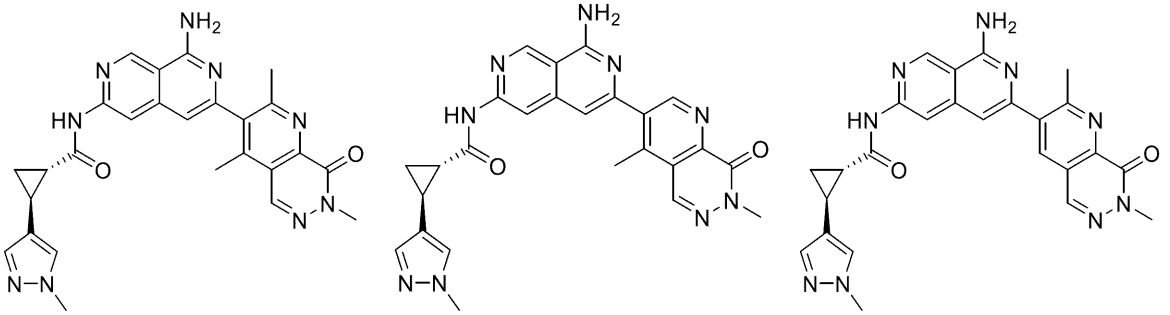
ジクロロメタン中、Ｎ－（８－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－メタンスルホンアミドビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（６０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２．５ｍＬ）を加えた。反応溶液を２５℃で４時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（ＸＢｒ

ｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ、１９ｘ１５０ｍｍ ５ｕｍ；水（０．０５％NH_3H_2O）：CH_3CN＝０％ＡＣＮを７分間で最大５０％）により精製し、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－３－（メチルスルホンアミド）ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミドを白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５３．３，^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD） δ ９．３５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４６－８．４０（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），５．３２－５．００（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，１Ｈ）。

【１２４２】

実施例２６０：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，４，７－トリメチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４１０）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，４，７－トリメチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４１１）；（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４，７－ジメチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０８）、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４，７－ジメチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０９）；（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，７－ジメチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０６）、及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（２，７－ジメチル－８－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０７）



圧力フラスコに、３－ブロモ－７－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン（４００ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）及び（４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン）ビス［（２－ピリジニル）フェニル］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロホスフェート［Ｉｒ（ｐｐｙ）２（ｄｔｂｐｙ）］ＰＦ６（２７．７ｍｇ、２ｍｏｌ％）を計量した。窒素ガスの気流下で、アセトニトリル（８．３ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（８．３ｍＬ）、及びｔｅｒｔ－ブチルペルオキシアセテート（０．６４０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を加え、フラスコを密閉した。光と混合物の間の空間に向けられたファンを用

いてＫｅｓｓｉｌ Ｈ１５０Ｂ青色ＬＥＤ光を照射しながら、反応混合物を２０時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－９５：５）により精製し、モノ及びジメチル化生成物の混合物（４１０ｍｇの粗製物）を得た。バイアル中のこの混合物の上に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（６３．７ｍｇ、０．０７６４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３８８ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（４５０ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４－ジオキサン（５．１ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で２５時間撹拌した。窒素下で室温に冷却した後、反応容器に、（±）－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５２４ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（６１．４ｍｇ、０．０７６５ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（３７．２ｍｇ、０．０７６５ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（６３４ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）、及び水（１．５ｍＬ）を加えた。バイアルを密閉し、８０℃で６９時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）及び鏡像異性識別ＳＦＣにより精製し、ジメチル標的化合物を赤色の固体として（３．１ｍｇ、三工程で０．４％、及び３．４ｍｇ、三工程で０．４％）、並びにＣ５－及びＣ７－モノメチル化生成物を白色及び赤色の固体として（８．０ｍｇ、三工程で１．０％；８．８ｍｇ、三工程で１．０％；６．９ｍｇ、三工程で０．８％；６．６ｍｇ、三工程で０．８％）得た。５－及び７－の割り当ては決定されておらず、任意に割り当てられる（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはアミドに対してトランスである；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）。ジメチルのデータ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．９７（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｄｄ，Ｊ＝６．９，６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４２－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１５（ｍ，１Ｈ）。５－メチルのデータ（割り当ては任意）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１３（ｍ，１Ｈ）。７－メチルのデータ（割り当ては任意）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｄｄ，Ｊ＝７．２，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

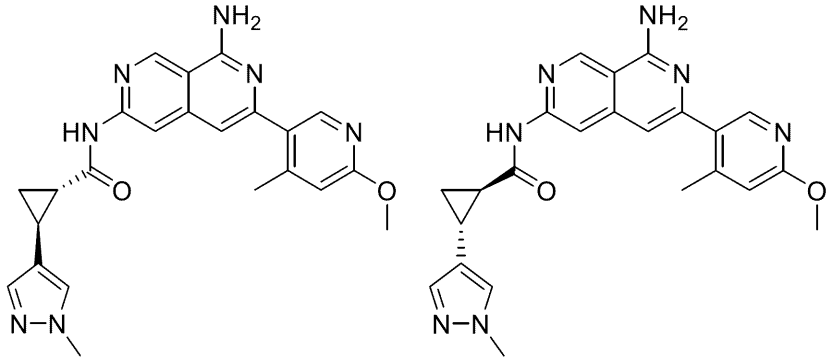
【１２４３】

実施例２６１：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（（化合物３９５）、

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イ

ル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３９６））



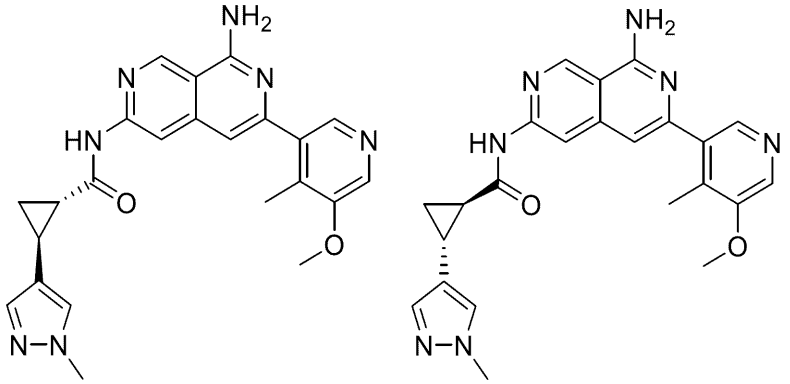
バイアルに、（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）、（６－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（５１．３ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１２．３ｍｇ、０．０１４６ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（７．１ｍｇ、０．０１４６ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１２１ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水テトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）及び水（０．３ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で１７時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトを通して濾過し、ジクロロメタンとメタノールですすいだ。濃縮乾固後、残留物をＨＰＬＣ及びキラルＳＦＣにより精製し、標的化合物を白色の固体（２３．９ｍｇ、１９％、及び２９．４ｍｇ、２４％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９１（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．０５（ｍ，１Ｈ）。（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはアミドに対してトランスである；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

【１２４４】

実施例２６２：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（（化合物３９３）、

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（５－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３９４））



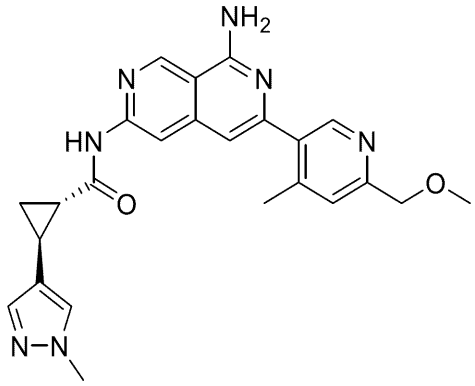
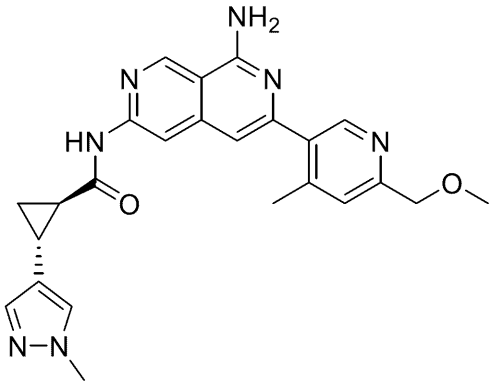
バイアルに、３－ブロモ－５－メトキシ－４－メチルピリジン（１２０ｍｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（２４．７ｍｇ、０．０２９７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１５１ｍｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１７５ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で４０．５時間撹拌した。窒素下で室温に冷却した後、反応容器に、（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４４７ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（２４．７ｍｇ、０．０２９７ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（２４６ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、及び水（０．６ｍＬ）を加えた。バイアルを密閉し、８０℃で４．５日間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）により精製し、標的化合物を茶色の固体（８５ｍｇ、二工程で３３％）として得た。キラルＳＦＣによる鏡像異性体のさらなる分離により、標的化合物を白色の固体として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１２（ｍ，１Ｈ）。（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはアミドに対してトランスである；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

【１２４５】

実施例２６３：

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－（メトキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（（化合物３８７）、

（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－（メトキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３８８））

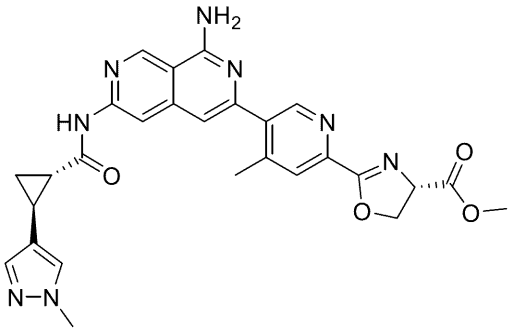
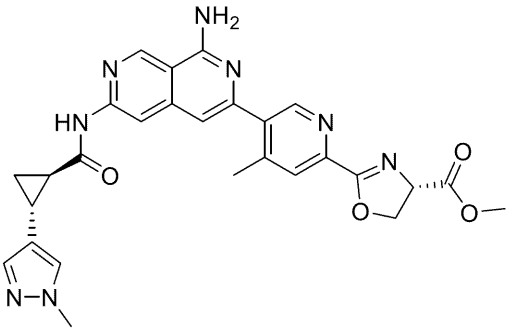



手順は、（±）－（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（８－アミノ－６－（４－メチル－６－（２－オキソアゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（（化合物３４３））の場合と同じであるが、ただし、メチル　５－ブロモ－４－メチル－ピリジン－２－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）が出発物質として使用され、カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）及びキラルＳＦＣ分離の後、標的化合物を白色の固体として得た（２８．０ｍｇ、二工程で１０％、及び２４．５ｍｇ、二工程で９％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２１（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１３（ｍ，１Ｈ）。（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはアミドに対してトランスである；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

【１２４６】

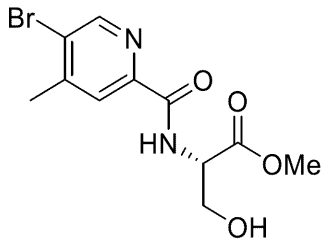
実施例２６４：

メチル（Ｓ）－２－（５－（１－アミノ－６－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピリジン－２－イル）－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－カルボキシレート（化合物３８５）、メチル（Ｓ）－２－（５－（１－アミノ－６－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピリジン－２－イル）－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－カルボキシレート（化合物３８６）

【１２４７】

工程１：メチル（５－ブロモ－４－メチルピコリノイル）－Ｌ－セリナート



窒素下、０℃で、無水テトラヒドロフラン（４６ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチルピコリン酸（３．００ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、無水ＤＭＦ（０．１０ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化オキサリルを１０分間かけて滴下した（１．８０ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）。５分間撹拌した後、氷浴を取り外し、混合物を室温にした。１９時間後、混合物を濃縮乾固した。別のフラスコにおいて、無水テトラヒドロフラン（２５ｍＬ）中のＬ－セリンメチルエステル塩酸塩（２．３８ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（２．３ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）を充填し、１時間撹拌した後、上で調製した乾燥塩化アシル（ａｃｙｌ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）上に注いだ。混合した反応混合物をさらに１．５時間撹拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸イソプロピルで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮乾固させた。このようにして得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－９５：５）により精製し、表題化合物を黄色の固体（１．４５７ｇ、３３％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），４．８５（ｄｔ，Ｊ＝７．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ）。

【１２４８】

工程２：メチル（Ｓ）－２－（５－（１－アミノ－６－（トランス－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－４－メチルピリジン－２－イル）－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－カルボキシレート

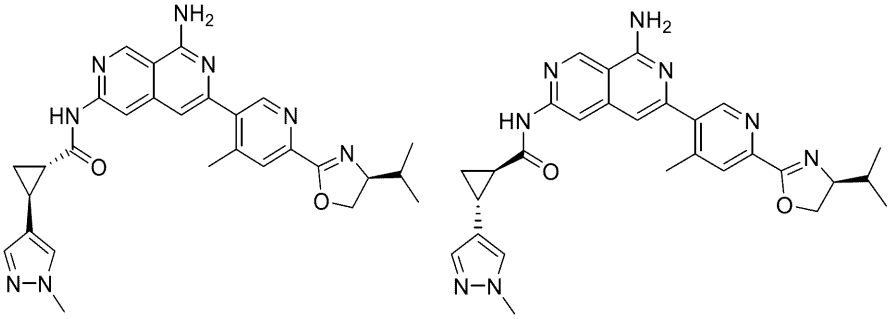
窒素下、－７８℃で、無水ジクロロメタン（６．３ｍＬ）中、メチル（５－ブロモ－４－メチルピコリノイル）－Ｌ－セリナート（４００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、無水ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（０．３３ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を加え、室温に温めた。１時間撹拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えることにより反応物を注意深くクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗オレンジ色固体を得た。バイアル中のこの粗固形物の上に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン錯体（５２．５ｍｇ、０．０６３０ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３２０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（３７１ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）を計量した。窒素下で、無水１，４－ジオキサン（６．３ｍＬ）を加え、バイアルを密封した。反応混合物を１００℃で２２時間撹拌した。窒素下で室温に冷却した後、反応容器に、（±）－（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（８－アミノ－６－クロロ－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４３２ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（５３．２ｍｇ、０．０６３０ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（３０．７ｍｇ、０．０６３０ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（５２３ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）、及び水（１．３ｍＬ）を加えた。バイアルを密閉し、１００℃で１８．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）により精製し、ラセミ化合物を白色の固体

（６２．２ｍｇ、三工程で９％）として得た。キラルＳＦＣによる鏡像異性体のさらなる分離により、標的化合物を白色の固体として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），１０．３６（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．０６（ｍ，１Ｈ）。（ピラゾールはアミドに対してトランスである；すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

【１２４９】

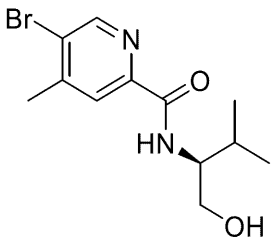
実施例２６５：

トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－（（Ｓ）－４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３８４）



【１２５０】

工程１：（Ｓ）－５－ブロモ－Ｎ－（１－ヒドロキシ－３－メチルブタン－２－イル）－４－メチルピコリンアミド



窒素下、０℃で、無水テトラヒドロフラン（３１ｍＬ）中、５－ブロモ－４－メチルピコリン酸（２．００ｇ、９．２６ｍｍｏｌ）及び無水ＤＭＦ（０．１４ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリルを１０分間かけて加えた（１．６１ｍＬ、１８．５ｍｍｏｌ）。氷浴を取り外し、混合物を室温にした。４２時間後、混合物を濃縮乾固した。次いで、粗酸塩化物を無水テトラヒドロフラン（３１ｍＬ）に溶解し、Ｌ－バリノール（１．１ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７日間撹拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸イソプロピルで抽出した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮乾固させた。このようにして得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／ｉＰｒＯＡｃ、１００：０－０：１００）により精製し、表題化合物を黄色の液体（１．０８ｇ、３９％）として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７３（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２５１】

工程２：トランス－Ｎ－（８－アミノ－６－（６－（（Ｓ）－４－イソプロピル－４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

手順は実施例２６４の場合と同じであるが、ただし、（Ｓ）－５－ブロモ－Ｎ－（１－ヒドロキシ－３－メチルブタン－２－イル）－４－メチルピコリンアミド（１１８ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）が出発物質として使用され、カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、１００：０－８５：１５）及びＨＰＬＣによる精製後、標的化合物を白色の固体として得た（１０．８ｍｇ、二工程で５％）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），４．５４－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。（異性体のシクロプロパン立体化学：ピラゾールはアミドに対してトランスである；絶対立体化学は任意に割り当てられる）。

【１２５２】

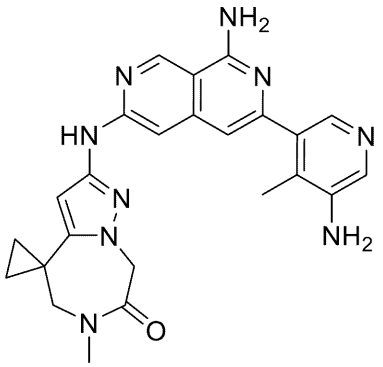
実施例２６６：

化合物番号３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４１３、４１９、４２０、及び４２７は、実施例２６３又は実施例２６５における手順と同様の方法で調製した。

【１２５３】

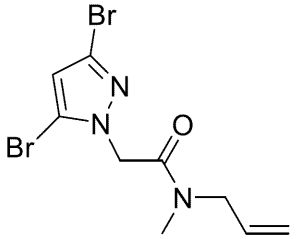
実施例２６７：

２’－（（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－６’－メチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，４’－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン］－７’（８’Ｈ）－オン（化合物４１４）



【１２５４】

工程１：２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）アセトアミド

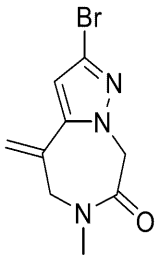


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）中、２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（１５ｇ、５２．８４ｍｍｏｌ）、メチル（プロパ－２－エン－

１－イル）アミン（５．７ｇ、８０．１５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２７ｇ、２０８．９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３０ｇ、７８．９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（２／３）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）アセトアミド（１６．３ｇ、９２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３８．０。

【１２５５】

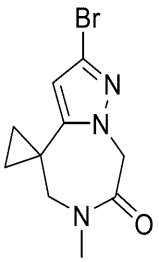
工程２：２－ブロモ－６－メチル－４－メチリデン－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中、２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）アセトアミド（５ｇ、１４．８４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１６６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３８８ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（４．８ｇ、１４．８９０ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（４．２ｇ、４２．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１０時間撹拌した。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（２／１）で溶出するシリカゲルカラム上で精製し、２－ブロモ－６－メチル－４－メチリデン－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（３．２ｇ、８４％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５８．１。

【１２５６】

工程３：２’－ブロモ－６’－メチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，４’－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン］－７’（８’Ｈ）－オン

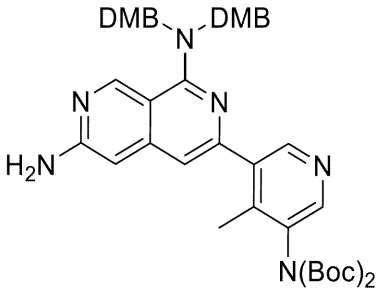


ジメチルスルホキシド（３０ｍＬ）中、トリメチルスルホキソニウムヨージド（１．２９ｇ、５．８６ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６５６ｍｇ、５．８５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。次いで、ジメチルスルホキシド（３ｍＬ）中、２－ブロモ－６－メチル－４－メチリデン－４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（５００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。次いで、混合物を５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）を用いたシリカゲルカラムにより精製し、２’－ブロモ－６’－メチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，４’－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン］－７’（８’Ｈ）

－オン（１２０ｍｇ、２３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７０。

【１２５７】

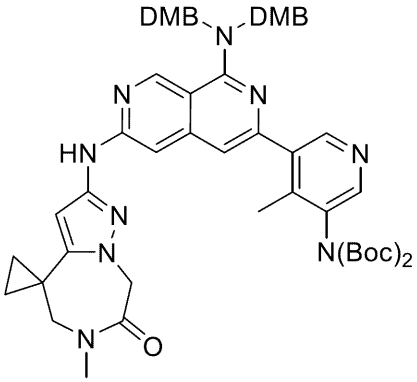
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［５－［６－アミノ－１－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート



１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）中、３－クロロ－Ｎ１，Ｎ１－ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（５６０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］カルバメート（７３７ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓＰｄＧ２（１７１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２１５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（３３２ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を水／CH_3CN（１５／８５）を用いた逆相クロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［５－［６－アミノ－１－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（２２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７６７。

【１２５８】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［５－［１－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［（６－メチル－７－オキソ－スピロ［５，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－４，１’－シクロプロパン］－２－イル）アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート

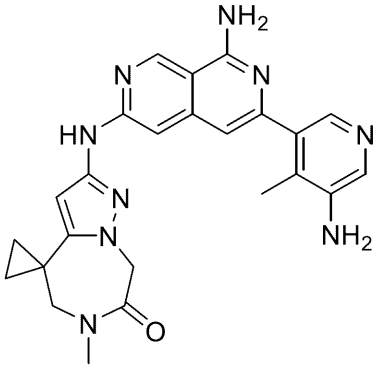


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［５－［６－アミノ－１－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（２１５．０ｍｇ、０．２８００ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－６－メチル－スピロ［５，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－４，１’－シクロプロパ

ン］－７－オン（９０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（９５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔｐｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４５６ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１３０℃で２時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９７／３）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［５－［１－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［（６－メチル－７－オキソ－スピロ［５，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－４，１’－シクロプロパン］－２－イル）アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（１４０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝９５６。

【１２５９】

工程６：２－［［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－６－メチル－スピロ［５，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－４，１’－シクロプロパン］－７－オン

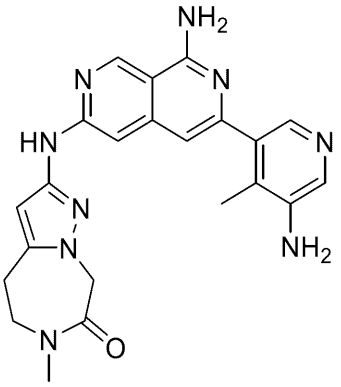


ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［５－［１－［ビス［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［（６－メチル－７－オキソ－スピロ［５，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－４，１’－シクロプロパン］－２－イル）アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（１４０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）の溶液を、８０℃で０．５時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を$NH_3.H_2O$でｐＨ１０に調整した。粗生成物を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍｌ／分；勾配：７分で２０％Ｂから２７％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：５．９分を用いてＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、２－［［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－６－メチル－スピロ［５，８－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－４，１’－シクロプロパン］－７－オン（２０．４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５６．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．３１（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），５．６７（ｓ，１Ｈ），５．１０－５．０６（ｍ，４Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９２（ｍ，２Ｈ）。

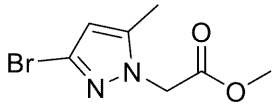
【１２６０】

実施例２６８：

２－（（８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－６－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン（化合物４１５）

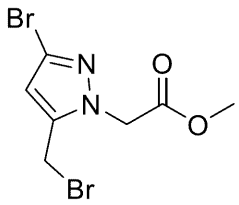


【１２６１】
工程１：メチル　２－（３－ブロモ－５－メチル－ピラゾール－１－イル）アセテート



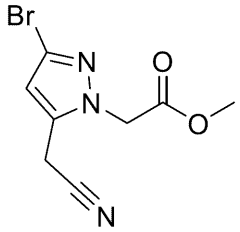
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１Ｌ）中、３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１００ｇ、６２１．１２ｍｍｏｌ）、メチル　２－クロロアセテート（１０１．１１ｇ、９３１．６８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１５４．２９ｇ、１１１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＩ（１１．４６ｇ、３１．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（５０００ｍＬ）で希釈した。溶液を水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、有機層を混合した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をＰＥ／ＤＣＭ（６０／４０）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル　２－（３－ブロモ－５－メチル－ピラゾール－１－イル）アセテート（１２０ｇ、収率８２．９％）を白色の固体として得た。

【１２６２】
工程２：メチル　２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）ピラゾール－１－イル］アセテート



四塩化炭素（１５００ｍＬ）中、メチル　２－（３－ブロモ－５－メチル－ピラゾール－１－イル）アセテート（５０．０ｇ、２１４．５４ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（３．５２ｇ、２１．４５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５分間撹拌した。１－ブロモ－２，５－ピロリジンジオン（４０．０９ｇ、２２５．２６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＰＥ／ＥＡ（９２／８）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル　２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）ピラゾール－１－イル］アセテート（３５．５ｇ、収率５３％）を白色の固体として得た。

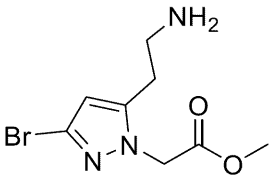
【１２６３】
工程３：メチル　２－（３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート



ジメチルスルホキシド（５５０ｍＬ）中、メチル　２－［３－ブロモ－５－（ブロモメチル）ピラゾール－１－イル］アセテート（３５．４ｇ、１１３．４８ｍｍｏｌ）及びシアン化ナトリウム（８．８７ｇ、１８１．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１分間撹拌した。反応溶液をＥＡ（２．５Ｌ）で希釈した。溶液を水（２００ｍＬ×５）で洗浄し、有機層を混合した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９９／１）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル　２－（３－ブロモ－５－（シアノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（１７．６ｇ、収率６０％）を白色の固体として得た。

【１２６４】

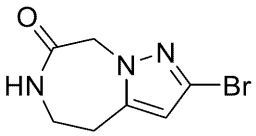
工程４：メチル　２－（５－（２－アミノエチル）－３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート



メタノール（６００ｍＬ）中、メチル　２－［３－ブロモ－５－（シアノメチル）ピラゾール－１－イル］アセテート（３．０ｇ、１１．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、PtO_2（６００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１０気圧の水素ガス下、２５℃で１５時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液は精製せずに次の工程において直接使用されるであろう。

【１２６５】

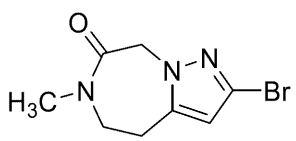
工程５：２－ブロモ－４，５，６，８－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン



メチル　２－［５－（２－アミノエチル）－３－ブロモ－ピラゾール－１－イル］アセテートの溶液（６００ｍＬ）に、ＴＥＡ（７０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。得られた溶液を真空下で濃縮した。残留物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９８／２）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－ブロモ－４，５，６，８－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１．１２ｇ、二工程で４１．９％の収率）を白色の固体として得た。

【１２６６】

工程６：２－ブロモ－６－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７（８Ｈ）－オン

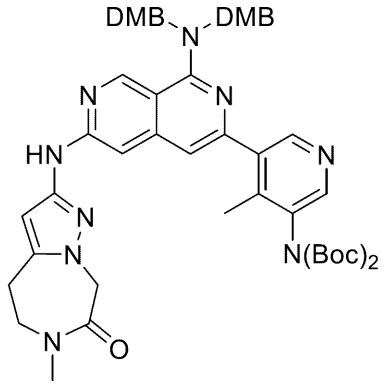


テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中、２－ブロモ－５，６，７，８－テトラヒドロ－４Ｈ

－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン（４６９．５３ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３６５．７４ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、２０℃でヨードメタン（６１６．８６ｍｇ、４．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を２０℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－ブロモ－６－メチル－４，５，７，８－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン（４００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４４。

【１２６７】

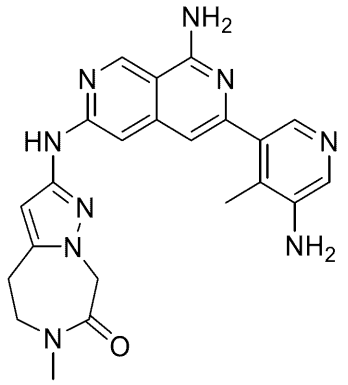
工程７：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－［ビス［（２，６－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［（６－メチル－７－オキソ－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート



１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［６－アミノ－１－［ビス［（２，６－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（１３０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－６－メチル－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（６７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＢｒｅｔｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＢｒｅｔｔｐｈｏｓ（４１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１６６ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／１０）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－［ビス［（２，６－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［（６－メチル－７－オキソ－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（５０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９３１。

【１２６８】

工程８：２－［［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－６－メチル－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン

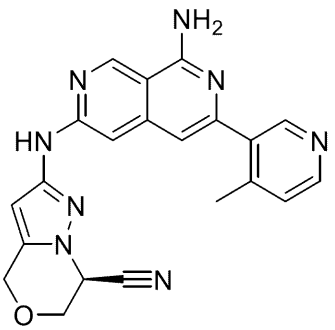


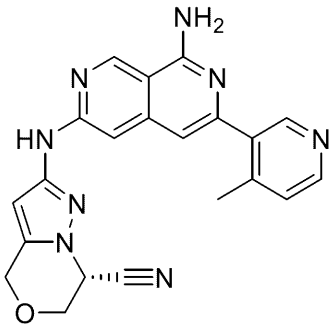
ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ（１．０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［１－［ビス［（２，６－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－［（６－メチル－７－オキソ－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ］－２，７－ナフチリジン－３－イル］－４－メチル－３－ピリジル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（５０．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３０分間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を、メタノール中のＮＨ$_3$の溶液でｐＨ＝８に調整した。粗生成物を、以下の条件：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム１９ｘ１５０ｍｍ；移動相：水（０．０５％のＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ）及びＡＣＮ（１０％－５０％）；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ、Ｒ$_T$：［７分］を用いてＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、２－［［８－アミノ－６－（５－アミノ－４－メチル－３－ピリジル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－６－メチル－５，８－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］ジアゼピン－７－オン（１０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．３７（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，２Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ）。

【１２６９】

実施例２６９：

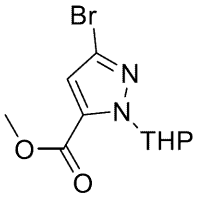
（Ｓ）－２－（（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル（化合物４１６）及び（Ｒ）－２－（（８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル（化合物４１７）





【１２７０】

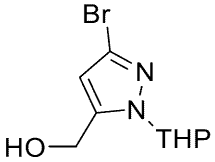
工程１：メチル　３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート



酢酸エチル（１５０ｍＬ）中、メチル　３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（１０ｇ、４８．７７ｍｍｏｌ）、４－メチルベンゼン－１－スルホン酸（５００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）及び３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１２．２ｇ、１４５．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で４時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）を用いたシリカゲルカラムにより精製し、メチル　３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（９ｇ、３１．１４ｍｍｏｌ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８９。

【１２７１】

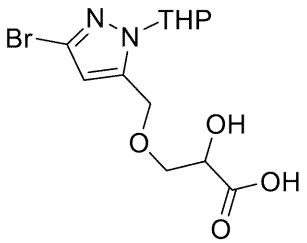
工程２：［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール



ジクロロメタン（２００ｍＬ）中、メチル　３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（７．５ｇ、２５．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＢＡＬＨ（１０３ｍＬ、５１．８８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた溶液を、水／氷浴中、０℃で１時間撹拌した。反応物を氷水でクエンチした。濾過後、得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を混合して無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過して取り除いた。得られた混合物を真空下で濃縮し、［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール（６ｇ、２３．０７ｍｍｏｌ）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６１。

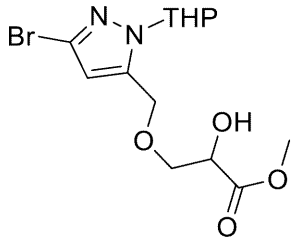
【１２７２】

工程３：３－［［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ］－２－ヒドロキシプロパン酸

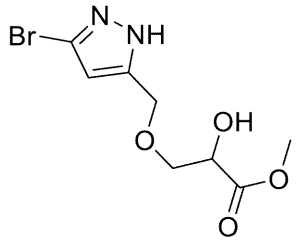


テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中、［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メタノール（２００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、水素化ナトリウム（６２ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、エチル　オキシラン－２－カルボキシレート（１３４ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で室温で１２時間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチした。反応混合物を、塩化水素でｐＨ４に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－４０／水中０．１％のＨＣｌ）により精製し、３－［［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ］－２－ヒドロキシプロパン酸（１３０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４９。

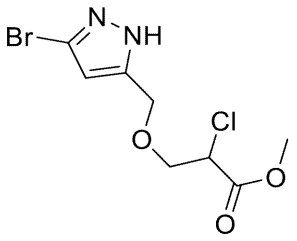
【１２７３】
工程４：メチル　３－［［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ］－２－ヒドロキシプロパノエート



テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）及びメタノール（２ｍＬ）中、３－［［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ］－２－ヒドロキシプロパン酸（１３０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＭＳＣＨＮ$_2$（０．２２ｍＬ、３．８５２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、メチル　３－［［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ］－２－ヒドロキシプロパノエート（１４０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６３。
【１２７４】
工程５：メチル　３－［（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ］－２－ヒドロキシプロパノエート

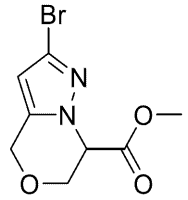


ジクロロメタン（４ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中、メチル　３－［［３－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］メトキシ］－２－ヒドロキシプロパノエート（１３０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、メチル　３－［（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ］－２－ヒドロキシプロパノエート（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７９。
【１２７５】
工程６：メチル　３－［（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ］－２－クロロプロパノエート



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、メチル　３－［（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ］－２－ヒドロキシプロパノエート（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び塩化チオニル（１ｍＬ）の混合物を、７０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、メチル　３－［（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ］－２－クロロプロパノエート（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９７。
【１２７６】

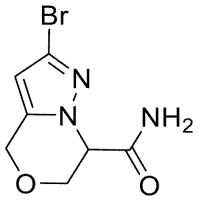
工程７：メチル　２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボキシレート



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中、メチル　３－［（３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メトキシ］－２－クロロプロパノエート（６５０ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９０９ｍｇ、６．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１２時間撹拌した。得られた溶液をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を混合して真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル　２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２６１。

【１２７７】

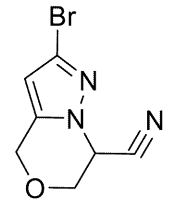
工程８：２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボキサミド



メタノール（１０ｍＬ、７Ｍ）中、メチル　２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及びNH_3の混合物を、９０℃で６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２４６。

【１２７８】

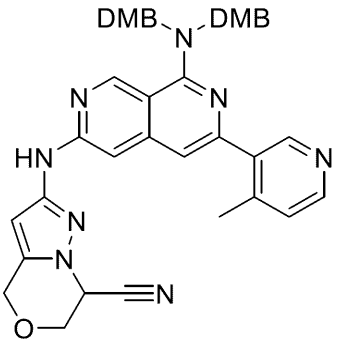
工程９：２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中、２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２４７ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡＡ（３４３ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（９８／２）を用いてシリカゲルカラムにより精製し、２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$＝２２８。

【１２７９】

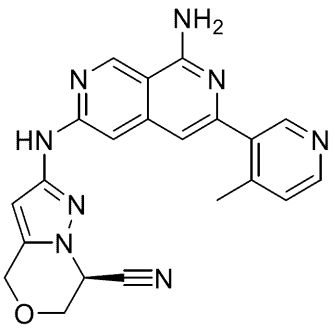
工程１０：２－［（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル

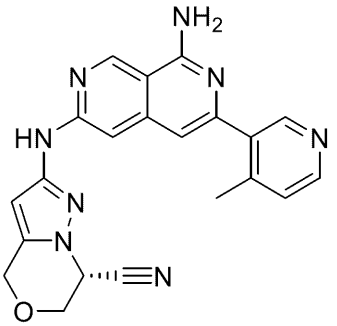


ジオキサン（１０ｍＬ）中、１－Ｎ，１－Ｎ－ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－１，６－ジアミン（２４２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（７５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５７５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で０．５時間撹拌した。濾過後、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、２－［（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６９９。

【１２８０】

工程１１：（７Ｓ）－２－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル及び（７Ｒ）－２－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル





トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中、２－［（８－［ビス［（３，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル）アミノ］－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル０－５０／水中０．１％のNH_4HCO_3）により精製し、２－［［８－アミノ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）－２，７－ナフチリジン－３－イル］アミノ］－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［３，２－ｃ］［１，４］オキサジン－７－カルボニトリル（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を黄色の固体として得た。ラセミ体をキラル－ＨＰＬ

Ｃにより分離し、２つの異性体を得た：異性体１：保持時間：３．３７分（キラルセルロース－ＳＢ，０．４６＊１５ｃｍ；５ｕｍ；１００％　ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；１ｍｌ／分）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）；異性体２：保持時間：４．１３分（キラルセルロース－ＳＢ，０．４６＊１５ｃｍ；５ｕｍ；１００％　ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）；１ｍｌ／分）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ）。

【１２８１】

実施例２７０：

化合物番号４１８及び４２６は、実施例１６６における手順と同様の方法で調製した。

【１２８２】

実施例２７１：

化合物番号４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２、４９３、４９４、４９５、４９６、４９７、４９８、４９９、５００、５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、５０８、５０９、５１０、５１１、５１２、５１３、５１４、５１５、５１６、５１７、５１８、５１９、５２０、５２１、５２２、５２３、５２４、５２５、５２６、５２７、５２８、５２９、５３０、５３１、５３２、５３３、５３４、５３５、５３６、５３７、５３８、５３９、５４０、５４１、５４２、５４３、５４４、５４５、５４６、５４７、５４８、５４９、５５０、５５１、５５２、５５３、５５４、５５５、５５６、５５７、５５８、５５９、５６０、５６１、５６２、５６３、５６４、５６５、５６６、５６７、５６８、５６９、５７０、５７１、及び５７２は、本明細書に記載されているものと類似の手順又は当技術分野で知られている方法を使用して調製される。

【１２８３】

実施例２７２：

化合物番号８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２３、１６０、及び３８９は、本明細書に記載されているものと類似の手順又は当技術分野で知られている方法を使用して調製される。

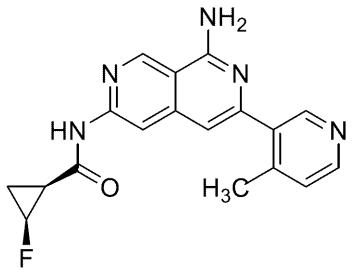
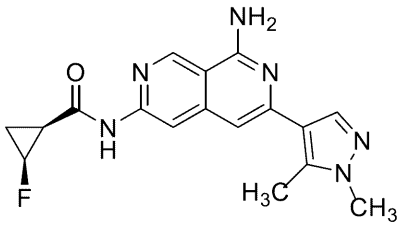
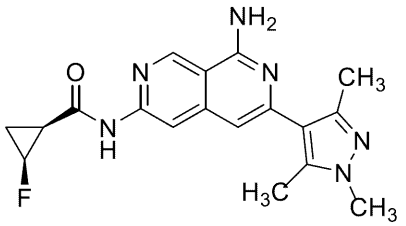
【１２８４】

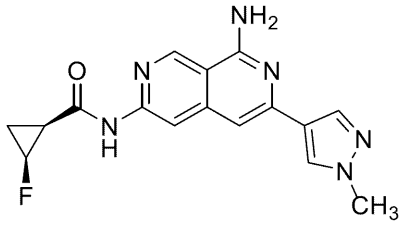
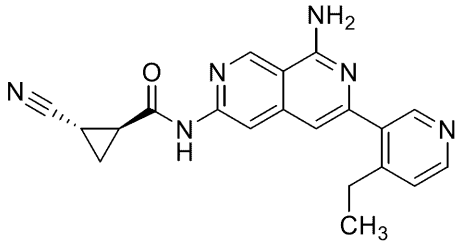
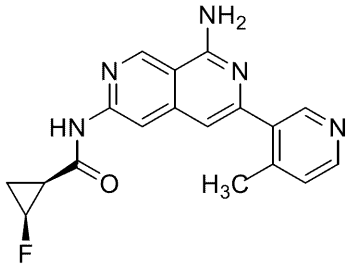
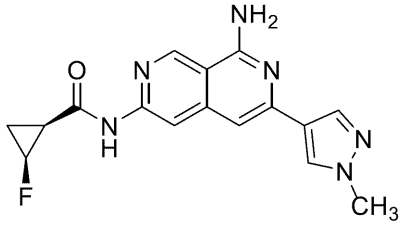
化合物の評価

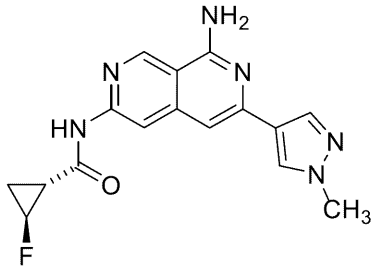
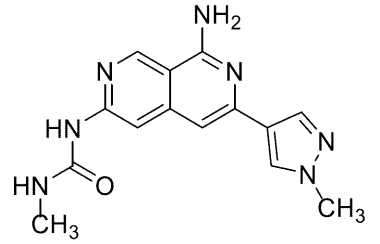
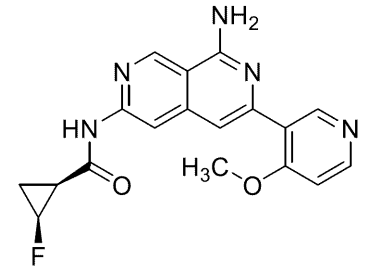
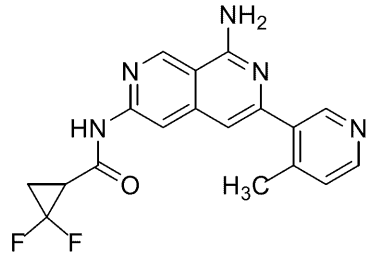
化学分析

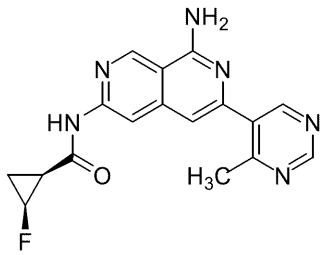
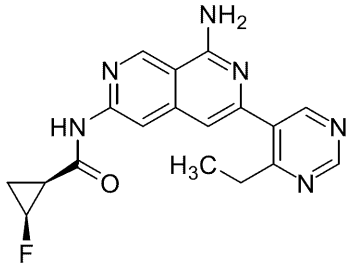
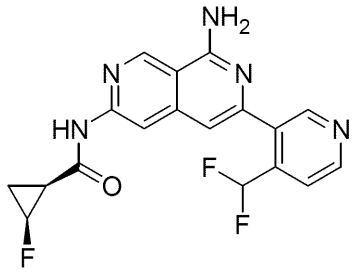
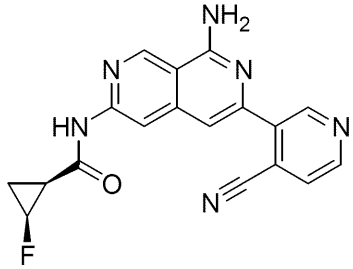
式Ｉ又はＩａの例示的な化合物。表Ａ－１及びＡ－２は、特定の化合物の調製と特性評価を含む。

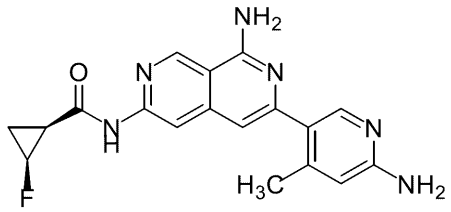
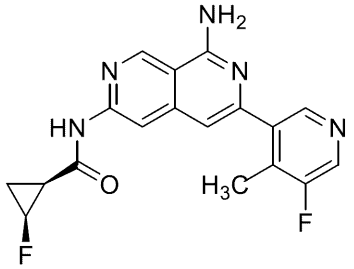
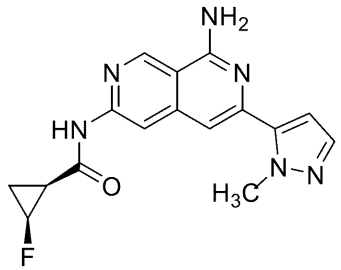
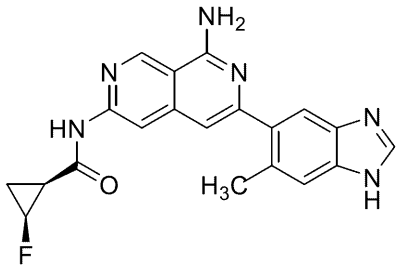
表A－１

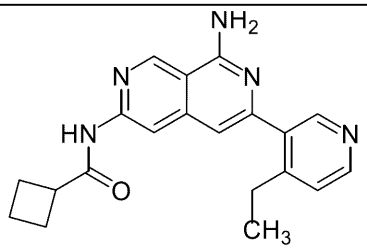
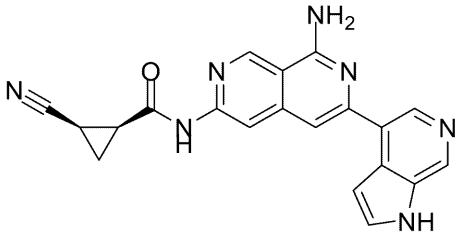
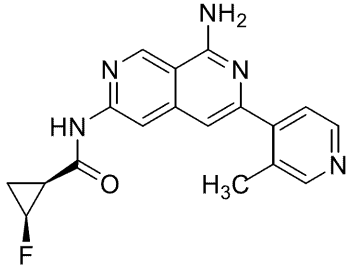
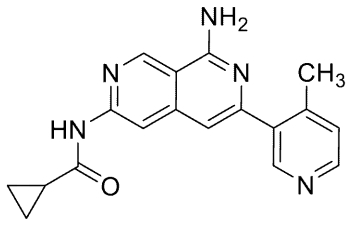
化合物番号	構造/名称	LCMS: R_T(分) M+H$^+$, 方法	^{1}H NMR (ppm)
1	 (±)-シス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	0.974 338.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s,1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.99-4.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H).
2	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.051 341.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 1H).
3	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.055 355.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.21 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.98-4.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.27-1.18 (m, 1H).

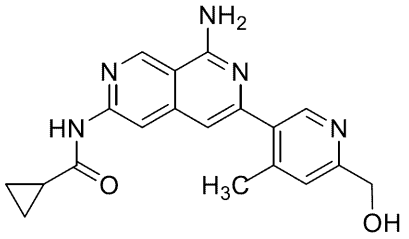
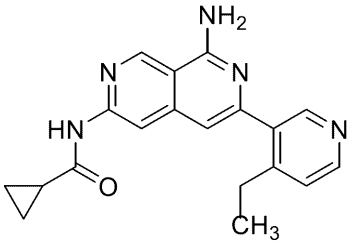
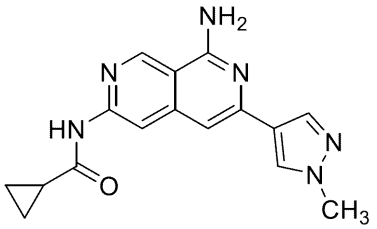
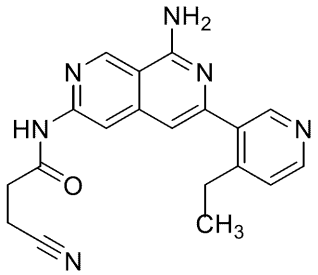
4	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.027 327.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.16 (s,1 H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H).
5	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.112 359.0 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
6	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	0.990 338.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s,1 H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.98--4.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H).
7	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.038 327.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.16 (s,1 H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.99-4.79 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 1H).

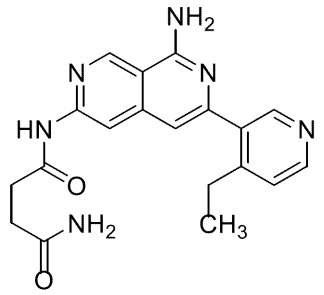
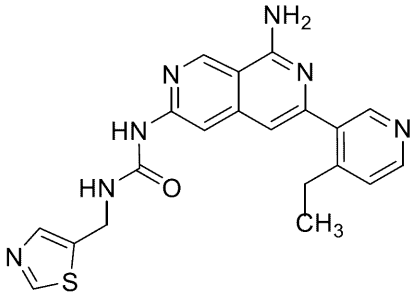
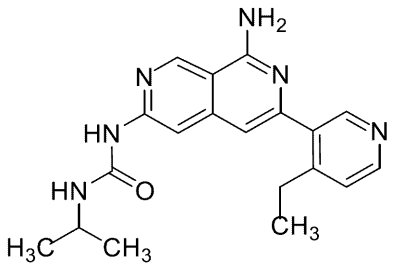
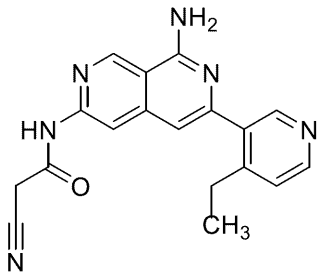
8	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.063 327.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.16 (s,1 H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.97-4.79 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H).
9	 1-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチル尿素	0.934 298.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).
10	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メトキシピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	0.790 354.1 B	^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ9.24 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.97-4.77 (m, 1 H), 4.00 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.90-1.78 (m,1H), 1.28-1.18 (m, 1H).
11	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.074 356.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H).

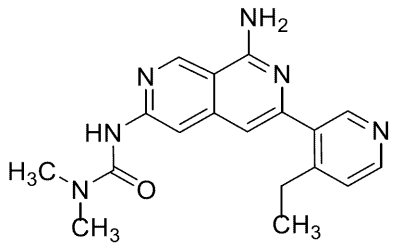
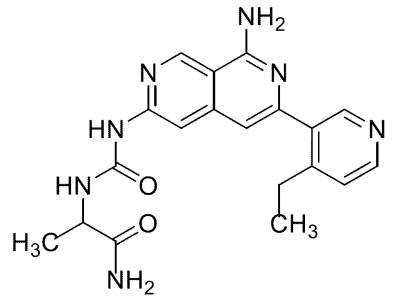
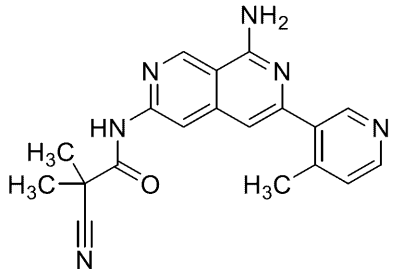
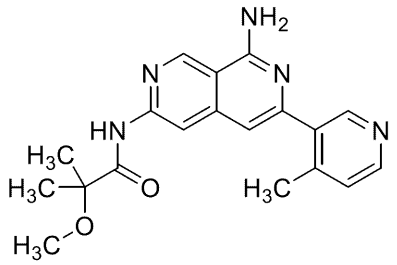
12	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリミジン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	0.973 339.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.97-4.81 (m, 1 H), 2.63 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H).
13	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリミジン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.065 353.1 B	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.984.81 (m, 1H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.29-1.21 (m, 4H).
14	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.142 374.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.00-4.79 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 1H).
15	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-シアノピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.603 349.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.00-4.79 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H).

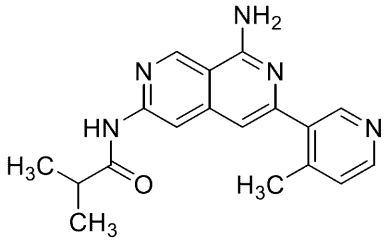
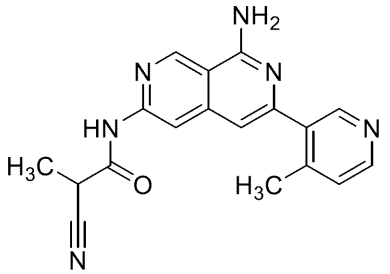
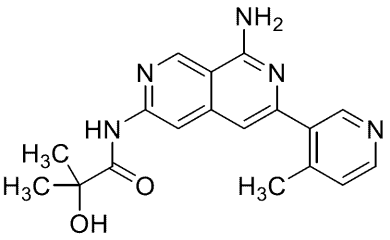
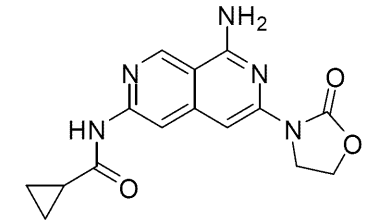
16	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.408 353.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.03-4.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H).
17	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.099 356.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.09-4.83 (m, 1H), 4.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.32-2.21(m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H).
18	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.055 327.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.07-4.84 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.32-2.21(m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H).
19	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(6-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.269 377.1 A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.954.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H).

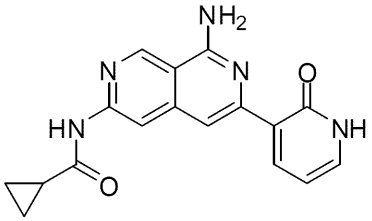
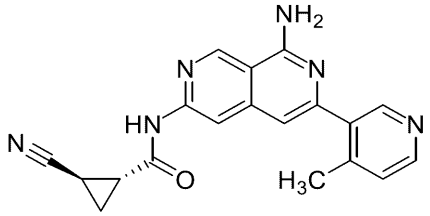
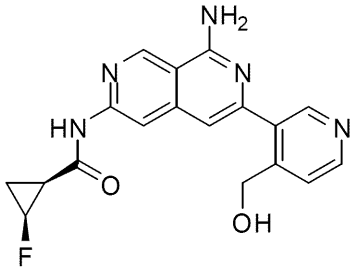
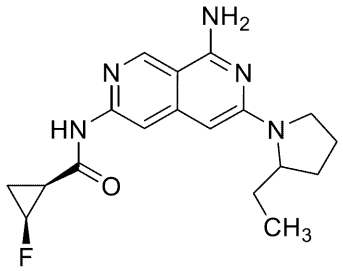
20	 N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]シクロブタンカルボキサミド	1.752 348.2 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.51 - 8.49 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.85 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
21	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.035 370.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.55-1.53 (m, 1H).
22	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(3-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.059 338.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 4.99-4.80 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 1H).
24	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.580 320.1 F	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.01-1.06 (m, 2H), 0.92-0.97 (m, 2H).

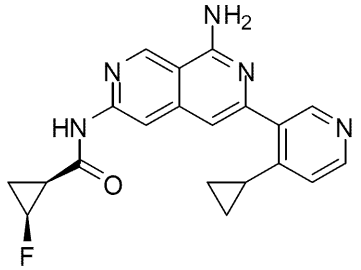
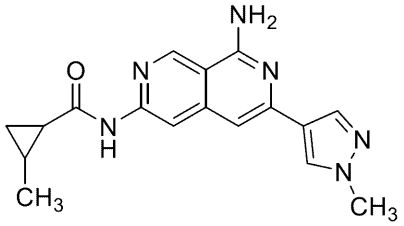
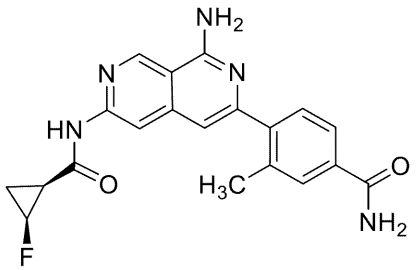
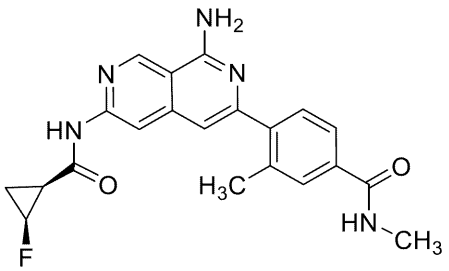
25	 N-(8-アミノ-6-(6-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.627 350.1 G	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 2H), 0.88-0.90 (m, 2H).
26	 N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.623 334.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H).
27	 N-[8-アミノ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド	1.646 309.1 G	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.11(s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.98-1.92(m, 1H), 1.05-1.02(m, 2H), 0.96-0.91(m, 2H).
28	 N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-シアノ-プロパンアミド及び N'-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]ブタンジアミド	1.57 347.2 F	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.86-2.74 (m, 6H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

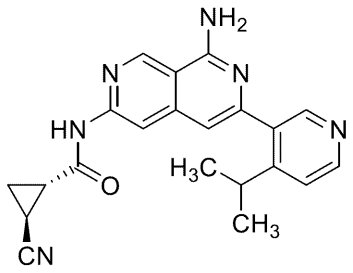
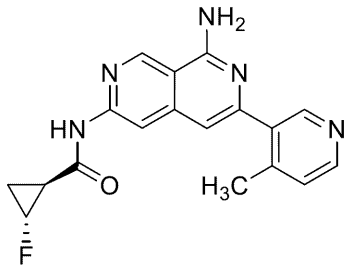
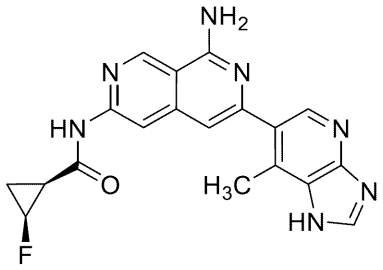
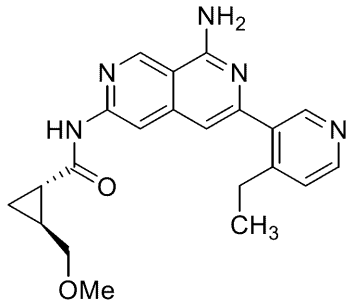
29	 N'-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]ブタンジアミド	1.372 365.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
30	 1-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(チアゾール-5-イルメチル)尿素	1.56 406.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
31	 1-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-イソプロピル-尿素	1.581 351.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
32	 N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-アセトアミド	1.568 333.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

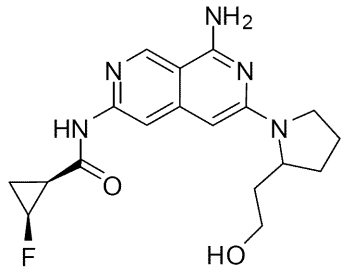
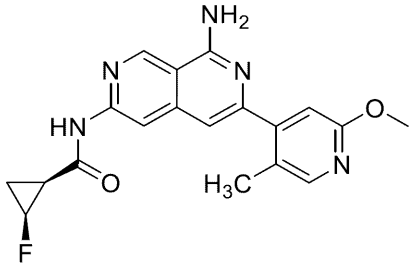
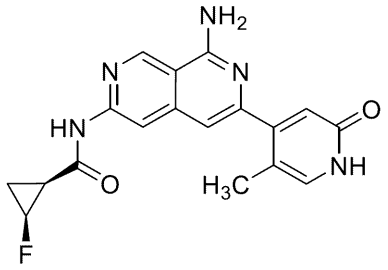
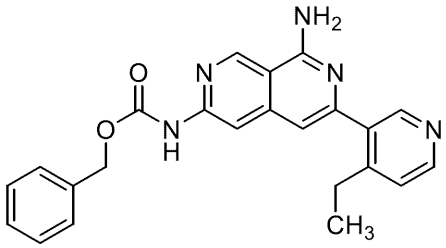
33	 3-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジメチル-尿素	1.567 337.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
34	 (±)-2-[[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]カルバモイルアミノ]プロパンアミド	1.378 380.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
35	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノ-2-メチルプロパンアミド	1.041 347.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.53, (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).
36	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパンアミド	1.071 352.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.41(s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

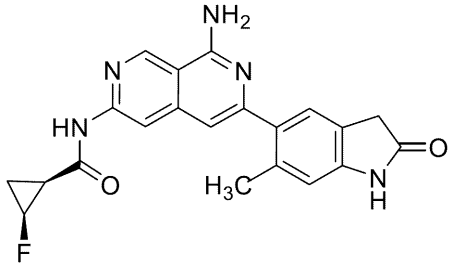
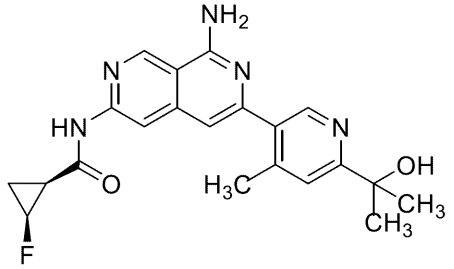
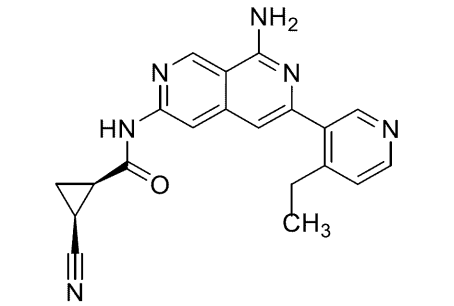
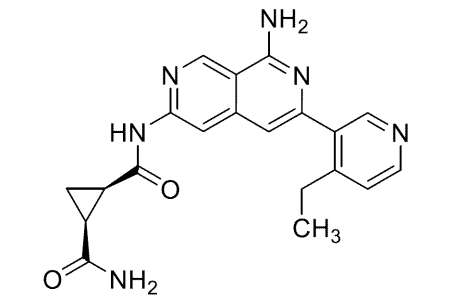
37	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)イソブチルアミド	1.221 332.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.42 (br, 2H), 2.62 (heptet, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).
38	 (±)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノプロパンアミド	1.541 333.1 F	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).
39	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド	0.996 338.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.50(s, 6H).
40	 N-(8-アミノ-6-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.092 314.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 4H).

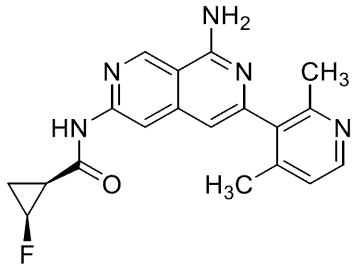
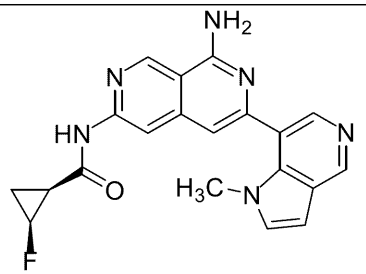
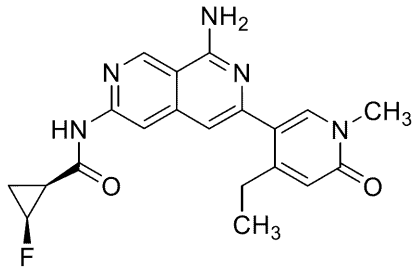
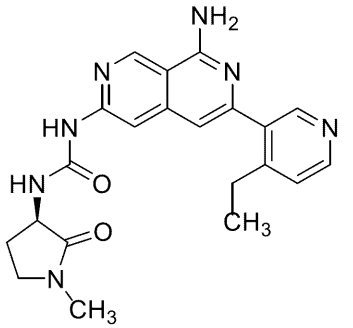
42	 N-(8-アミノ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.034 322.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (br, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.15 (br, 2H), 6.47-6.35 (m, 1H), 2.12-2.02 (m 1H), 0.91-076 (m, 4H).
43	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.094 345.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H).
44	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.414 354.2 F	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (br, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.134.90 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 1H).
45	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-エチルピロリジン-1-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.223 344.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.87-4.63 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.36-1.23 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

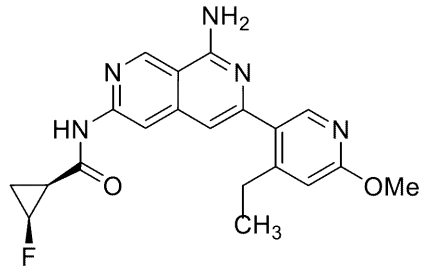
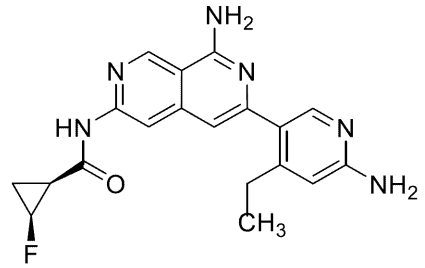
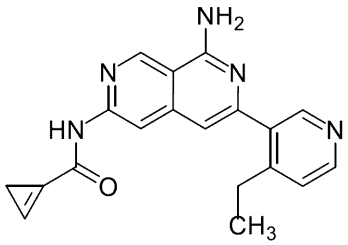
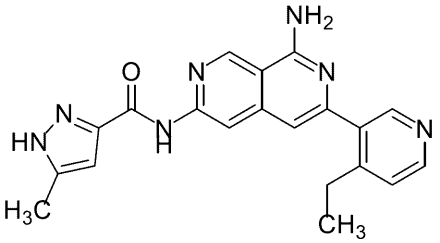
46	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.104 346.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.38 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.98-4.76 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 2H).
47	 N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド (トランス/シスの比は 3:1)	1.661 323.2 F	異性体の混合物の ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s,1H), 7.96 (s, 1H), 7.12 (br, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 0.3H), 1.86-1.77 (m, 0.7H), 1.34-1.20 (m, 1H), 1.18-0.94 (m, 4H), 0.85-0.79 (m, 0.3H), 0.72-0.63 (m, 0.7H).
48	 (±)-4-(1-アミノ-6-((シス)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチルベンズアミド	1.086 380.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.28 (br, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.07-5.00 (m, 0.5 H), 4.90-4.83 (m, 0.5 H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.24-1.14 (m 1H).
49	 (±)-4-(1-アミノ-6-((シス)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,3-ジメチルベンズアミド	1.124 394.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.44 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.06-4.99 (m, 0.5H), 4.90-4.83 (m, 0.5H), 2.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H).

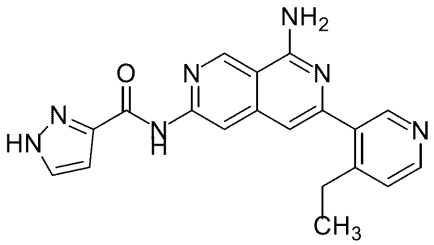
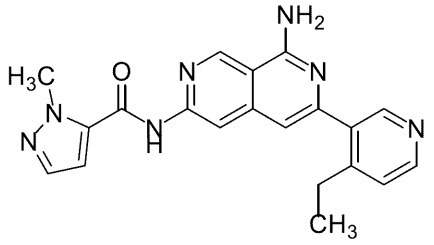
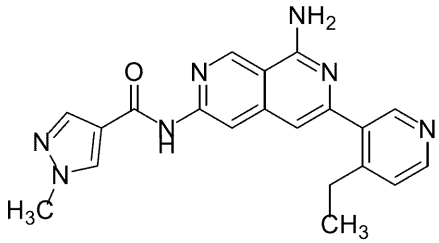
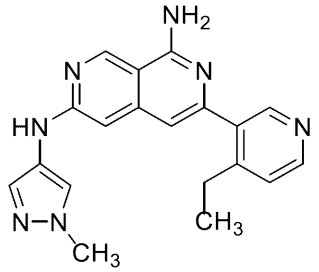
50	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.696 373.2 F	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.91 (s,1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).
51	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.440 338.1 E	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.39 (s, 1H),8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.30 (d, J = 5.2 Hz,1 H), 6.97 (s, 1H), 5.00 (s, 0.5 H), 4.83 (m, 0.5 H), 2.66-2.57 (m,1H), 2.41 (s, 3H), 1.60-1.51 (m,1H), 1.31-1.23 (m,1H).
52	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(7-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.03 378.1 B	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H),8.34 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.00-4.80 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H).
53	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(メトキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.16 378.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.72 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.80-1.79 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 1H), 1.06 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.86-0.82 (m, 1H).

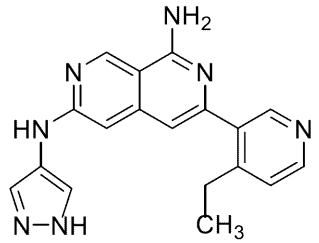
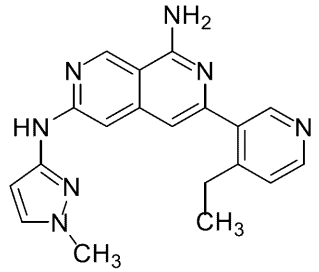
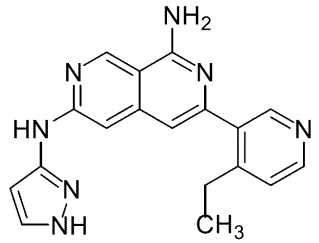
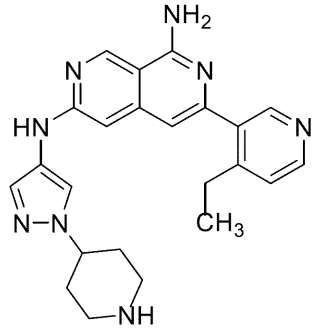
54	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.100 360.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.96-4.73 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.93-1.73 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 1H).
55	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.20 368.2 B	^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),8.05 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.98 (s, 1H),6.85 (s, 1H), 5.04-4.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 4H), 1.70-1.64 (m,1H), 1.22-1.17 (m, 1H).
56	 (±)-シス-N-[8-アミノ-6-(5-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	1.02 354.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.00-4.79 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.114 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H).
57	 ベンジル 8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルカルバメート	1.53 400.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 6 H), 6.97 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

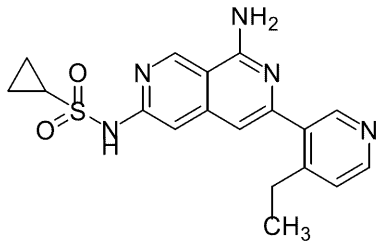
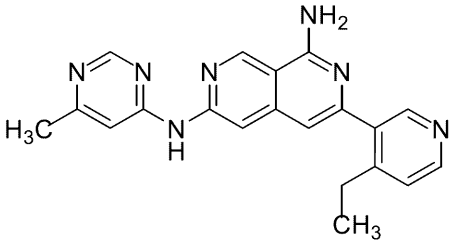
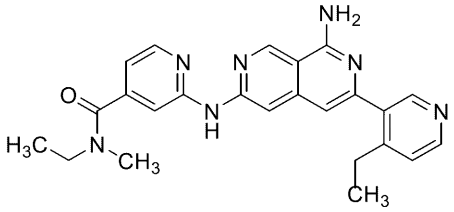
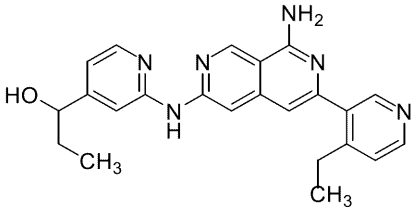
58	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(6-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.535 392.1 C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95(s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.82(s, 1H), 6.70(s, 1H), 5.05-4.83 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.21(m, 1H), 1.71-1.59(m, 1H), 1.23-1.13(m, 1H).
59	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(6-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.309 396.1 A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.99-4.78 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.26-1.20 (m, 1H).
60	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.593 359.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.32(s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz,1H), 8.37(s, 1H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.83(q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.55-1.50 (m,1H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
61	 (±)-シス-N1-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド	1.449 377.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz,1H), 8.37(s, 1H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (s,1H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.37-1.32 (m,1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

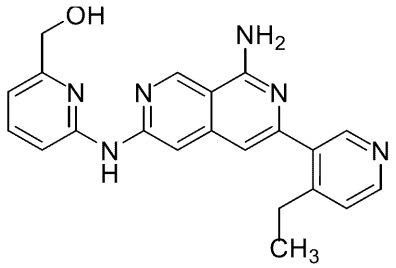
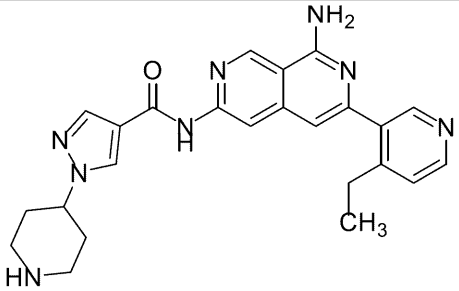
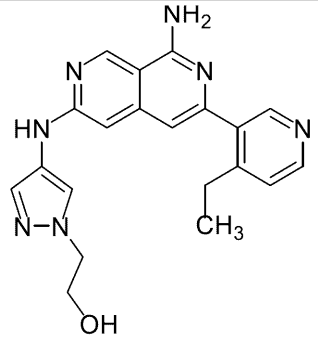
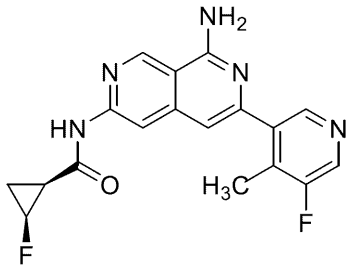
62	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.556 352.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.32(s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.98-4.80 (m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H),1.87-1.79(m,1H), 1.26-1.20 (m, 1H).
63	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.58 377.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9.28 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H).
64	 (±)-シス-N-[8-アミノ-6-(4-エチル-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	1.43 382.1 G	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.16 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.88-4.67 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
65	 (R)-1-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)尿素	1.501 406.2 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.49 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

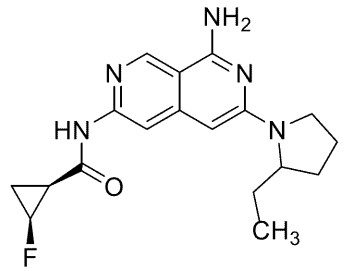
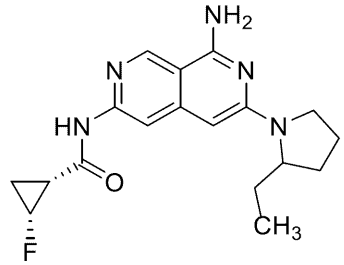
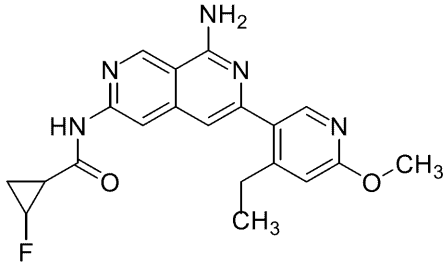
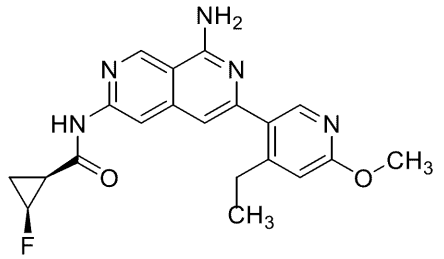
66	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-エチル-6-メトキシピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.782 382.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.81 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.14 (t, J = 6.0 Hz, 3H).
67	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(6-アミノ-4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.476 367.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.26 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.00-4.79 (m, 1H), 2.74 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H),1.88-1.80 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
68	 N-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]シクロプロペン-1-カルボキサミド	1.336 332.1 A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.52-8.48 (m, 3H), 8.4 (brs, 1H), 7.58 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
70	 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド	2.47 374 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (ブロード s, 1H), 9.65 (ブロード s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35, (s, 1H), 7.49 (ブロード s, 2H), 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

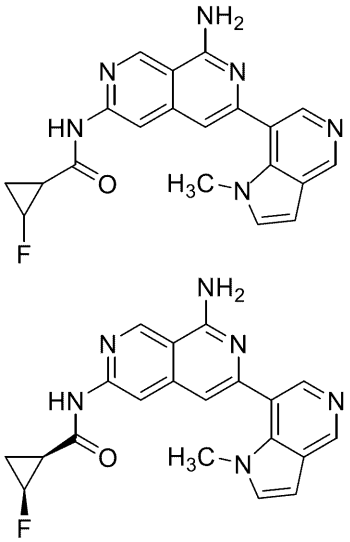
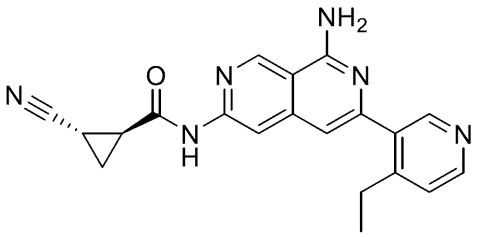
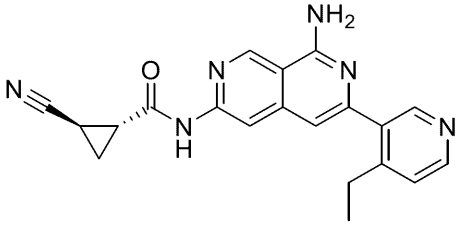
71	 2H-ピラゾール-3-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド	2.28 360 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (v. ブロード), 9.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H & d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47, (s, 1H), 8.31 (v.ブロード), 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
72	 2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド	2.44 374 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (ブロード, 2H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (s,1H), 4.14 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
73	 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド	2.21 374 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.33 (ブロード, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
74	 3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン	2.10 346 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H & d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.07 (ブロード, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

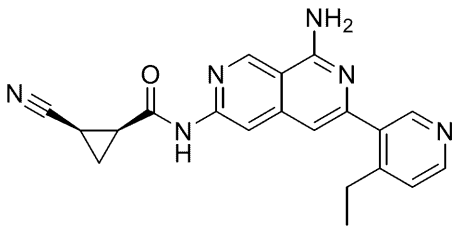
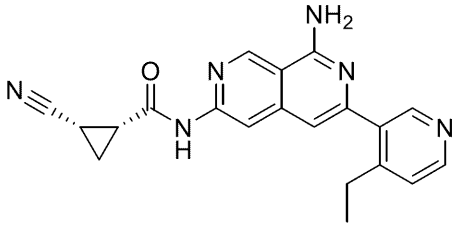
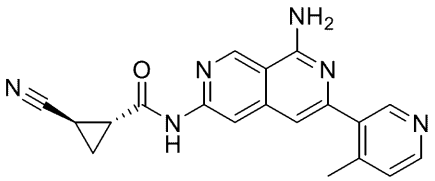
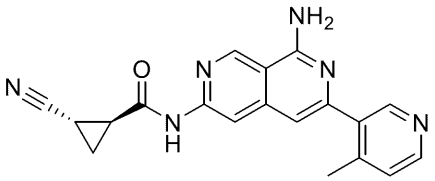
75	 3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1H-ピラゾール-4-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン	1.92 332 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (v. ブロード, 1H), 9.66 (ブロード, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.79 (ブロード, 2H), 7.50 (d, J = 5.3Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.68 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
76	 3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン	2.24 346 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.07 (ブロード, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
77	 3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1H-ピラゾール-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン	2.09 332 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (ブロード, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (ブロード, 2H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (ブロード s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
78	 3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-[2,7] ナフチリジン-1,6-ジアミン	1.72 415 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.87 & 8.82 (2x s*, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.94 & 7.93 (2x s*, 1H), 7.52 & 7.49 (2x s*, 1H), 7.32 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.06 (ブロード, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.32 & 4.13 (2x m*, 1H), 3.23 & 3.10 (2x m*, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H). *メジャー及びマイナー配座異性体

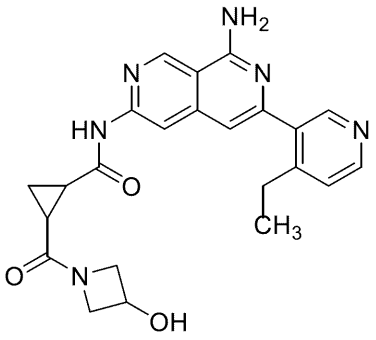
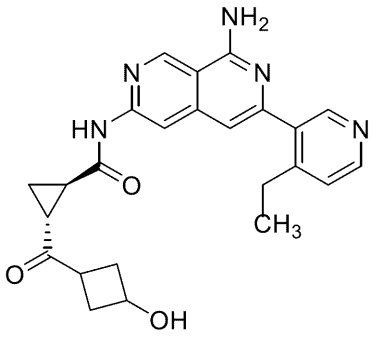
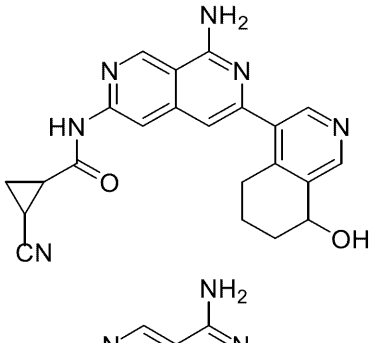
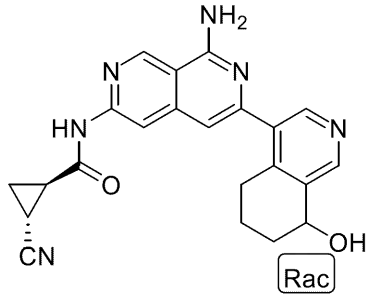
79	 シクロプロパンスルホン酸[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イル]アミド	2.23 370 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (ブロード s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.52 (s, 1H & d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 (ブロード, 2H), 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.78 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.10 (m, 5H), 1.03 (m, 2H).
80	 3-(4-エチルピリジン-3-イル)-N6-(6-メチルピリミジン-4-イル)-[2,7]ナフチリジン-1,6-ジアミン	1.86 358 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (ブロード, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.10 (t, 3H).
81	 2-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]-N-エチル-N-メチルイソニコチンアミド	2.30 428 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80° C) δ9.73 (ブロード s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.91 (ブロード, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.34 (ブロード, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.12 (m, 6H).
82	 (±)-1-{2-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]-ピリジン-4-イル}プロパン-1-オール	2.04 401 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (ブロード s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (ブロード m, 4H), 6.87 (ブロード m, 2H), 5.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

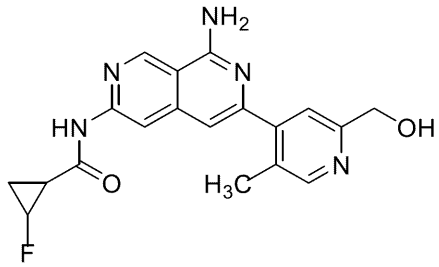
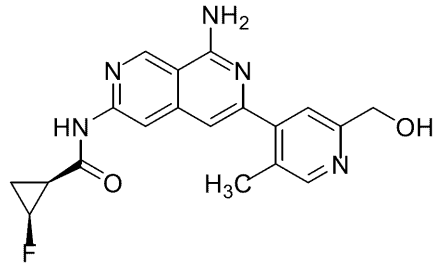
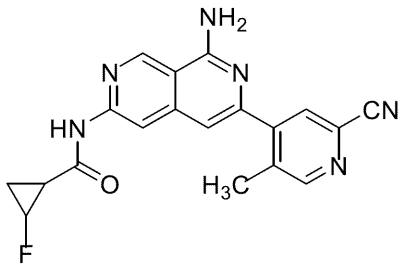
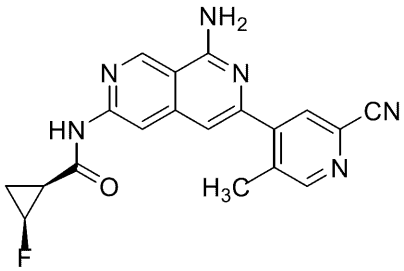
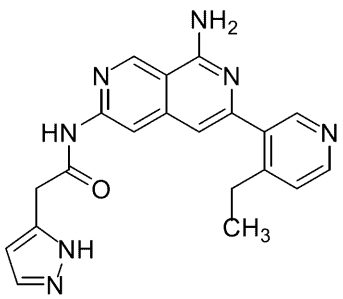
83	 {6-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]ピリジン-2-イル}メタノール	1.81 373 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (ブロード, 2H), 6.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H)), 6.86 (s, 1H), 5.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
84	 N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	1.81 443 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (ブロード s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.04 (ブロード, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.07 (m, 2H, masked by water), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
85	 2-{4-[8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-[2,7]ナフチリジン-3-イルアミノ]ピラゾール-1-イル}エタノール	1.93 376 J	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H & d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.04 (ブロード, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
86	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.10 356.1 P	-

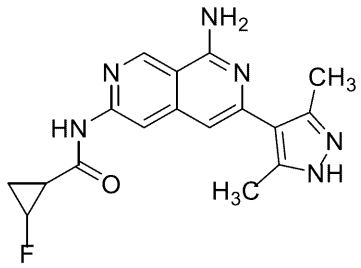
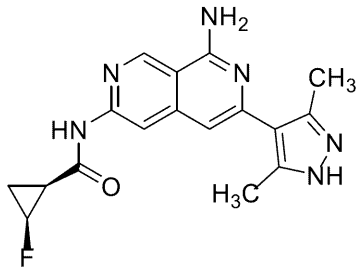
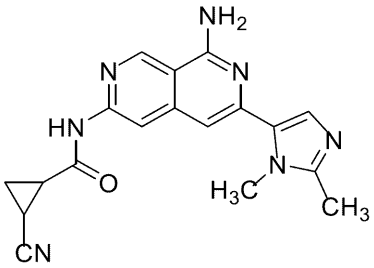
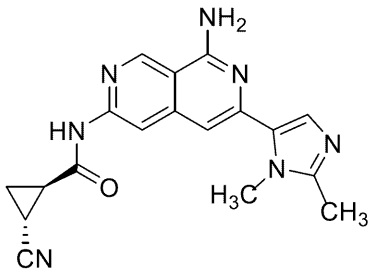
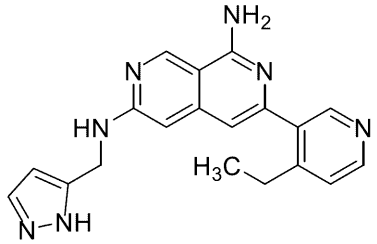
87	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2-エチルピロリジン-1-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.47, 344.2 Q	-
88	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2-エチルピロリジン-1-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	3.45, 344.2 Q	-
89	  (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-エチル-6-メトキシピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	n/a	-

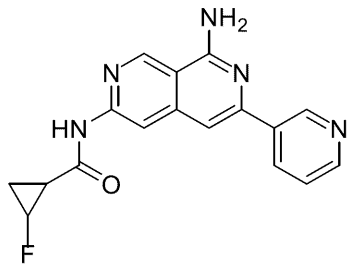
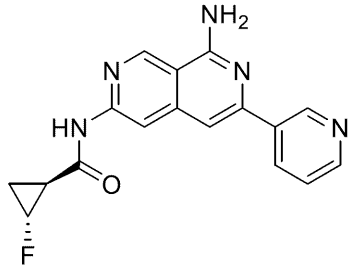
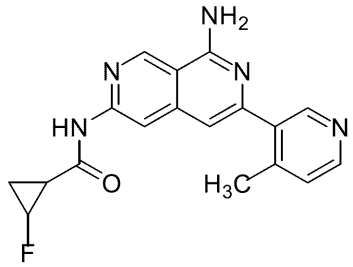
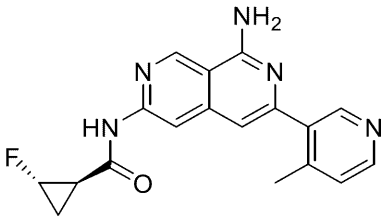
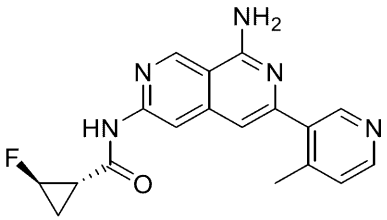
90	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.48, 377.1 C	-
91	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.68, 360.1 Q	-
92	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.68, 360.1 Q	-

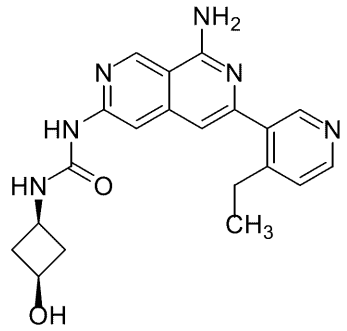
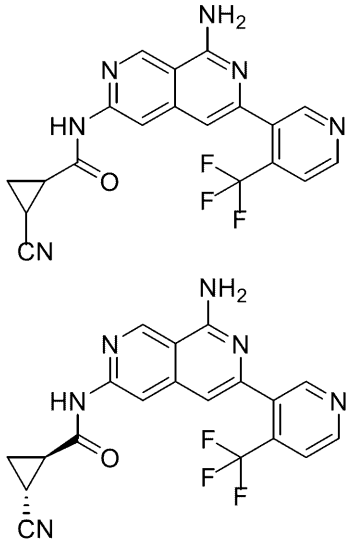
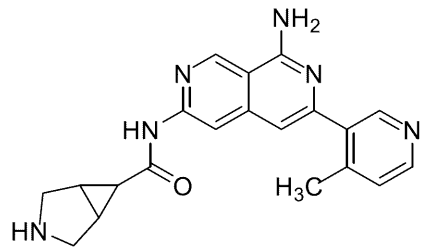
93	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.68, 360.1 Q	-
94	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.68, 360.1 Q	-
96	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.52, 345.1 Q	-
97	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.52, 345.1 Q	-

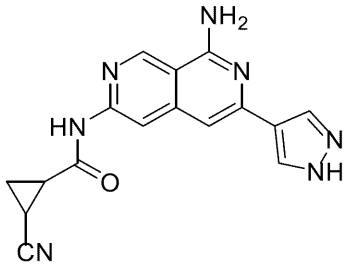
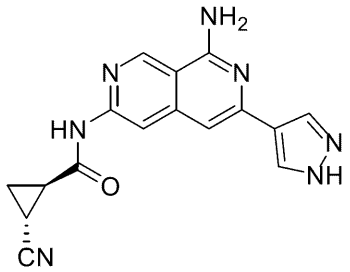
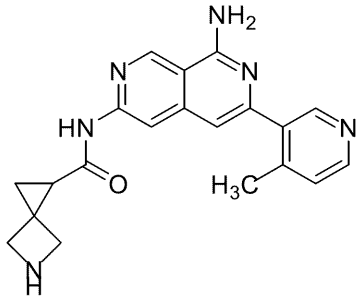
98	  (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.43, 433.2 C	-
99	  (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.30 401.1 A	-

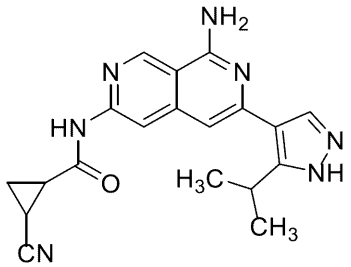
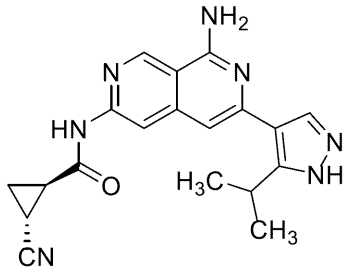
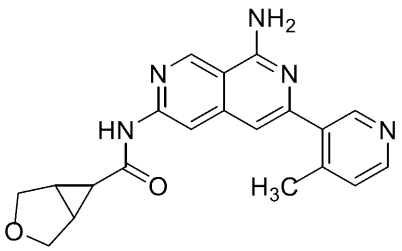
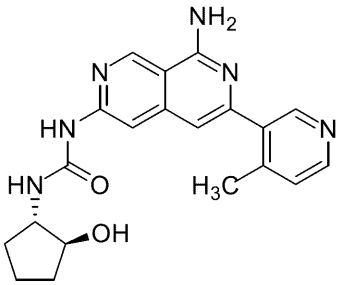
100	  (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.48 368.2 F	-
101	  (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2-シアノ-5-メチルピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.52 363.2 B	-
102		1.54 374.2 C	-

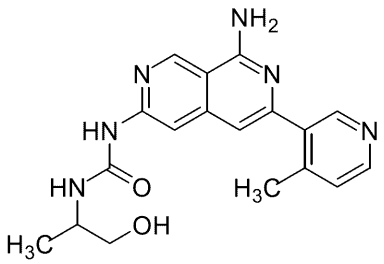
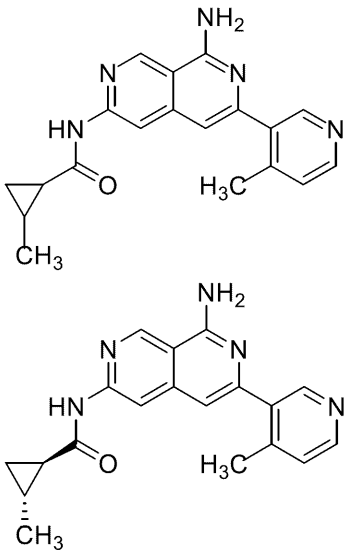
103	  (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.31, 341.1 B	-
104	  (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.50 348.2 F	-
105		1.53, 346.1 F	-

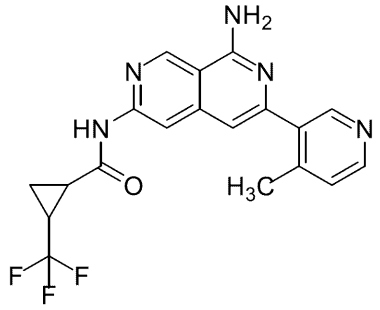
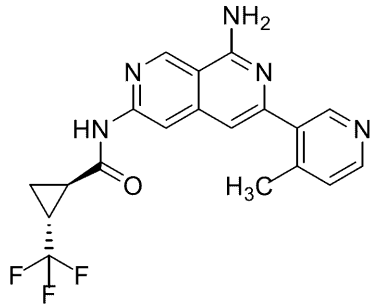
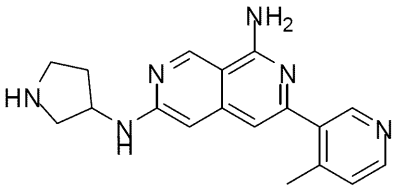
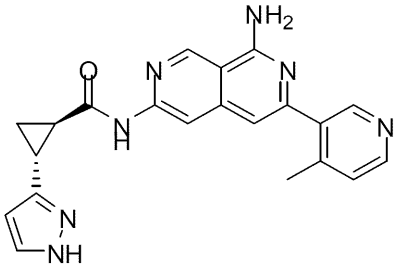
106	  (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	324.1	-
107	  (トランス)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミドの鏡像異性体 1	2.69, 338.1 Q	-
108	 (トランス)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミドの鏡像異性体 2	2.69, 338.1 Q	-

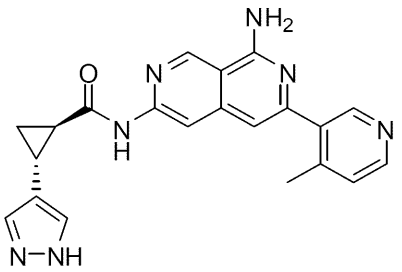
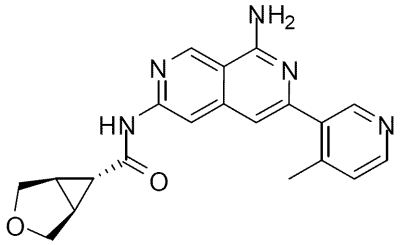
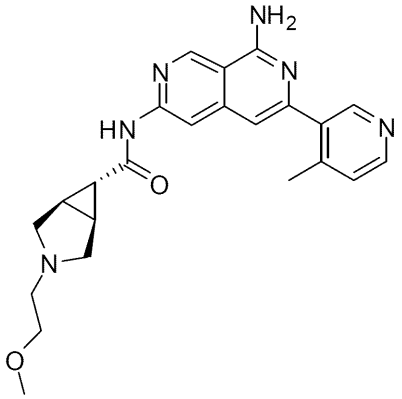
109	 1-[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)尿素	1.48 379.2 F	-
110	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.55 399.1	-
111	 N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	1.17 361.1 E	-

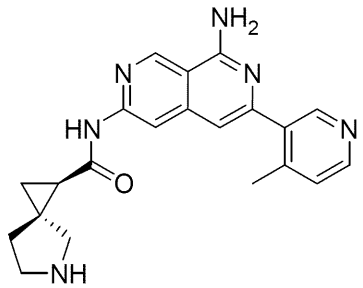
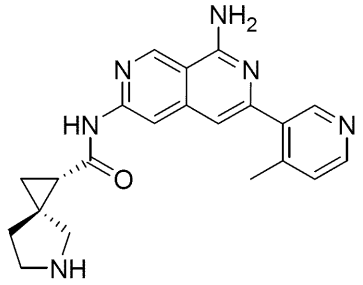
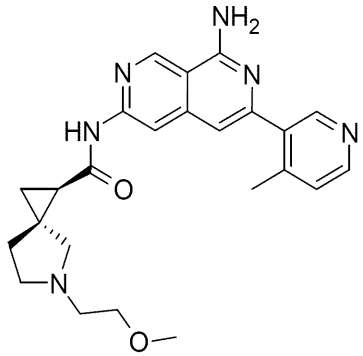
112	  (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.32, 320.1 E	-
113	 N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボキサミド	1.38, 361.1 F	-

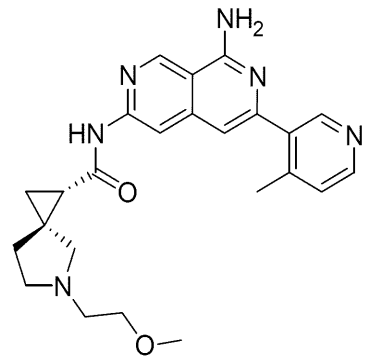
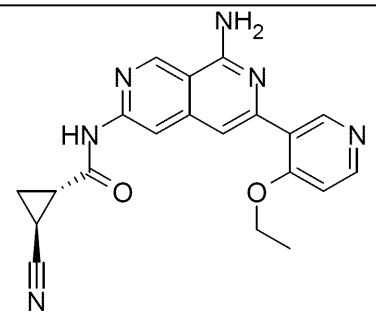
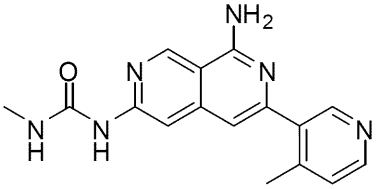
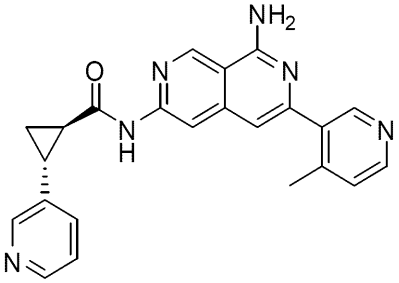
114	  (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド	n/a	-
115	 アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	n/a	-
116	 1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-[rac-(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]尿素	n/a	-

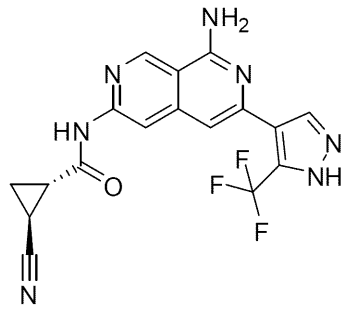
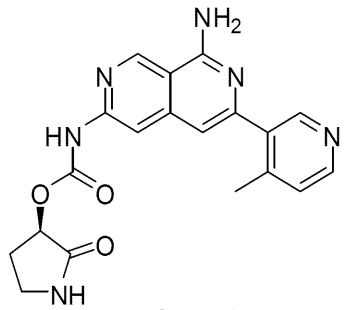
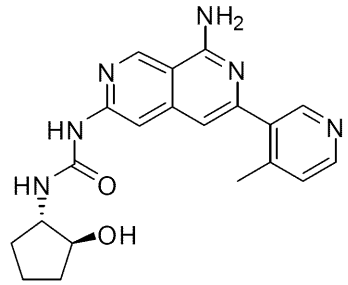
117	 1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)尿素	n/a	-
118	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	n/a	-

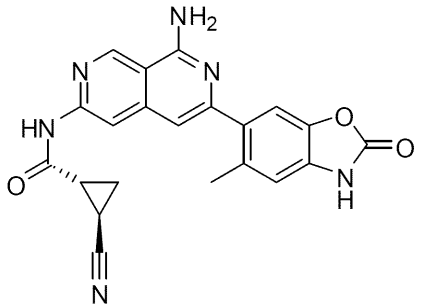
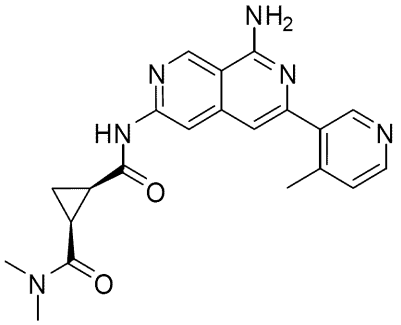
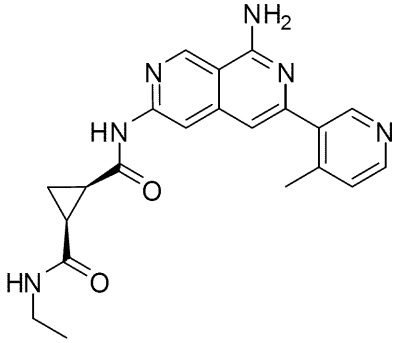
119	  (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	n/a	-
120	 (±)-3-(4-メチル-3-ピリジル)-N6-ピロリジン-3-イル-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン	1.34 321.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ9.20 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (brs, 2H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H).
121	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.54 386.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H).

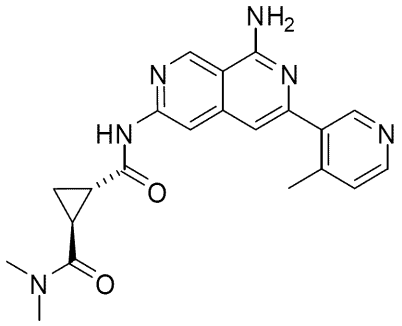
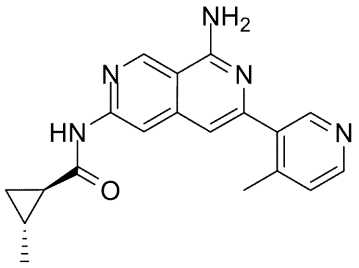
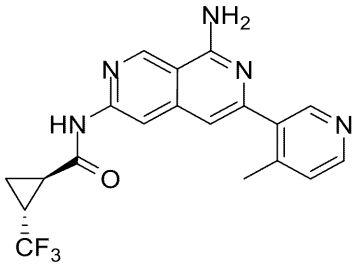
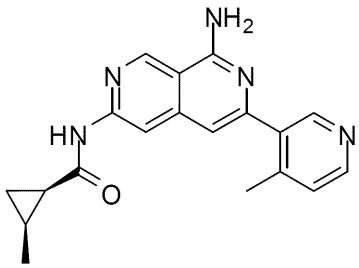
122	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.240 386.1 G	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.27-1.11 (m, 1H).
123	 (1R,5S,6R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.262 362.1 A	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.26 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H).
124	 エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(2-メトキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.775 419.2 I-1	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.51 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56- 2.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24- 2.22 (m, 1H), 2.05 (s, 2H).

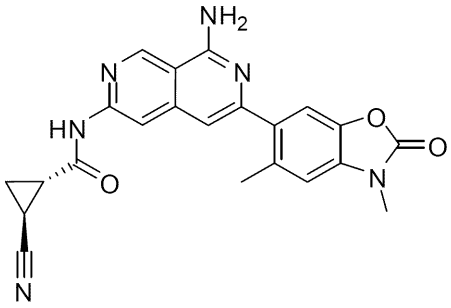
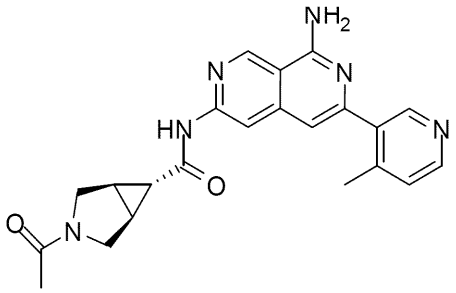
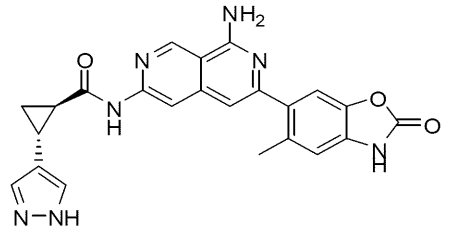
125	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド	1.390 375.2 G	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.00-1.1.94 (m, 1H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.34-1.31 (m, 1H).
126	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド	1.413 375.2 G	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.15-3.08 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.26-1.24 (m, 1H).
127	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(2-メトキシエチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド	1.723 433.2 I-1	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.87-2.69 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.43- 1.41 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 1H).

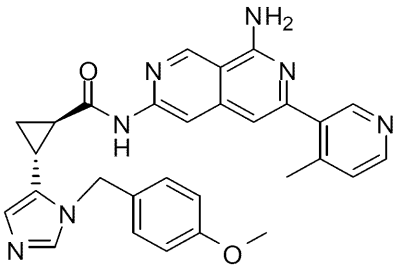
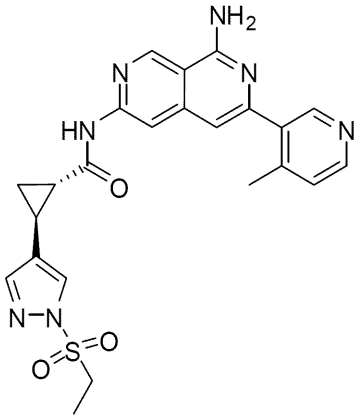
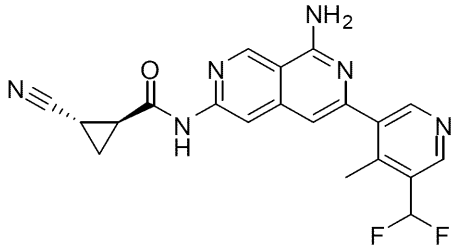
128	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(2-メトキシエチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド	1.763 433.3 I-1	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.91-2.60 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.40- 1.37 (m, 1H), 1.21- 1.18 (m, 1H).
129	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-エトキシ-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-シクロプロパンカルボキサミド	1.639 375.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (brs, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (brs, 2H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* =7.2 Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
130	 1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-メチル-尿素	1.35 309.2 E	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.26 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.43(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).
131	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(3-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド	1.27 397.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45-8.42(m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.57(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 4H), 6.99 (s, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.50-1.46(m, 1H).

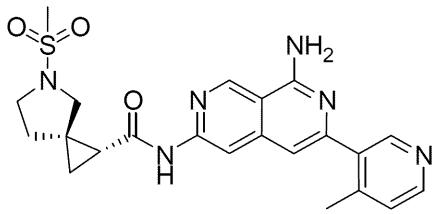
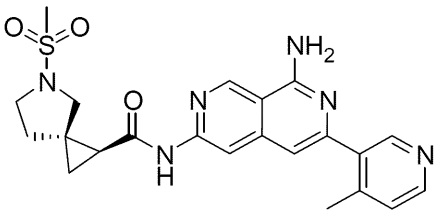
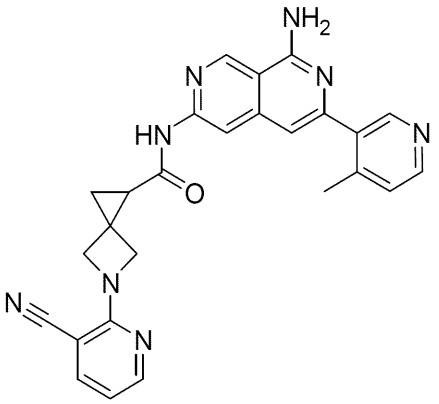
132	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-シクロプロパンカルボキサミド	1.76 388.0 E	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.11 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 2H).
133	 [(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]カルバメート	1.45 379.2 F	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 6.99(s, 1H), 5.24 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.88 (m, 2H).
134	 1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]尿素 (絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.64 379.1 E	^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H).

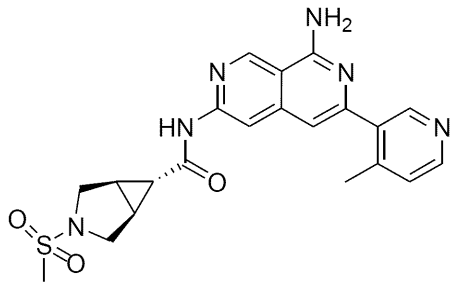
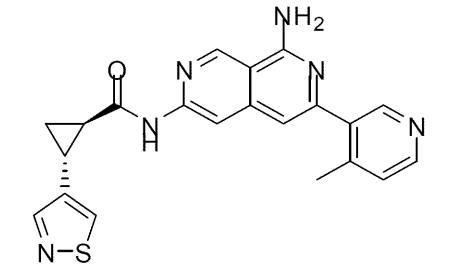
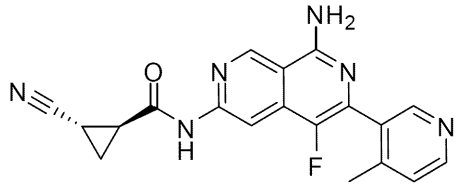
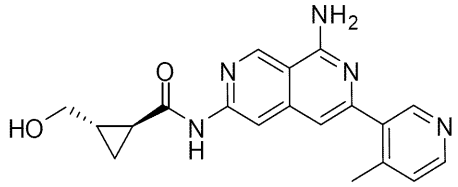
135	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.419 401.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.63-1.58 (m,1H), 1.45-1.41 (m, 1H).
136	 (±)-シス-N1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N2,N2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド	1.402 391.2 C	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ9.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.18(s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.453 (s, 3H), 2.432 - 2.411(m, 1H), 2.357-2.296(m,1H), 1.738-1.694(m,1H), 1.383-1.330(m,1H).
137	 (±)-シス-N1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N2-エチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド	1.428 391.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.14-2.12 (m,1H), 1.72-1.69(m,1H), 1.34-1.30 (m,1H), 1.11(t, J = 7.2Hz, 3H).

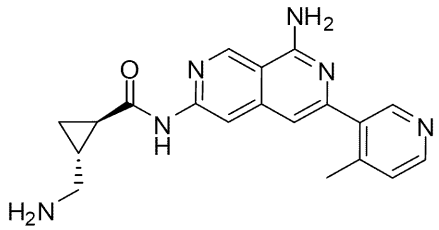
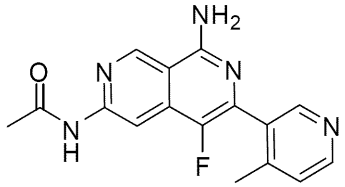
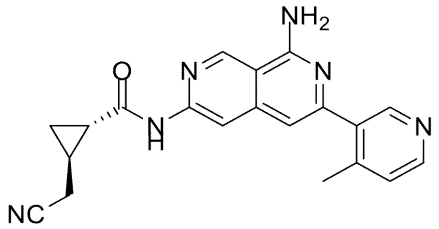
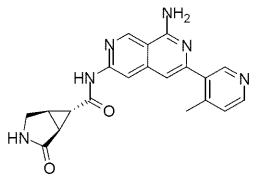
138	 (±)-トランス-N1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N2,N2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド	1.522 391.2 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.32 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.48-2.45 (m,1H), 2.41 (s, 3H), 2.39- 2.35 (m, 1H), 1.28-1.25(m, 1H).
139	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド	1.39 334.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.85- 1.81 (m, 1H), 1.29 -1.24 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.71- 0.66 (m, 1H).
140	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.46 388.2 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.31 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.32- 2.59 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33- 2.30 (m,1H), 1.35-1.31 (m, 2H).
141	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド	1.72 334.1 C	1.72, $[M+H]^+$ = 334.1, 方法 = C; ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H).

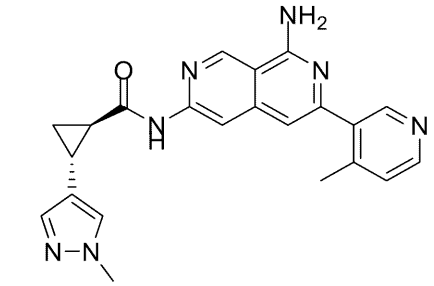
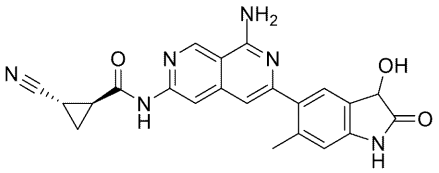
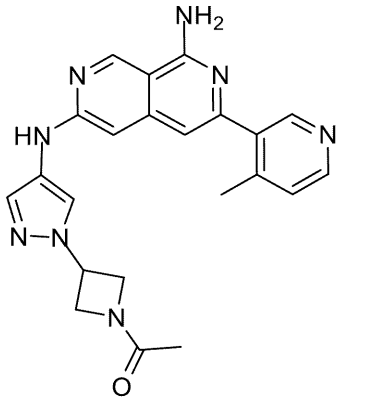
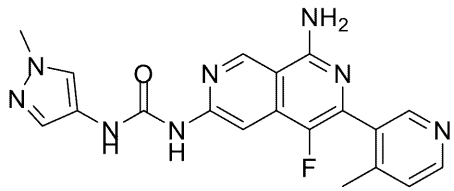
142	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(3,5-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.76 415.1 C	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.24 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H).
143	 エキソ-3-アセチル-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	1.436 403.1 H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.14-2.12 (m,1H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 4H).
144	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(5-メチル-2-オキソ-3H-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.504 442.1 E	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.63 -1.56 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 1H).

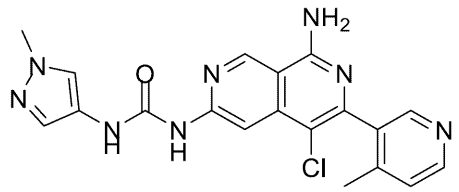
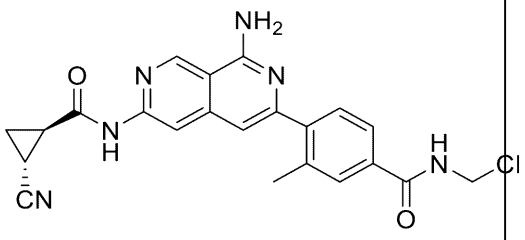
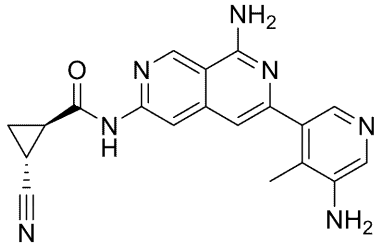
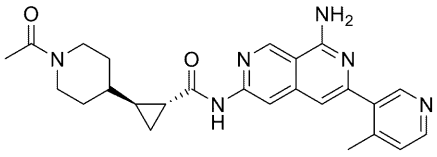
145	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[3-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド	1.40 506.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01- 6.89 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.54- 2.39 (m, 4H), 2.26- 2.15 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H).
146	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-エチルスルホニルピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.560 478.1 B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48-2.47 (m, 4H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
147	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(5-(ジフルオロメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.591 394.7 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.21-7.48 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13-2.18 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 1H).

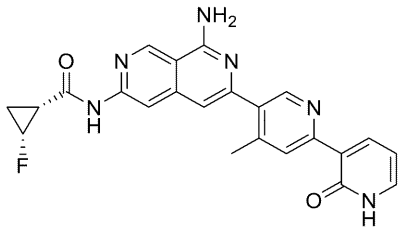
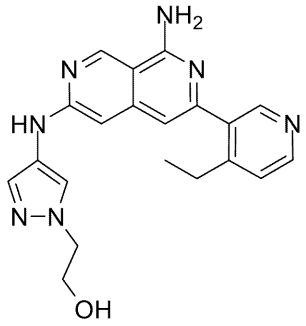
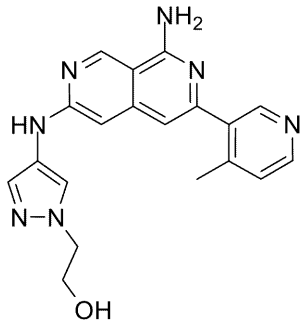
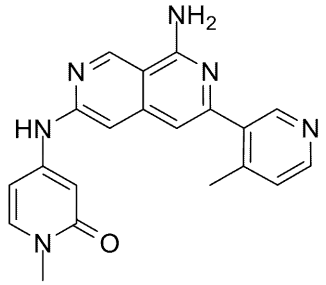
148	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(メチルスルホニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド	1.494 452.7 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 3.33-3.39 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.26-2.30 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 2H).
149	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(メチルスルホニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキサミド	1.504 452.7 G	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.35-3.54 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.23 (m, 3H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.28-1.32 (m, 1H).
150	 (±)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-5-(3-シアノピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-1-カルボキサミド	1.641 463.2 G	^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (dd, J =1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.31 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 4.39-4.30 (m, 4H), 2.41-2.36 (m, 4H), 1.39-1.27 (m, 2H).

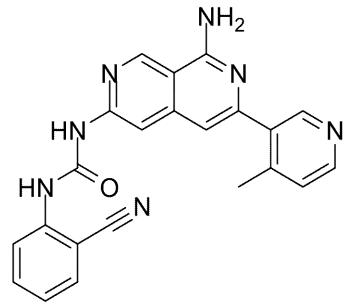
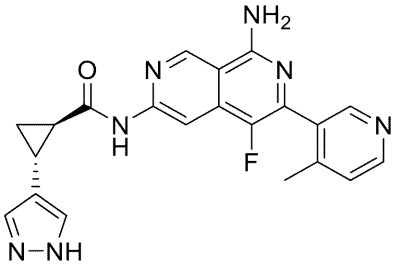
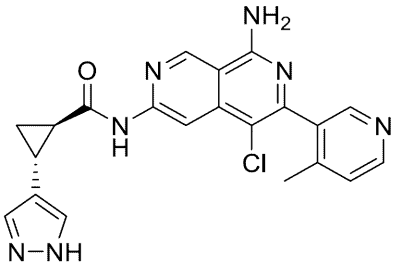
151	 エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-メチルスルホニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	1.467 439.1 H	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.32-7.30 (m, 3 H), 6.96 (s, 1 H), 3.45-3.43 (m, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.19-2.17 (m,1H), 2.11-2.09 (m, 2H).
152	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-イソチアゾール-4-イル-シクロプロパンカルボキサミド	1.67 403.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.00 (brs, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.32 (brs, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H).
153	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.546 363.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H).
154	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.285 350.2 B	ラセミ体:^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.27 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.64 (dd, J = 6.0, 11.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 6.4, 11.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 1H).

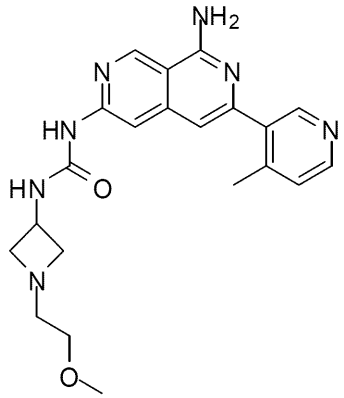
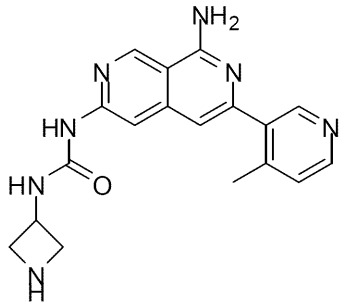
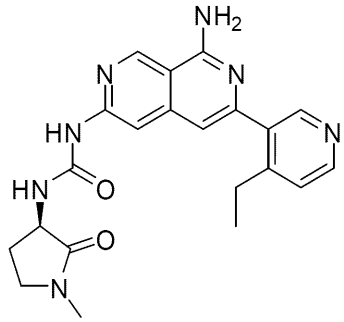
155	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(アミノメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.373 349.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.66 (dd, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H).
156	 N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アセトアミド	1.489 312.0 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (br, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
157	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.543 359.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 4H), 2.01-2.00 (m, 1H).
158	 (±)-エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-4-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	1.326 375.1 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 4H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 1H).

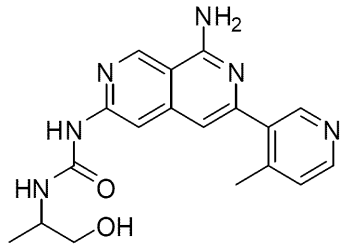
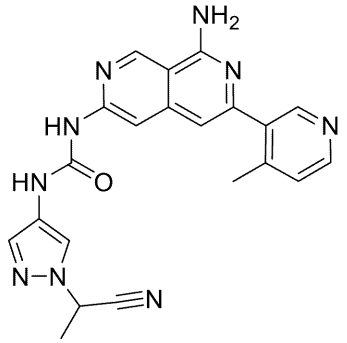
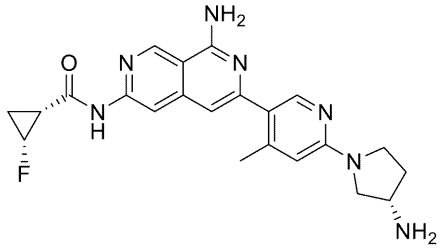
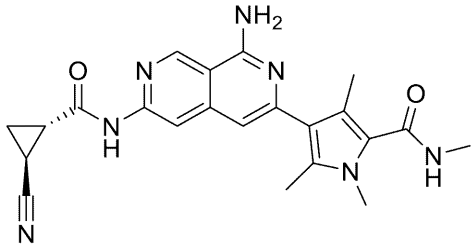
159	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチルピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.497 400.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 1H).
160	 トランス-N-[8-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソ-インドリン-5-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-シアノ-シクロプロパンカルボキサミド	1.437 415.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H).
161	 1-[3-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル]エタノン	1.413 415.2 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.55 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).
162	 1-[8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素	1.713 393.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

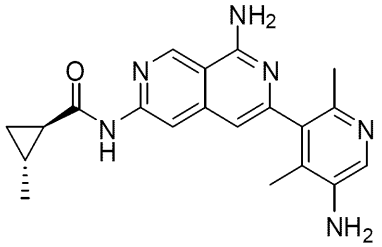
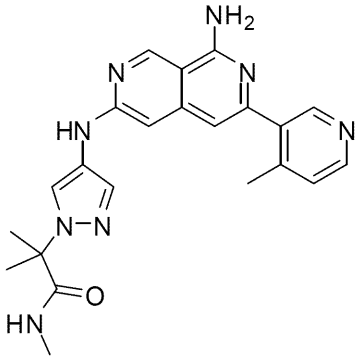
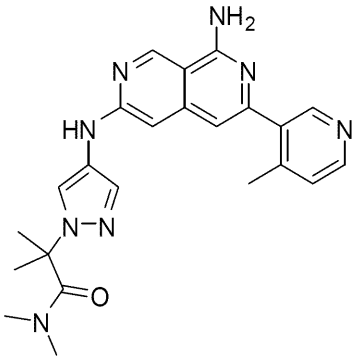
163	 1-[8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素	1.765 409.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
164	 (±)-トランス-4-(1-アミノ-6-((トランス)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド)	1.75 469.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9.30 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.31(s, 1H), 7.79 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.66-2.64 (m,1H), 2.16-2.11(m,1H), 1.62-1.55 (m, 2H).
165	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.43 360.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H).
166	 (±)-トランス-2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.49 445.3 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.54-4.52 (m,1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.63-2.61 (m,1H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.31-1.14 (m, 5H), 1.01-0.99 (s, 1H).

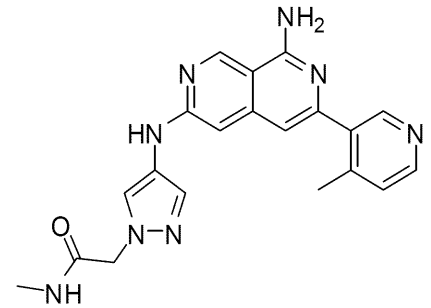
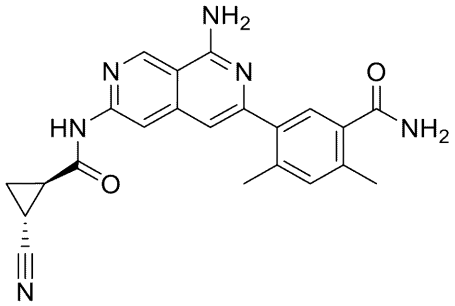
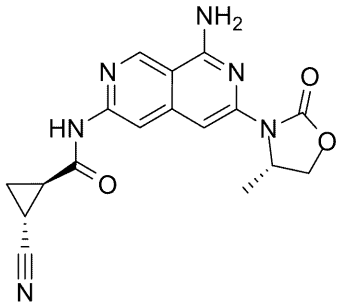
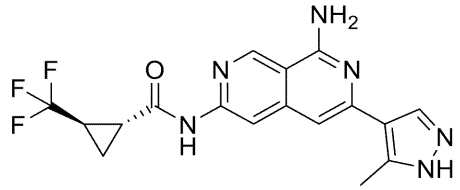
167	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.43 431.2 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.99 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.43-6.40 (m, 0.5H), 5.05-4.87 (m, 0.5H), 2.40 (s, 3H), 2.28-2.45 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 1H)
168	 2-[4-[[8-アミノ-6-(4-エチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]エタノール	1.45 376.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.22 (s, 1H), 8.85 (brs, 1H), 8.47-8.46 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (brs, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
169	 2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]エタノール	1.39 362.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.14 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).
170	 4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1-メチル-ピリジン-2-オン	1.36 359.2 G	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O): δ9.34 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

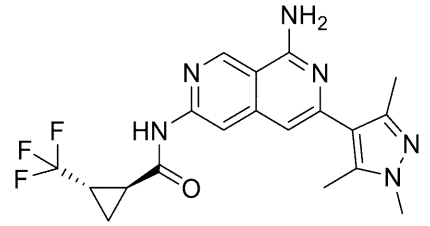
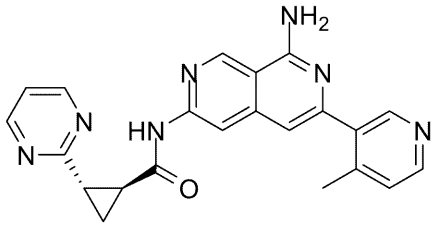
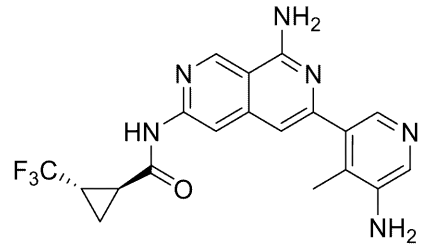
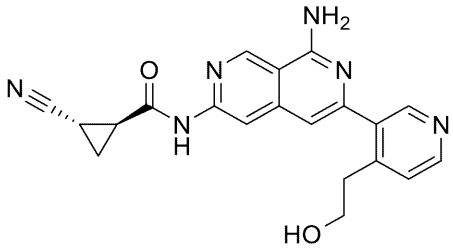
171	 1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(2-シアノフェニル)尿素	1.43 396.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.60 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 2.50 (s, 3H).
172	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.538 404.1 C	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.64 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H).
173	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.486 420.1 G	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.65 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (br, 4H), 7.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 1H).

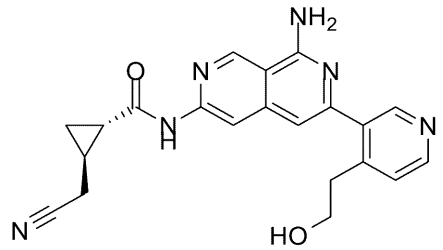
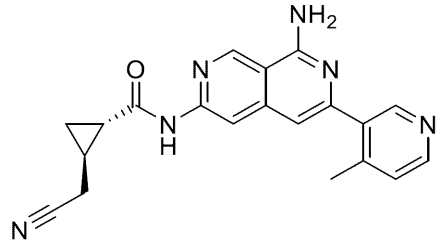
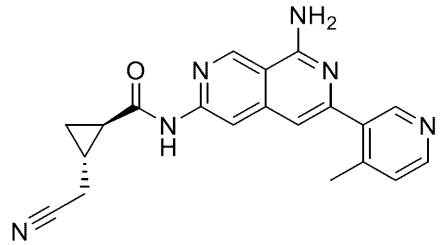
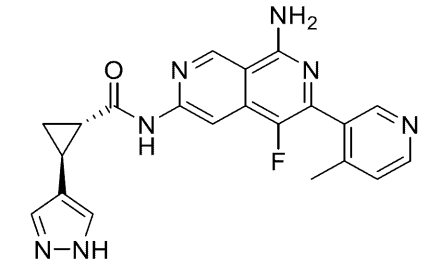
174	 1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)尿素	1.473 408.3 F	^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD): δ9.24 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (dt, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).
175	 1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(アゼチジン-3-イル)尿素	1.366 350.1 C	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.5-4.47 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).
176	 (R)-1-(8-アミノ-6-(4-エチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)尿素	1.50 406.2 C	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.49 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

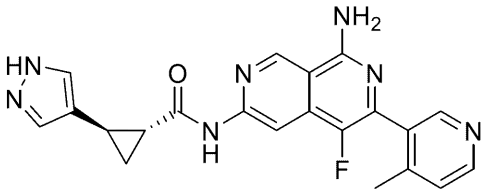
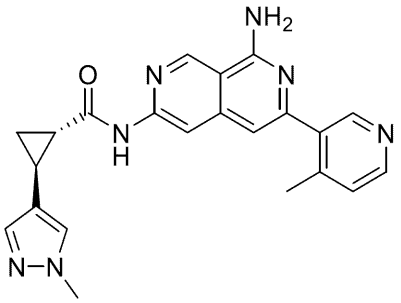
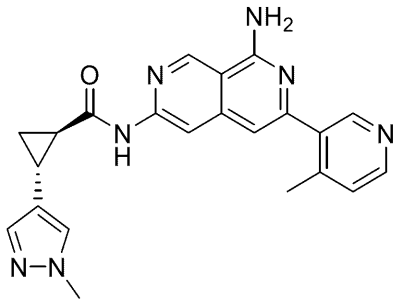
177	 (±)-1-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)尿素	1.432 353.1 C	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.83 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
178	 (±)-1-[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-[1-(1-シアノエチル)ピラゾール-4-イル]尿素	1.532 414.2 H	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.82-5.83 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
179	 (±)-シス-N-[8-アミノ-6-[6-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-4-メチル-3-ピリジル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	1.407 422.1 H	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.24 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 3H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 1 H).
180	 (±)-トランス-4-[1-アミノ-6-[[トランス-2-シアノシクロプロパンカルボニル]アミノ]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-N,1,3,5-テトラメチル-ピロール-2-カルボキサミド	1.47 418.1 H	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.31 (s, 3 H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H).

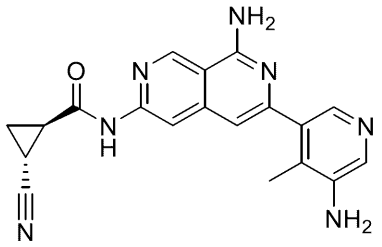
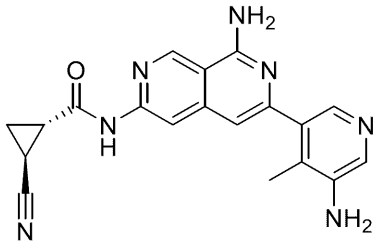
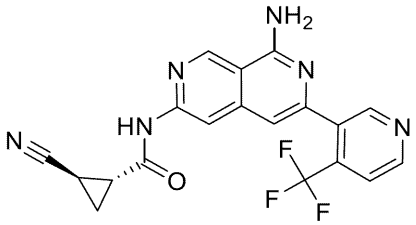
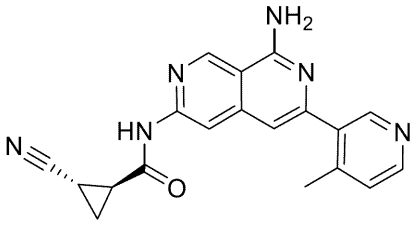
181	 (±)-トランス-N-[8-アミノ-6-(5-アミノ-2,4-ジメチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	1.56 363.2 F	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 1H), 1.19(d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.79-0.75 (m, 1H).
182	 2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]-N,2-ジメチル-プロパンアミド	1.40 417.2 F	417.2, R_T(分)=1.40, 方法 = F; ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz,1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz,1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.83 (s, 6H).
183	 2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]-N,N,2-トリメチル-プロパンアミド	1.29 431.2 A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.18 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz,1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.82 (s, 6H).

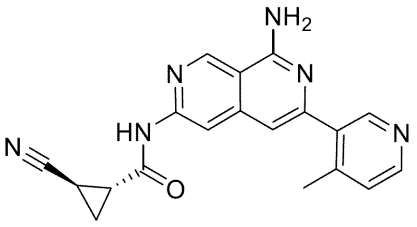
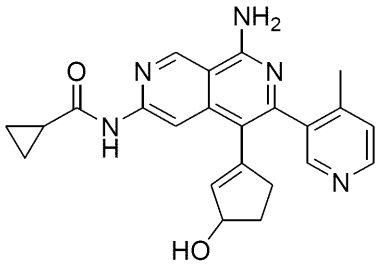
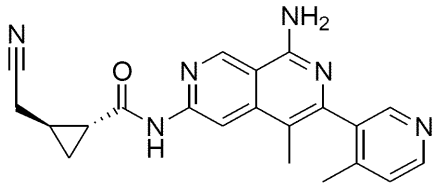
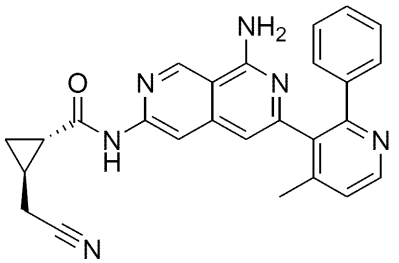
184	 2-[4-[[8-アミノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]ピラゾール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド	1.18 389.2 A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz,1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz,1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).
185	 (±)-トランス-5-(1-アミノ-6-(トランス-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジメチルベンズアミド	1.45 401.2 B	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 1H).
186	 トランス-N-(8-アミノ-6-((S)-4-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.60 353.2 B	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
187	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.56 377.2 B	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.33- 2.27 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 2H).

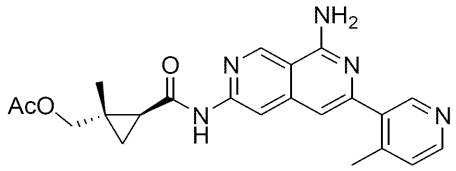
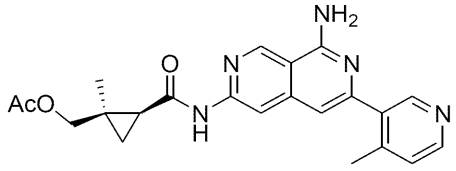
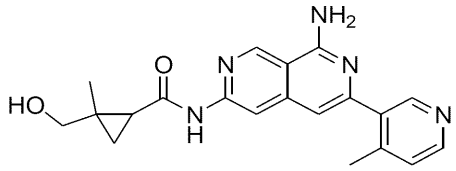
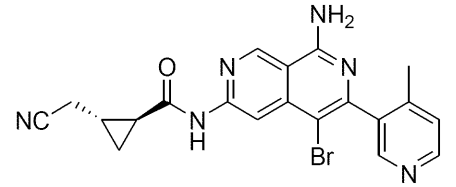
188	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.57 405.2 B	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.21 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.46- -2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H).
189	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.38 398.2 B	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.59-1.57 (m, 2H).
190	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.57 403.2 G	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 2H).
191	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.169 375.1 A	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.18-2.14(m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.46-1.41(m, 1H).

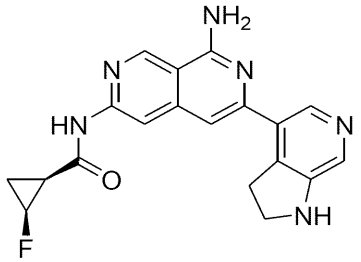
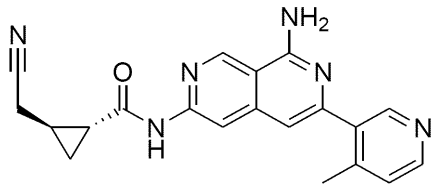
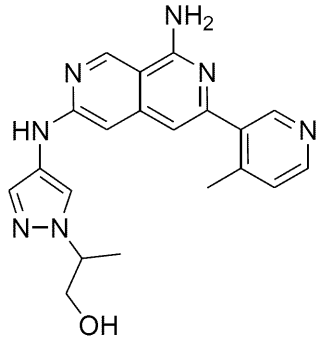
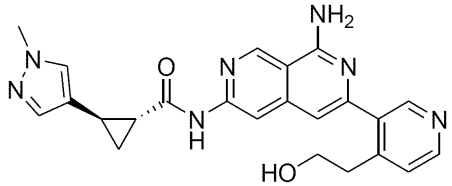
192	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.404 389.0 C	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.80 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.59-1.58 (m, 1H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 1H).
193	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.62 359.1 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1 H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30-7.31 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.74 (m, 2 H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 0.96 (m, 1H).
194	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.66 359.1 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1 H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30-7.31 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.74 (m, 2 H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 0.96 (m, 1H).
195	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.05 404.1 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (br s, 1 H), 11.19 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.32 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.26 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (m, 1H).

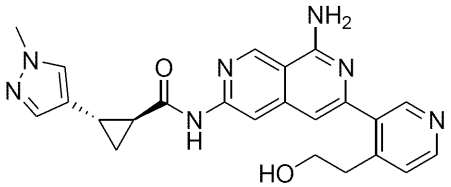
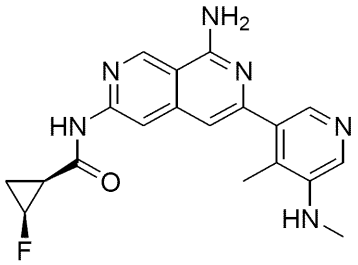
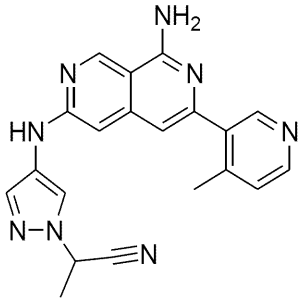
196	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.06 404.1 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (br s, 1 H), 11.19 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.32 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.26 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (m, 1H).
197	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.86 400.2 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1 H), 9.36 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.19 (m, 1H).
198	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.87 400.2 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1 H), 9.36 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.19 (m, 1H).

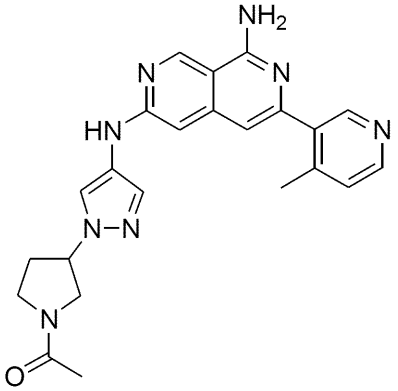
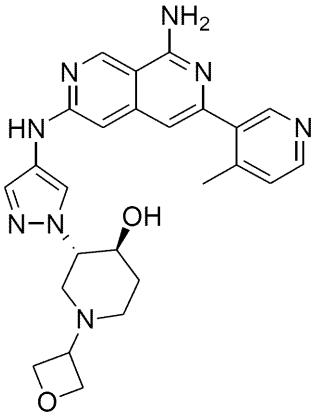
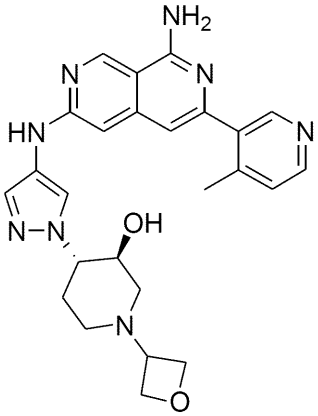
199	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.20 360.2 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1 H), 9.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 2.76 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.06 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.43 (m, 1H).
200	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.21 360.2 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1 H), 9.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 2.76 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.06 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.43 (m, 1H).
201	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド	1.55 399.1 B	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.3 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.13-2.18 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 1H).
202	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.50 345.1 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.39 (s, 1 H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.44 (m, 1H).

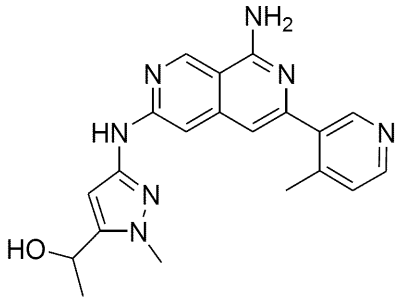
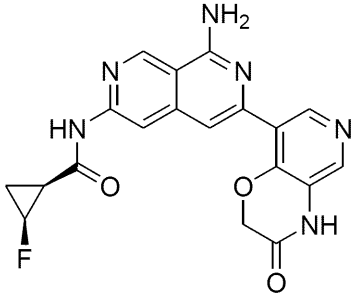
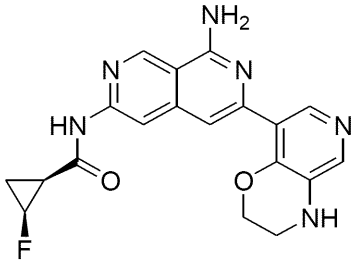
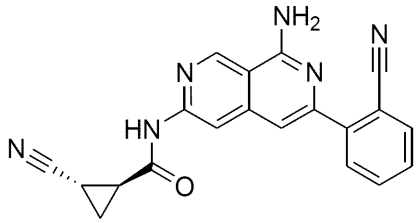
203	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.50 345.1 J	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.39 (s, 1 H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.44 (m, 1H).
204	 (±)-N-(8-アミノ-5-(3-ヒドロキシシクロペンタ-1-エニル)-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.52 402 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 3H), 1.48 – 1.45 (m, 1H), 0.85 – 0.80 (m, 4H).
205	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-5-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.69 373 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H),7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m,1H), 1.41 – 1.30 (m,1H), 1.12 – 1.02 (m, 1H).
206	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.14 435 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s,1H), 9.33 (s,1H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 5H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.48 (s, 1H),2.81 – 2.71(m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.10 – 1.06 (m, 1H),1.03 – 0.93 (m, 1H).

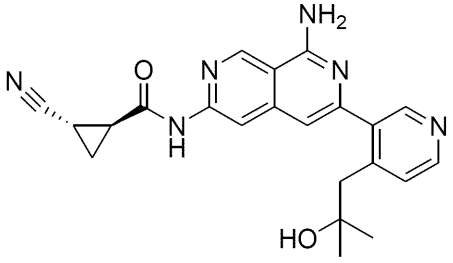
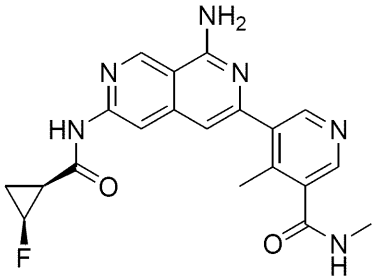
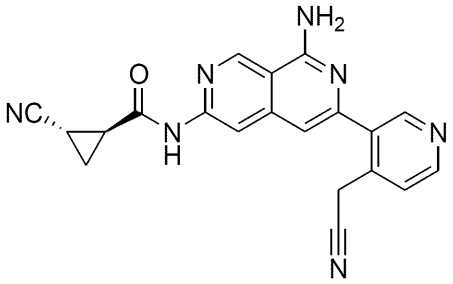
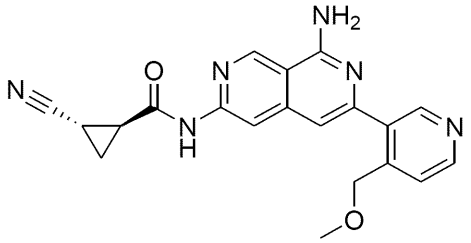
207	 (±)-((1S,2S)-2-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルカルバモイル)-1-メチルシクロプロピル)酢酸メチル(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.13 406 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 – 2.04 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27 – 1.24 (m, 1H), 1.06 – 1.01 (m, 1H).
208	 (±)-((1R,2S)-2-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルカルバモイル)-1-メチルシクロプロピル)酢酸メチル(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.28 406 M	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.42 – 1.39 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.06–1.01 (m, 1H).
209	 (±)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド	1.13 364 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.65 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.99 – 0.91 (m, 2H).
210	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-5-ブロモ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド	1.54 437 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.25 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.0 Hz,1H), 8.36 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.76 – 2.73 (m, 2H), 2.14 – 2.10 (m, 4H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.19 – 1.14 (m, 1H), 1.02 – 0.95 (m, 1H).

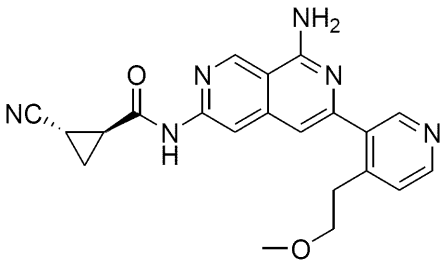
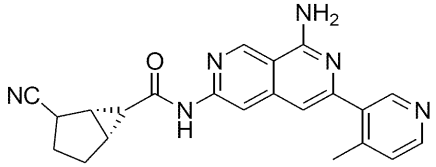
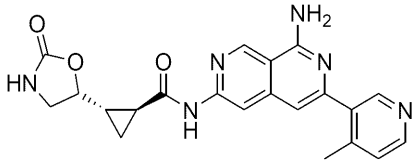
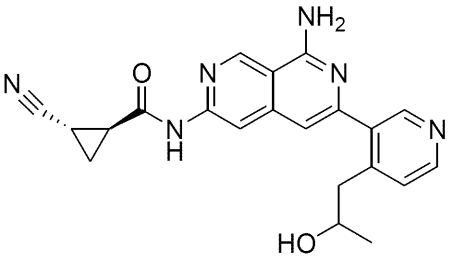
211	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.68 365 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 9.41 (s, 1H),8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.08 - 5.11 (m, 1H), 4.86 - 4.89 (m, 1H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.21 - 1.26 (m, 1H).
212	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド	0.96 359 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.02 - 1.98 (m,1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m,1H).
213	 (±)-2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	1.58 376 N	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.50 (s,1H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz,1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
214	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.04 430 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32(s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H),2.23 - 2.19 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 1H),1.22 - 1.19 (m, 1H).

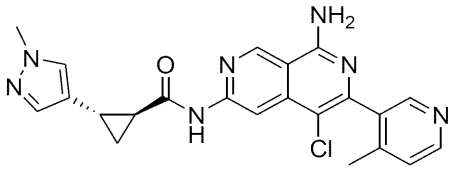
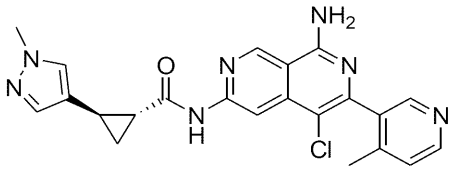
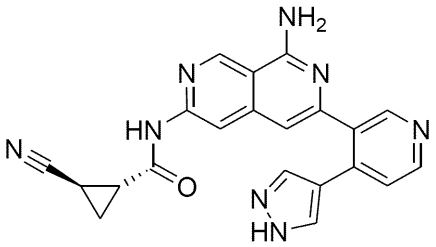
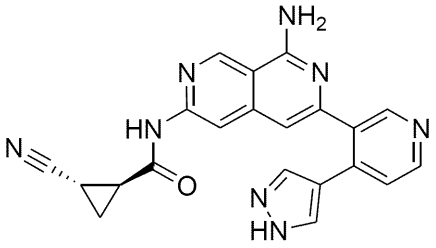
215	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.04 430 M	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.32(s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 2.95 – 2.91 (m, 2H), 2.23 – 2.19 (m, 2H),1.41 – 1.37 (m, 1H), 1.22 – 1.19 (m, 1H).
216	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.46 367 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.33 – 5.03 (m, 1H), 5.09 – 4.82 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.25 – 1.14 (m, 1H).
217	 (±)-2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル	2.00 371 M	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.64 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

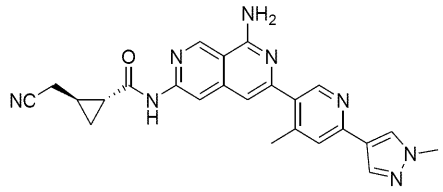
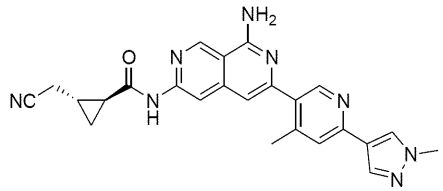
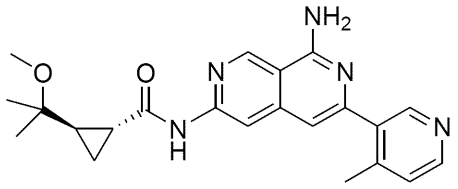
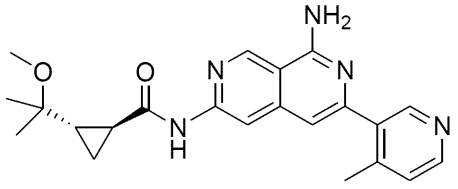
218	 (±)-1-(3-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	1.51 492 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s,1H), 8.91(d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.7 Hz,1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.10 - 4.90 (m,0.5H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1.5H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.97 (d, J = 5.3 Hz, 3H).
219	 (±)-(トランス)-3-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-オール	0.92 473 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 4H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H).
220	 (±)-(トランス)-4-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-オール	2.12 473 M	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.88 - 4.60 (m, 4H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 4H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 1H).

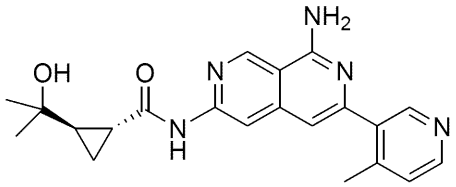
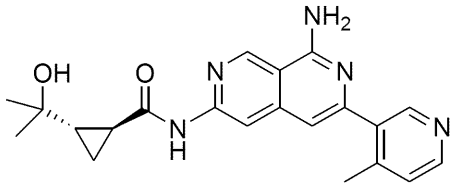
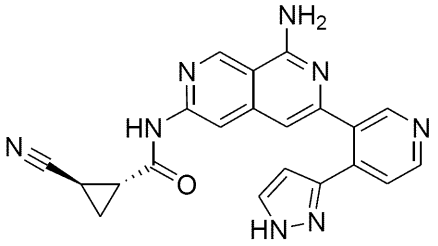
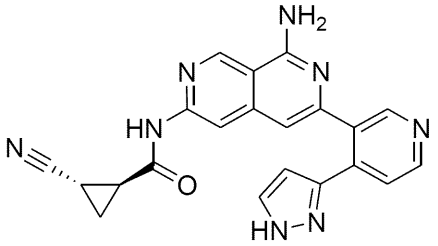
221	 (±)-1-(3-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エタノール	1.72 376 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
222	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.08 395 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.86 (s, 3H), 2.36 - 2.17 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 1H), 1.32 - 1.11 (m, 1H).
223	 (±)-シス-N-(8-アミノ-6-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-8-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	1.16 381 M	^{1}H NMR (300 MHz,CD_3OD) δ9.24 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 1H).
224	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(2-シアノフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	2.32 355 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H)

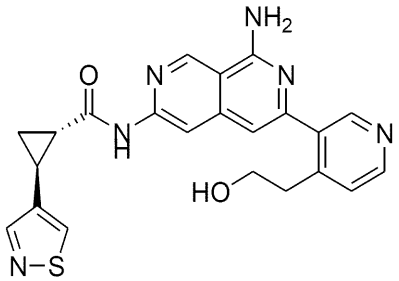
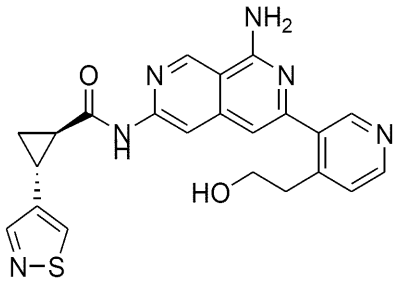
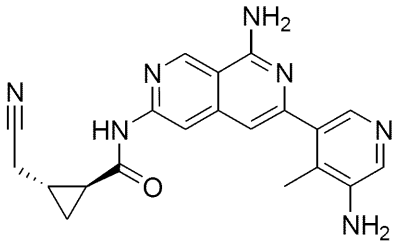
225	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.85 403 K-1	^{1}H NMR (300 MHz,DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).
226	 (±)-シス-5-(1-アミノ-6-(-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,4-ジメチルニコチンアミド	0.95 395 M	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33(s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 1H).
227	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(シアノメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.12 370 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.54(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.42 (m, 1H).
228	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.02 375 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.31 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 3.31(s, 3H), 2.78 - 2.75 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 1H).

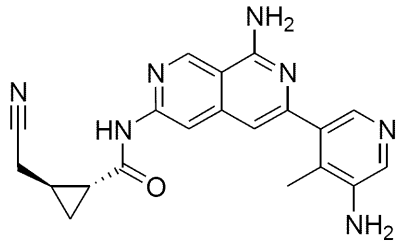
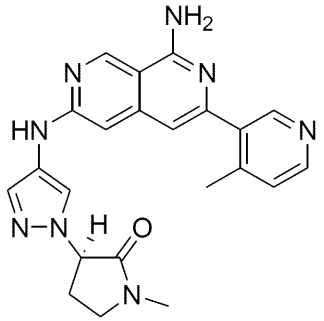
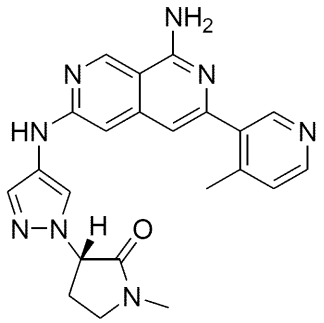
229	 (±)-トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-メトキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.14 389 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.37 - 7.36(m, 3H), 6.98 (s, 1H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.41(m, 1H).
230	 (エキソ)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	2.34 385 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 4H), 1.55 - 1.45 (m, 1H).
231	 トランス-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.40 405 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 - 11.0 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 1H),3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.17 - 0.96 (m, 2H).
232	 トランス-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド	1.71 389 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 1H), 0.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

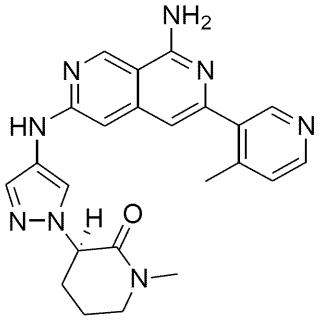
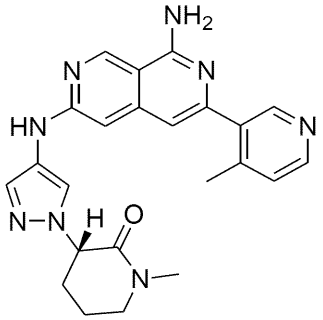
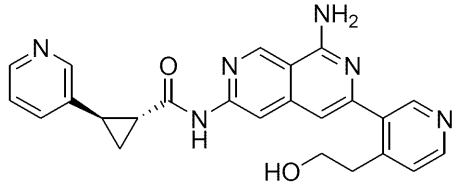
233	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.15 434.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s,1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 1.60 - 1.58(m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 1H).
234	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.16 434.1 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s,1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 1H).
235	 (1R,2R)-N-(6-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.46 397.15 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 3H), 7.40 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 1H).
236	 (1S,2S)-N-(6-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.92 397.15 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 3H), 7.40 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 1H).

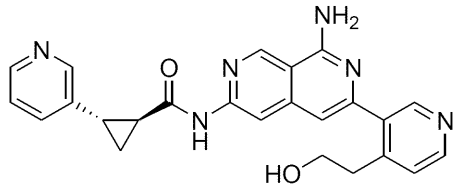
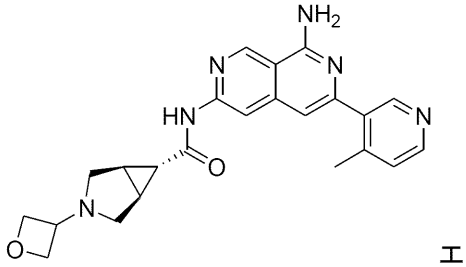
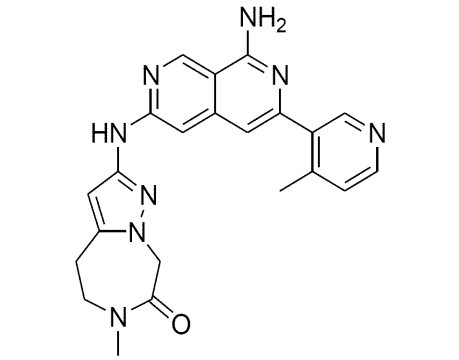
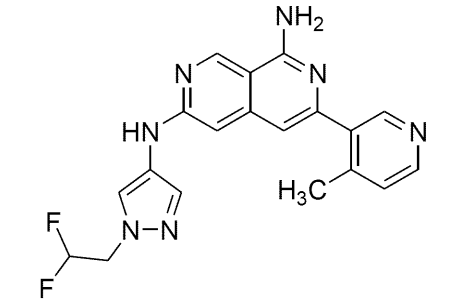
237	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.09 439.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 1H).
238	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.09 439.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 1H).
239	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.08 392.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 1.01 (m, 1H).
240	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(2-メトキシプロパン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.08 392.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 1.01 (m, 1H).

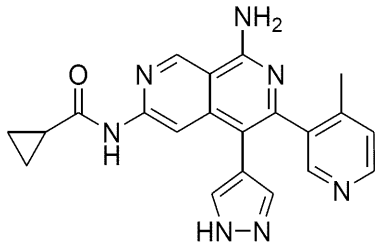
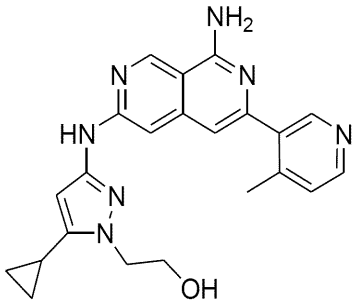
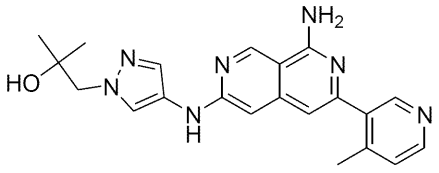
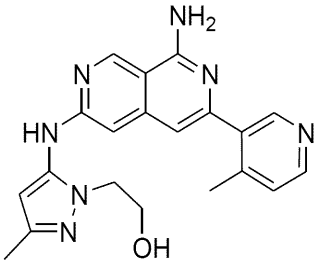
241	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.98 378 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.17 - 1.06 (m, 2H).
242	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.98 378 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.17 - 1.06 (m, 2H).
243	 (1R,2R)-N-(6-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.01 397.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.73 - 8.45 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 1H).
244	 (1S,2S)-N-(6-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-8-アミノ-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-シアノシクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.01 397.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.73 - 8.45 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 1H).

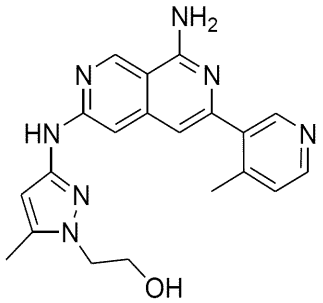
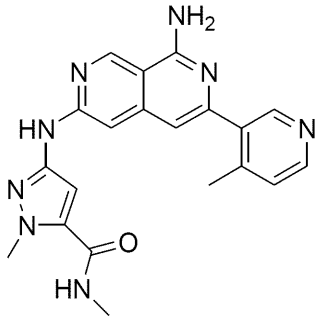
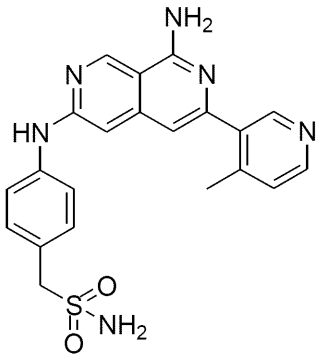
245	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(イソチアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.17 433.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, J = 18.5 Hz, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.59 - 1.39 (m, 2H).
246	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(イソチアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.17 433.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, J = 18.5 Hz, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.59 - 1.39 (m, 2H).
247	 (1S,2R)-N-[8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.99 374.1 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 4H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 1H), 0.98 - 0.95 (m, 1H).

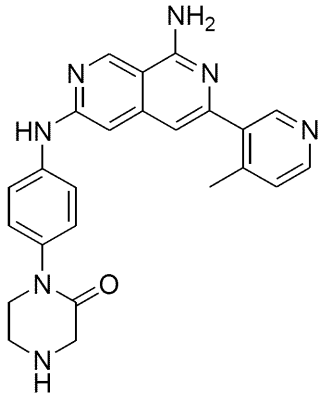
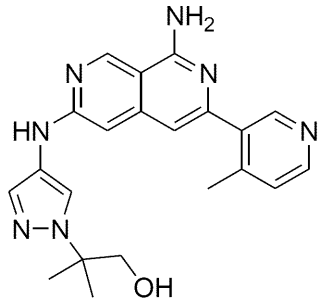
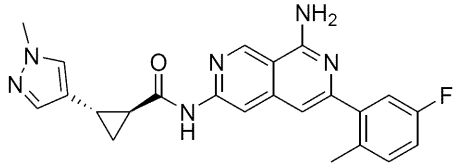
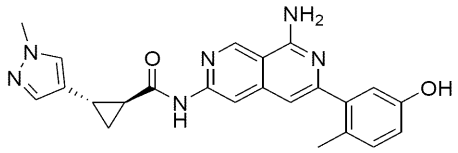
248	 (1R,2S)-N-[8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.48 374.1 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 4H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 1H), 0.98 - 0.95 (m, 1H).
249	 (3R)-3-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルピロリジン-2-オン(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.01 415.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 3.40 (m, 3H).
250	 (3S)-3-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルピロリジン-2-オン(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.01 415.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 3.40 (m, 3H).

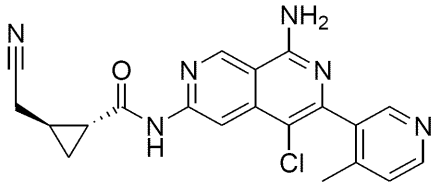
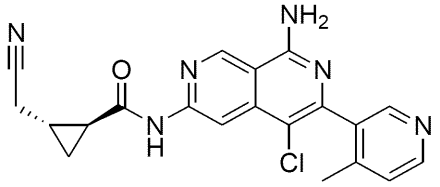
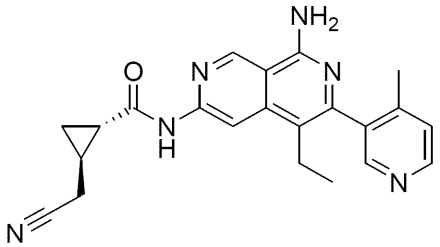
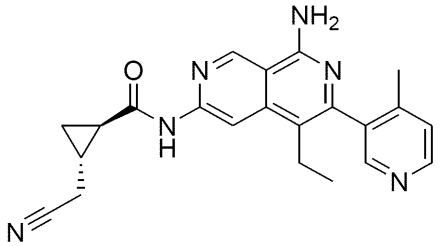
251	 (3R)-3-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルピペリジン-2-オン(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.04 429.3 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 3.44 - 3.42 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H).
252	 (3S)-3-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルピペリジン-2-オン(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.05 429.2 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 3.44 - 3.42 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H).
253	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.88 427.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 - 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.45 - 8.42 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 4.79 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H).

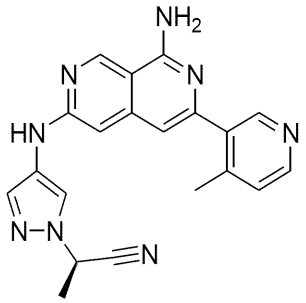
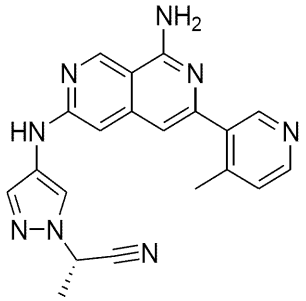
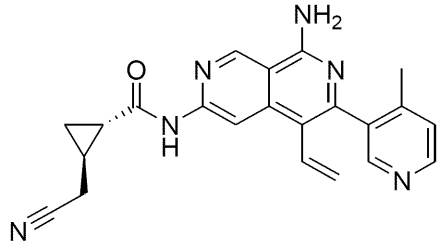
254	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.24 427.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 - 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.45 - 8.42 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 4.79 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H).
255	 エキソ-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	1.25 417.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (t, J = 2.2 Hz, 2H).
256	 2-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-6-メチル-4H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7-オン	1.10 415.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (s, 1H),8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.84(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
257	 6-N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン	1.05 382.2 M	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 13.6, 0.9 Hz, 2H), 6.49 - 5.95 (m, 1H), 4.58 (td, J = 14.4, 3.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

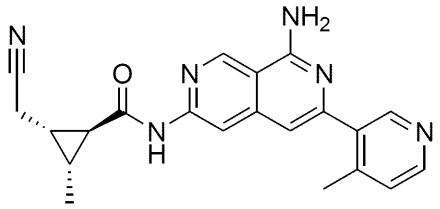
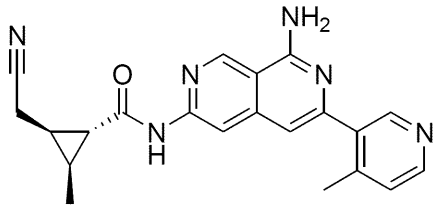
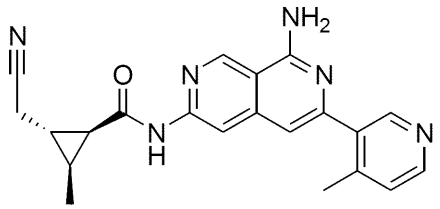
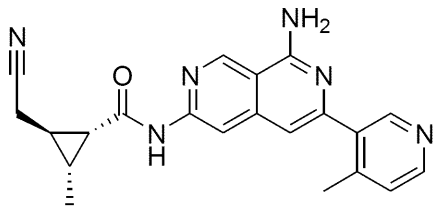
258	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド	0.91 386.2 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.39 - 8.22 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.03 (s, 4H), 1.01 - 0.51 (m, 4H).
259	 2-(3-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール	1.07 402.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 0.85 - 0.83 (m, 4H).
260	 1-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール	1.05 390.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.07 (s, 6H).
261	 2-(5-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール	1.01 376.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.17 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 -7.30 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 5.7, 5.0 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.27 (d, J = 0.5 Hz, 3H).

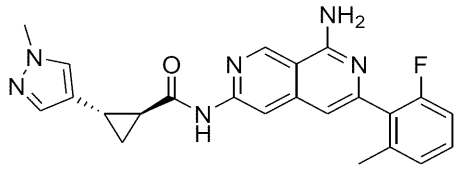
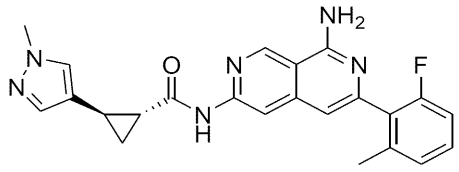
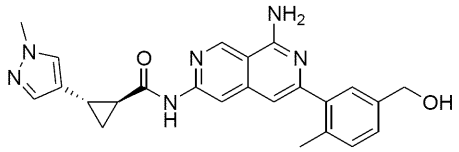
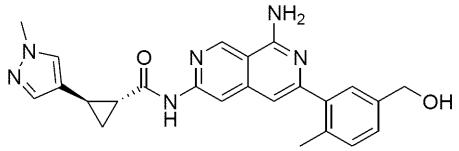
262	 2-(3-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール	1.01 376.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.16 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
263	 3-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	0.91 389.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.19 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
264	 (4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]フェニル)メタンスルホンアミド	1.07 421.1 M	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 - 12.83 (m, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.98 - 8.42 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

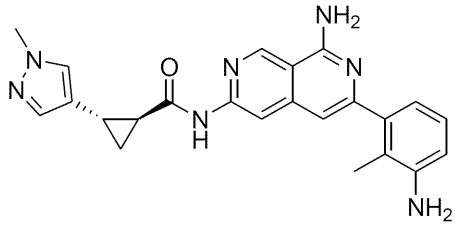
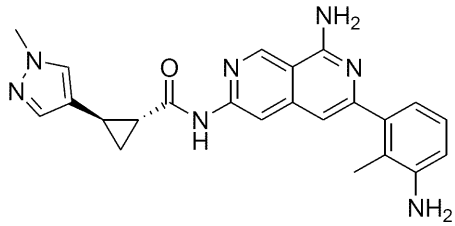
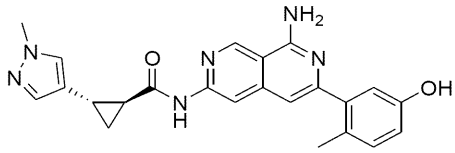
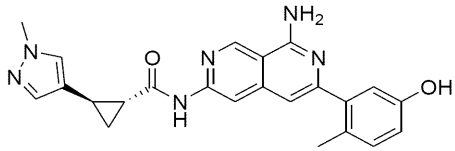
265	 1-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]フェニル)ピペラジン-2-オン	1.67 426.2 M	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.19 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).
266	 2-(4-[[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール	1.83 390.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29 - 7.27 (m,1H), 7.04 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).
267	 トランス-N-(8-アミノ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1.67 417.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.27 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 6.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.37 - 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.56 - 1.53 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 1H).
268	 トランス-N-[8-アミノ-6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1.26 415.2 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 1H).

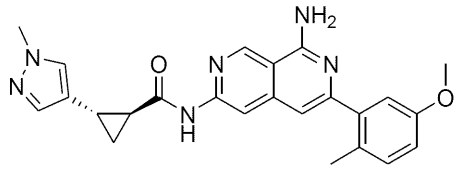
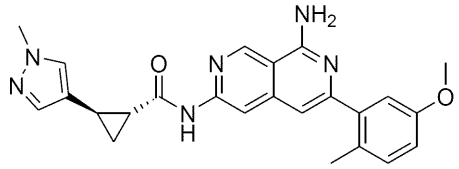
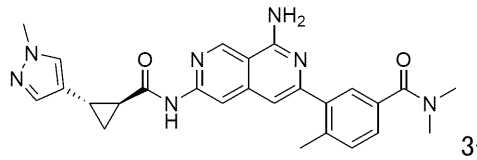
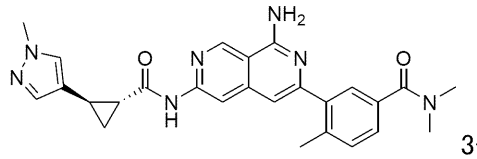
269	 (1R,2S)-N-[8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.06 393, K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.39 - 1.33 (m,1H), 1.09 - 1.05 (m, 1H).
270	 (1S,2R)-N-[8-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.14 393, K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s,1H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m,1H), 1.39 - 1.35 (m,1H), 1.10 - 1.05 (m, 1H).
271	 (1S,2R)-N-[8-アミノ-5-エチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.06 387, K-1	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ9.34 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 3H), 2.52 - 2.39 (m,1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.39 - 1.36 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 4H).
272	 (1R,2S)-N-[8-アミノ-5-エチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.05 387, K-1	^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ9.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 3H), 2.52 - 2.39 (m,1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.39 - 1.36 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 4H).

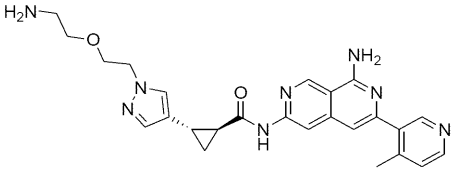
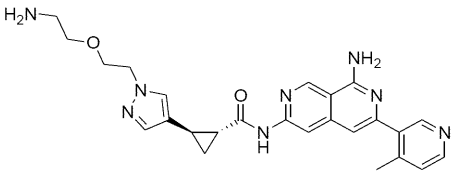
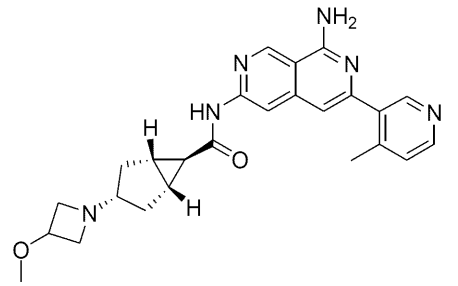
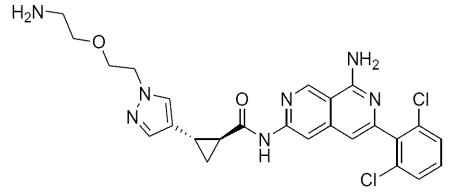
273	 (R)-2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.62 371, K-1	^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ9.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.64 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 1.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
274	 (S)-2-(4-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.61 371, K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.39(d, J = 6.0 Hz, 1H),6.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.64 (q, J = 6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.91(d, J = 6 Hz, 3H).
275	 トランス-N-[8-アミノ-5-エテニル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1.86 385.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.34 (s,1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz,1H), 6.59 – 6.52 (m, 1H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 5.25 – 5.21 (m, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 – 2.01 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 1.37 – 1.34 (m, 1H), 1.08 – 1.03 (m, 1H).

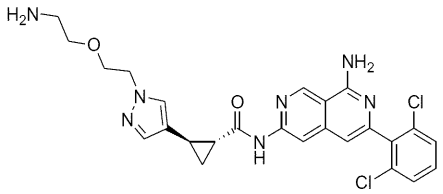
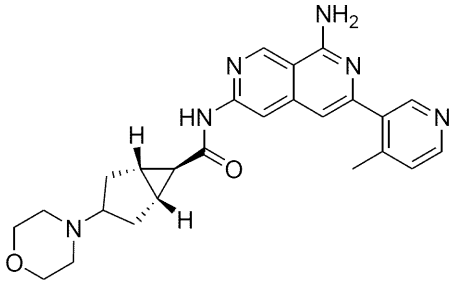
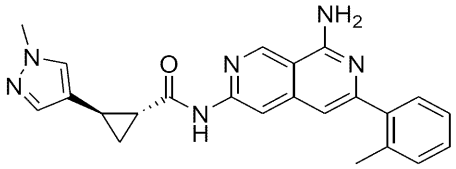
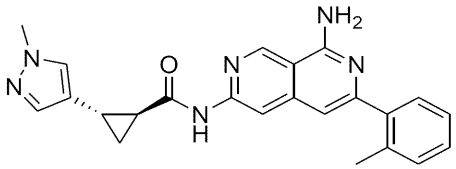
276	 (1S,2S,3R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.24 372 M	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).
277	 (1R,2R,3S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.85 372 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).
278	 (1S,2S,3S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.99 372 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.74 – 2.67 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).
279	 (1R,2R,3R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(シアノメチル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.79 372 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.74 – 2.67 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

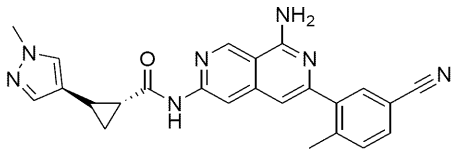
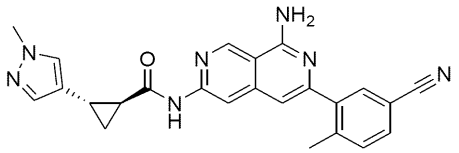
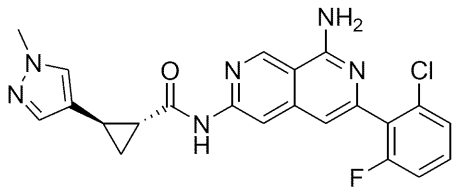
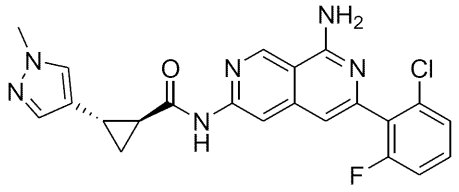
280	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.89 417.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 1H).
281	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.67 417.2 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 1H).
282	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.59 429.2 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H).
283	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.52 429.3 K-1	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H).

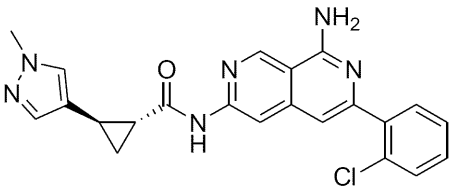
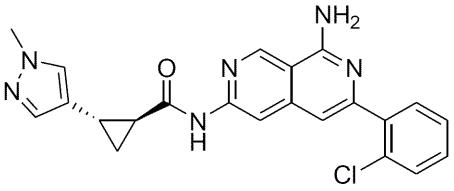
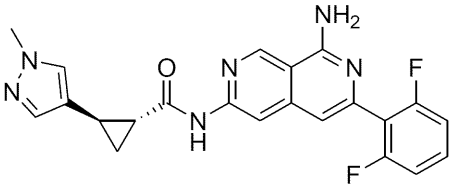
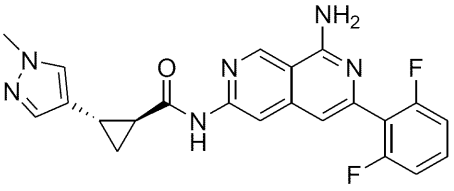
284	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.09 414.3 K-1	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.92 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.72 (s,1H), 6.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).
285	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.09 414.3 K-1	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.92 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.72 (s,1H), 6.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).
286	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.22 415.3 K-1	^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ9.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 1H).
287	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.26 415.3 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 1H).

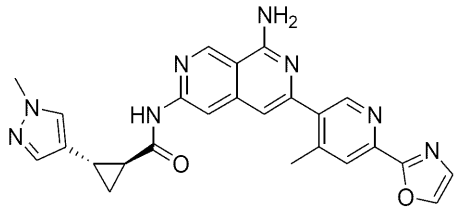
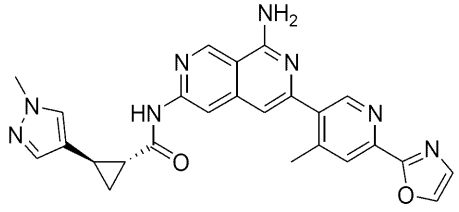
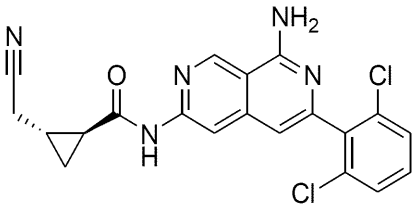
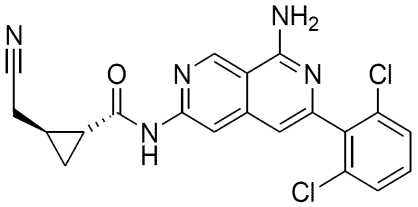
288	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.29 429.3 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 4H), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 3.76 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 1.40 - 1.38 (m, 1H), 1.19 - 1.18 (m, 1H).
289	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.30 429.3 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 4H), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 3.76 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 1.40 - 1.38 (m, 1H), 1.19 - 1.18 (m, 1H).
290	 3-(1-アミノ-6-[[(1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン]アミド]-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,N,4-トリメチルベンズアミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.25 470.3 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (d, J =10.1Hz, 6H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 1H).
291	 3-(1-アミノ-6-[[(1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン]アミド]-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,N,4-トリメチルベンズアミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.25 470.3 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (d, J =10.1 Hz, 6H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 1H).

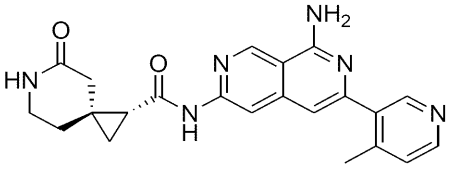
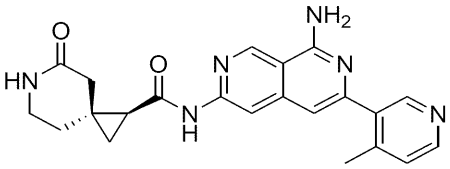
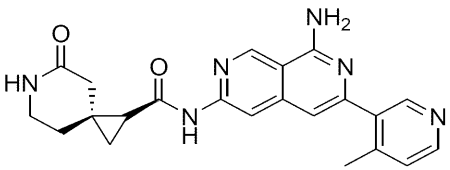
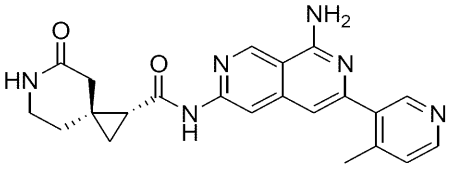
292	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.94 473.3 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz,1H), 8.33 (s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 1H).
293	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.94 473.2 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz,1H), 8.33 (s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.48 - 7.36 (m,2H), 6.99 (m,1H), 4.30 - 4.28 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 1H).
294	 (1R,3r,5S,6S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	1.91 445.2 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H)
295	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.43 526.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H).

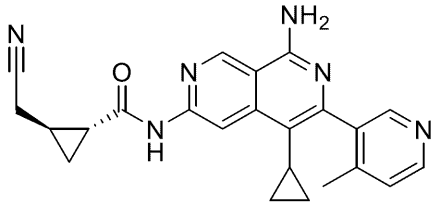
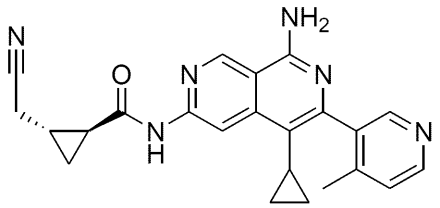
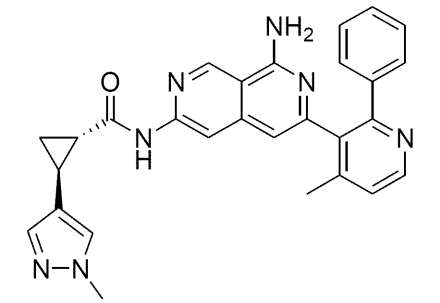
296	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-[1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.43 526.1 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H).
297	 (1R,5S,6R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-3-(モルホリン-4-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.75 445.2 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.21 (s,1H), 7.31 (d, J = 5.3Hz, 3H), 6.95 (s,1H), 3.59 - 3.57 (m, 4H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.77 - 1.74 (m, 2H),1.59 - 1.56 (m, 2H).
298	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.330 399 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 6.89 (d, J = 0.9Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H).
299	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.840 399 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 6.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H).

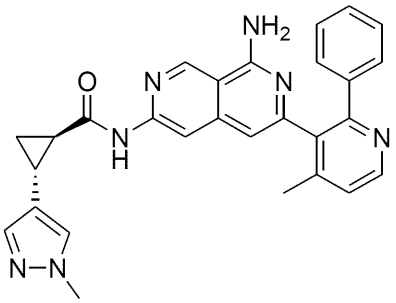
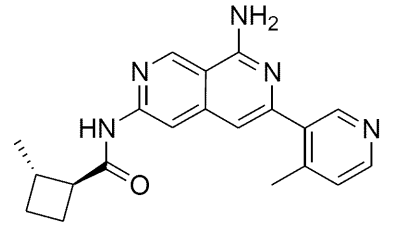
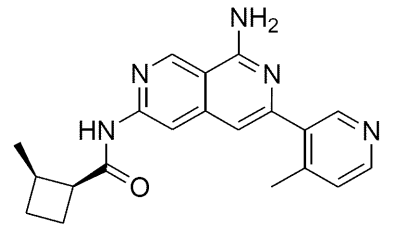
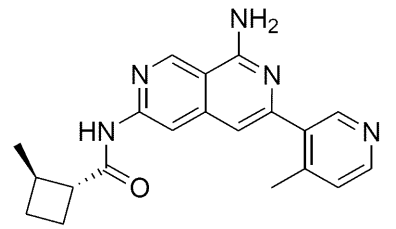
300	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.330 424 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 1H).
301	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.330 424 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 1H).
302	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.340 437 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H).
303	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.350 437 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H).

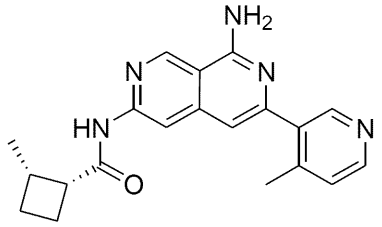
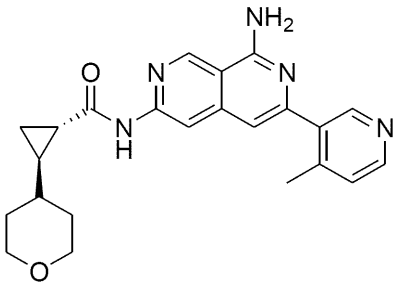
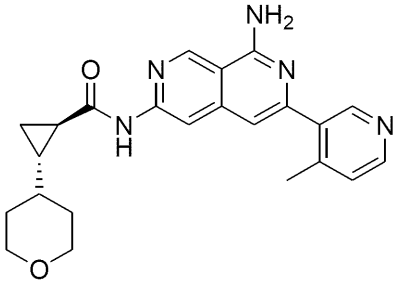
304	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.95 419 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 3H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 1.14 - 1.37 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H)
305	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.31 419 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 3H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 1.14 - 1.37 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H)
306	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.332 421 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.29 - 1.25 (m, 1H).
307	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.310 421 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.29 - 1.25 (m, 1H).

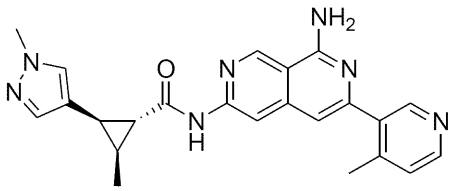
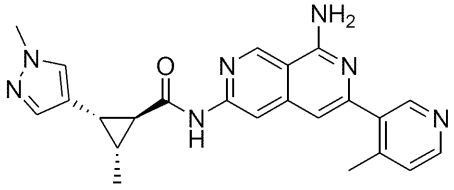
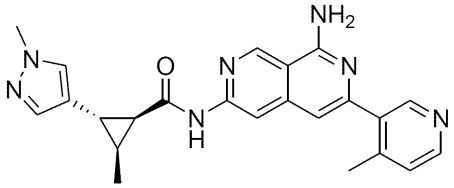
308	 (1S,2S)-N-[8-アミノ-6-[4-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.272 467 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.34 -1.25 (m, 1H).
309	 (1R,2R)-N-[8-アミノ-6-[4-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.280 467 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.34 -1.25 (m, 1H).
310	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.46 412 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.06 (m, 1H).
311	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.370 412 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.06 (m, 1H).

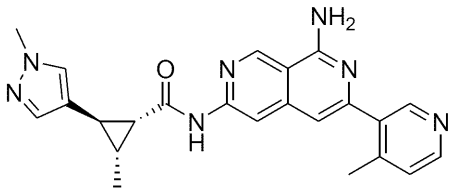
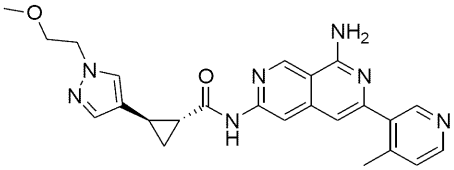
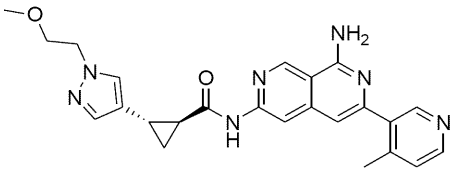
312	 (1R,3S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-5-オキソ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.903 403 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 3.22 - 3.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 - 2.36 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.76 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.49 (m, 1H), 1.10 - 1.06 (m, 2H).
313	 (1S,3R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-5-オキソ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.903 403 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz,1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz,1H), 7.01 (s, 1H), 3.21 -3.16 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 - 2.36 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.70 (m, 1H), 1.53 - 1.45(m, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 2H).
314	 (1S,3S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-5-オキソ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.014 403 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 10.96 (s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.15 - 3.12 (m, 1H), 3.02 - 2.99 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.78(m, 2H), 1.19-1.16 (m, 1H), 1.10 - 0.96 (m, 1H).
315	 (1R,3R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-5-オキソ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.007 403 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 5H), 2.06 -1.99 (m, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 1.11 - 1.07 (m, 1H).

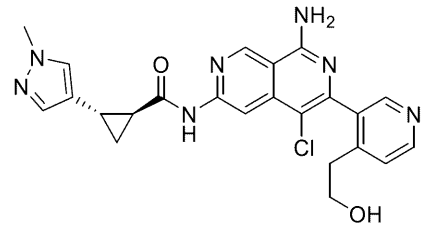
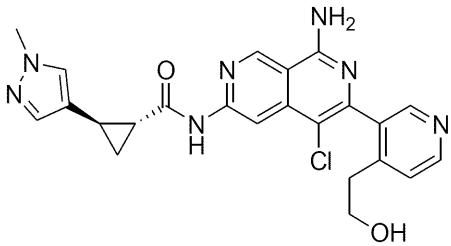
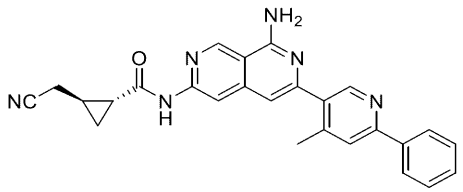
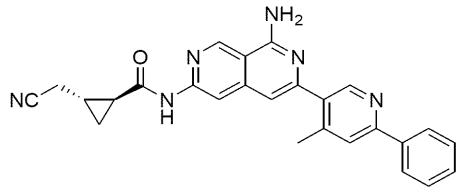
316	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-5-シクロプロピル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.182 399 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.39 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 1H), 0.88 – 0.77 (s, 2H), 0.17 – 0.07 (m, 2H).
317	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-5-シクロプロピル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.079 399 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.39 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 1.11 – 1.07 (m, 1H), 0.88 – 0.77 (s, 2H), 0.17 – 0.07 (m, 2H).
318	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.196 476 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.22 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 –7.20 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 – 2.058 (m, 1H), 1.56 – 1.51 (m, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 1H).

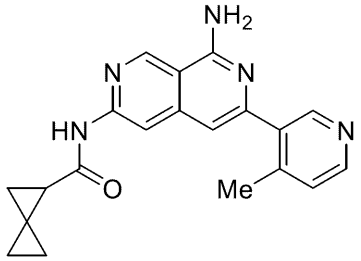
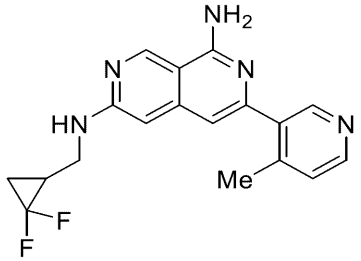
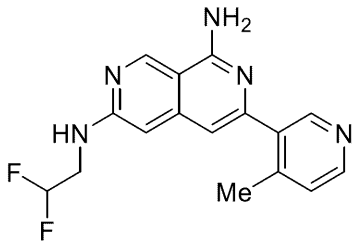
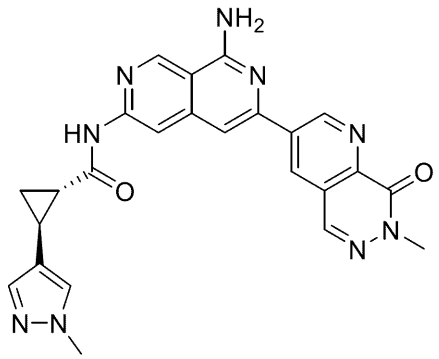
319	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.197 476 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.22 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H).
320	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロブタンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.290 348 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.19 (d, J = 8.0 Hz, 3H).
321	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロブタンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.420 348 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.73 -1.65 (m, 1H), 1.11 (d, J = 8.0 Hz, 3H).
322	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロブタンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.980 348 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.19 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

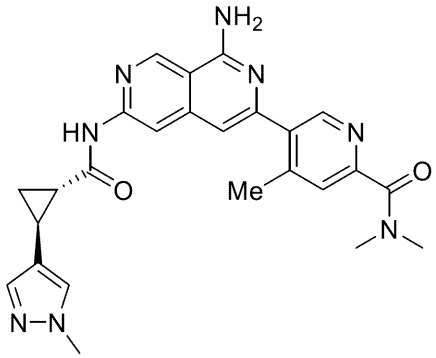
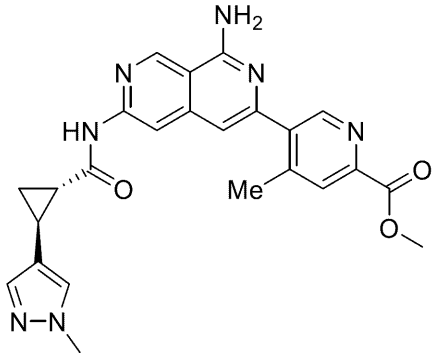
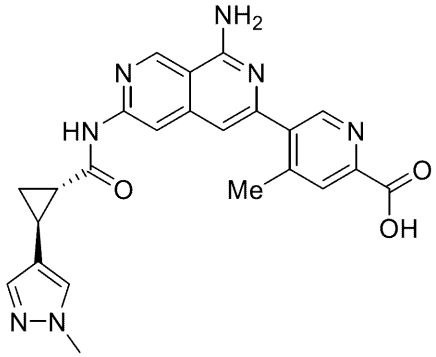
323	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチルシクロブタンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.980 348 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.73 –1.65 (m, 1H), 1.11 (d, J = 8.0 Hz, 3H).
324	 (1S,2R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(オキサン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.100 404 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.87 – 1.83 (m, 1H), 1.76 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.25 – 1.21 (m, 1H), 1.19 – 1.07 (m, 1H), 0.93 – 0.89 (m, 1H).
325	 (1R,2S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-(オキサン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.080 404 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.87 – 1.83 (m, 1H), 1.76 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.25 – 1.21 (m, 1H), 1.19 – 1.07 (m, 1H), 0.93 – 0.89 (m, 1H).

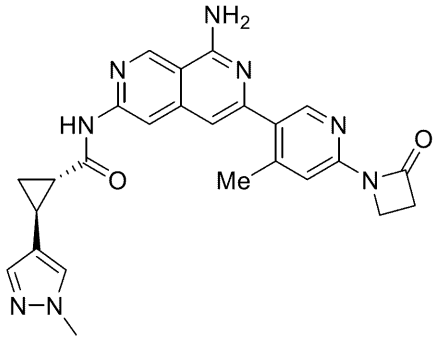
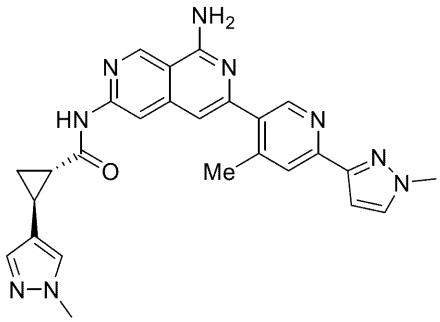
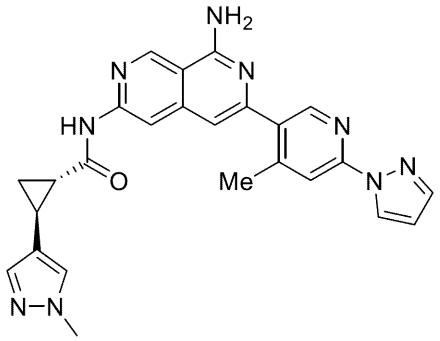
326	 (1R,2S,3R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.980 414 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.06 - 1.04 (m, 3H).
327	 (1S,2R,3S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.090 414 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.18 (m, 1H), 1.63- 1.67(m, 1H), 1.33- 1.35 (m, 3H).
328	 (1S,2S,3S)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.076 414 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.06 - 1.04 (m, 3H).

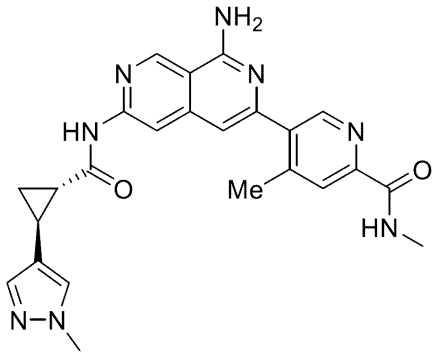
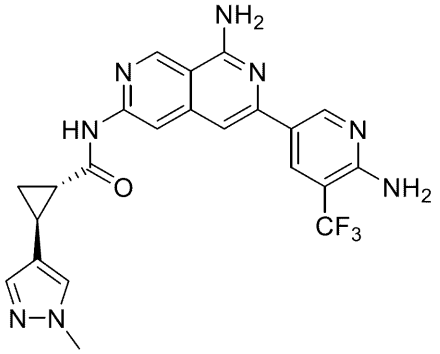
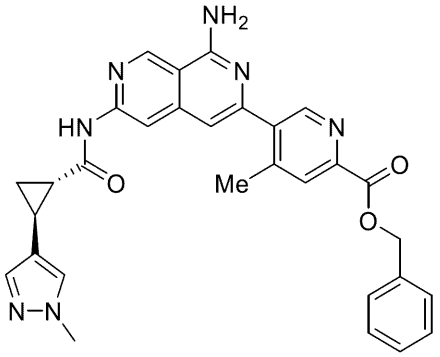
329	 (1R,2R,3R)-N-[8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル]-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.070 414 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.18 (m, 1H), 1.63- 1.67(m, 1H), 1.33- 1.35 (m, 3H).
330	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.060 444 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.27 (m, 1H).
331	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.050 444 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.27 (m, 1H).

332	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.090 464 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.36 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H).
333	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-5-クロロ-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.090 464 K-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.36 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H).
334	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.370 435 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 1.02 (m, 1H).
335	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-フェニルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.370 435 K-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 1.02 (m, 1H).

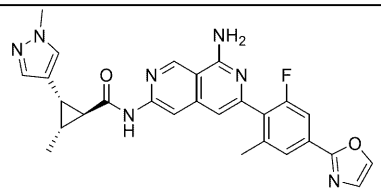
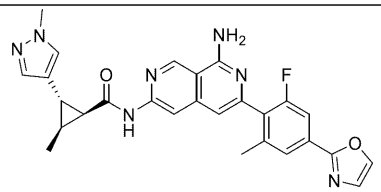
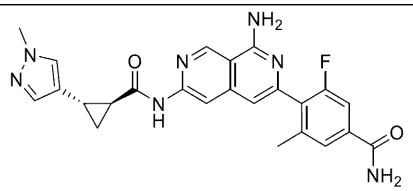
336	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)スピロ[2.2]ペンタン-1-カルボキサミド	2.82 346.1 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.42 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 0.95 - 0.73 (m, 4H).
337	 N6-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン	2.69 342.1 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (br s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H).
338	 N6-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1,6-ジアミン	2.23 316.1 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.13 (tt, J = 56.3, 4.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).
339	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(7-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.33 468.2 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 1H).

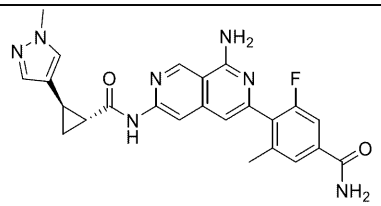
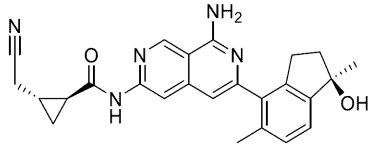
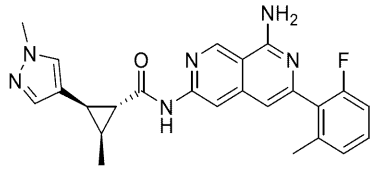
340	 5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,N,4-トリメチルピコリンアミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.23 471.2 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 1H).
341	 メチル 5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.43 458.1 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H).
342	 5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリン酸(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.91 444.1 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 1H).

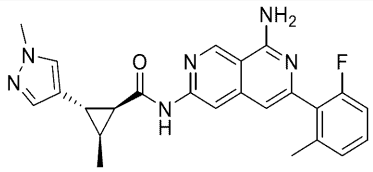
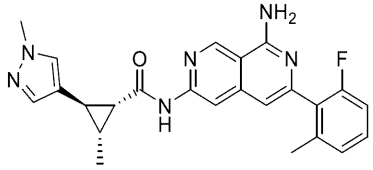
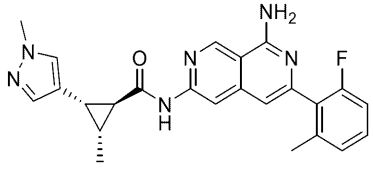
343	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.29 469.2 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).
344	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.79 480.2 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 1H).
345	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	4.10 466.2 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).

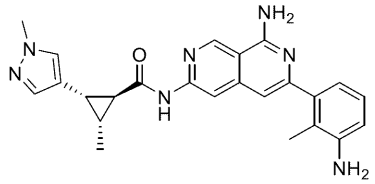
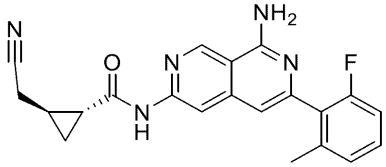
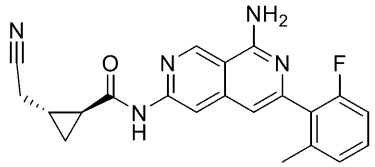
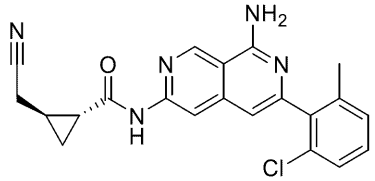
346	 5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-N,4-ジメチルピコリンアミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.40 457.1 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.79 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 1H).
347	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.78 469.1 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.75 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 1H).
348	 ベンジル 5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	4.39 534.2 Q	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H).

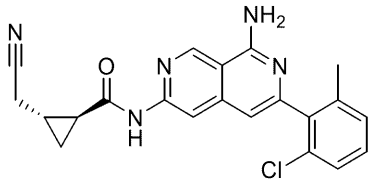
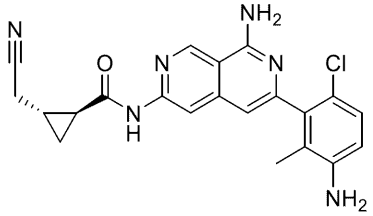
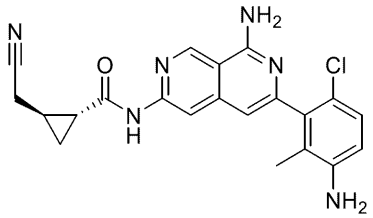
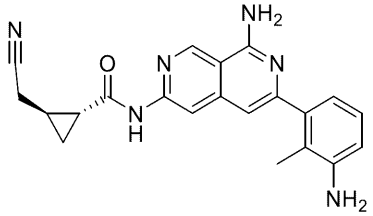
表A－２

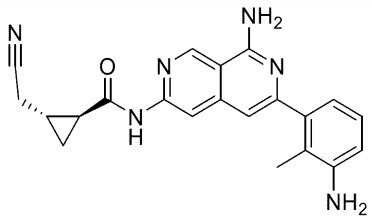
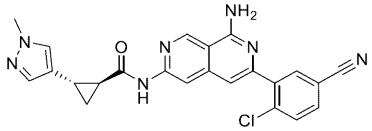
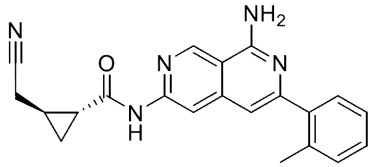
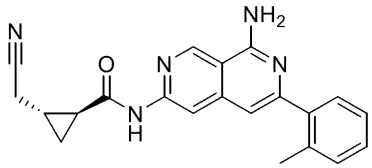
化合物番号	構造/名称	LCMS: R_T(分) $M+H^+$ 方法	^{1}H NMR (ppm)
349	 N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.9 498.1 N	-
350	 (1S,2S,3S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.9 498.1 N	-
351	 4-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.1 460.1 N	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 7.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H).

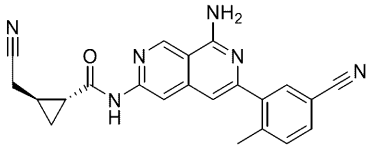
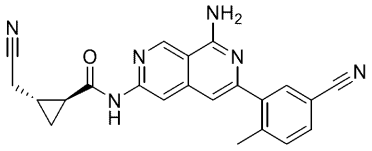
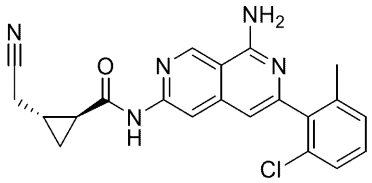
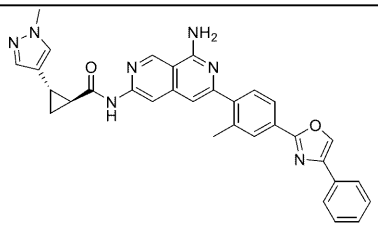
352	 4-(1-アミノ-6-((1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-メチルベンズアミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.0 460.1 N	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (s, H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 6.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 0H), 3.29 (s, 0H), 2.21 (d, J = 9.2 Hz, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H).
353	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-((R)-1-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.278 428.3 K	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 H z,1 H), 6.80 (s, 1H), 2.87-2.58 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.37-1.34 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H).
354	 (1R,2S,3R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.414 431.3 J	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.53-2.50(m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

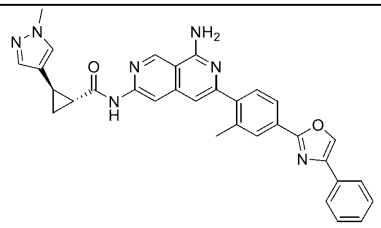
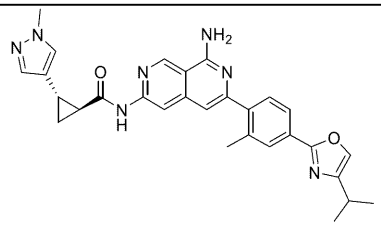
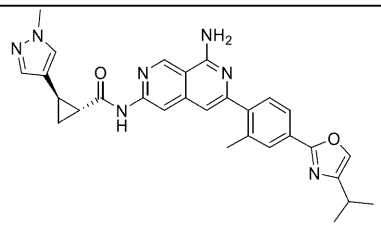
355	 (1S,2S,3S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.422 431.3 J	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
356	 (1R,2R,3R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.423 431.3 J	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
357	 (1S,2R,3S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.413 431.3 J	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ9.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.53-2.50(m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

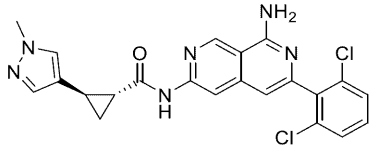
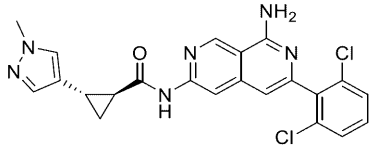
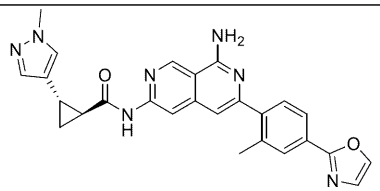
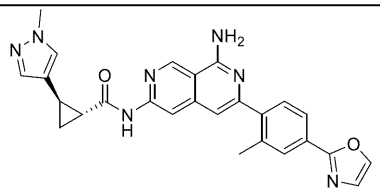
358	 (1S,2R,3S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.18 428.30 J	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.12 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.69-1.49 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
359	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.341 376.2 K	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 1H).
360	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.336 376.2 K	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 1H).
361	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.526 392.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.37-7.26(m, 5H), 6.74(s, 1H), 2.75(d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.11(s, 4H), 1.61-1.59(m, 1H), 1.19-1.09(m, 1H), 1.01-0.90(m, 1H).

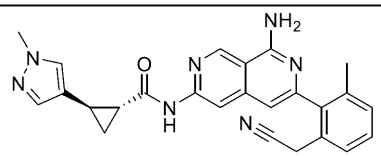
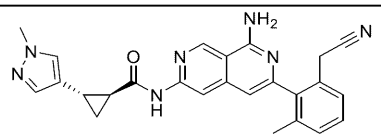
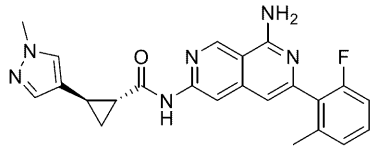
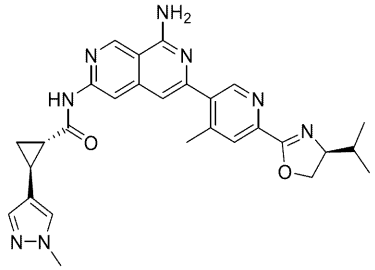
362	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.523 392.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.37-7.26(m, 5H), 6.74(s, 1H), 2.75(d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.11(s, 4H), 1.61-1.59(m, 1H), 1.19-1.09(m, 1H), 1.01-0.90(m, 1H)
363	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-6-クロロ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.232 407.2 K	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67-6.64 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 1H).
364	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-6-クロロ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.112 407.2 K	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67-6.64 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 1H).
365	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.07 373 K	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.24-6.92 (m, 3H), 6.85-6.51 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 1H).

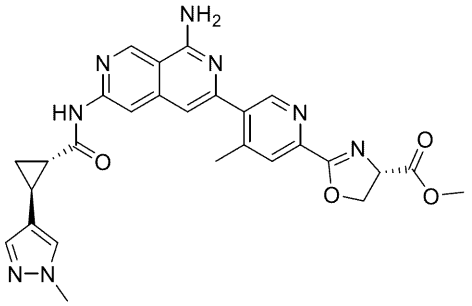
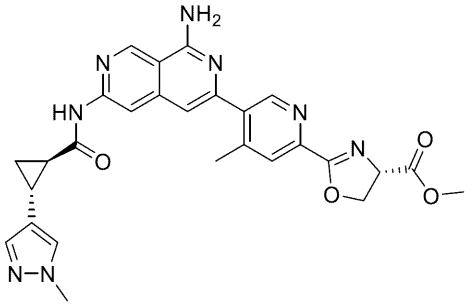
366	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.07 373 K	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87-6.71 (m, 3H), 2.82-2.60 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.99 (m,1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 1H).
367	 (+/-)-トランス-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-5-シアノフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1. 332 444.2 J	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H).
368	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(o-トリル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.350 358.2 K	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 1H).
369	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(o-トリル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.344 358.2 K	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.40 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.32-7.12 (m,5H), 6.85(s, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 1H).

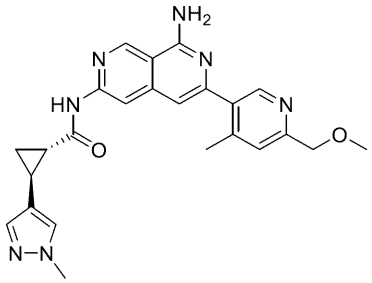
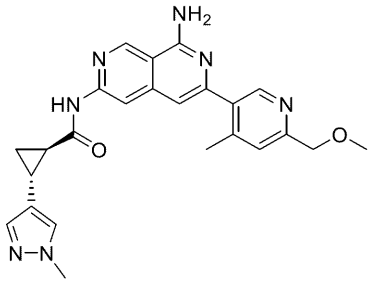
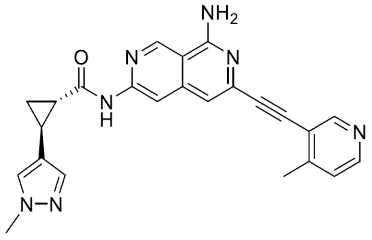
370	 (1R,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	2.468 383.2 M	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.98 (s,1H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H).
371	 (1S,2R)-N-(8-アミノ-6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.295 383.2 K	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.98 (s,1H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H).
372	 (+/-)-トランス-N-(8-アミノ-6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.533 392.2 M	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.36-7.25(m, 5H), 6.73(s, 1H), 2.74(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.13-2.09(m, 4 H), 1.76-1.51(m, 1H), 1.15-1.10(m, 1H), 0.98-0.94 (m, 1H).
373	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(4-フェニルオキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	4.6 542.2 N	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 4H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.29 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 0H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.39 (ddd, J = 9.1, 5.9, 3.7 Hz, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 2H).

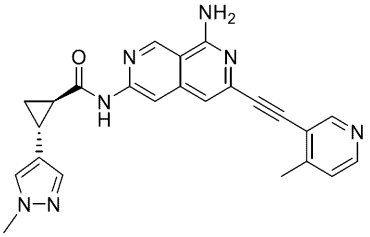
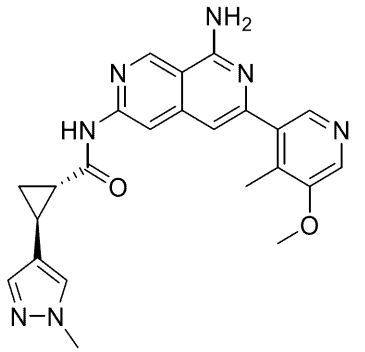
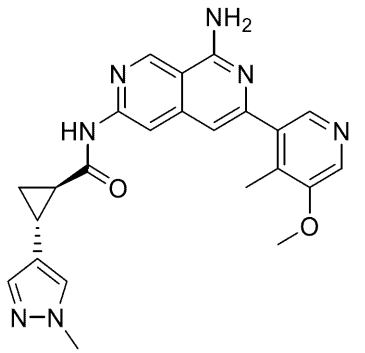
374	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(4-フェニルオキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	4.6 542.2 N	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.37 (s, 0H), 8.75 (s, 0H), 8.26 (s, 0H), 8.02 – 7.91 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 0H), 7.56 (s, 0H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 –7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.97 (s, 0H), 3.77 (s, 2H), 3.45 – 3.22 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H),1.39 (ddd, J = 8.0, 5.9, 3.8 Hz, 1H), 1.26 – 1.14 (m, 1H).
375	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-(4-イソプロピルオキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	4.3 508.2 N	–
376	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-(4-イソプロピルオキサゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	4.3 508.2 N	–

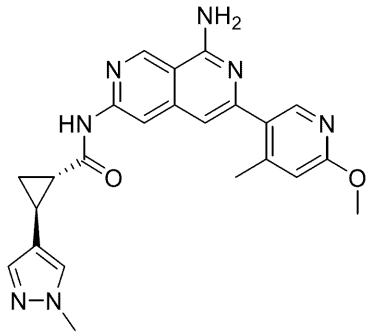
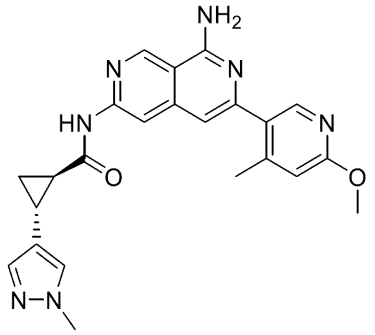
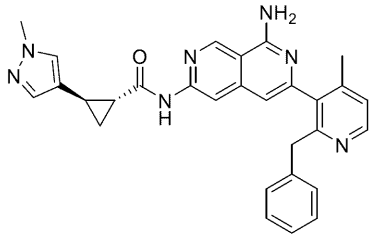
377	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.387 453.2 K	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 7.50-7.31 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54-1.32 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H).
378	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2,6-ジクロロフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.388 453.2 K	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 7.50-7.31 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54-1.32 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H).
379	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.6 466.2 N	-
380	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	3.6 466.2 N	-

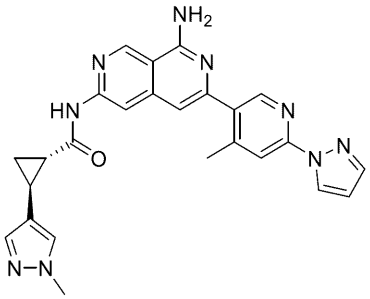
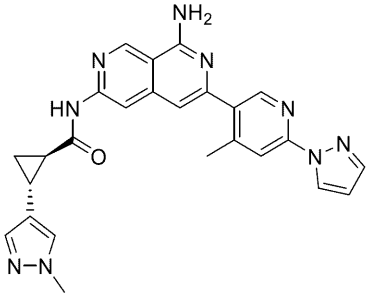
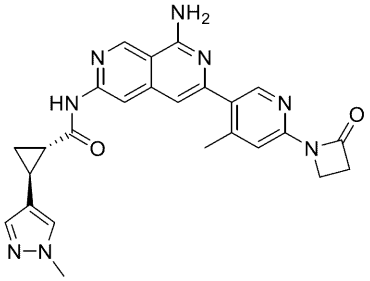
381	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-(シアノメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.328 438.3 K	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.21 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 7.75 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H) 1.39-1.36 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H).
382	 (+/-)-トランス-N-(8-アミノ-6-(2-(シアノメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1.335 438.3 J	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.21 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 7.75 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H) 1.39-1.36 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H).
383	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.676 417.2 J	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ9.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.27(m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 1H).
384	 (+/-)-トランス-N-(8-アミノ-6-(6-((S)-4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	511.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

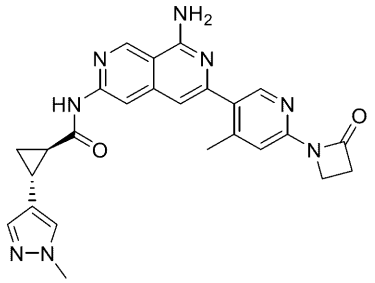
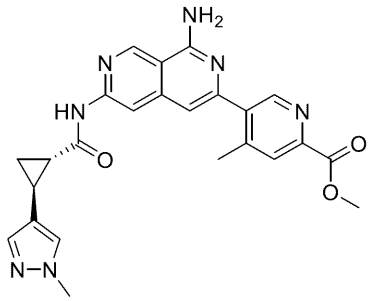
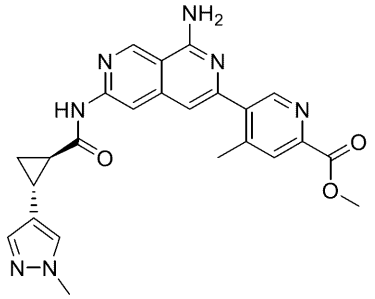
385	 メチル(S)-2-(5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキシレート (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	527.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.29 - 1.06 (m, 1H).
386	 メチル(S)-2-(5-(1-アミノ-6-((1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキシレート (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	527.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.29 - 1.06 (m, 1H).

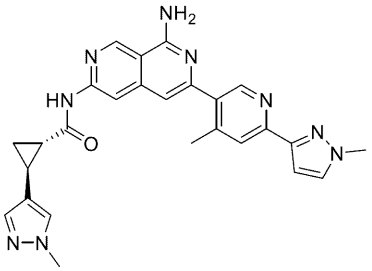
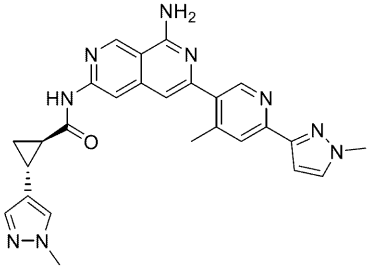
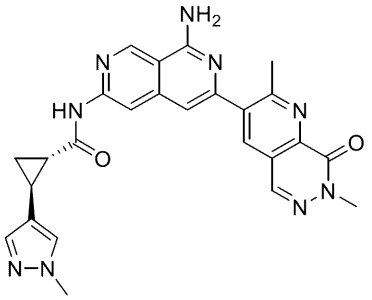
387	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(6-(メトキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	444.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 1H).
388	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(6-(メトキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	444.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 1H).
391	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-((4-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.160 424.2 K	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 1H).

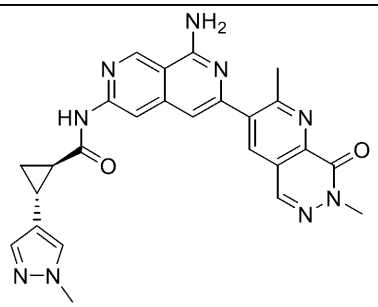
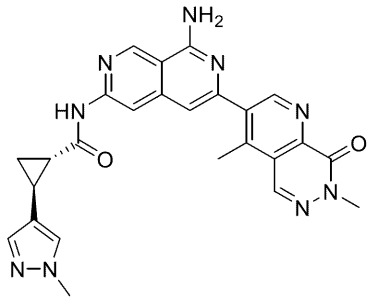
392	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-((4-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.159 424.2 K	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 1H).
393	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	430.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 1H).
394	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	430.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 1H).

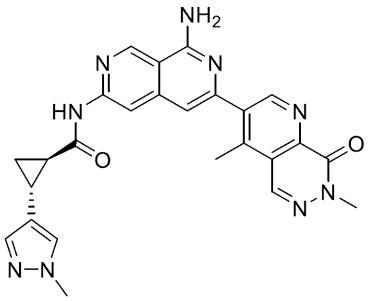
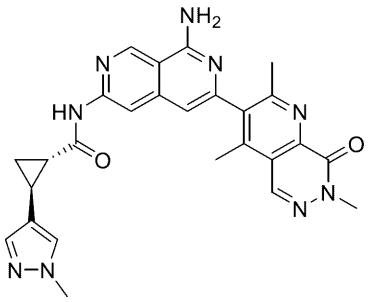
395	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	430.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 1.27 – 1.05 (m, 1H).
396	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	430.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 1.27 – 1.05 (m, 1H).
397	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-ベンジル-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.156 490.3 K	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.18-7.07 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40-1.36 (m, 1H), 1.22-1.17 (s, 1H).

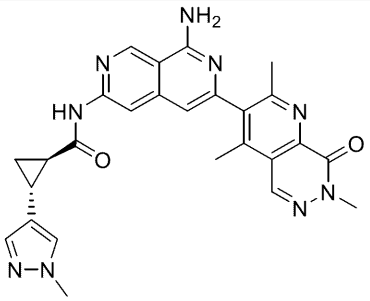
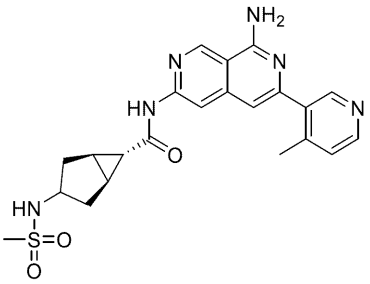
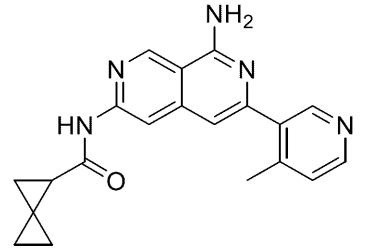
398	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	466.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).
399	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	466.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).
400	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	469.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).

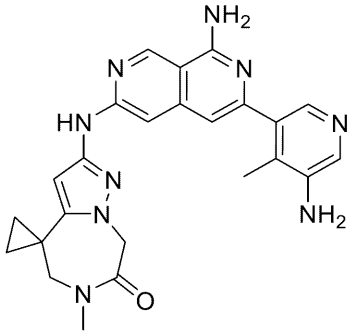
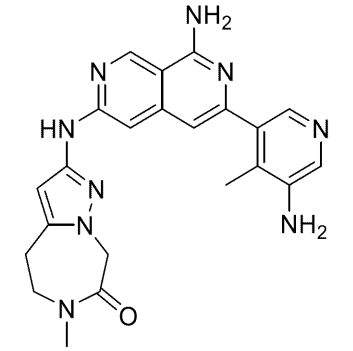
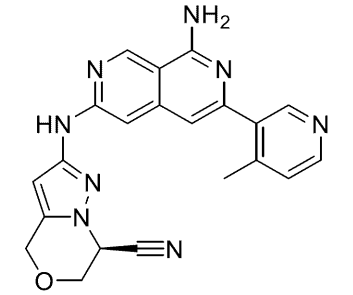
401	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(2-オキソアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	469.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).
402	 メチル 5-(1-アミノ-6-((1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	458.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H).
403	 メチル 5-(1-アミノ-6-((1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルピコリネート (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	458.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H).

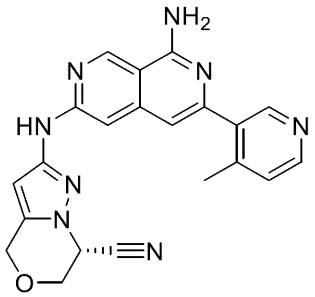
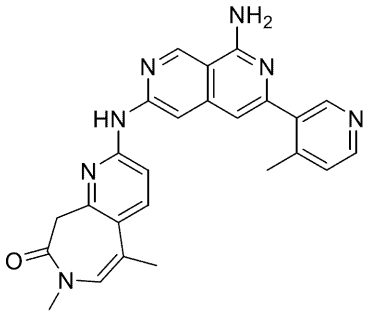
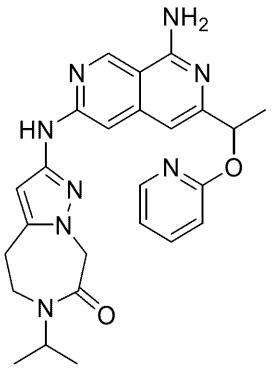
404	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	480.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 1H).
405	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	480.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 1H).
406	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	482.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).

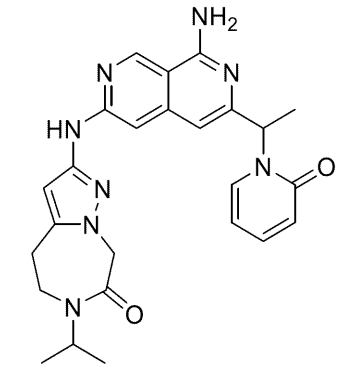
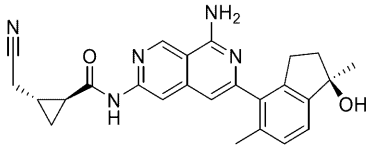
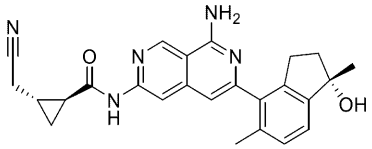
407	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	482.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).
408	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(4,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	482.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H).

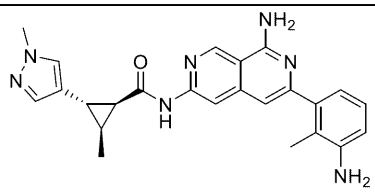
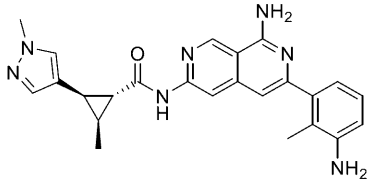
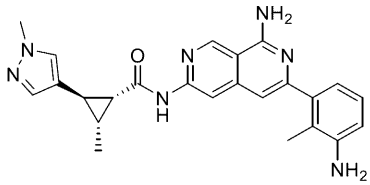
409	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(4,7-ジメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	482.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H).
410	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2,4,7-トリメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	496.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H).

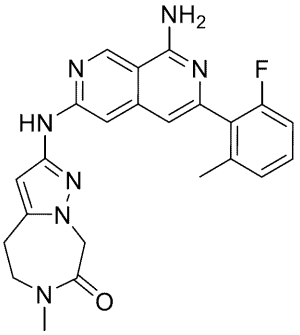
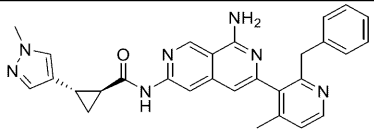
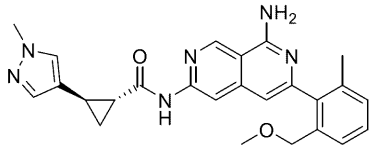
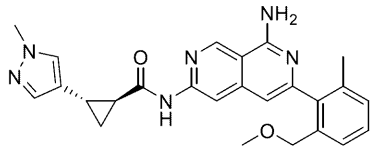
411	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2,4,7-トリメチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	496.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H).
412	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-3-(メチルスルホンアミド)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド	1.391 453.3 J	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ9.35 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.32-5.00 (m, 1H), 3.98-3.72 (m, 1H), 3.22-3.02 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H)
413	 N-(8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)スピロ[2.2]ペンタン-1-カルボキサミド	346.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.42 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 0.95 - 0.73 (m, 4H).

414	 2'-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6'-メチル-5',6'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン]-7'(8'H)-オン	0.962 456.3 J	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H)
415	 2-((8-アミノ-6-(5-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン	1.407 430.2 J	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37(s, 1H), 9.20(s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)
416	 (S)-2-((8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-7-カルボニトリル(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	0.965 399.3 J	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, J=8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.33-5.32 (m, 1H),4.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)

417	 (R)-2-((8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-7-カルボニトリル(絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.554 399.3 J	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, J=8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.33-5.32 (m, 1H),4.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).
418	 2-((8-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-5,7-ジメチル-7,9-ジヒドロ-8H-ピリド[2,3-d]アゼピン-8-オン	3.03 438.1 N	-
419	 (+/-)-2-((8-アミノ-6-(1-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン	2.411 473.2 J	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.96-5.90 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.64-4.55 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 9 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 9 Hz, 6H).

420	 (+/−)−2−((8−アミノ−6−(1−(2−オキソピリジン−1(2H)−イル)エチル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)アミノ)−6−イソプロピル−5,6−ジヒドロ−4H−ピラゾロ[1,5−d][1,4]ジアゼピン−7(8H)−オン	1.967 473.2 J	1H NMR (400 MHz, DMSO−d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.60−7.58 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42−7.36 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.64 (s,1H), 6.41 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.24−6.19 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.99−5.92 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.64−4.55 (m, 1H), 3.79(t, J = 6 Hz, 2H), 2.99(t, J = 6 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 9 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 9 Hz, 6H).
421	 (1S,2R)−N−(8−アミノ−6−((R)−1−ヒドロキシ−1,5−ジメチル−2,3−ジヒドロ−1H−インデン−4−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−(シアノメチル)シクロプロパン−1−カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.28 428.3 P	−
422	 (1S,2R)−N−(8−アミノ−6−((S)−1−ヒドロキシ−1,5−ジメチル−2,3−ジヒドロ−1H−インデン−4−イル)−2,7−ナフチリジン−3−イル)−2−(シアノメチル)シクロプロパン−1−カルボキサミド (シアノメチルはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.27 428.3 P	−

423	 (1S,2S,3S)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.179 428.3 P	-
424	 (1R,2S,3R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.19 428.3 P	-
425	 (1R,2R,3R)-N-(8-アミノ-6-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(ピラゾールはアミドに対してトランスである;メチルの相対立体化学は任意に割り当てられる;すべての絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.19 428.3 P	-

426	 2-((8-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)アミノ)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-d][1,4]ジアゼピン-7(8H)-オン	1.122 432.3 P	-
427	 (+/-)-トランス-N-(8-アミノ-6-(2-ベンジル-4-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1.96 490.3 P	-
428	 (1R,2R)-N-(8-アミノ-6-(2-(メトキシメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.37 443.3 P	-
429	 (1S,2S)-N-(8-アミノ-6-(2-(メトキシメチル)-6-メチルフェニル)-2,7-ナフチリジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (ピラゾールはアミドに対してトランスである;絶対立体化学は任意に割り当てられる)	1.36 443.3 P	-

「-」は報告されていないデータを示す。

【１２８５】

生物学的評価

式Ｉ又はＩａの例示的な化合物を試験して、ＨＰＫ－１の化合物阻害を評価した。各例示化合物のＫ$_i$を決定した。

【１２８６】

実施例Ｂ１：ＨＰＫ１　Ｋｉの決定

実施例Ｂ１Ａ：ＨＰＫ１－ＦＬ　ＨＴＲＦ酵素アッセイ（「ＨＴＲＦ」）

アッセイ原理：

ＨＰＫ－ＦＬ酵素は、１ｍＭのＡＴＰ及びさまざまな濃度の試験化合物の存在下でビオチン－ＳＬＰ－７６基質をリン酸化する。生成物は、Ｅｕ－ａｎｔｉ－ｐＳＬＰ７６　Ａｂ及びＳＡ－ＸＬ６６５を使用したＦＲＥＴによって検出される。さらなるＨＴＲＦ技術情報について、ｗｗｗ．ｃｉｓｂｉｏ．ｃｏｍ／ＨＴＲＦを参照。

【１２８７】

計測手段：

Ｅｃｈｏ　５５５化合物ディスペンサー

Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｂｒａｖｏ

Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ

【１２８８】

最終アッセイ条件：

ＨＰＫ全長、Ｔ１６５Ｅ　Ｓ１７１Ｅ：０．１２５ｎＭ

ビオチン－ＳＬＰ７６：１００ｎＭ

ＡＴＰ：１ｍＭ（ＡＴＰ　Ｋｍ＝２０μＭ）

Ｅｕ－抗ｐＳＬＰ７６：２ｎＭ

ＳＡ－ＸＬ６６５：８．３ｎＭ

プレインキュベーション時間：３０分

キナーゼ反応時間：６０分

温度：外気

総量：１２μｌ

ATP^{app}　Ｋｍ：１７．７μＭ

【１２８９】

材料：

アッセイプレート：白色ＰｒｏｘｉＰｌａｔｅ　３８４　Ｆ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒカタログ番号６００８２８９）

キナーゼ：ＨＰＫ全長二重変異体

基質：ビオチン－ＳＬＰ７６

ＡＴＰ：１００ｍＭ　ＡＴＰ

ＢＳＧ：２％　ＢＳＧ

ＤＭＳＯ：ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａカタログ番号３４８６９－１００ＭＬ）

反応緩衝液：H_2O／５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５／１０ｍＭ　$MgCl_2$／２ｍＭ　ＴＣＥＰ／０．０１％　Ｂｒｉｊ－３５／０．０１％　ＢＳＧ

検出ミックス：Ｅｕ－抗ｐＳＬＰ７６／ＳＡ－ＸＬ６６５（Ｃｉｓｂｉｏ、＃６１０ＳＡＸＡＣ）

【１２９０】

アッセイ手順　Ｋｉの決定：

８０ｎＬの化合物を含む又はＤＭＳＯをスポットした３８４ウェルのＰｒｏｘｉｐｌａｔｅに、４μｌ／ウェルのキナーゼミックスを加えた。混合物を３０分間プレインキュベートした後、４μｌ／ウェルの基質ミックスを加えた。溶液を３０分間プレインキュベートし、次いで４μｌ／ウェルの検出ミックスを加えた。溶液をさらに６０分間インキュベートした。次いで、プレートをＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎにロードし、ＴＲ－ＦＲＥＴシグナルを６１５及び６６５ｎｍで測定した。６６５／６２０の比率を使用して、化合物の各濃度での％活性を計算した。

【１２９１】

実施例Ｂ１Ｂ：ＨＰＫ１　Ｌａｎｔｈａ結合アッセイ（「Ｌａｎｔｈ」）

材料：

材料:

試薬	ベンダーカタログ番号
白色ProxiPlate 384 F(アッセイプレート)	PerkinElmer－6008289
384ウェルマイクロプレート(化合物プレート)	Labcyte－LP－0200
HPK1酵素	Signalchem－M23－11G
Tracer－222	Invitrogen－PV6121
Eu－抗GST Ab	Invitrogen－PV5594
アッセイ緩衝液	2mM DTT(Sigma－43815), 0.01% BRIJ－35(Sigma－B4184), 10mM $MgCl_2$, 50mM HEPES(Invitrogen－15630130)

【１２９２】

手順：

Ｉ．化合物の希釈：

試験する化合物を、Ｂｒａｖｏリキッドハンドリングプラットフォームを使用して、化合物プレートのカラム２と１３に１２．５ｕＬ／ウェルの５ｍＭ化合物（１００Ｘ）、カラム３－１２、１４－２３、及びウェルＡ１－Ｈ１及びＩ２４－Ｐ２４に１０ｕｌ／ウェルのＤＭＳＯを調製することによって希釈した。参照化合物について、最高濃度は１ｍＭであった。プレートに、ウェルＪ１－Ｐ１及びＡ２４－Ｈ２４に１０ｕｌの２ｍＭスタウロスポリンを加えた。Ｂｒａｖｏリキッドハンドリングプラットフォームを使用して、１１ポイントの５倍化合物連続希釈を行った。プレートから、カラム２とカラム１３からの溶液２．５ｕｌを、カラム３と１４などの１０ｕｌのＤＭＳＯに移した。化合物プレートを、２５００ｒｐｍで１分間遠心分離した。Ｅｃｈｏ液体ハンドラーシステムを使用して、化合物プレートから８０ｎｌの化合物をアッセイプレートに移した。１つの化合物プレートで２つのアッセイプレートを作成する。各アッセイプレートは密閉され、N_2キャビネットに保管される。

【１２９３】

ＩＩ．アッセイ条件：

次のアッセイ濃度と時間を使用した：２ｎＭのＨＰＫ１、２ｎＭのＥｕ－抗ＧＳＴ Ａｂ、及び１５ｎＭのＴｒａｃｅｒ２２２、６０分のインキュベーション時間。

【１２９４】

ＩＩＩ．ＨＰＫ Ｌａｎｔｈａ結合アッセイ：

結合アッセイのために、マルチドロップ試薬ディスペンサーを使用して、４ｕｌの２Ｘ ＨＰＫ１及びＥｕ－抗ＧＳＴ抗体をアッセイプレートの各ウェルに加えた。溶液を２３Ｃのインキュベーター中で１時間インキュベートした。アッセイプレートの各ウェルに、マルチドロップ試薬ディスペンサーを使用して４ｕｌの２Ｘ Ｔｒａｃｅｒ－２２２を加えた。溶液を再び２３Ｃのインキュベーター中で１時間インキュベートした。アッセイの結果は、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーを使用して次のパラメーターで読み取られた：ＴＲ＿ＦＲＥＴ、３４０ｅｘ／６１５、及び６６５ｅｍ；１００ｕｓｅｃのＤｅｌａｙ；２００ｕｓｅｃの積分。

【１２９５】

ＩＶ．分析：

化合物Ｋｉを、ＸＬ－ｆｉｔのＭｏｒｒｉｓｏｎ ｋｉ ｆｉｔモデルを使用して分析した

ａ．ｆｉｔ＝（１－（（（（Ｅ＋ｘ）＋（Ｋｉ＊（１＋（Ｓ／Ｋｄ））））－（（（（（Ｅ＋ｘ）＋（Ｋｉ＊（１＋（Ｓ／Ｋｄ））））＾２）－（（４＊Ｅ）＊ｘ））＾０．５））／（２＊Ｅ））））
ｒｅｓ＝（ｙ－ｆｉｔ）
ｂ．パラメーター：
Ｅ＝酵素濃度
Ｓ＝Ｔｒａｃｅｒ２２２濃度、Ｋｄ＝Ｔｒａｃｅｒ２２２　Ｋｄ
すべての測定は、同じ単位（ｎＭ）を使用して報告された

【１２９６】

式Ｉ又はＩａの例示的な化合物を結合アッセイで試験した。決定されたＫｉ値は、表Ｂ１－１及びＢ１－２にリストされる。表Ｂ１－１のＫｉデータは、「Ｌａｎｔｈ」アッセイに基づいている。

【１２９７】

表B1－1

化合物番号	HPK1 K_i(μM)(Lanth)
1	0. 00038
2	0. 00156
3	0. 00514
4	0. 00287
5	0. 00131
6	0. 000793
7	0. 00289
8	0. 00164
9	0. 00716
10	0. 00173
11	0. 00365
12	0. 0493
13	0. 0156
14	0. 00946
15	0. 0226
16	0. 00721
17	0. 0161
18	0. 0475
19	0. 0079
20	0. 00322
21	0. 00276
22	0. 00491
23	0. 0492
24	0. 00068
25	0. 00154
26	0. 00021
27	0. 00108
28	0. 0149
29	0. 014
30	0. 00175
31	0. 0039
32	0. 0264
33	0. 0341
34	0. 034
35	5. 54
36	4. 08
37	0. 0298
38	0. 0484
39	2. 03
40	0. 098
41	5. 8
42	0. 0405
43	0. 00205
44	0. 048

45	0. 0117
46	0. 00152
47	0. 00185
48	0. 0103
49	0. 00682
50	0. 0059
51	0. 0013
52	0. 00298
53	0. 000736
54	0. 0489
55	0. 0064
56	0. 0065
57	0. 00524
58	0. 00281
59	0. 0417
60	0. 0106
61	0. 0258
62	0. 00503
63	0. 101
64	0. 44
65	0. 00547
66	0. 00488
67	0. 00576
68	0. 545
70	0. 0276
71	0. 010
72	0. 0141
73	0. 0134
74	0. 0013
75	0. 0008
76	0. 0013
77	0. 0006
78	0. 0001
79	0. 839
80	0. 0003
81	0. 0003
82	0. 0004
83	0. 0003
84	0. 0018
85	0. 00198
86	0. 0161
87	0. 0103
88	0. 172
89	0. 00488
90	0. 101
91	0. 000583

92	0. 00736
93	0. 00364
94	0. 00321
96	0. 00406
97	0. 00040
98	0. 163
99	0. 0707
100	0. 0183
101	0. 0225
102	0. 0215
103	0. 00382
104	0. 0189
105	0. 0402
106	0. 00497
107	0. 000654
108	0. 0028
109	0. 0013
110	0. 00649
111	0. 00238
112	0. 00187
113	0. 00353
114	0. 00224
115	0. 00489
116	0. 00557
117	0. 00847
118	0. 000476
119	0. 00142
120	2. 4
121	0. 00058
122	0. 0000629
123	0. 0049
124	0. 0011
125	0. 0068
126	0. 007
127	0. 0053
128	0. 0025
129	0. 00098
130	0. 0026
131	0. 00031
132	0. 0065
133	0. 015
134	0. 0056
135	0. 00025
136	0. 13
137	0. 11
138	0. 032

139	0. 00048
140	0. 0014
141	0. 0023
142	0. 0014
143	0. 0059
144	0. 0011
145	0. 002
146	0. 000020
147	0. 039
148	0. 0028
149	0. 00078
150	0. 00077
151	0. 015
152	0. 00015
153	0. 0044
154	0. 0011
155	0. 0024
156	0. 021
157	0. 00057
158	0. 0036
159	0. 00023
160	0. 0012
161	0. 000020
162	0. 0032
163	0. 0012
164	0. 0081
165	0. 00095
166	0. 0015
167	0. 0094
168	0. 002
169	0. 00048
170	0. 003
171	1. 5
172	0. 00019
173	0. 000047
174	0. 0025
175	0. 0034
176	0. 0055
177	0. 0085
178	0. 00025
179	0. 0029
180	0. 044
181	0. 0032
182	0. 0012
183	0. 00098
184	0. 0025

185	0. 089
186	0. 004
187	0. 016
188	0. 012
189	0. 01
190	0. 0011
191	0. 0027
192	0. 000501
193	0. 000135
194	0. 000967
195	0. 00002
196	0. 00601
197	0. 000027
198	0. 00055
199	0. 00339
200	0. 000343
201	0. 00649
202	0. 0004
203	0. 0004
204	0. 00099
205	0. 0000881
206	0. 0000509
207	0. 0171
208	0. 0146
209	0. 0307
210	0. 000258
211	0. 000154
212	0. 000685
213	0. 000957
214	0. 000039
215	0. 00119
216	0. 00353
217	0. 0000614
218	0. 000020
219	0. 000567
220	0. 000592
221	0. 000026
222	0. 00177
223	0. 000135
224	0. 0152
225	0. 0842
226	0. 0586
227	0. 0387
228	0. 011
229	0. 0212
230	0. 000295

231	0. 000173
232	0. 00728
233	0. 000694
234	0. 000078
235	0. 000706
236	0. 0233
237	0. 0102
238	0. 00194
239	0. 00528
240	0. 047
241	0. 00219
242	0. 0312
243	0. 00137
244	0. 00356
245	0. 00542
246	0. 0000455
247	0. 0000219
248	0. 00103
249	0. 000433
250	0. 000184
251	0. 000512
252	0. 000569
253	0. 0000892
254	0. 00455
255	0. 0339
256	0. 00002
257	0. 00101
258	0. 000695
259	0. 146
260	0. 00073
261	0. 0367
262	0. 000439
263	0. 000021
264	0. 000134
265	0. 000249
266	0. 000118
267	0. 000113
268	0. 000147
269	0. 0023
270	0. 000116
271	0. 000768
272	0. 000139
273	0. 0000675
274	0. 000297
275	0. 000225
276	0. 00601

277	0. 000837
278	0. 000763
279	0. 000188
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	0. 00182
287	0. 000078
288	0. 00619
289	0. 00739
290	0. 00336
291	0. 0638
292	0. 0000417
293	0. 000668
294	0. 00214
295	0. 000287
296	0. 000026
297	0. 000972
298	0. 000932
299	0. 0000359
300	0. 00136
301	0. 0000692
302	0. 00065
303	0. 000027
304	0. 00302
305	0. 000152
306	0. 00325
307	0. 000112
308	0. 00304
309	0. 000184
310	0. 0000675
311	0. 00115
312	0. 00577
313	0. 00002
314	0. 0131
315	0. 0122
316	0. 000522
317	0. 000020
318	0. 000032
319	0. 000020
320	0. 00782
321	0. 0574
322	0. 0148

323	0. 0763
324	0. 00048
325	0. 00343
326	0. 000074
327	0. 00143
328	0. 000114
329	0. 00265
330	＜0. 000020
331	0. 00112
332	0. 00562
333	0. 000432
334	0. 0204
335	0. 00441
336	0. 00135
337	0. 0613
338	0. 345
339	0. 00314
340	0. 00614
341	0. 000509
342	0. 00143
343	0. 00173
344	0. 00226
345	0. 0033
346	0. 00244
347	0. 0118
348	0. 00117

【１２９８】

表B1－2

化合物番号	HPK1 Ki L ＝ Lanth H ＝ HTRF
349	6. 2nM(H)
350	39. 7nM(H)
351	0. 33nM(H)
352	5nM(H)
353	29nM(L)
354	0. 083nM(L)
355	1. 8nM(L)
356	0. 30nM(L)
357	2. 7nM(L)
358	0. 52nM(L)
359	1. 1nM(L)
360	0. 099nM(L)
361	2. 3nM(L)
362	0. 22nM(L)
363	0. 17nM(L)
364	2. 1nM(L)
365	7. 3nM(L)
366	0. 53nM(L)
367	1. 4nM(L)
368	3. 7nM(L)
369	0. 22nM(L)
370	1. 8nM(L)
371	0. 46nM(L)
372	0. 41nM(L)
373	75nM(L)
374	12nM(L)
375	96nM(L)
376	15nM(L)
377	0. 66nM(L)
378	0. 049nM(L)
379	0. 69nM(L)
380	22nM(L)
381	8. 1nM(L)
382	14nM(L)
383	0. 47nM(L)
384	1. 8nM(L)
385	2. 9nM(L)
386	20nM(L)
387	19nM(L)
388	1. 6nM(L)
389	0. 033nM(L)
391	170nM(L)

392	9．3nM(L)
393	1．7nM(L)
394	34nM(L)
395	0．29nM(L)
396	5．6nM(L)
397	0．25nM(L)
398	30nM(L)
399	3．6nM(L)
400	1．2nM(L)
401	21nM(L)
402	0．26nM(L)
403	7．6nM(L)
404	1．9nM(L)
405	20nM(L)
406	0．74nM(L)
407	6．3nM(L)
408	9．9nM(L)
409	20nM(L)
410	33nM(L)
411	6．3nM(L)
412	96nM(L)
413	15nM(L)
414	0．013nM(H)
415	0．21nM(H)
416	0．97nM(L)
417	0．27nM(L)
418	1．4nM(L)
419	511nM(H)
420	1644nM(H)
421	190nM，L
422	8nM，L
423	9．4nM，L
424	8nM，L
425	1nM，L
426	0．02nM，L
427	0．78nM，L
428	8nM，L
429	51nM，L

【１２９９】

実施例Ｂ２：ヒトＴ細胞ＩＬ２誘導アッセイ

アッセイ原理：

抗ＣＤ３及び抗ＣＤ２８は、初代ヒトｐａｎ　Ｔ細胞のＴＣＲシグナル伝達を活性化し、ＩＬ－２プロモーター誘導をもたらす。

細胞培養上清中の分泌されたＩＬ－２は、ＩＬ－２に対する捕捉抗体とＳＵＬＦＯタグで標識された抗ＩＬ－２抗体を使用した電気化学発光によって検出される。

【１３００】

文献：

さらなる電気化学発光の技術情報について、ｗｗｗ．ｍｅｓｏｓｃａｌｅ．ｃｏｍを参照。

【１３０１】

アッセイ手順：

初代ヒトｐａｎ　Ｔ細胞を、３７℃、５％CO_2の加湿インキュベーター内で、さまざまな濃度の試験化合物と共にインキュベートする。固定濃度の抗ヒトＣＤ３（各ドナーロットについて個別に決定される）で予めコーティングしたプレートに細胞を移し、可溶性抗ヒトＣＤ２８（最終濃度＝１μｇ／ｍｌ）を加える。細胞を、３７℃、５％CO_2の加湿インキュベーター中で４時間、刺激する。２５μｌの上清を、抗ヒトＩＬ－２抗体で予めコーティングされたＭＳＤシングルスポットプレートに移す。ＭＳＤプレートを、穏やかに振とうしながら、４℃で一晩インキュベートする。洗浄緩衝液でＭＳＤプレートを４回洗浄する。ＳＵＬＦＯタグ付き検出抗体を１：５０希釈で添加し、室温で２時間振とうしてインキュベートする。ＭＳＤプレートを洗浄緩衝液で４回洗浄し、１５０μｌの２ＸＭＳＤ読み取り緩衝液を加える。ＭＳＤ機器上で読み取る。刺激／未処理のコントロールに対してデータを正規化して、化合物の各濃度での％活性を計算する。

【１３０２】

材料：

凍結した初代ヒトＰａｎ－Ｔ細胞（ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　＃７００２４）

抗ヒトＣＤ３（ＯＫＴ３クローン）（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　＃１６－００３７－８１）

抗ヒトＣＤ２８（ＣＤ２８．２クローン）（ＢＤ　＃５５５７２５）

９６ウェルヒトＩＬ－２組織培養キット（ＭＳＤ　＃Ｋ１５１ＡＨＢ－４）

【１３０３】

計測手段：

リキッドハンドリング用のＢｉｏｍｅｋ　ＦＸ（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）

ＭＳＤ　ＳＥＣＴＯＲ　Ｓ　６００（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）

【１３０４】

式Ｉ又はＩａの例示的な化合物を、ヒトＴ細胞ＩＬ－２誘導アッセイで試験した。特定の化合物（ＨＰＫ１　Ｋｉ値と共に示される構造）について、未処理細胞と比較した、試験化合物により処理された細胞におけるＩＬ－２について測定された％増加が表Ｂ２に提供される。

【１３０５】

表B2

化合物番号	HPK1 Ki(nM) H＝HTRF L＝Lanth	未処理細胞と比較した%IL－2増加	アッセイ濃度 （μM）
24	0. 68, L	513%	0. 93
103	3. 8, L	94%	0. 31
130	2. 6, L	274%	0. 93
256	0. 59, H	699%	0. 31
273	0. 06, L	830%	0. 93
328	0. 11, L	936%	0. 93
356	0. 3, L	732%	2. 8
379	0. 69, L	547%	2. 8
389	0. 033, L	265%	0. 10

【１３０６】

用語「ａ」又は「ａｎ」の実体は、その実体の１つ又は複数を指すことに留意されたい。例えば、「ポリペプチド」は、１つ又は複数のポリペプチドを表すと理解される。そのようなものとして、「ａ」（又は「ａｎ」）、「１つ又は複数（ｏｎｅ　ｏｒ　ｍｏｒｅ）」、及び「少なくとも１つ（ａｔ　ｌｅａｓｔ　ｏｎｅ）」という用語は、本明細書において互換的に使用することができる。

【１３０７】

本明細書において使用されるすべての技術用語及び科学用語は同じ意味を有する。使用された数値（量、温度など）に関して正確性を確保するための努力がなされてきたが、いくつかの実験誤差と偏差を考慮する必要がある。

【１３０８】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という単語は、文脈がそうでないことを要求する場合を除いて、非排他的な意味で使用される。本明細書に記載される実施態様は、実施態様「からなる」及び／又は「から本質的になる」ことを含むことが理解される。

【１３０９】

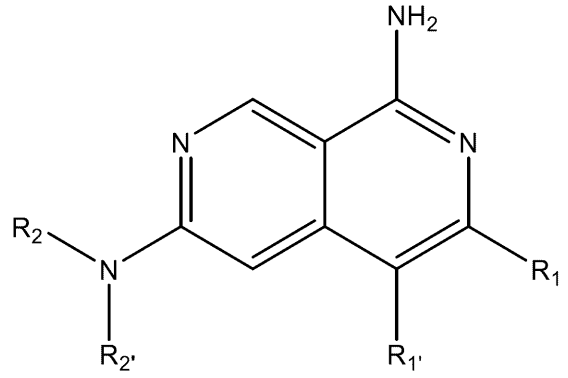
本明細書で使用される場合、「約」という用語は、値を指す場合、指定された量から、いくつかの実施態様では±５０％、いくつかの実施態様では±２０％、いくつかの実施態様では±１０％、いくつかの実施態様では±５％、いくつかの実施態様では±１％、いくつかの実施態様では±０．５％、いくつかの実施態様では±０．１％のバリエーションを包含することを意味し、これはそのようなバリエーションが、開示された方法を実行するか、開示された組成物を使用するのに適しているためである。

【１３１０】

値の範囲が与えられている場合、間にある各値は、文脈が明確に別の指示をしない限り、下限の単位の１０分の１まで、その範囲の上限及び下限の間の各値、及びその記載された範囲における任意の他の示された値又は間にある値が本発明の範囲に包含されるということが理解される。

これらの小さい範囲の上限及び下限（これらは、独立して、より小さい範囲に含まれてもよい）も、記載された範囲内の任意の具体的に除外された限界値に従って、本発明に包含される。記載された範囲が、限界値の一方又は両方を含む場合、限界値に含まれるもののいずれか又は両方を除外する範囲も本発明に包含される。

【１３１１】
本明細書に記載される本発明の多くの修正及び他の実施態様は、前述の説明及び関連する図面において提示された教示の恩恵を受ける、これらの発明が関係する当業者に思い浮かぶであろう。したがって、本発明は、開示された特定の実施態様に限定されるものではなく、修正及び他の実施態様が添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されることを理解されたい。本明細書では特定の用語が使用されているが、それらは一般的かつ説明的な意味でのみ使用されており、限定の目的ではない。
【１３１２】
さらなる実施態様
実施態様１．　式Ｉの化合物：



(I)

、
又はその薬学的に許容される塩［式中、
R_1は、
C_{2-9}ヘテロアリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、又はC_{6-10}アリールであり、式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、前記アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、１、２、３又は４個の置換基、R_6、R_7、R_8、及び$R_{8'}$で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、
ｉ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルケニル、C_{1-6}アルケニレン、及びC_{3-9}シクロアルキル［式中、前記アルキル、アルケニル、アルケニレン、及びシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、シアノ、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－（ＣＯ）ＮＲ’Ｒ”、又は－ＮＲ’（ＣＯ）Ｒ” で置換されていてもよく、式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；
ｉｉ．NR^aR^b－Ｃ（Ｏ）－、
［式中、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり、ここで前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、又は－CF_3で置換されていてもよい］；
ｉｉｉ．C_{1-6}アルコキシ；
ｉｖ．ハロゲン；
ｖ．シアノ；
ｖｉ．ヒドロキシル；
ｖｉｉ．アミノ；
ｖｉｉｉ．ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ；
ｉｘ．モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；
ｘ．－NR^c（ＣＯ）R^d［式中、R^c及びR^dは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］；
ｘｉ．－CF_3；

ｘｉｉ．－CF_2；
ｘｉｉｉ．－SO_2R'［式中、Ｒ’は上記のとおりである］；
ｘｉｖ．－$SO_2NR'R''$［式中、Ｒ’及びＲ”は上記のとおりである］；
ｘｖ．－（ＣＯ）NR^cR^d［式中、R^c及びR^dは上記のとおりである］；
ｘｖｉ．－（ＣＯ）OR^e［式中、R^eはＨ、C_{1-6}アルキル、又はCH_2－アリールである］；
ｘｖｉｉ．置換又は非置換C_{6-10}アリール又はC_{3-5}ヘテロシクリル
からなる群から選択され；
式中、前記アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルに組み込まれた炭素は、それが結合している酸素と一緒になって、カルボニルを形成することができ；
R_1、は、
C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{2-9}ヘテロアリール、又はハロゲンであり、式中、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、及びヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、又はアミノで置換されていてもよく；
R_2は、Ａ－Ｃ（Ｏ）－であり、式中、Ａは、
ｉ．C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}）$_j$アルキル－又はC_{2-9}ヘテロシクリル（C_{1-6}）$_j$アルキル－［式中、ｊは１又は０であり；式中、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、１、２、３又は４個のR_5で置換されていてもよく、式中、R_5は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、シアノ（C_{1-6}）アルキル－、－CF_3、－CF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}）アルキル、ハロ（C_{1-6}）アルキル、ヒドロキシル、（C_{1-6}アルキル）－Ｏ－（C_{1-6}アルキル）－、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、アミノ（C_{1-6}）アルキル、C_{1-6}アルコキシ、CH_3CO_2－（C_{1-6}アルキル）－、－SO_2R'、－$SO_2NR'R''$、－（ＣＯ）ＮＲ’Ｒ”、－ＮＲ’（ＣＯ）Ｒ”からなる群から選択され、式中、いかなる場合においても、Ｒ’とＲ”は上記のとおりであり、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロシクリル、置換されていてもよいC_{6-10}アリール及びNR^eR^f－Ｃ（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_k$－であり、
式中、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、又は、R^e及びR^fは、それぞれが結合している窒素と一緒になって、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{3-4}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CF_2、又はヒドロキシルで置換されていてもよい、C_{3-7}シクロアルキルを形成することができ；
かつ、ｋは１又は０であり；
又は、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、２個のR_5と一緒になって二環式又はスピロ環を形成し、式中、異なる炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になって二環式を形成し、又は、同じ炭素に結合した２個のR_5は、それぞれが結合している炭素と一緒になってスピロ環を形成する］；
ｉｉ．－NR^gR^h［式中、
R^gは、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；－CF_2、又は－CF_3で置換されていてもよい］であり；
R^hは、
ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、－CF_2、－CF_3、又は$NR^{e'}R^{f'}$－Ｃ（Ｏ）－［式中、$R^{e'}$及び$R^{f'}$はそれぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；
及び、
ｂ．C_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}アルキル）$_m$－、C_{2-9}ヘテロアリ

ール（C_{1-6}アルキル）$_m$－、C_{6-10}アリール（C_{1-6}アルキル）$_m$－又はC_{2-9}ヘテロシクリル（C_{1-6}アルキル）$_m$－、［式中、ｍは１又は０であり；前記シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール又はヘテロシクリルは、１又は２個の$R_{5'}$で置換されていてもよく、

式中、$R_{5'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ハロゲン、シアノ、－CF_3、－CF_2、ヒドロキシ（C_{1-6}）アルキル、ハロ（C_{1-6}）アルキル、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、アミノ（C_{1-6}）アルキル、及びNR^iR^j－C（Ｏ）－（C_{1-6}アルキル）$_{k'}$－からなる群から選択され、

式中、R^i及びR^jは、独立して、水素、及び分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ｋ’は１又は０である］

からなる群から選択される］；

ｉｉｉ．R_9－（C_{1-6}アルキル）－［式中、R_9は、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、－NR^oR^pからなる群から選択され、式中、R^o及びR^pは、それぞれ独立して、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、$NR^{o'}R^{p'}$－ＣＯ－であり、式中、$R^{o'}$及び$R^{p'}$は、それぞれ独立して、水素、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］；

ｉｖ．Ｂ－（C_{1-6}アルキル）$_t$－［式中、Ｂは、C_{3-9}ヘテロアリール又はC_{3-7}ヘテロシクリルであり、式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－３個のヘテロ原子を有し；式中、前記ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、R^{10}、$R^{10'}$及び$R^{10''}$のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{3-4}シクロアルキル［式中、前記アルキル又はシクロアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、アミノ、ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ、モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ、シアノ、－（ＣＯ）NR^qR^r又は－NR^q（ＣＯ）R^r［式中、R^q及びR^rは独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］で置換されていてもよい］；

ｂ．C_{3-7}シクロアルキル；及び

ｃ．C_{3-7}ヘテロシクリル；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－CF_2；

ｇ．－CF_3；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（C_{1-6}）アルキルアミノ；

ｊ．モノ（C_{1-6}）アルキルアミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－（ＣＯ）NR^sR^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｍ．－NR^s（ＣＯ）R^t［式中、R^s及びR^tは、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルである］

からなる群から選択され；

式中、ｔは１又は０である］；

ｖ．（C_{6-10}アリール）$_{q'}$-（C_{1-6}アルキル）$_n$－Ｏ－又はピロリジニル－Ｏ－［式中、前記アリールは、R^{11}、R^{12}、及びR^{13}のうちの１、２又は３個で置換されていてもよく、これらの各々は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_2、－CF_3、シアノ、C_{1-6}アルコキシ、及びNR^uR^v－［式中、R^u及びR^vは、それぞれ独立して、Ｈ、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］からなる群から選択され、

かつ、ｎとｑ’の一方が１であることを条件として、ｎは、１又は０、ｑ’は１又

は０である］；

ｖｉ．分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン［式中、前記アルキル、アルケニル、及びアルケニレンは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、アミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、シアノ、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－ＳＯ$_2$Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＯ）ＮＲ’Ｒ”、又は－ＮＲ’（ＣＯ）Ｒ”で置換されていてもよく、式中、Ｒ’及びＲ”は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］

であり；

又は、Ｒ$_2$はＤであり、ここで、Ｄは、

ｉ．Ｃ$_{6-10}$アリール－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_z$－、又はＣ$_{3-9}$ヘテロアリール－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_z$－［式中、前記ヘテロアリールは、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１－４個のヘテロ原子を有し；式中、前記アリール又はヘテロアリールは、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、Ｒ$^{16'}$及びＲ^{16}のうちの１、２、３又は４個で置換されていてもよく、これらの各々は、独立して、

ａ．分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル［式中、前記アルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、アミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、シアノＣ$_{1-6}$アルコキシ、－ＳＯ$_2$Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＲ’Ｒ”、－（ＣＯ）ＮＲ^{w}Ｒ^x、又は-ＮＲ^w（ＣＯ）Ｒ^{x}で置換されていてもよく、式中、Ｒ^{w}及びＲ^{x}は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、式中、異なる原子に結合しているＲ^{14}、Ｒ^{15}、Ｒ$^{16'}$及びＲ^{16}のうちの２つは、それぞれが結合している原子と一緒になって二環式を形成する］；

ｂ．Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル；

ｃ．Ｃ$_{3-7}$ヘテロシクリル；

ｄ．ヒドロキシル；

ｅ．ハロゲン；

ｆ．－ＣＦ$_2$；

ｇ．－ＣＦ$_3$；

ｈ．アミノ；

ｉ．ジ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ；

ｊ．モノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ；

ｋ．シアノ；

ｌ．－ＮＲ^y（ＣＯ）Ｒ^z［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］；

ｍ．－（ＣＯ）ＮＲ^{y}Ｒ^z［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；

ｎ．－ＳＯ2ＮＲ^{y}Ｒ^z［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、独立して、Ｈ又は$_{1-6}$アルキルである］；及び

ｏ．－（ＣＯ）ＯＲ^y［式中、Ｒ^{y}は、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルである］

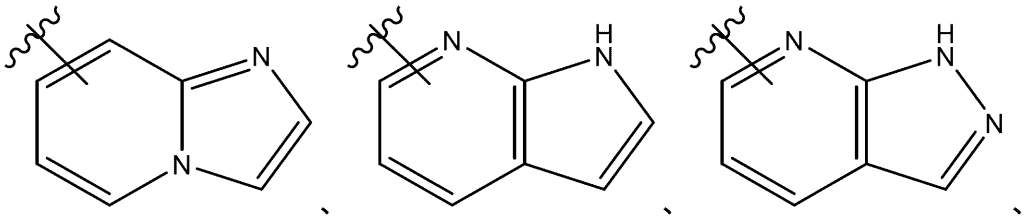
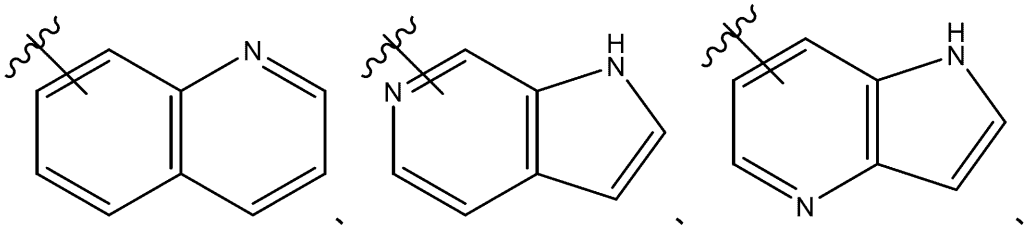
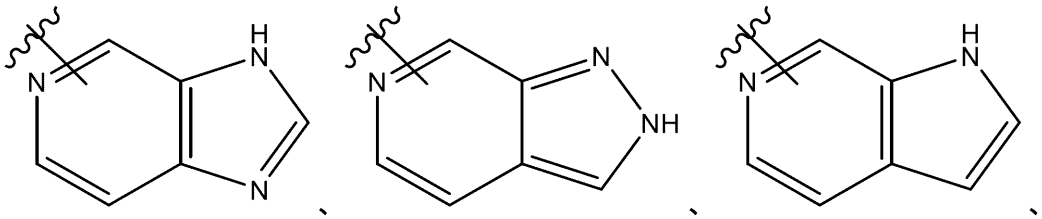
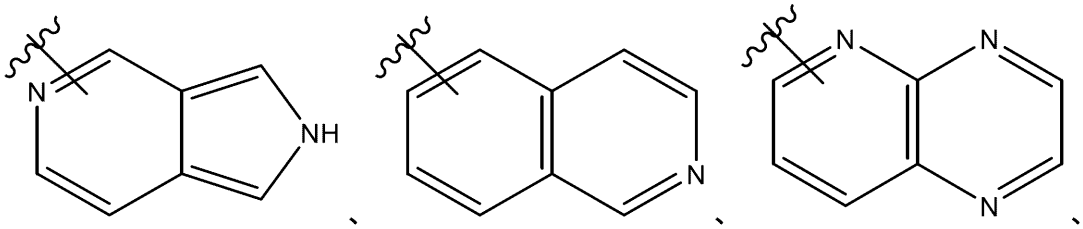
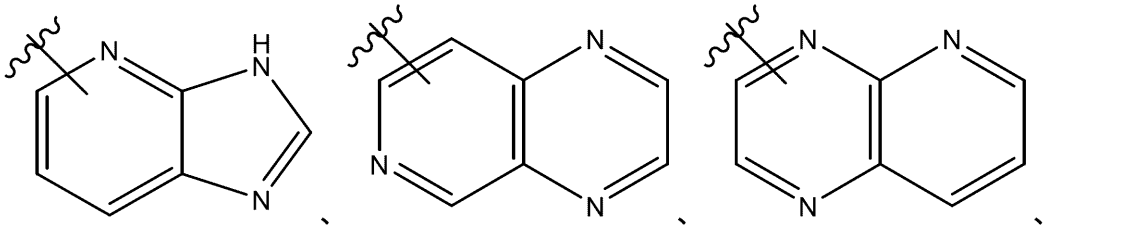
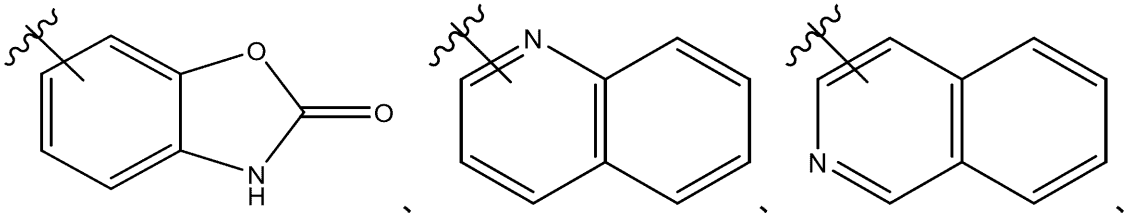
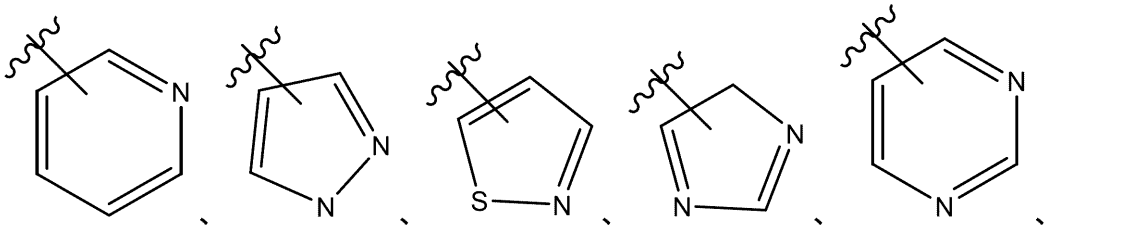
からなる群から選択され；

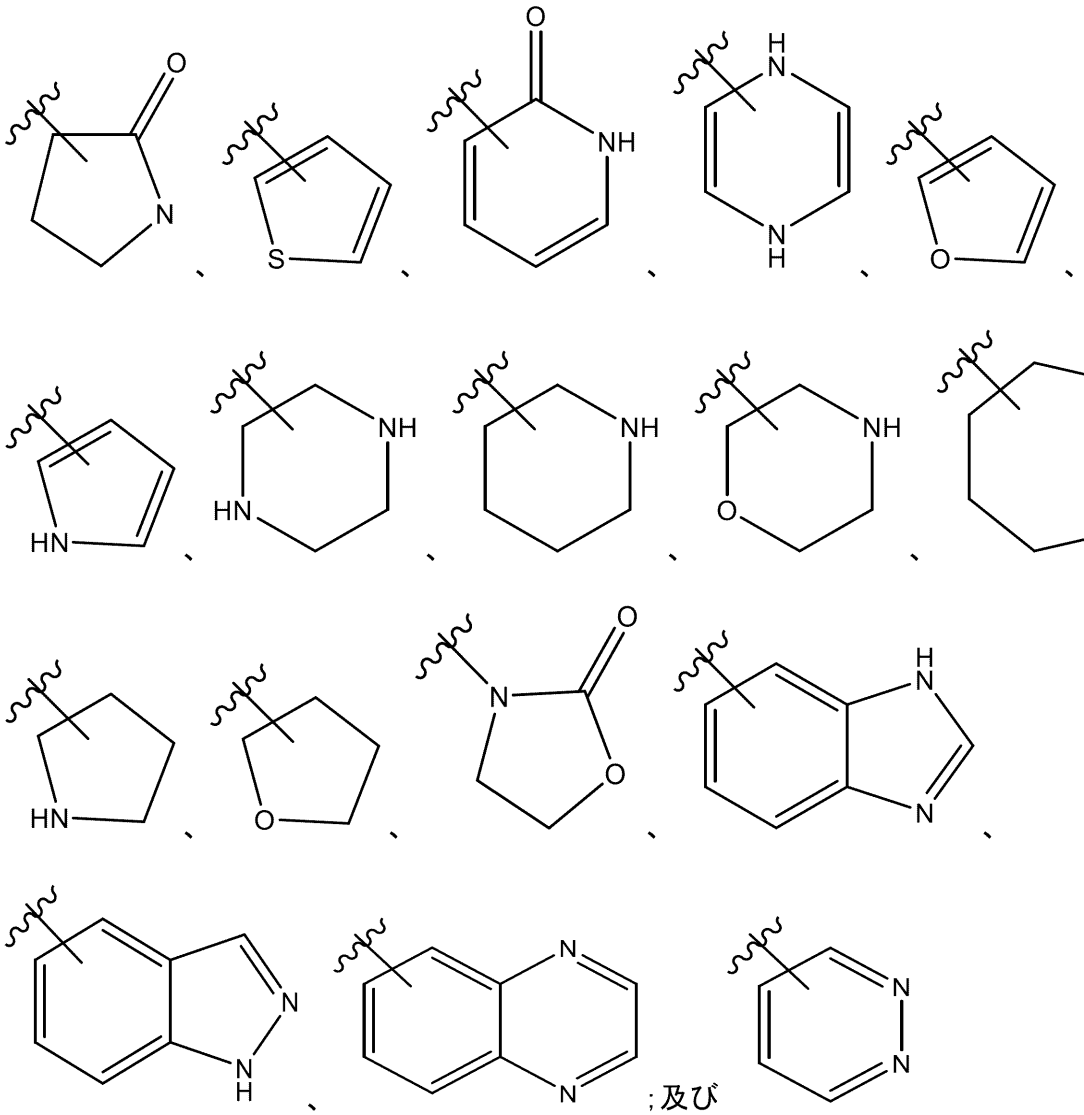
式中、ｚは１又は０である］；

ｉｉ．Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－（ＳＯ$_2$）－［式中、前記シクロアルキルは、１又は２個のＲ$^{6'}$で置換されていてもよく、ここで、Ｒ$^{6'}$は、いかなる場合においても、独立して、分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$、ヒドロキシ（Ｃ$_{1-6}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-6}$）アルキル、ヒドロキシル、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、モノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ、アミノ（Ｃ$_{1-6}$）アルキル、及びＮＲ$^{e'}$Ｒ$^{f'}$－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_n$－［式中、Ｒ$^{e'}$及びＲ$^{f'}$は、独立して、水素、及び分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ｎは１又は０である］からなる群から選択される］；及び

ｉｉｉ．Ｃ$_{1-6}$アルキル又はピロリジン［式中、前記アルキルはハロゲンで置換

されていてもよい］
であり；
かつ、$R_{2'}$は、H、又は、分岐又は直鎖C_{1-6}アルキルである］。
【１３１３】
実施態様２．　R_1が、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール又はC_{3-7}ヘテロシクリルである、実施態様１に記載の化合物。
【１３１４】
実施態様３．　R_1が、

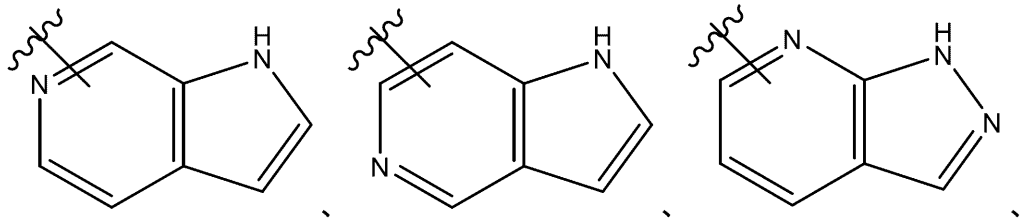


;及び

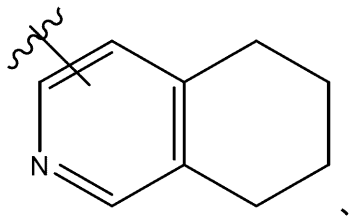
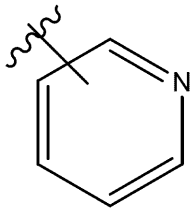
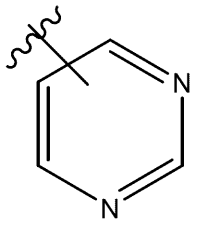
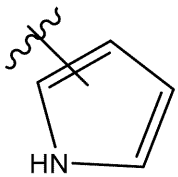
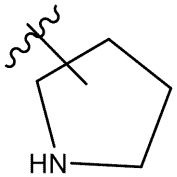
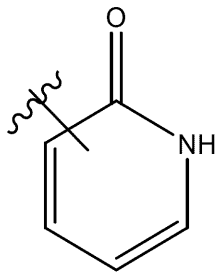
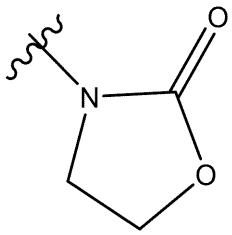
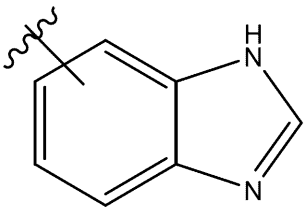
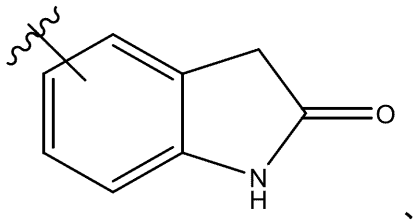
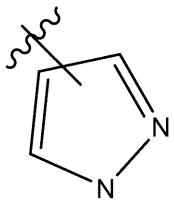
［これらの各々は、１、２又は３個の置換基、R_6、R_7及びR_8で置換されていてもよい］からなる群から選択される、実施態様２に記載の化合物。

【１３１５】

実施態様４．　R_1が、


、

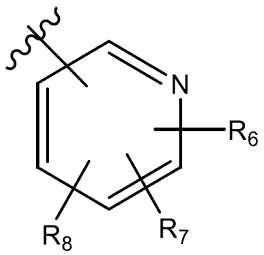
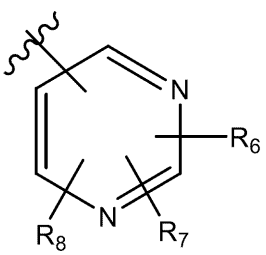
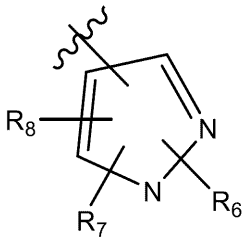
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及び

［これらの各々は、１、２又は３個の置換基、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$及びＲ$_8$で置換されていてもよい］からなる群から選択される、実施態様３に記載の化合物。

【１３１６】

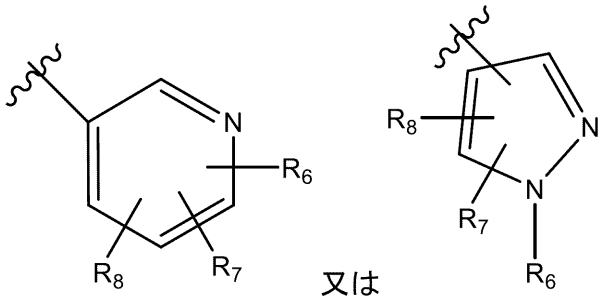
実施態様５．　Ｒ$_1$が、


、

又は


である、実施態様４に記載の化合物。

【１３１７】

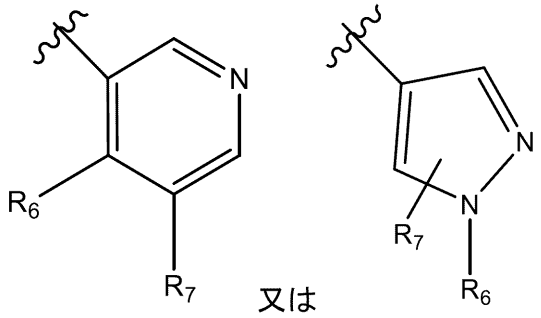
実施態様６．　Ｒ$_1$が、



である、実施態様５に記載の化合物。

【１３１８】

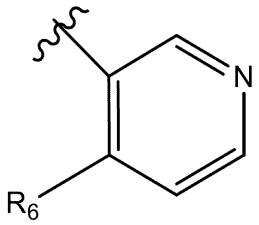
実施態様７．　R_1が、



である、実施態様６に記載の化合物。

【１３１９】

実施態様８．　R_1が、



［式中、R_6は、ヒドロキシル、－CF_3、－CF_3、又はハロゲンで置換されてもよいC_{1-6}アルキルである］である、実施態様７に記載の化合物。

【１３２０】

実施態様９．　R_6が、メチルである、実施態様７に記載の化合物。

【１３２１】

実施態様１０．　Ａが、ｉである、実施態様２に記載の化合物。

【１３２２】

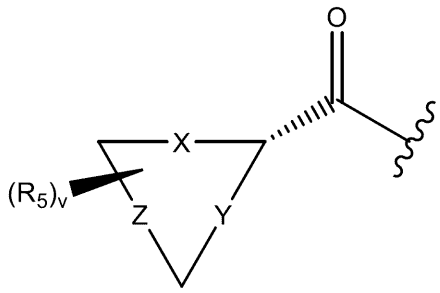
実施態様１１．　Ａが、置換されていてもよいC_{3-7}シクロアルキル（C_{1-6}）$_j$アルキル－である、実施態様１０に記載の化合物。

【１３２３】

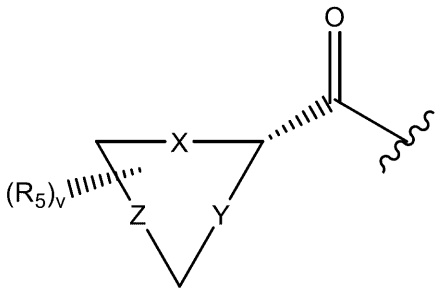
実施態様１２．　ｊが、０である、実施態様１１に記載の化合物。

【１３２４】

実施態様１３．　R_2が、



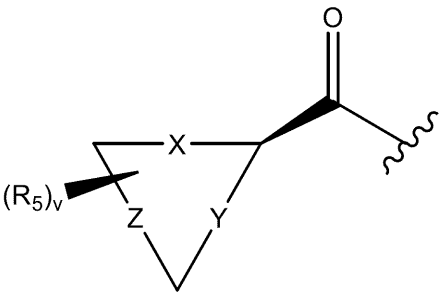
、又は



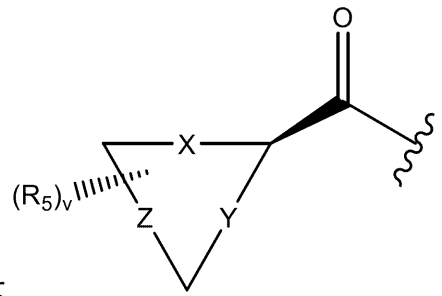
－［式中、ｖは０、１、２、３又は４であり；Ｘ、Ｙ、及びＺは、それぞれ独立して存在しないか、又は－ＣＨ$_2$－であり、存在する場合、Ｘ、Ｙ、及びＺのそれぞれにおける１つ又は２つのＨは、Ｒ$_5$であり得る］である、実施態様１２に記載の化合物。

【１３２５】

実施態様１４．　Ｒ$_2$が、



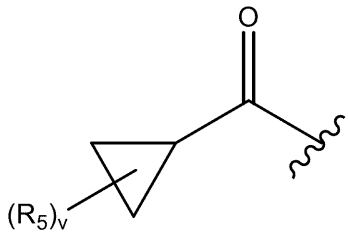
、又は



［式中、ｖは０、１、２、３又は４であり；Ｘ、Ｙ、及びＺは、それぞれ独立して存在しないか、又は－ＣＨ$_2$－であり、存在する場合、Ｘ、Ｙ、及びＺのそれぞれにおける１つ又は２つのＨは、Ｒ$_5$であり得る］である、実施態様１２に記載の化合物。

【１３２６】

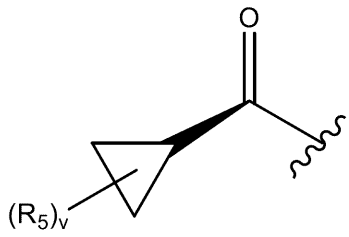
実施態様１５．　Ｒ$_2$が、



［式中、ｖは０、１又は２である］である、実施態様１２に記載の化合物。

【１３２７】

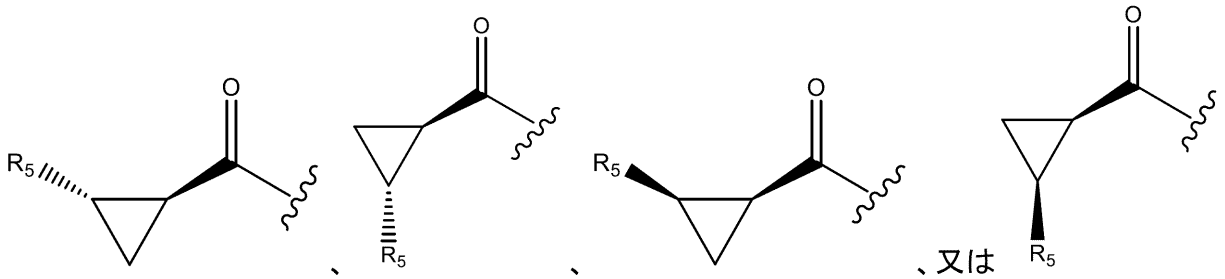
実施態様１６．　Ｒ$_2$が、



［式中、ｖは０、１又は２である］である、実施態様１５に記載の化合物。

【１３２８】

実施態様１７．　Ｒ$_5$が、水素以外であり、かつＲ$_2$が、



、

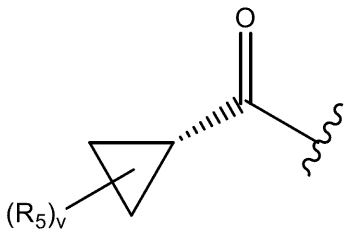
、

、又は

である、実施態様１６に記載の化合物。

【１３２９】

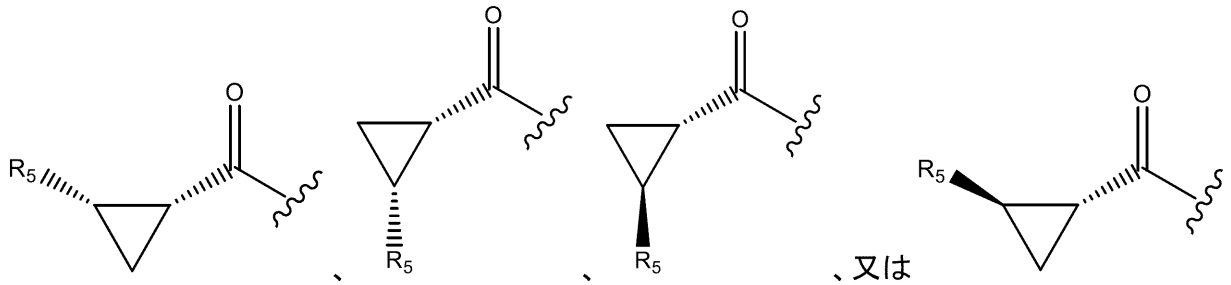
実施態様１８．　R_2が、



［式中、ｖは０、１又は２である］である、実施態様１５に記載の化合物。

【１３３０】

実施態様１９．　R_5が、水素以外であり、かつR_2が、



、

、

、又は

である、実施態様１８に記載の化合物。

【１３３１】

実施態様２０．　前記シクロアルキルが、二環式、スピロ又は不飽和である、実施態様１１に記載の化合物。

【１３３２】

実施態様２１．　R_5が、水素、フッ素、シアノ、NH_2－Ｃ（Ｏ）－、アルキル－（C_{1-6}）アルコキシ－、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール、及びシアノ（C_{1-6}）アルキルからなる群から選択される、実施態様１３に記載の化合物。

【１３３３】

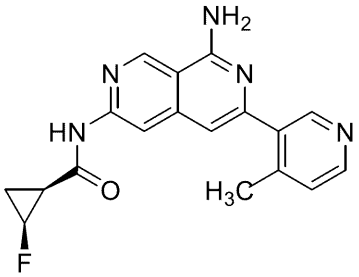
実施態様２２．　R_5が、フルオロ又はシアノである、実施態様２１に記載の化合物。

【１３３４】

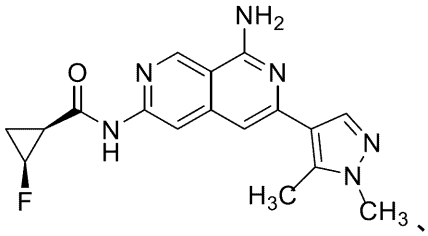
実施態様２３．　R_5が、水素である、実施態様２１に記載の化合物。

【１３３５】

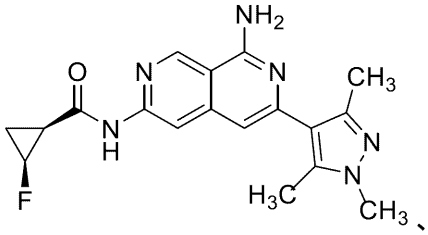
実施態様２４．　以下の構造：



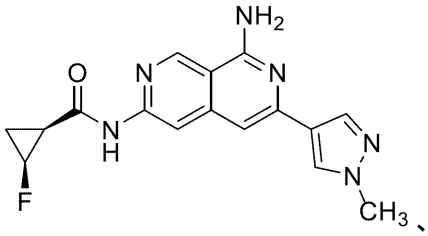
1、



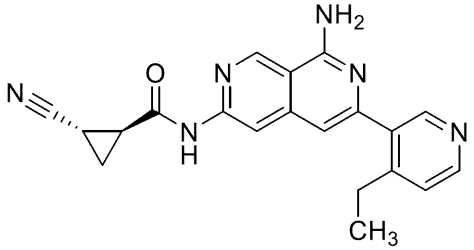
2、



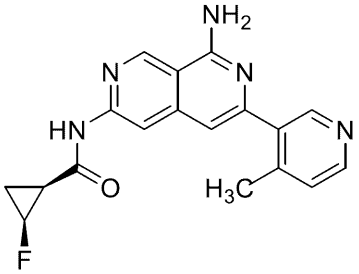
3、



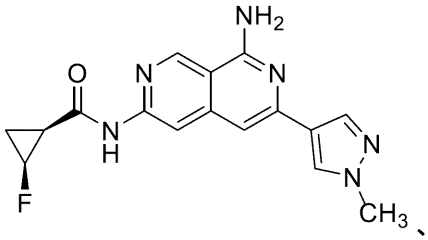
4、



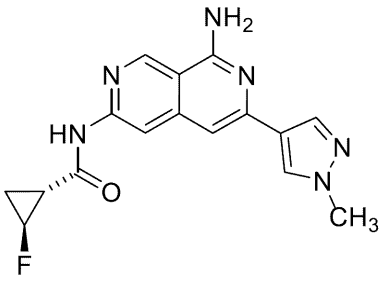
5、



6、

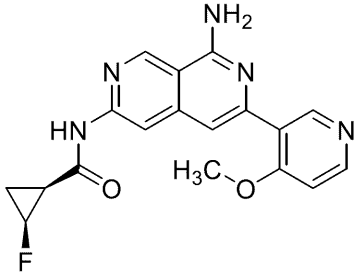


7、



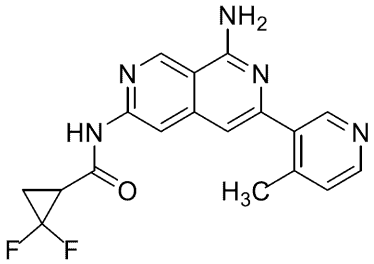
8

、



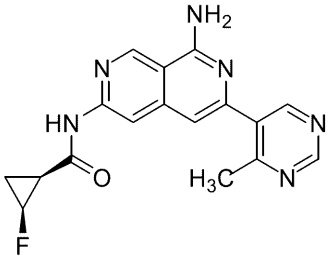
10

、



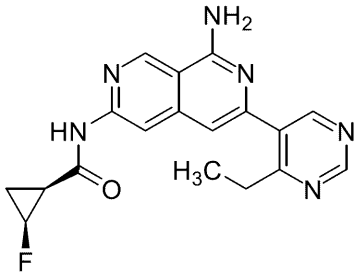
11

、



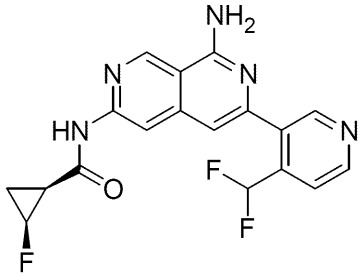
12

、



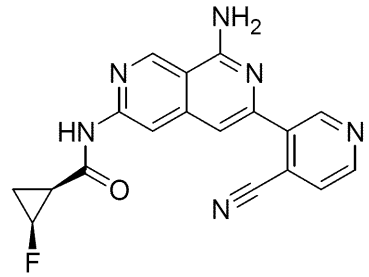
13

、

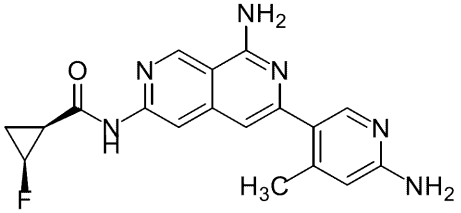


14

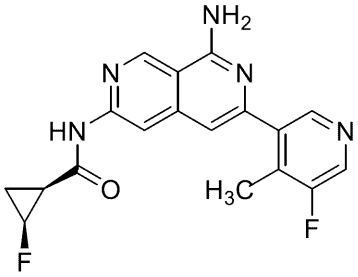
、



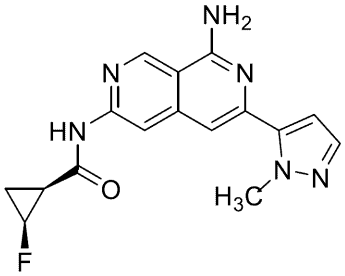
15



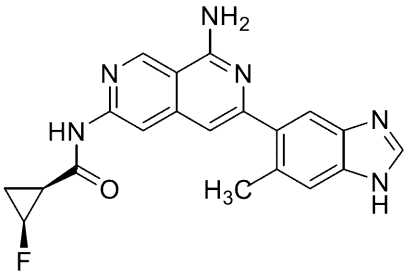
16



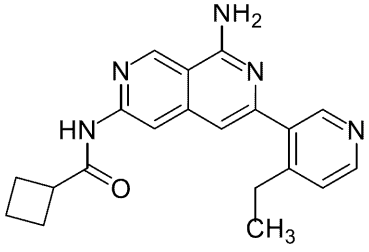
17



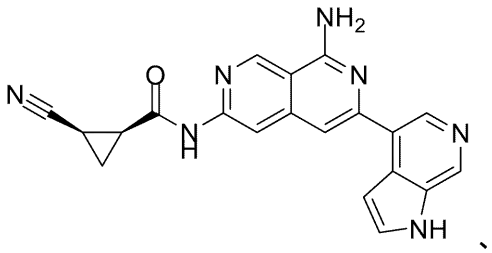
18



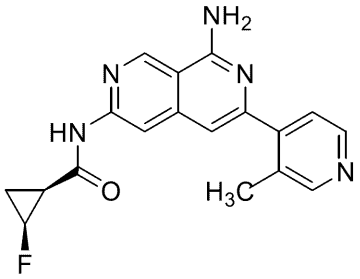
19



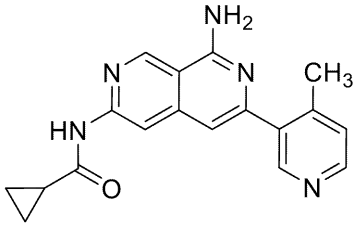
20



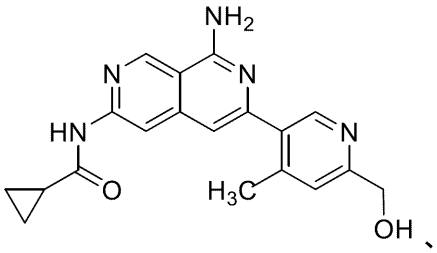
21



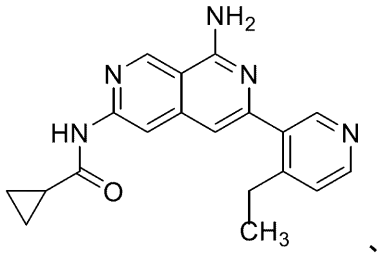
22



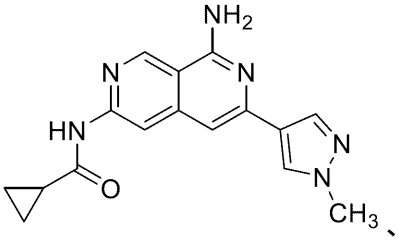
24



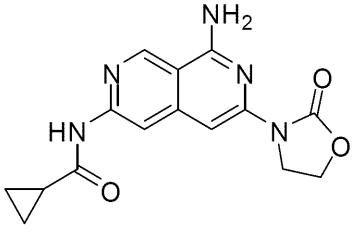
25



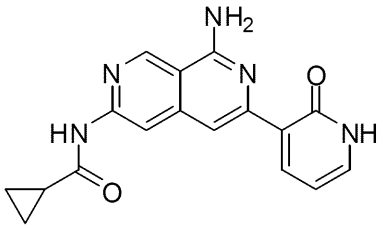
26



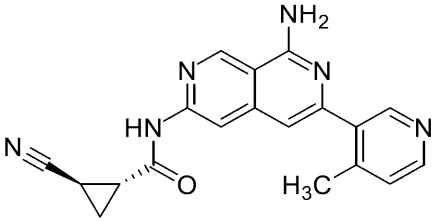
27



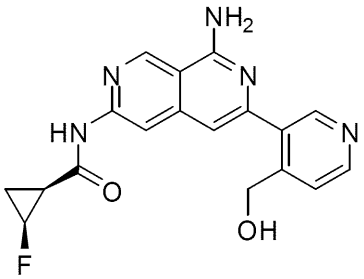
40



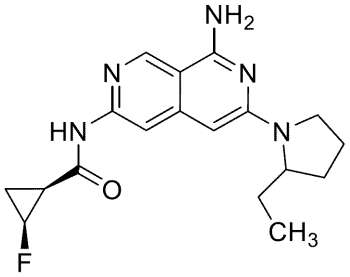
42



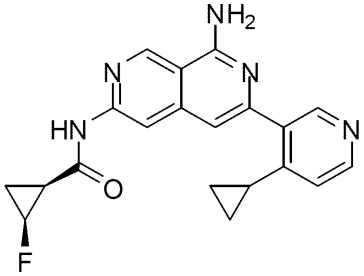
43



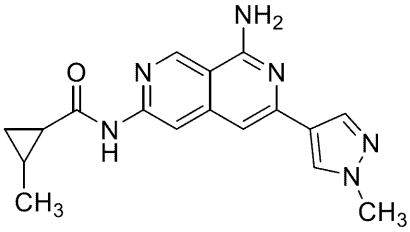
44



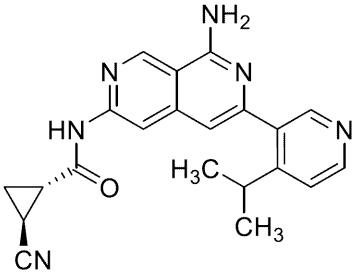
45



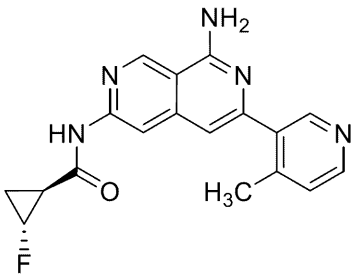
46



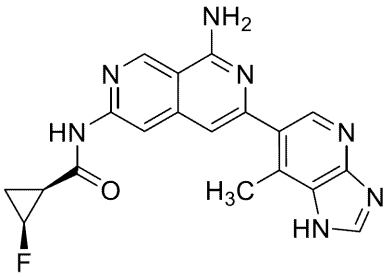
47



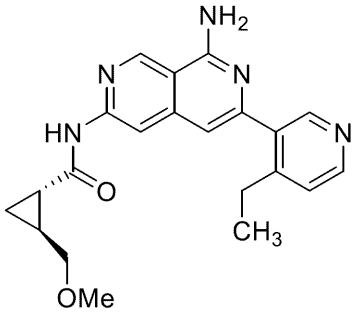
50



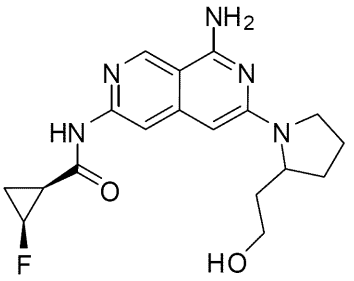
51



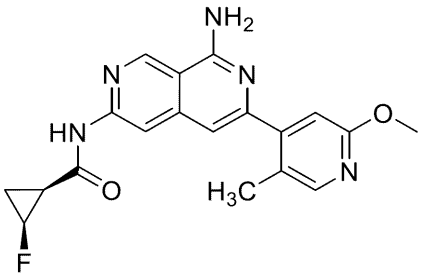
52



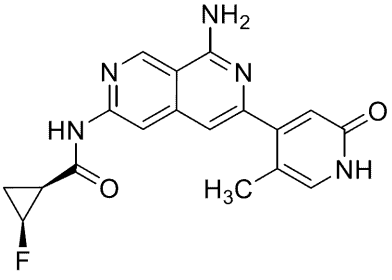
53



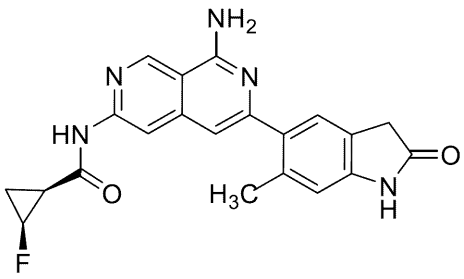
54



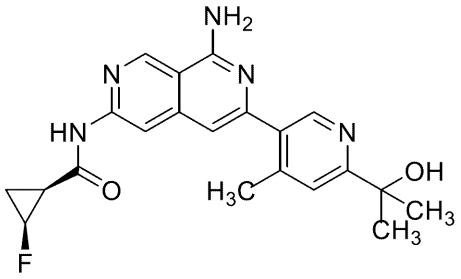
55



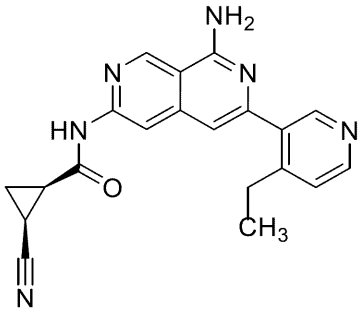
56



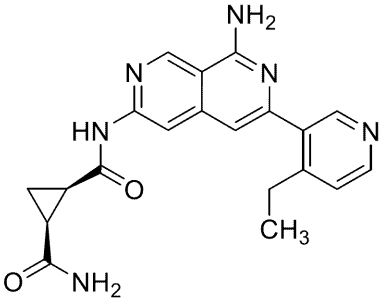
58



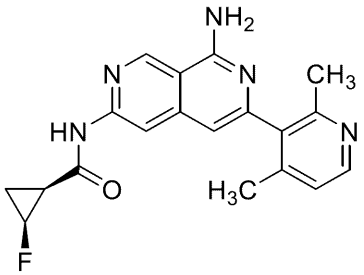
59



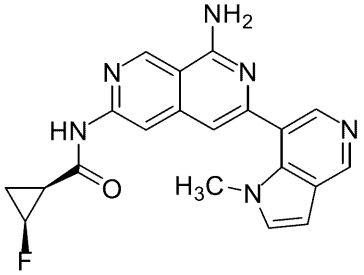
60



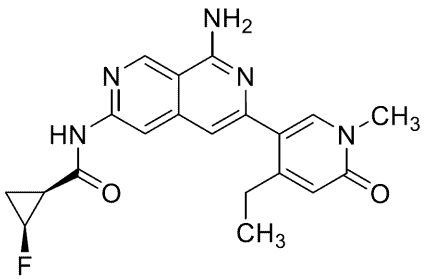
61



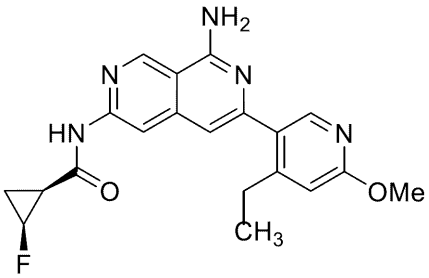
62



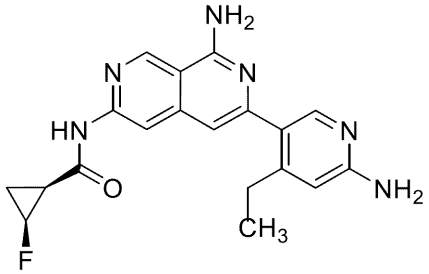
63



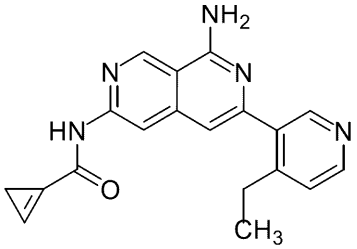
64、



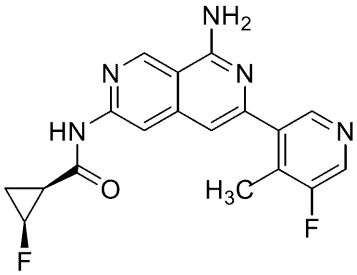
66、



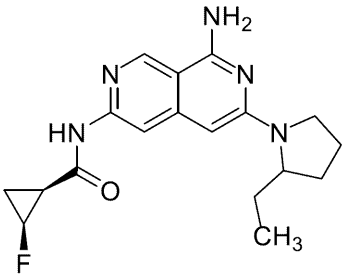
67、



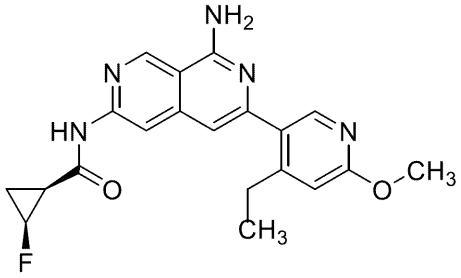
68、



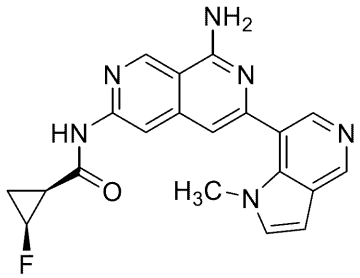
86、



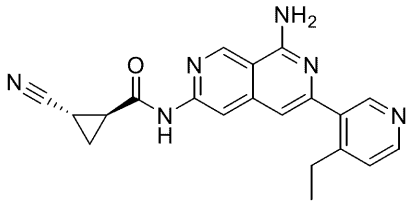
87、88、



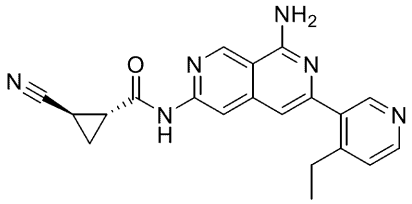
89



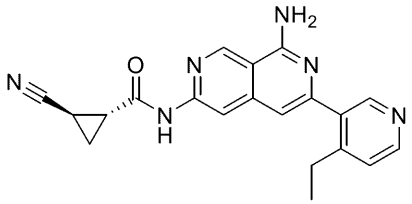
90



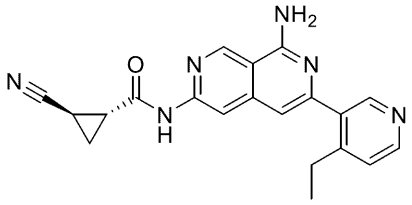
91



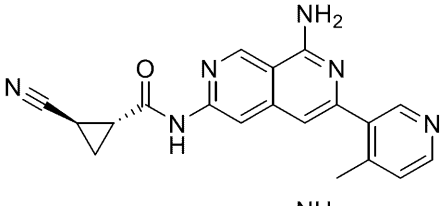
92



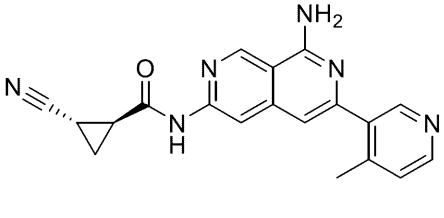
93



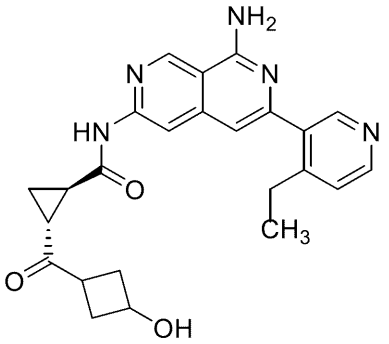
94



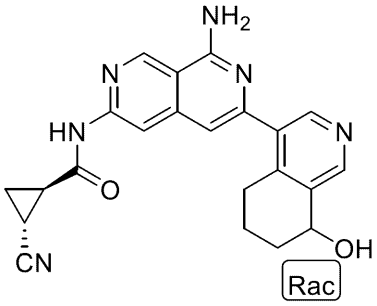
96



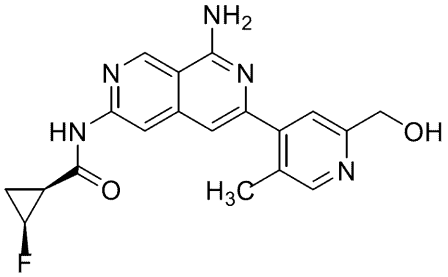
97



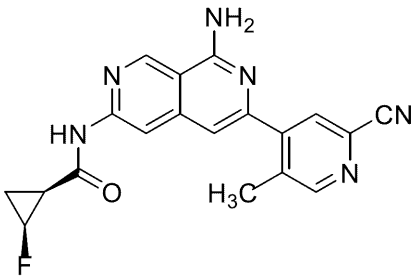
98



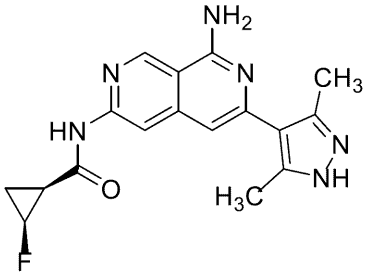
99



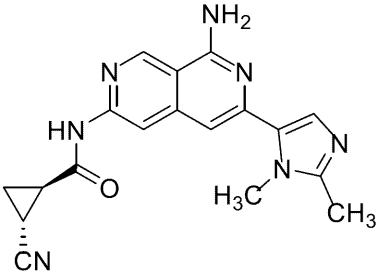
100



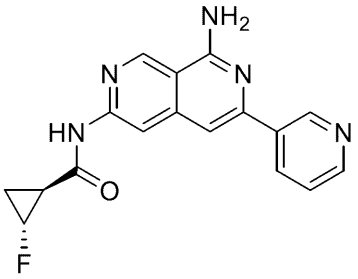
101



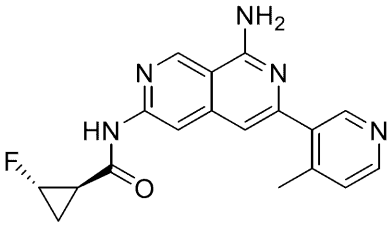
103



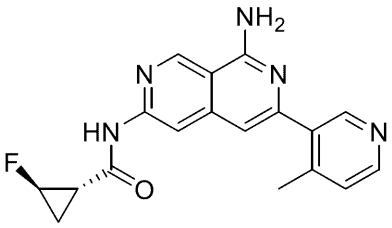
104



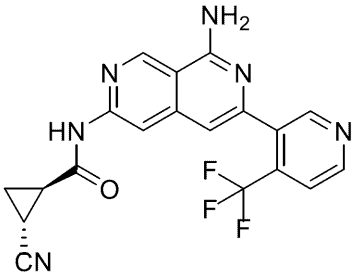
106



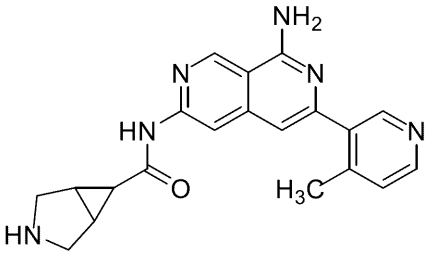
107



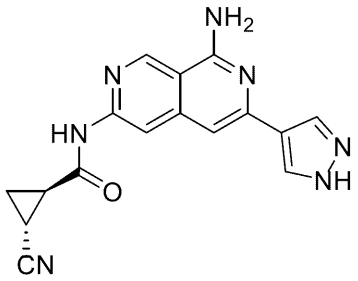
108



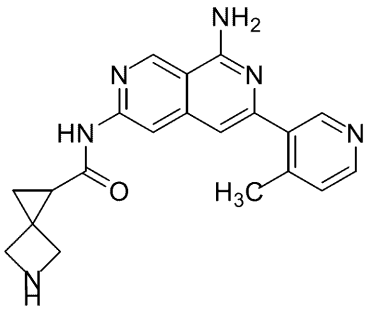
110



111

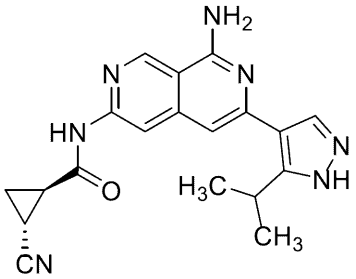


112



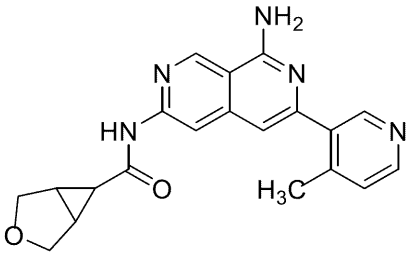
113

、



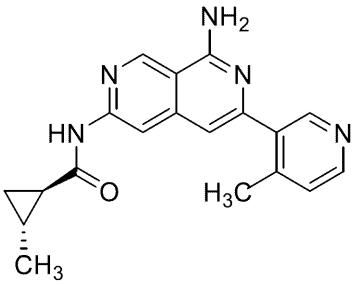
114

、



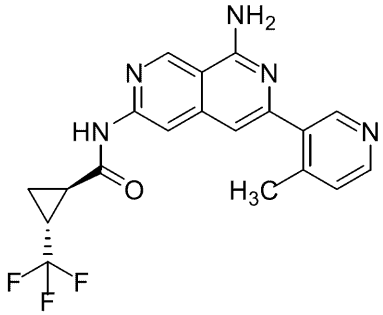
115

、



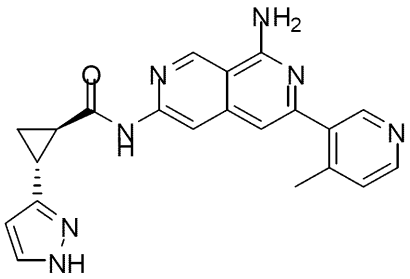
118

、



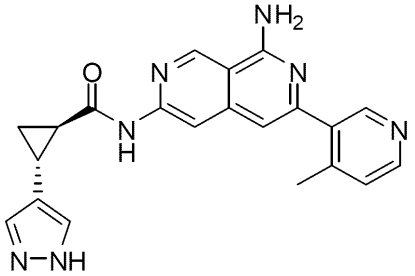
119

、

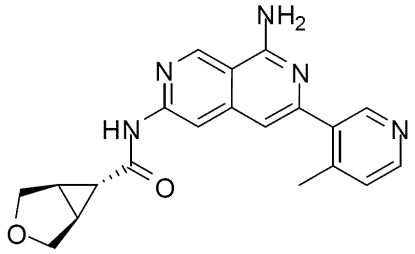


121

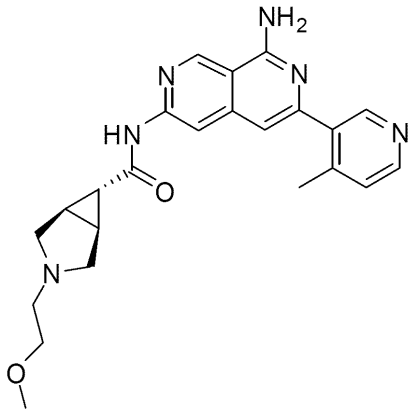
、



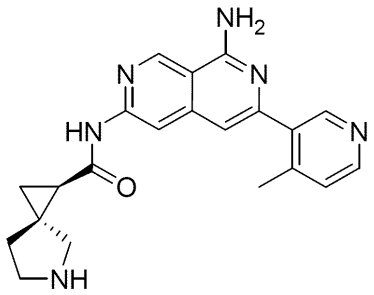
122



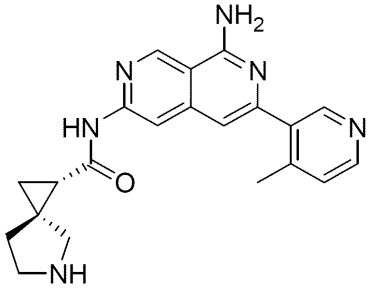
123



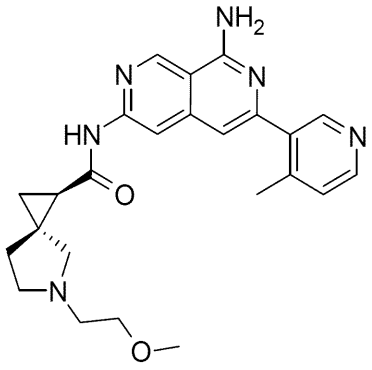
124



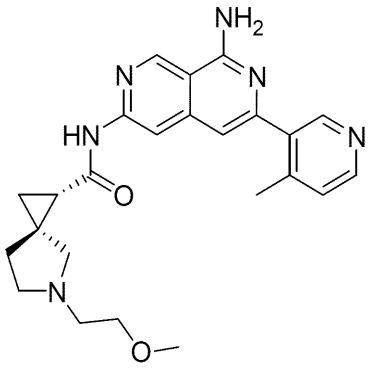
125



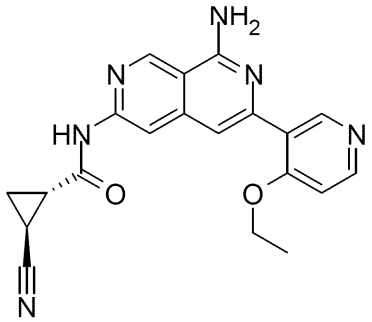
126



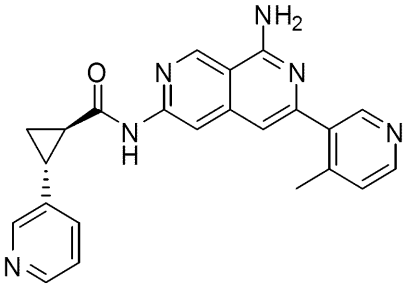
127



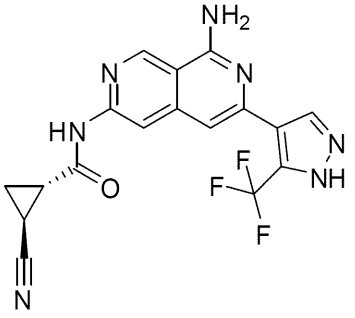
128



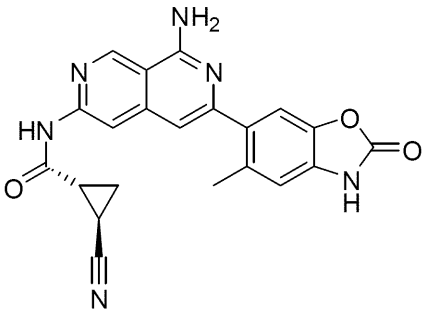
129



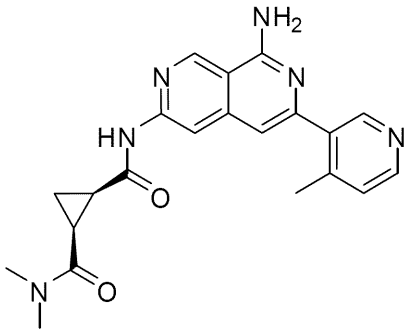
131



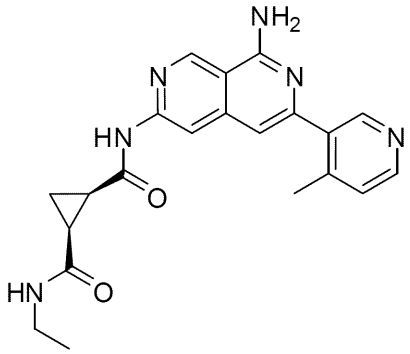
132



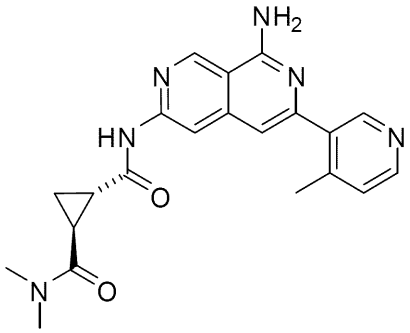
135



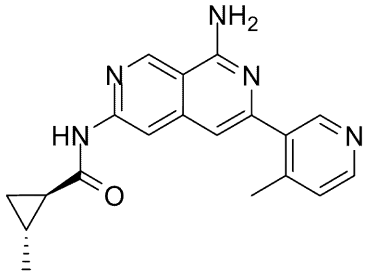
136



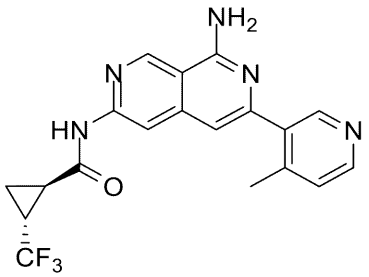
137



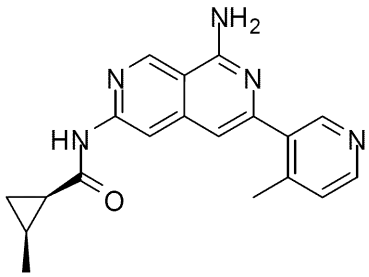
138



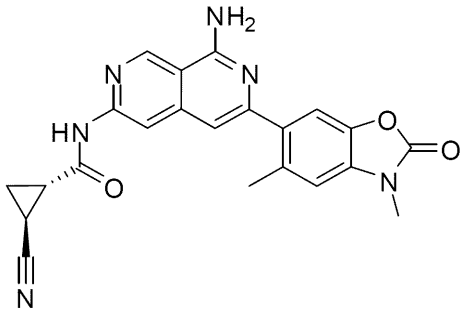
139



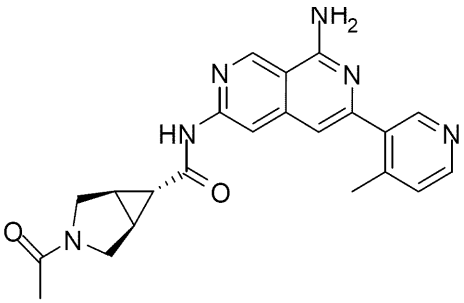
140



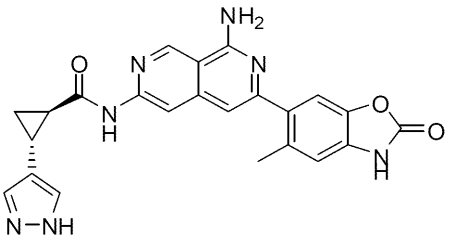
141



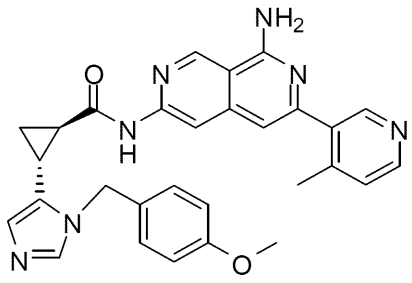
142



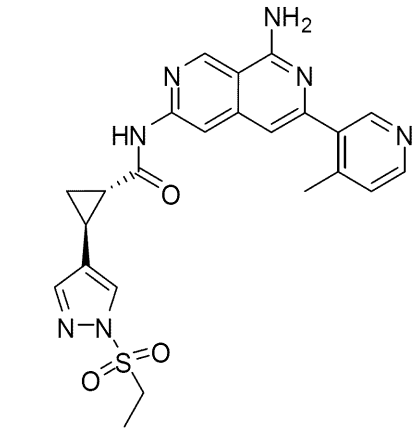
143



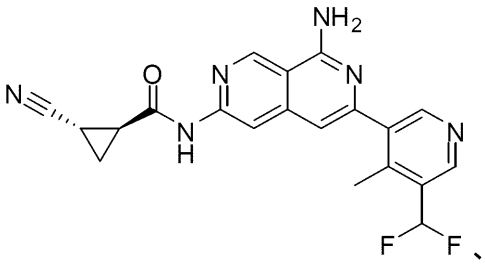
144



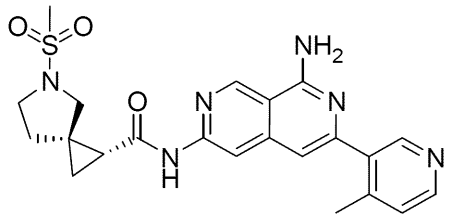
145



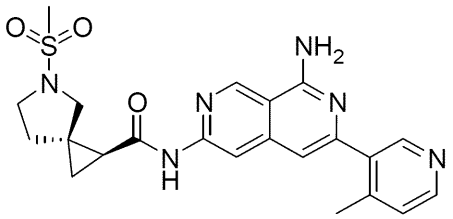
146



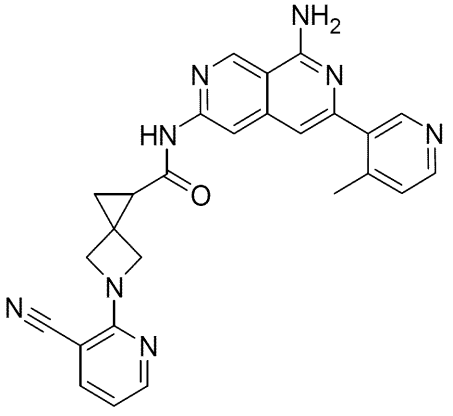
147



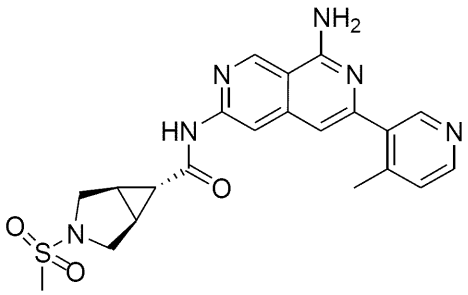
148



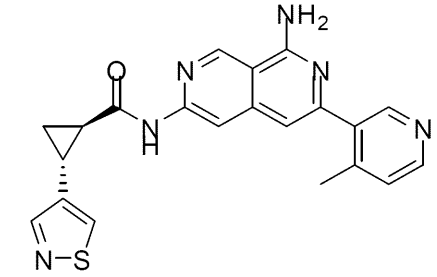
149



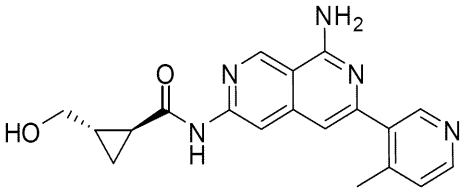
150



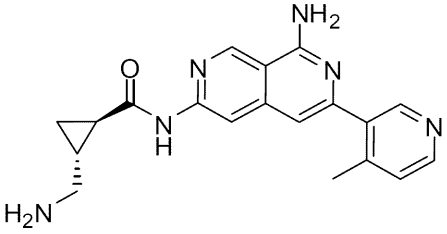
151



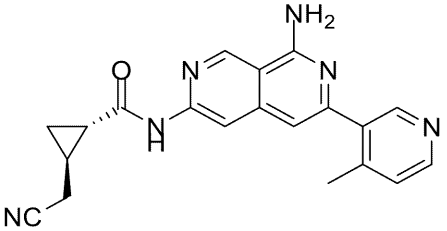
152



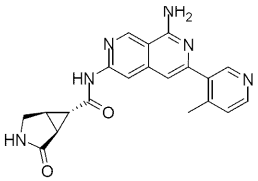
154



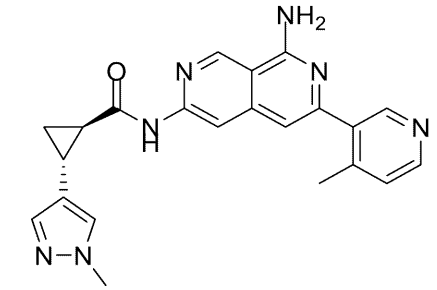
155



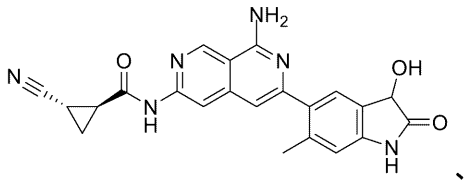
157



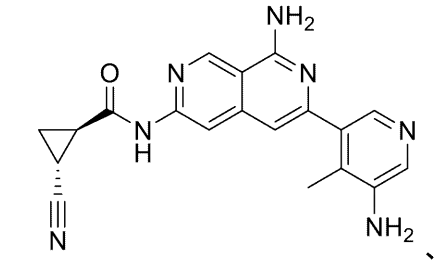
158



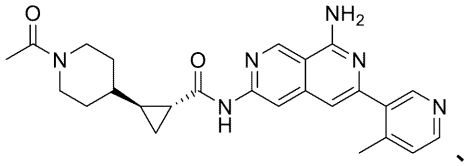
159



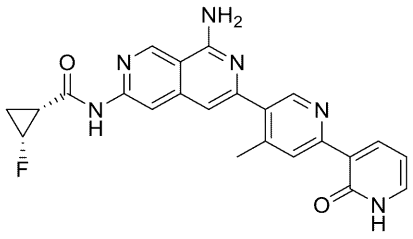
160



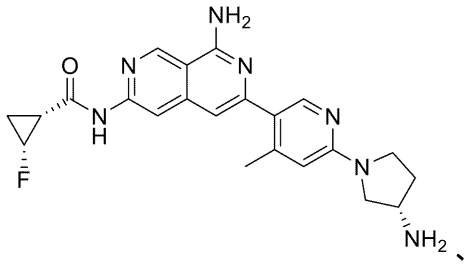
165



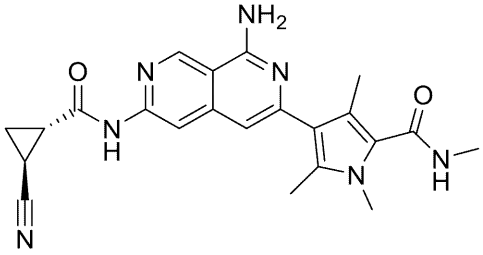
166



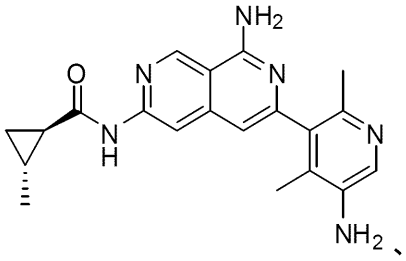
167



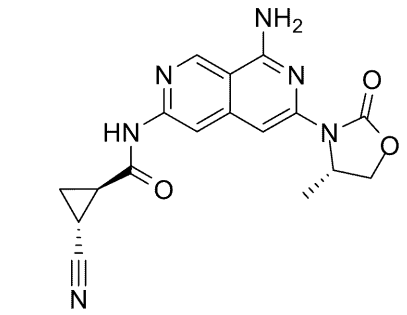
179



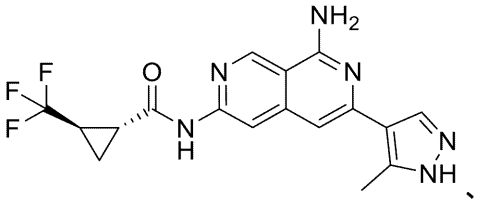
180



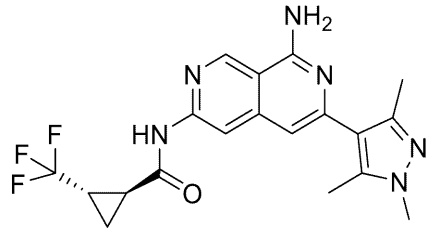
181



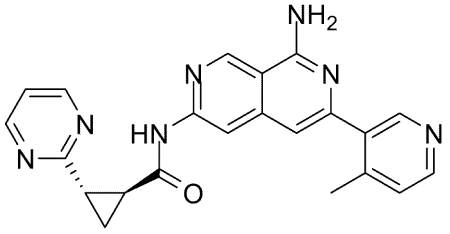
186



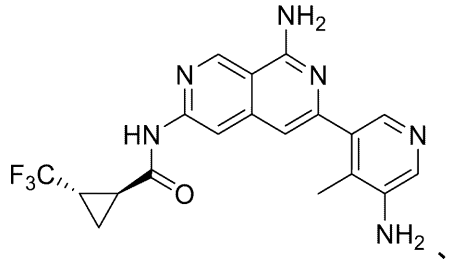
187



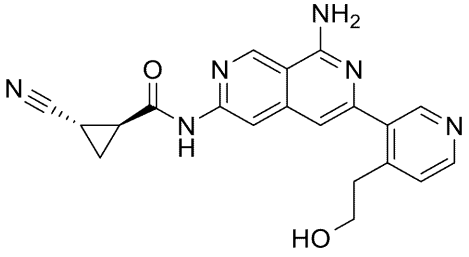
188



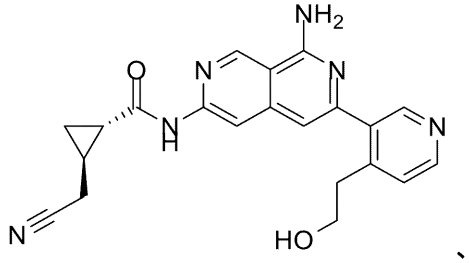
189



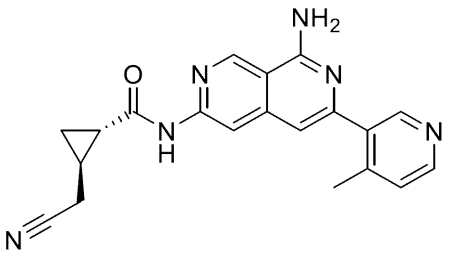
190



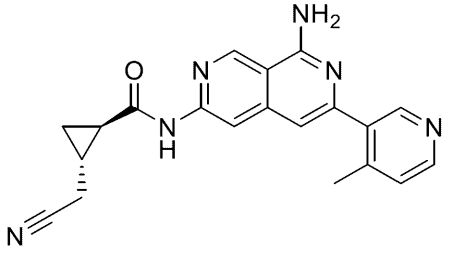
191



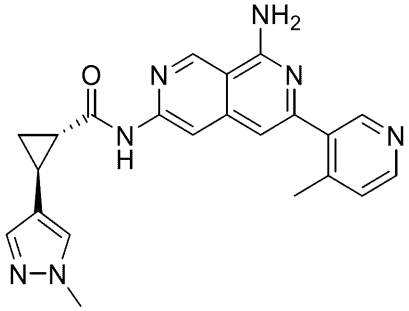
192



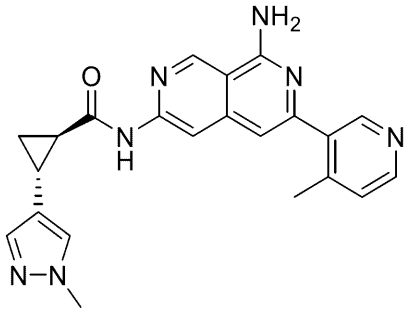
193



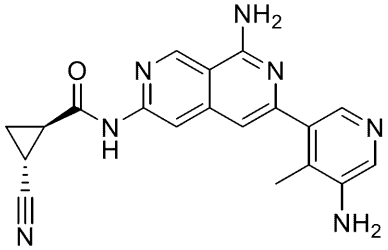
194



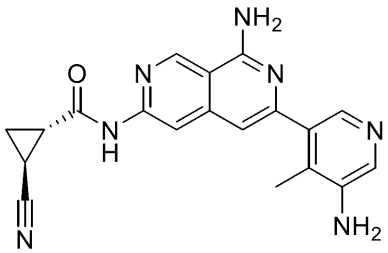
197



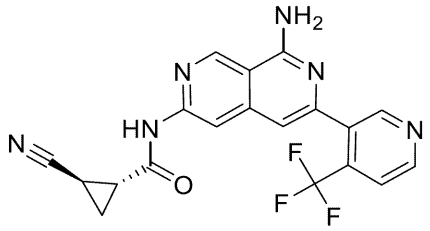
198



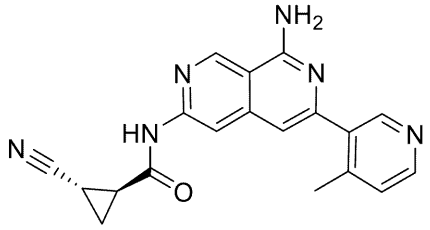
199



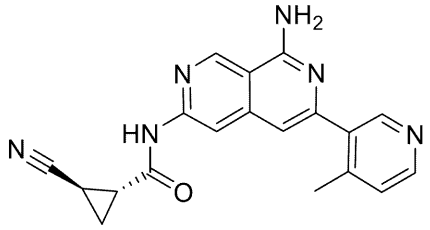
200



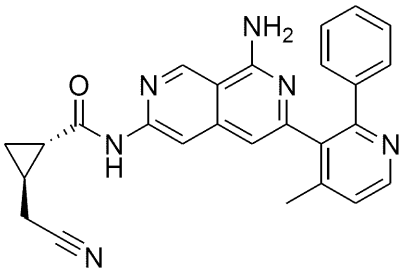
201



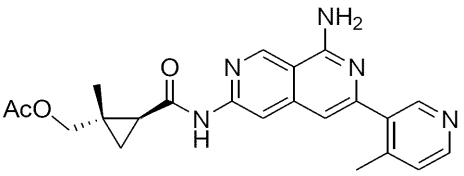
202



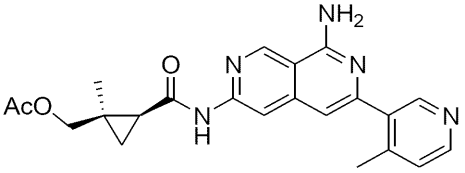
203



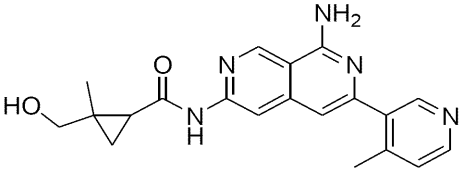
206



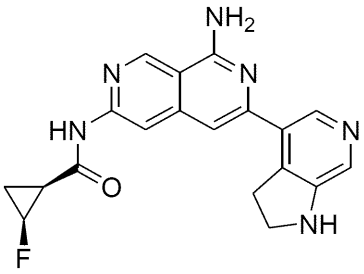
207



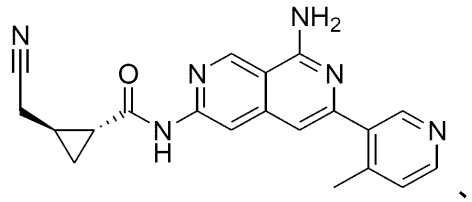
208



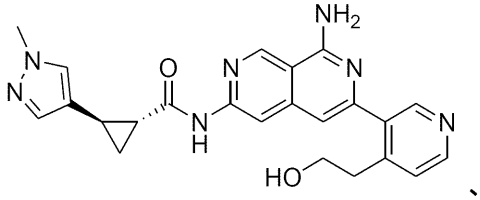
209



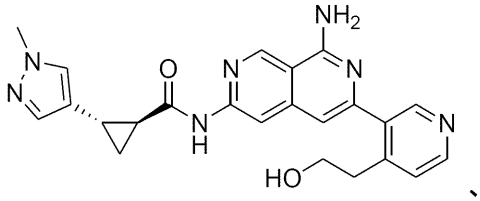
211



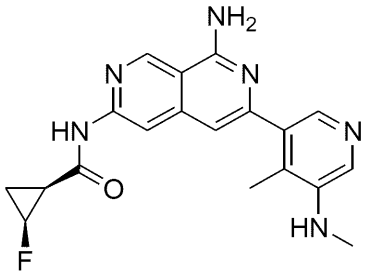
212



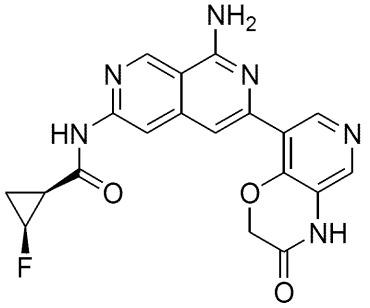
214



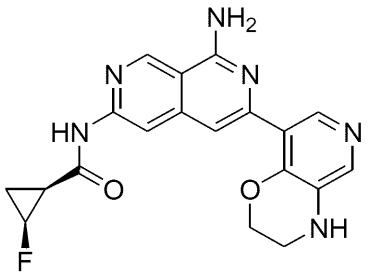
215



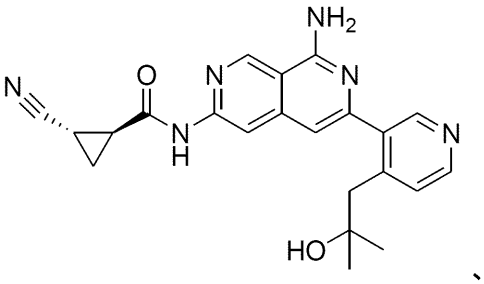
216



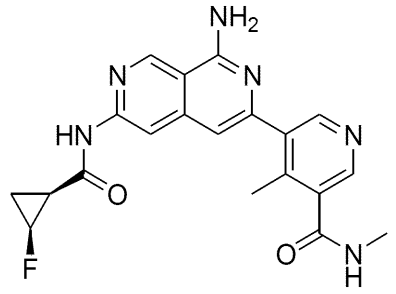
222



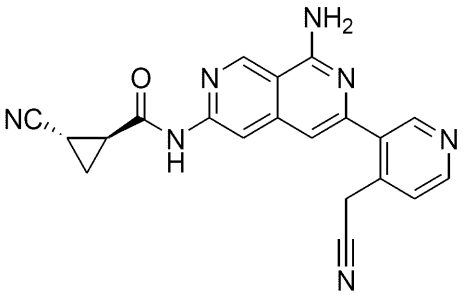
223



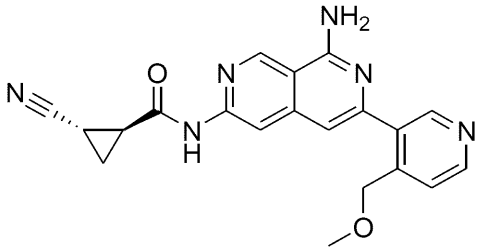
225



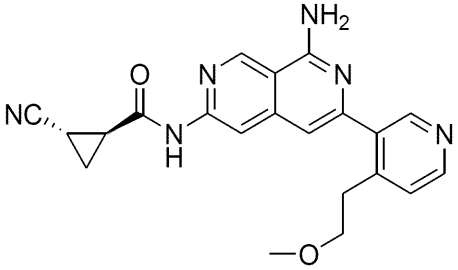
226



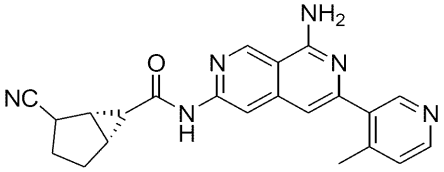
227



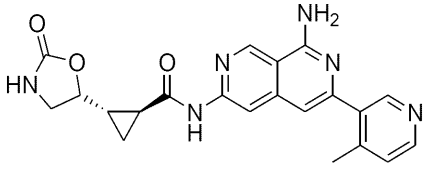
228



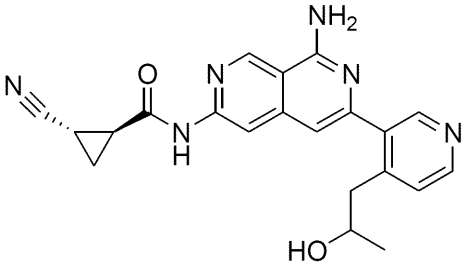
229



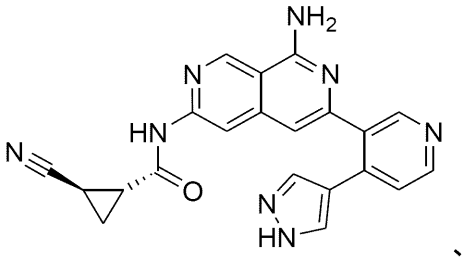
230



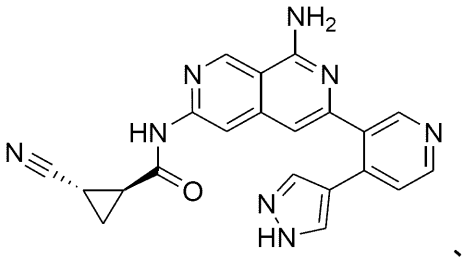
231



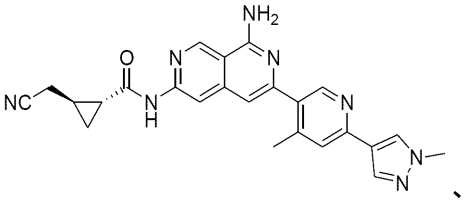
232



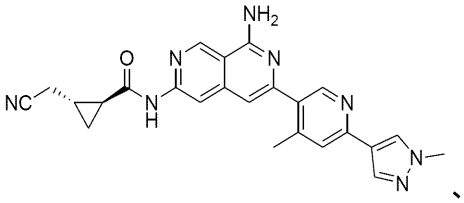
235



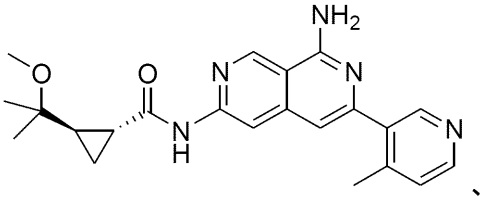
236



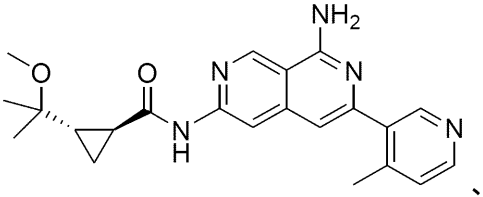
237



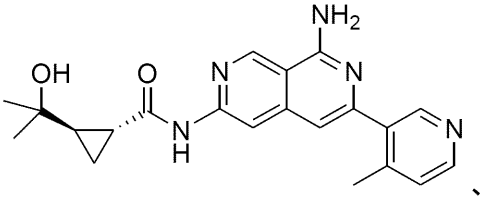
238



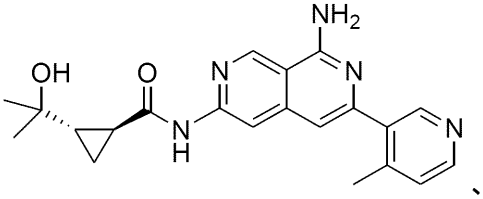
239



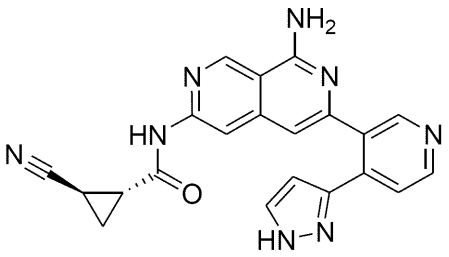
240



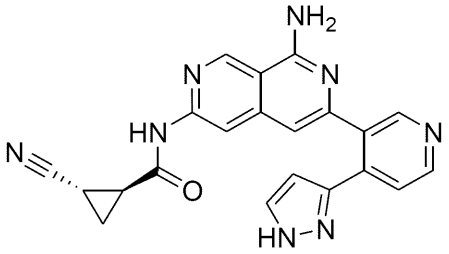
241



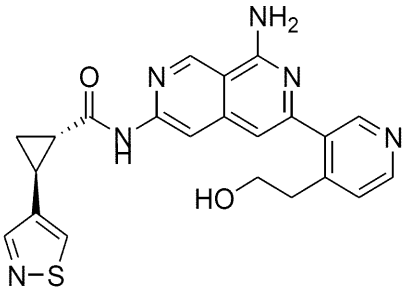
242



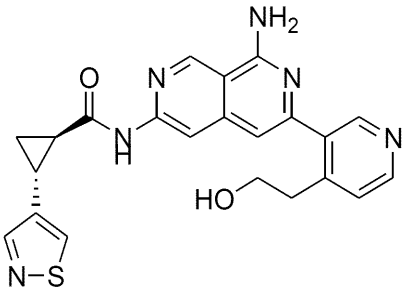
243



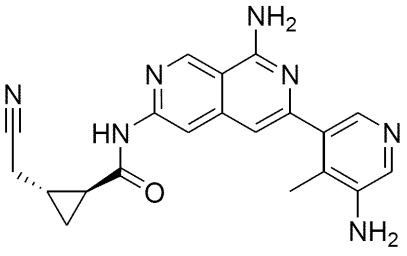
244



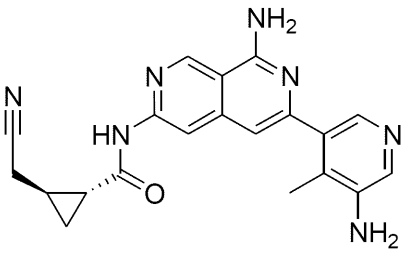
245



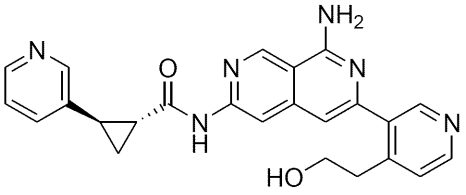
246



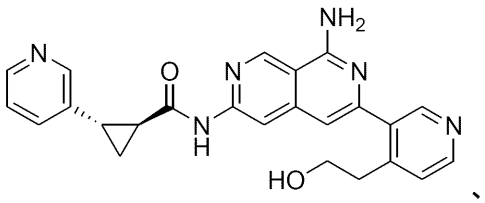
247



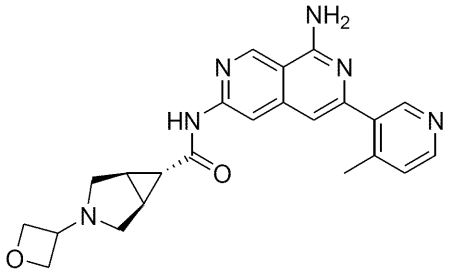
248



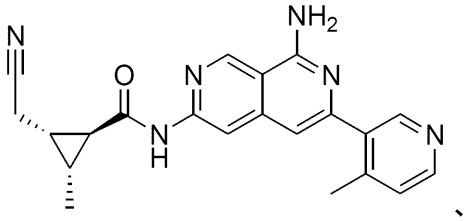
253



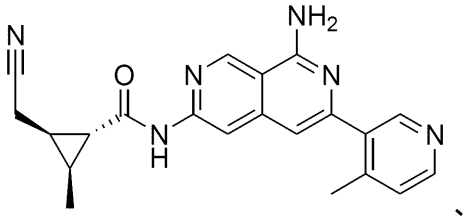
254



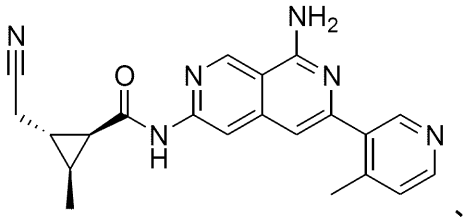
255



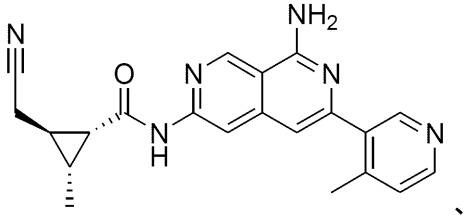
276



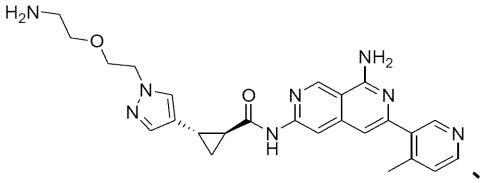
277



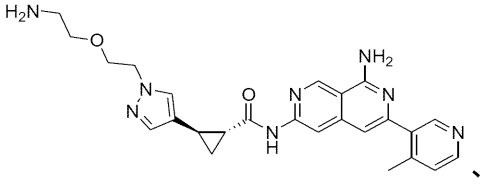
278



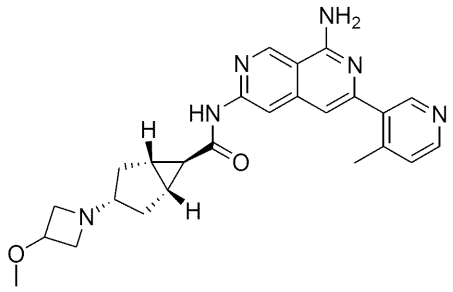
279



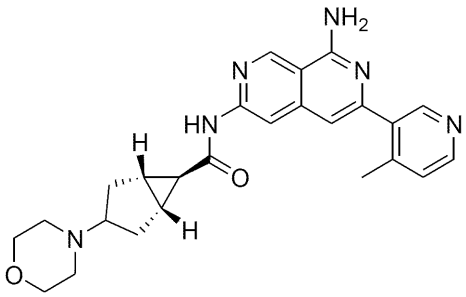
292



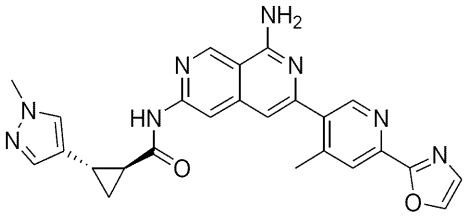
293



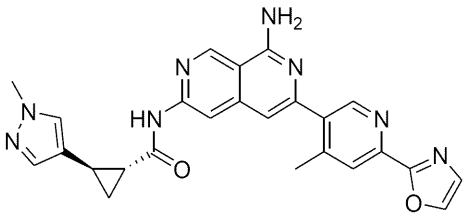
294



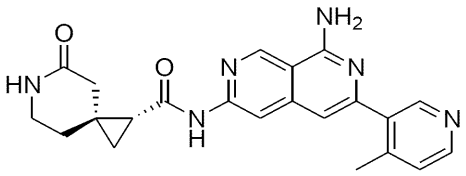
297



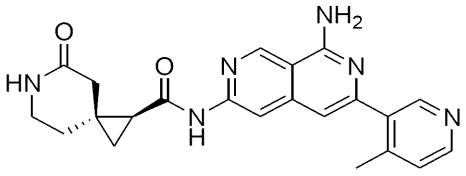
308



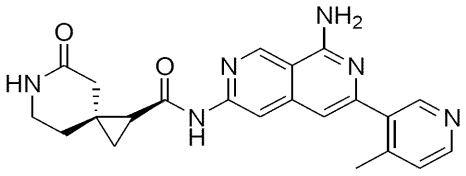
309



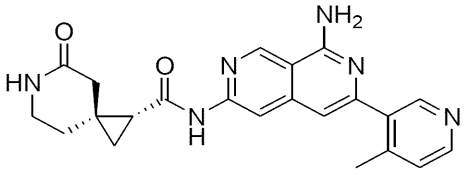
312



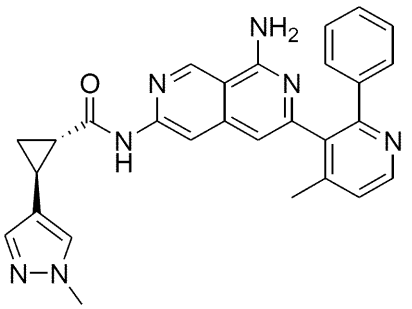
313



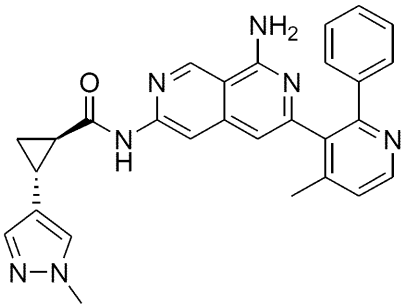
314



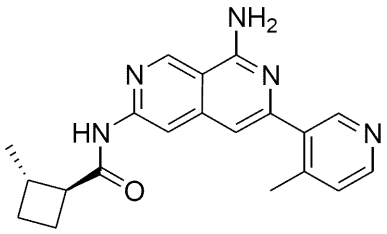
315



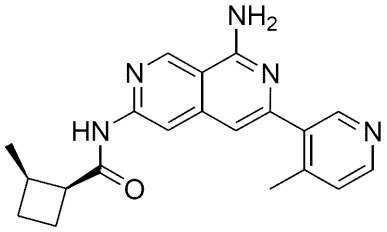
318



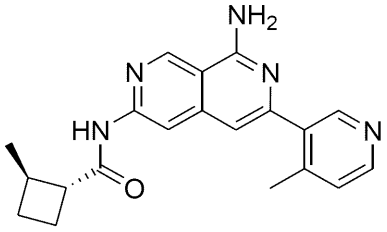
319



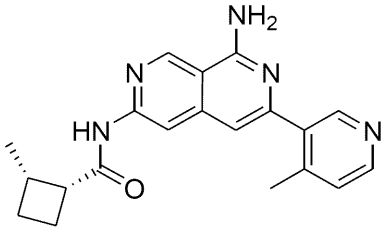
320



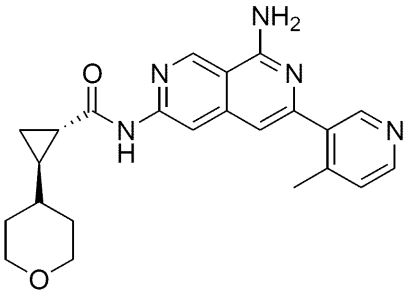
321



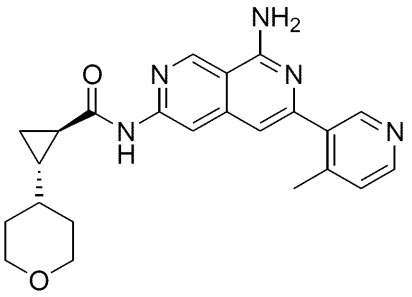
322



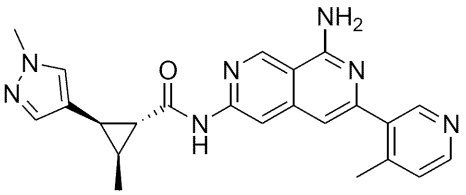
323



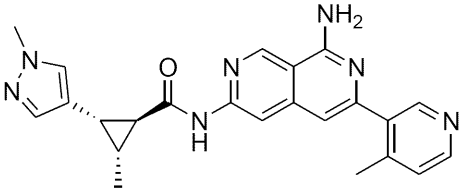
324



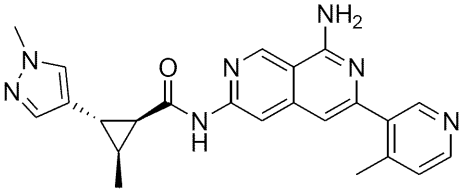
325



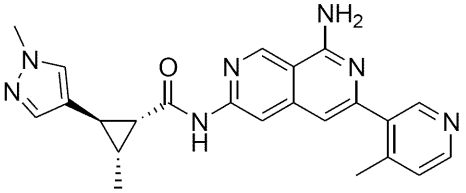
326



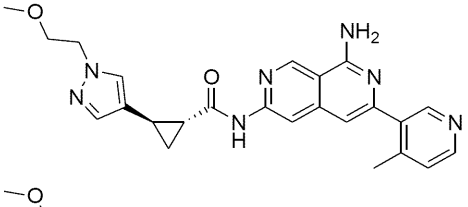
327



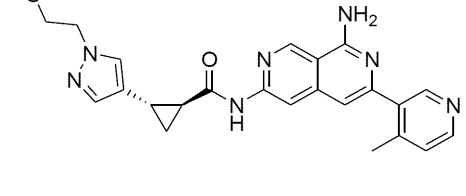
328



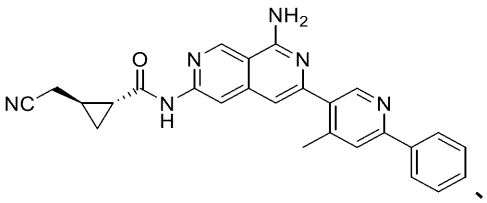
329



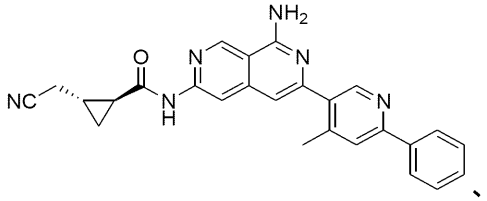
330



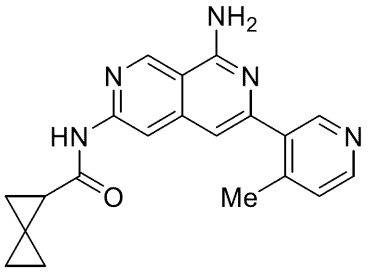
331



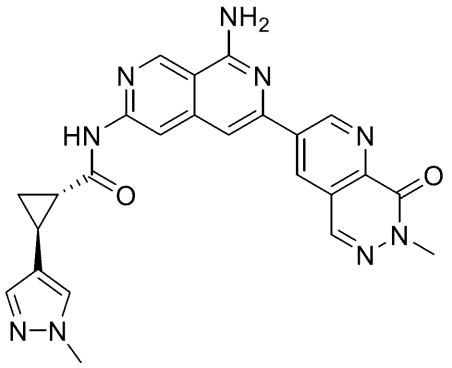
334



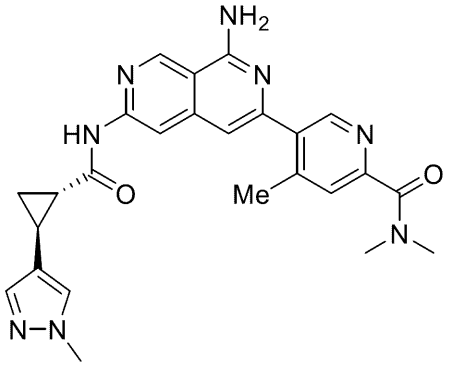
335



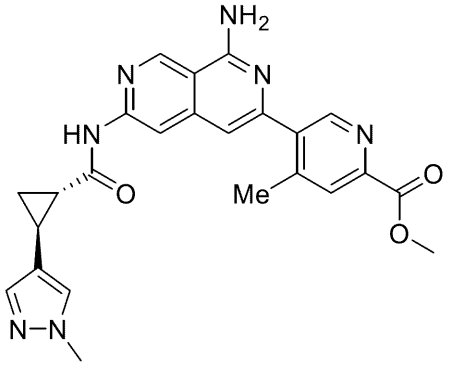
336



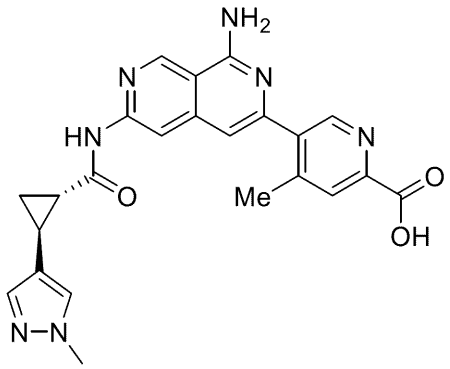
339



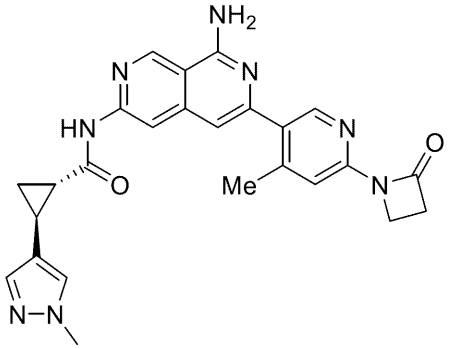
340



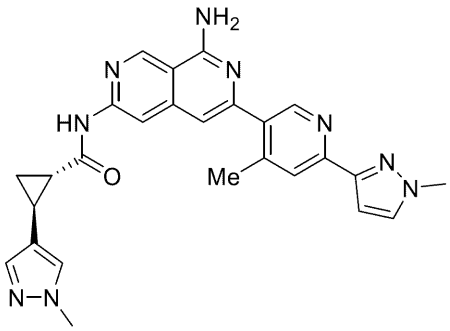
341



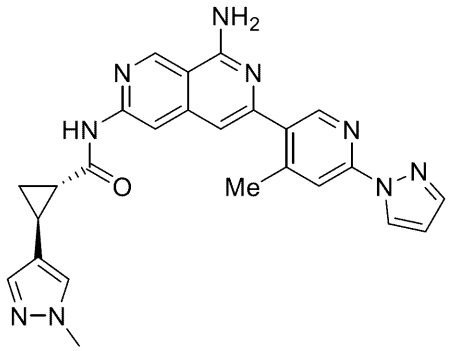
342



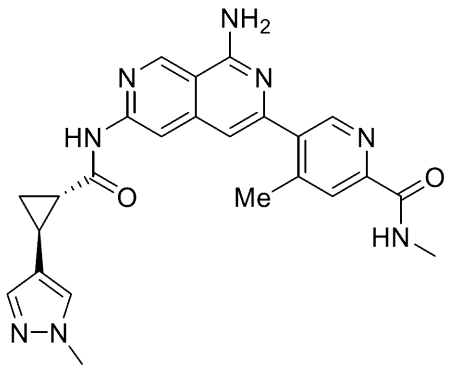
343



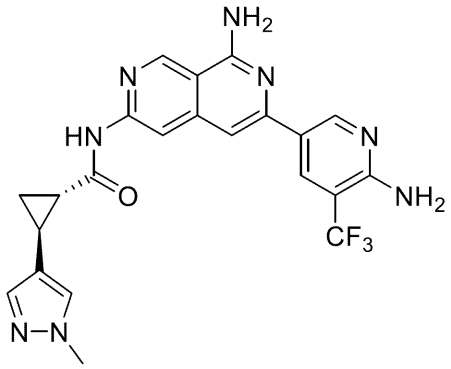
344



345

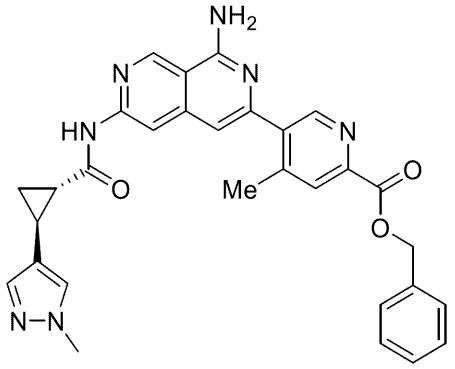


346



347

、及び



348

のうちの１つを有する、実施態様１２に記載の化合物。

【１３３６】

実施態様２５．　少なくとも１つのR_5が、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリール又はシアノ（C_{1-6}）アルキルである、実施態様２１に記載の化合物。

【１３３７】

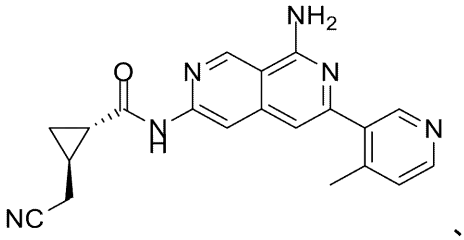
実施態様２６．　少なくとも１つのR_5が、シアノ（C_{1-6}）アルキルである、実施態様２５に記載の化合物。

【１３３８】

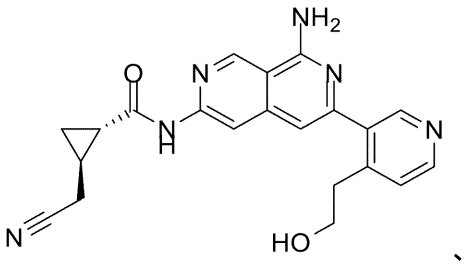
実施態様２７．　少なくとも１つのR_5が、シアノ－CH_2－である、実施態様２６に記載の化合物。

【１３３９】

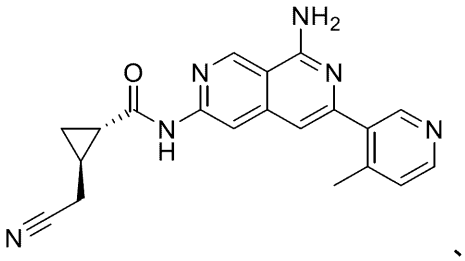
実施態様２８．　以下の構造：



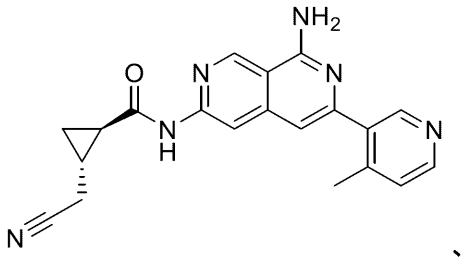
157



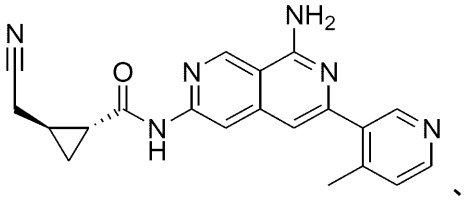
192



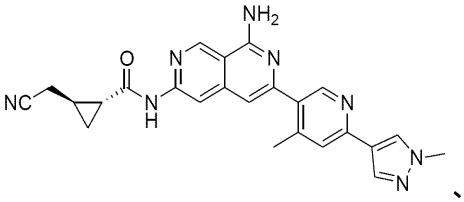
193



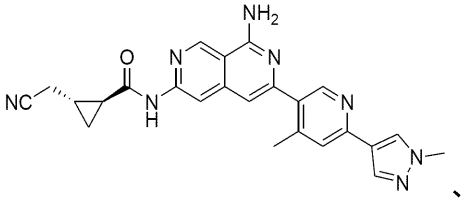
194



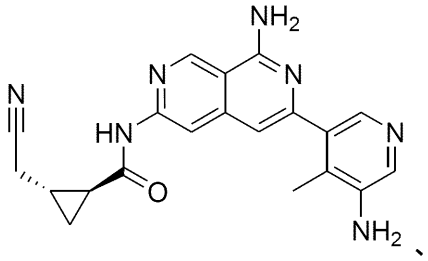
212



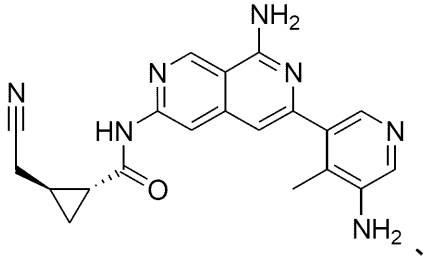
237



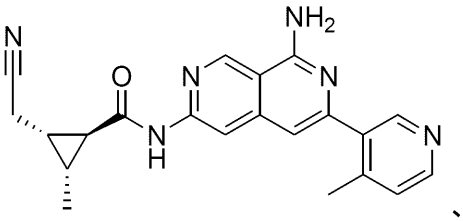
238



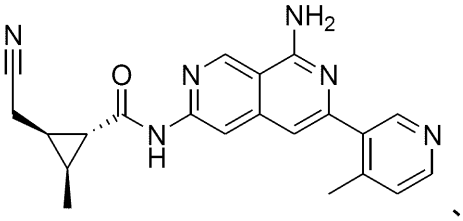
247



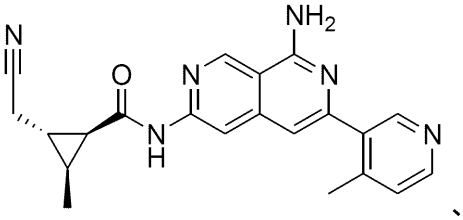
248



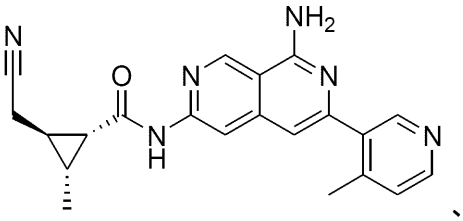
276



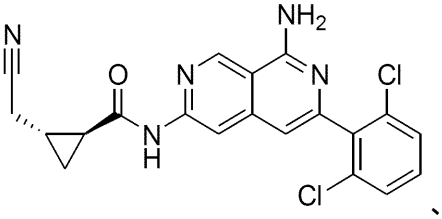
277



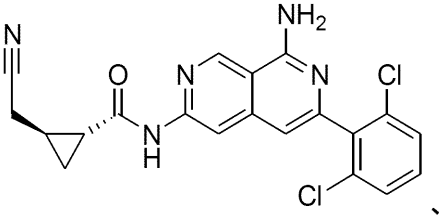
278



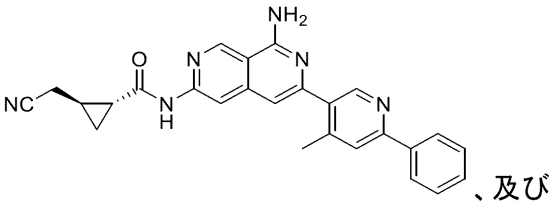
279



310

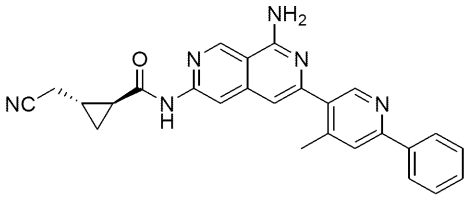


311



334

、及び



335

のうちの１つを有する、実施態様２７に記載の化合物。

【１３４０】

実施態様２９．　少なくとも１つのＲ$_{5}$が、置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロアリールである、実施態様２１に記載の化合物。

【１３４１】

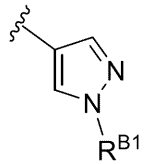
実施態様３０．　前記置換されていてもよいＣ$_{2-9}$ヘテロアリールが、１又は２個の窒素原子を含む、置換されていてもよい５員ヘテロアリールである、実施態様２９に記載の化合物。

【１３４２】

実施態様３１．　前記置換されていてもよい５員ヘテロアリールが、置換されていてもよいピラゾールである、実施態様３０に記載の化合物。

【１３４３】

実施態様３２．　前記置換されていてもよいピラゾールが、



、

［式中、波線はシクロプロピル環への結合点を示し；式中、Ｒ^{B}は、

ｉ．分岐又は直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキル［式中、前記アルキルは、１から４個のヒドロキシル、ハロゲン、ニトリル、アミノ、－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-6}$）アルキルアミノ－、又は－ＮＲ^{y}（ＣＯ）Ｒ^{z}［式中、Ｒ^{y}及びＲ^{z}は、いかなる場合においても独立して、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルである］で置換されていてもよい］；

ｉｉ．又は－ＳＯ$_{2}$Ｒ’［式中、Ｒ’は、Ｃ$_{1-6}$アルキルである］

である］である、実施態様３１に記載の化合物。

【１３４４】

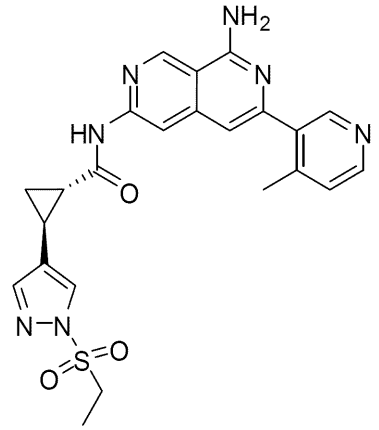
実施態様３３．　Ｒ^{B1}が、置換されていてもよい直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキルである、実施態様３２に記載の化合物。

【１３４５】

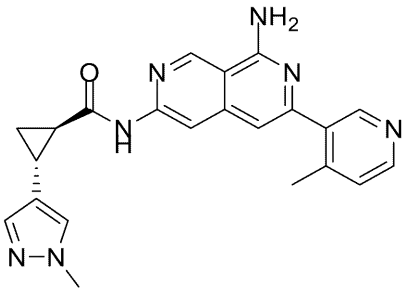
実施態様３４．　前記置換されていてもよい直鎖Ｃ$_{1-6}$アルキルがメチルである、実施態様３３に記載の化合物。

【１３４６】

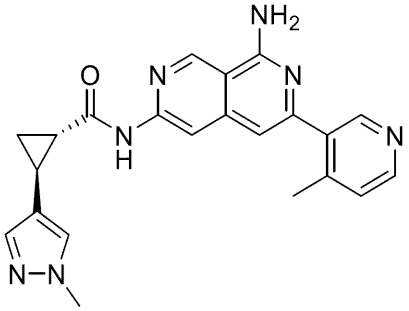
実施態様３５．　以下の構造：



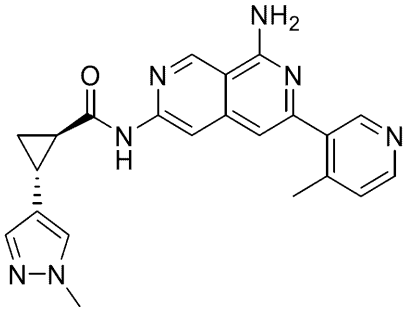
146



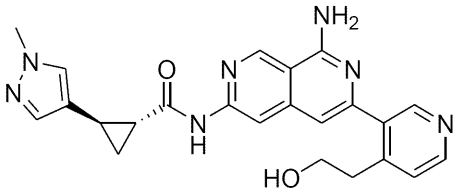
159



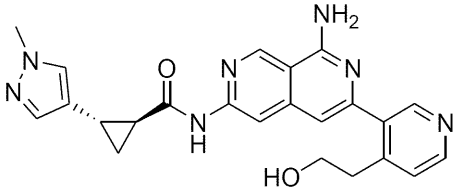
197



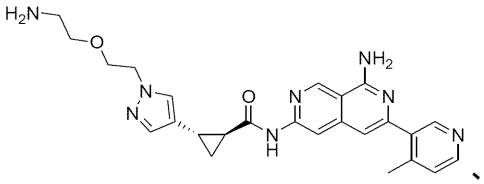
198



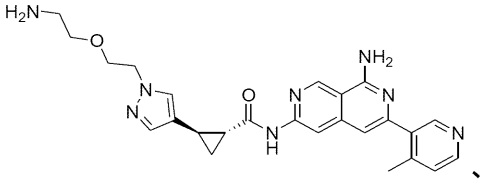
214



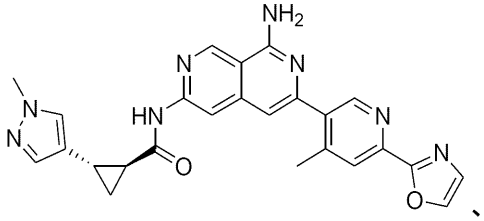
215



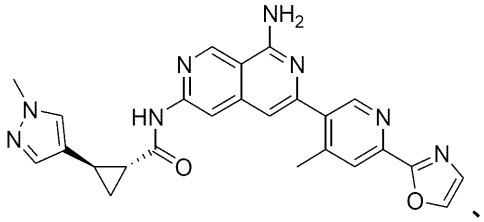
292、



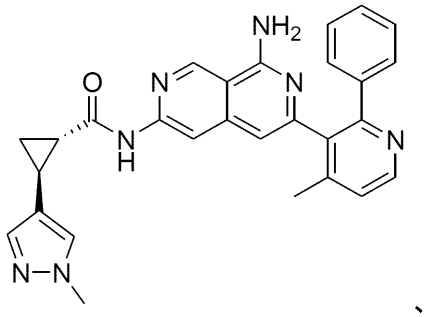
293、



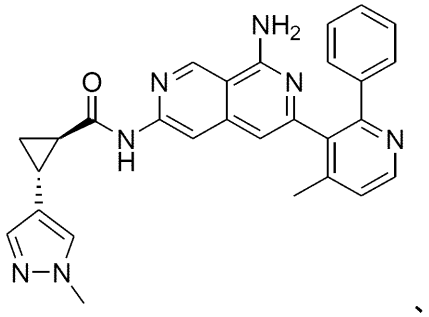
308、



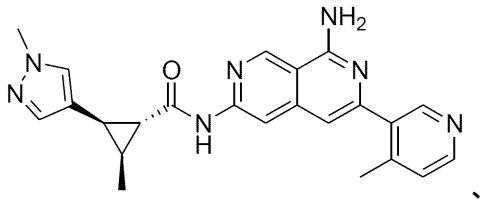
309、



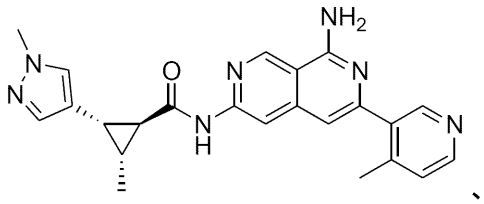
318、



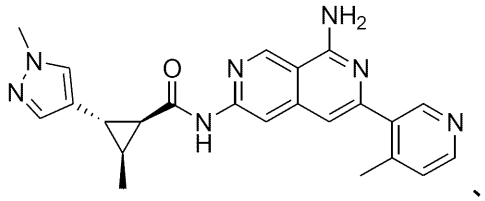
319、



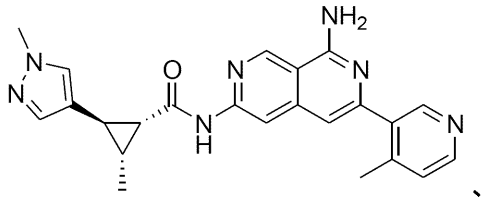
326、



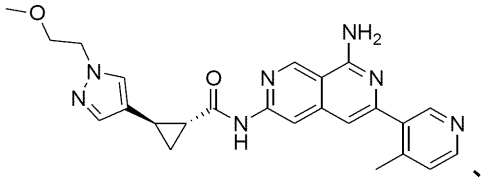
327、



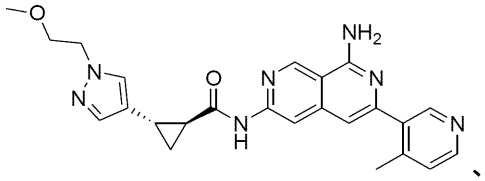
328



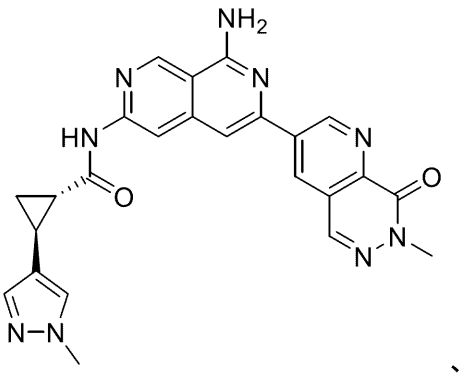
329



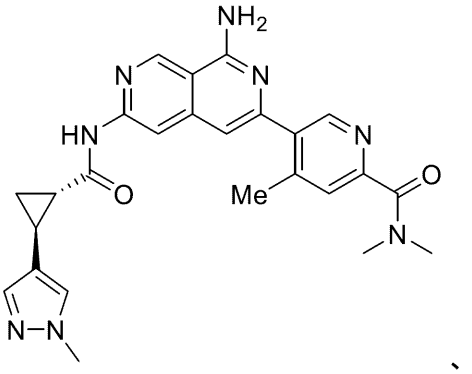
330



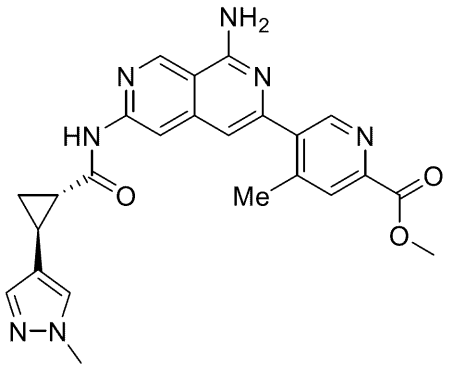
331



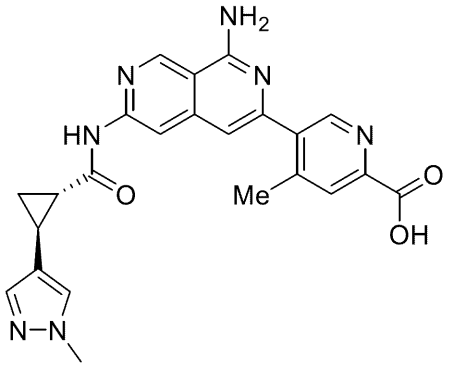
339



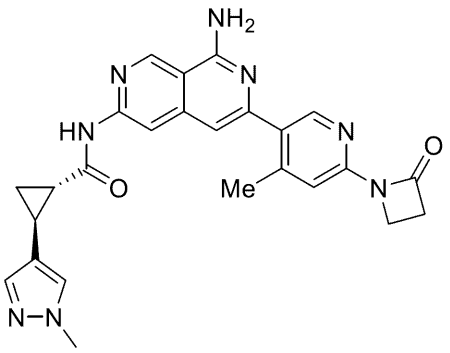
340



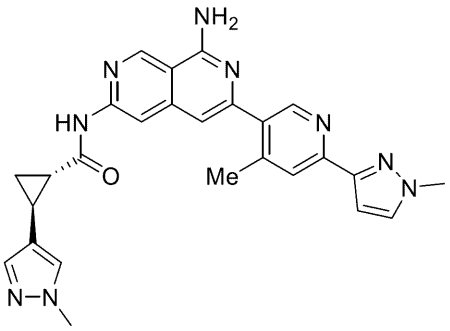
341



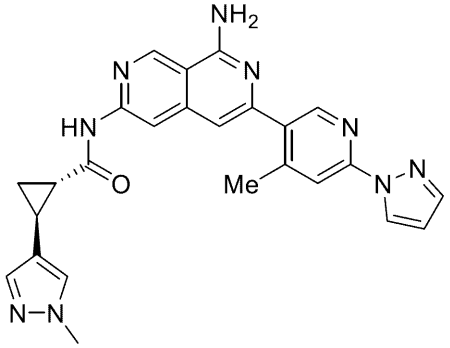
342



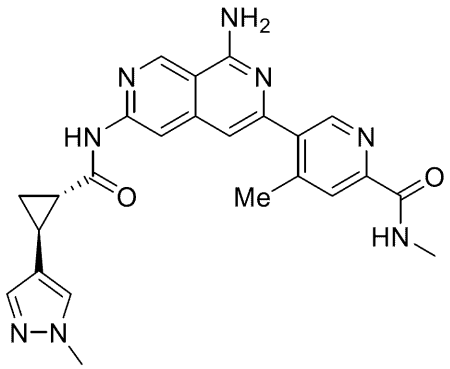
343



344

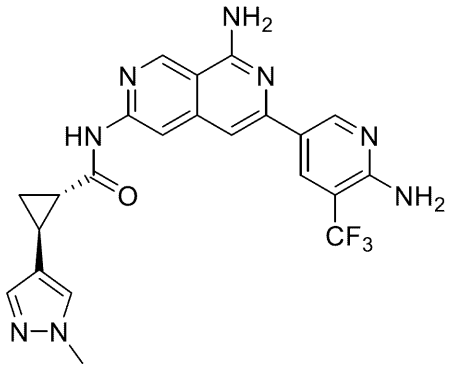


345



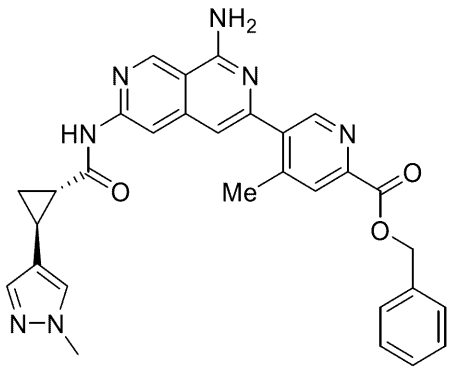
346

、



347

、及び



348

のうちの１つを有する、実施態様３２に記載の化合物。

【１３４７】

実施態様３６．　Ａが、－ＮＲ^{g}Ｒ^{h}である、実施態様２に記載の化合物。

【１３４８】

実施態様３７．　Ｒ^{g}が、Ｈ又はメチルである、実施態様３６に記載の化合物。

【１３４９】

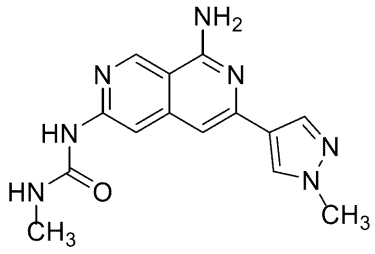
実施態様３８．　Ｒ^{g}が、Ｈである、実施態様３７に記載の化合物。

【１３５０】

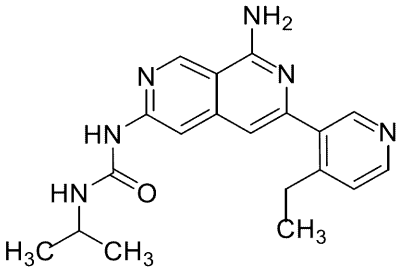
実施態様３９．　ｍが、０である、実施態様３８に記載の化合物。

【１３５１】

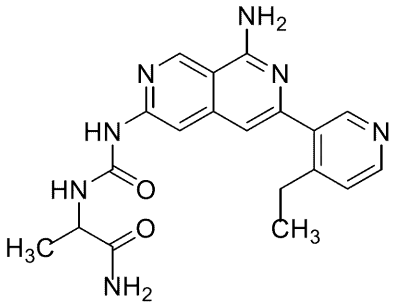
実施態様４０．　以下の構造：



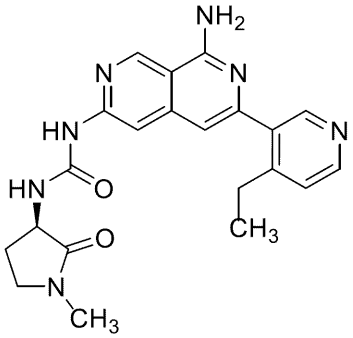
9



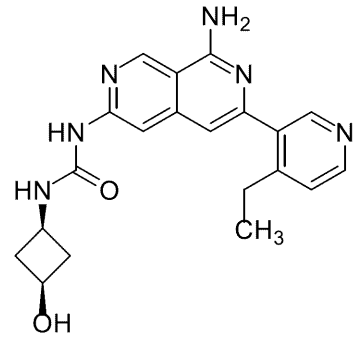
31



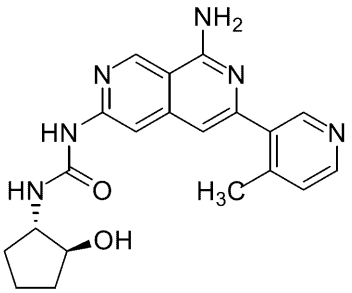
34



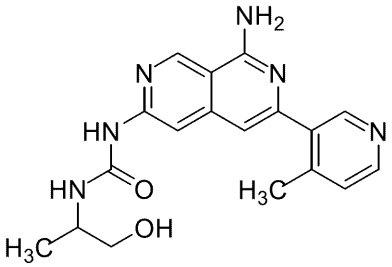
65



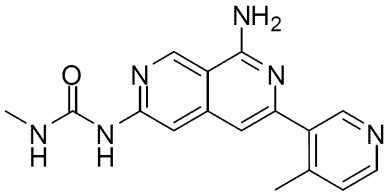
109



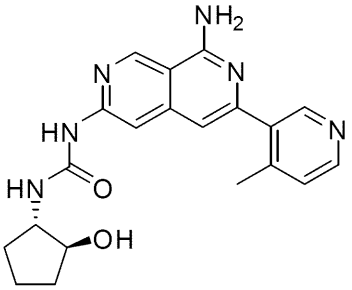
116



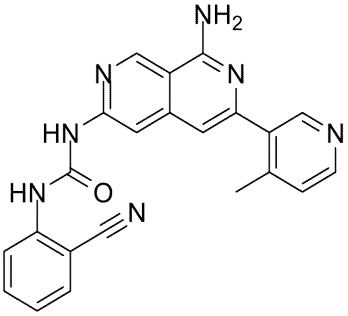
117



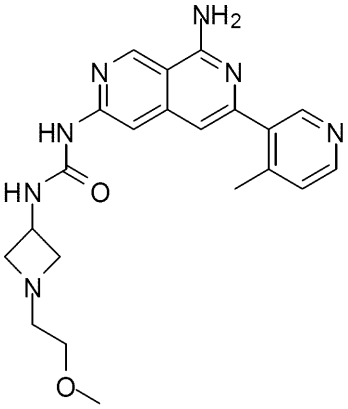
130



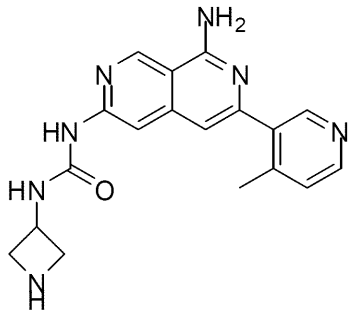
134



171

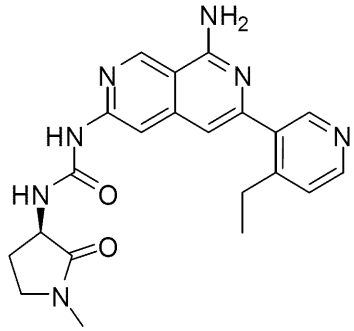


174



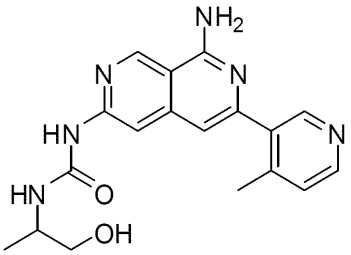
175

、



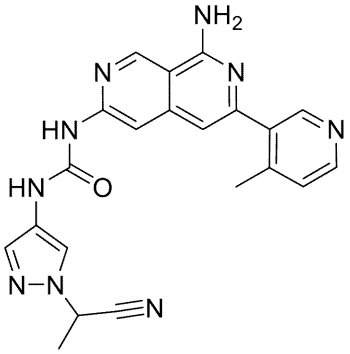
176

、



177

、及び

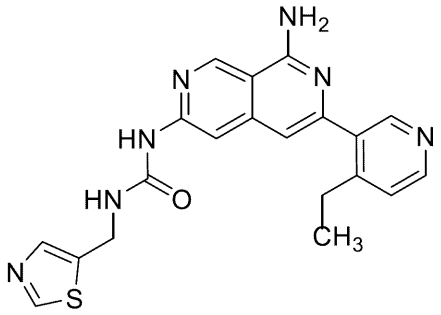


178

のうちの１つを有する、実施態様３９に記載の化合物。

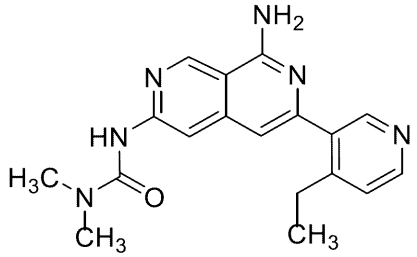
【１３５２】

実施態様４１．　以下の構造：



30

、及び



33

のうちの１つを有する、実施態様３７に記載の化合物。

【１３５３】

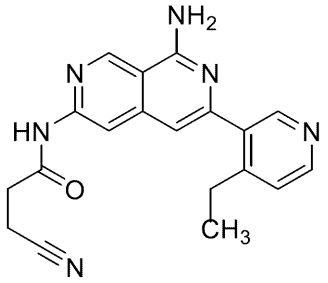
実施態様４２．　Ａが、Ｒ$_{9}$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－である、実施態様２に記載の化合物。

【１３５４】

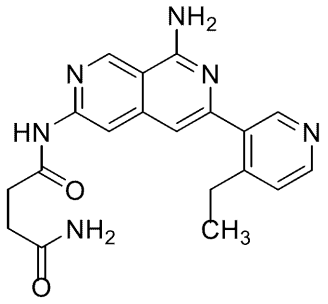
実施態様４３．　前記Ｒ$_{9}$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－が、Ｒ$_{9}$－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－［式中、前記アルキルは直鎖又は分岐鎖であり、かつ置換されていてもよい］である、実施態様４２に記載の化合物。

【１３５５】

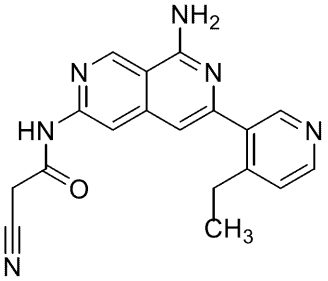
実施態様４４．　以下の構造：



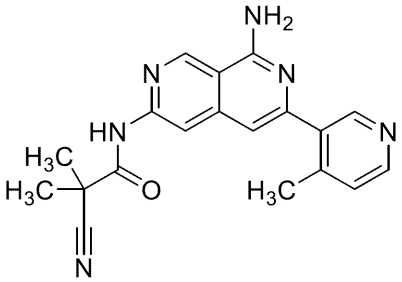
28



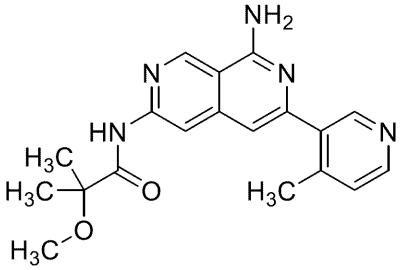
29



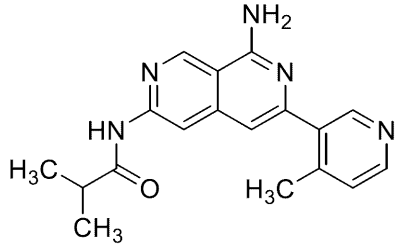
32



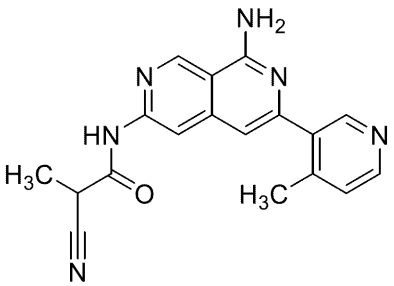
35



36

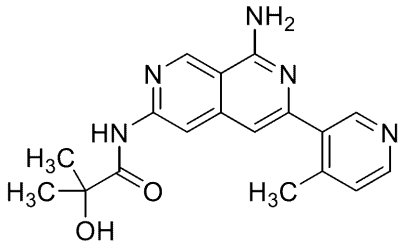


37



38

、及び



39

のうちの１つを有する、実施態様４３に記載の化合物。

【１３５６】

実施態様４５．　Ａが、Ｂ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{t}$－である、実施態様２に記載の化合物。

【１３５７】

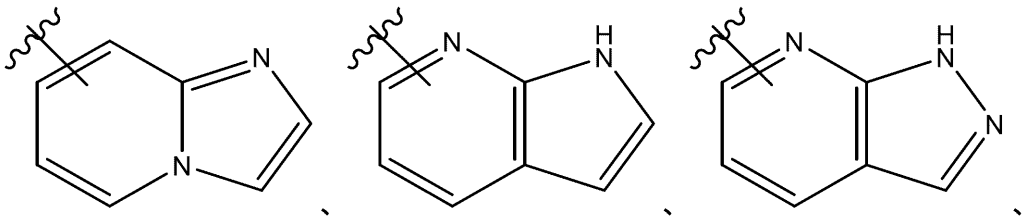
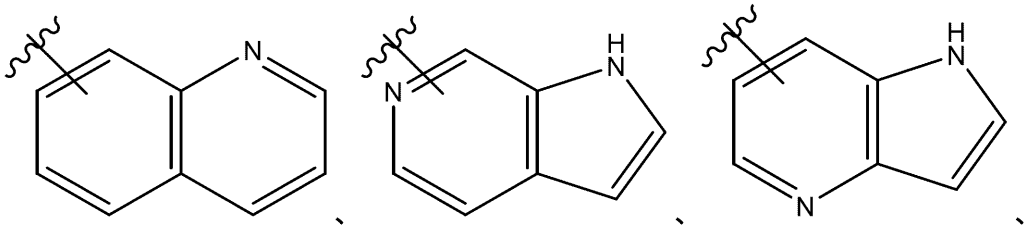
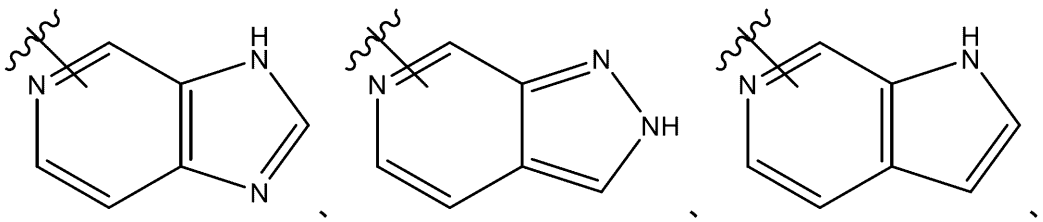
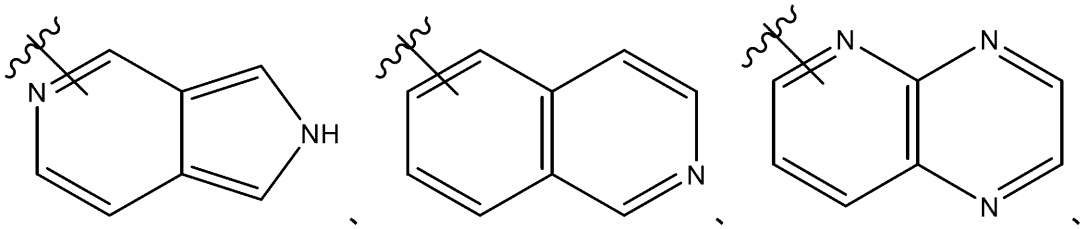
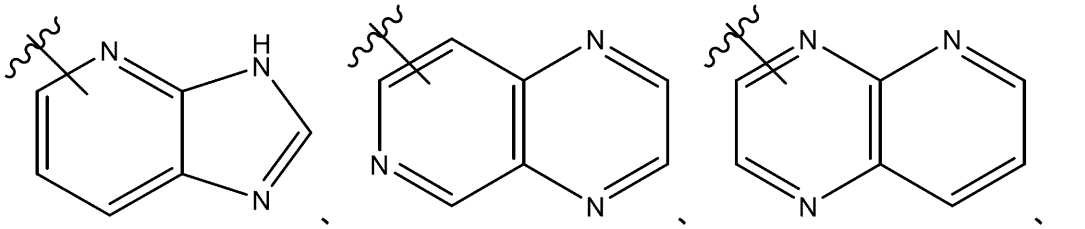
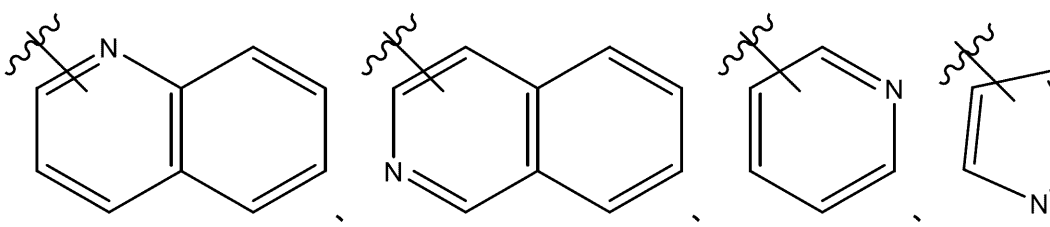
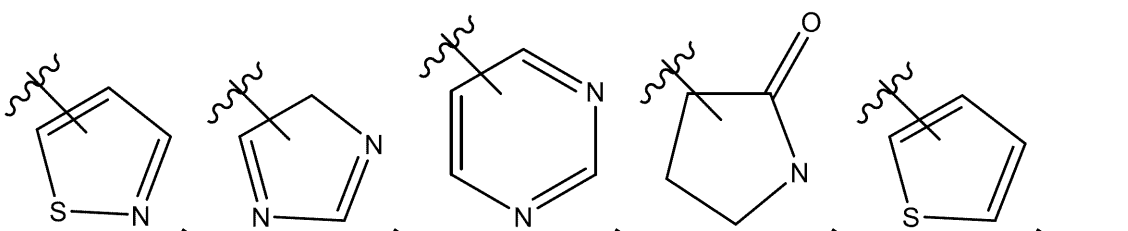
実施態様４６．　ｔが、０である、実施態様４５に記載の化合物。

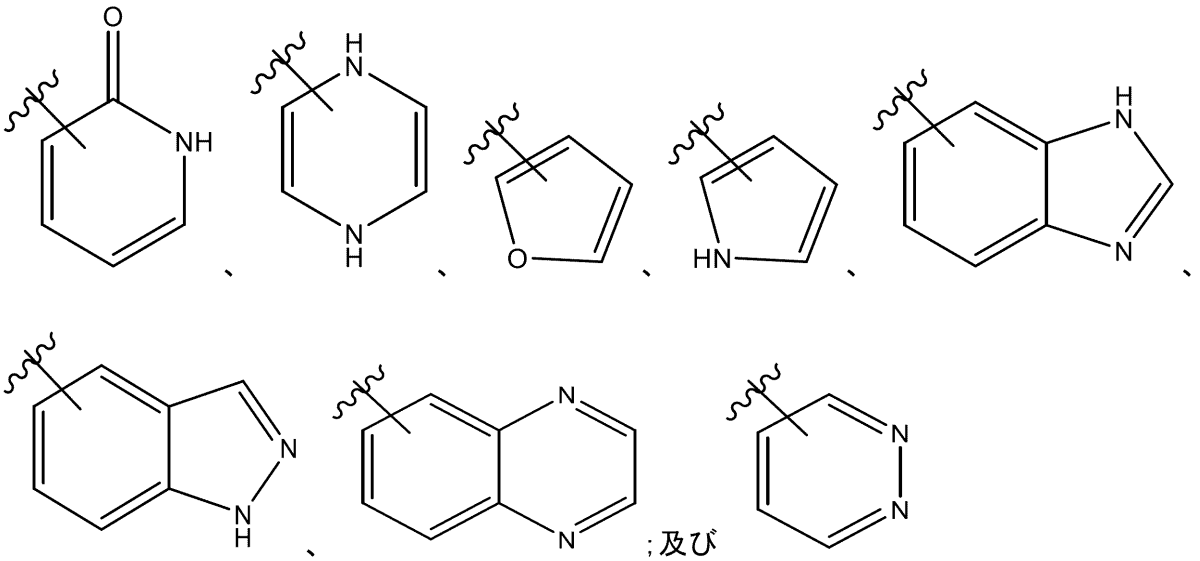
【１３５８】

実施態様４７．　Ｂが、Ｃ$_{3-9}$ヘテロアリールである、実施態様４６に記載の化合物。

【１３５９】

実施態様４８．　前記ヘテロアリールが、

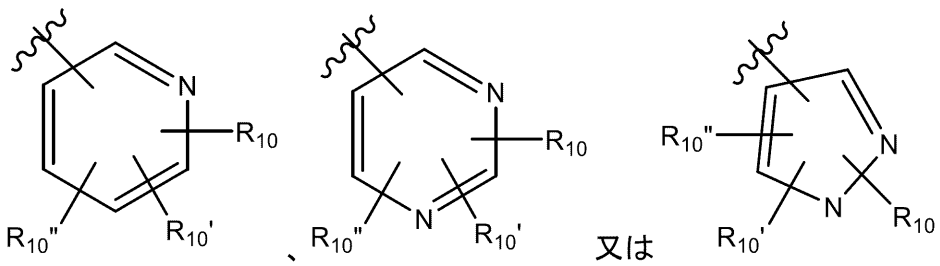


;及び

［これらの各々は、１、２又は３個の置換基、Ｒ１０、Ｒ１０’及びＲ１０”で置換されていてもよい］からなる群から選択される、実施態様４７に記載の化合物。

【１３６０】

実施態様４９．　前記ヘテロアリールが、

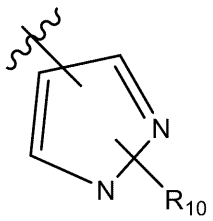


又は

である、実施態様４８に記載の化合物。

【１３６１】

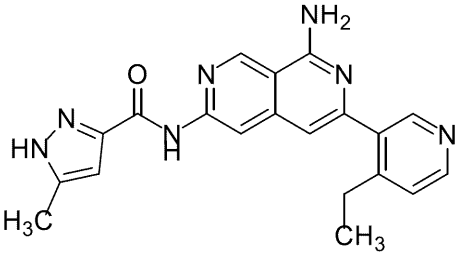
実施態様５０．　前記ヘテロアリールが、

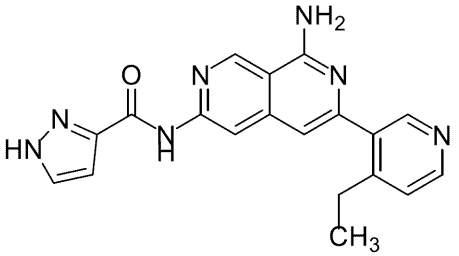


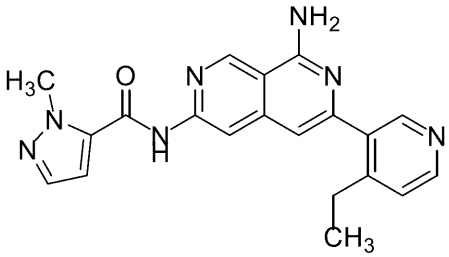
［式中、Ｒ１０は、Ｃ１－６アルキルである］である、実施態様４９に記載の化合物。

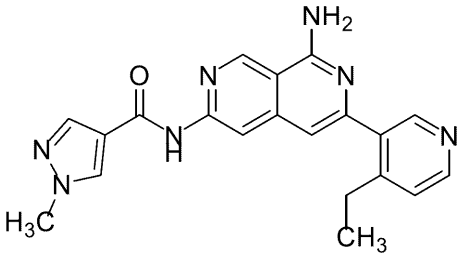
【１３６２】

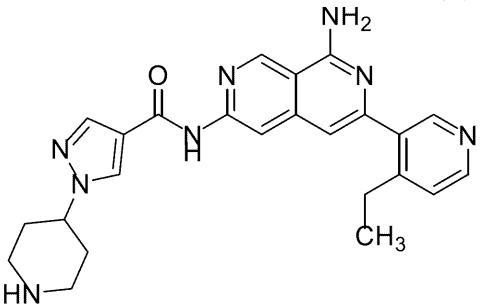
実施態様５１．　以下の構造：


70、


71、


72、


73、及び


84

のうちの１つを有する、実施態様５０に記載の化合物。

【１３６３】

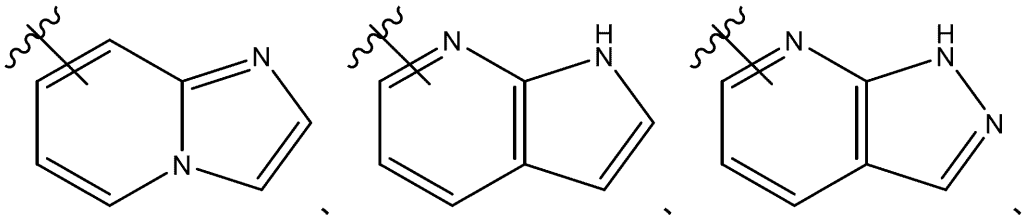
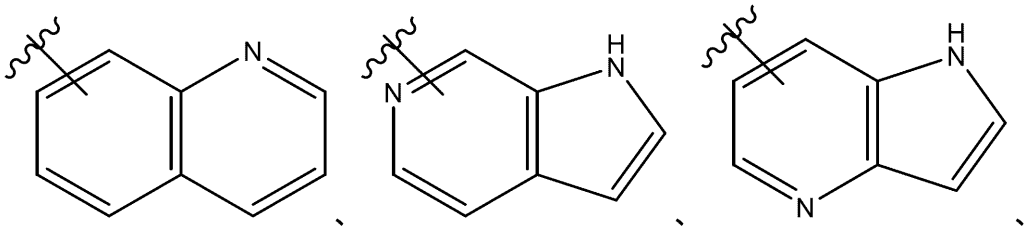
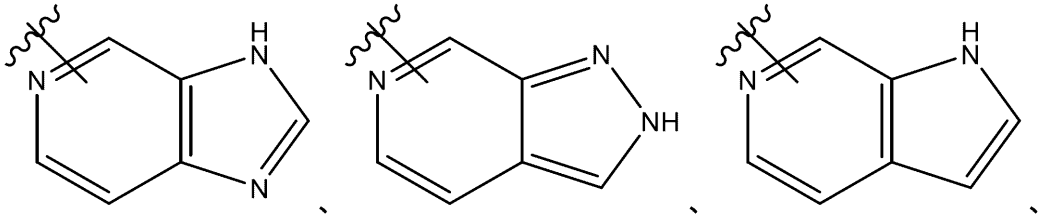
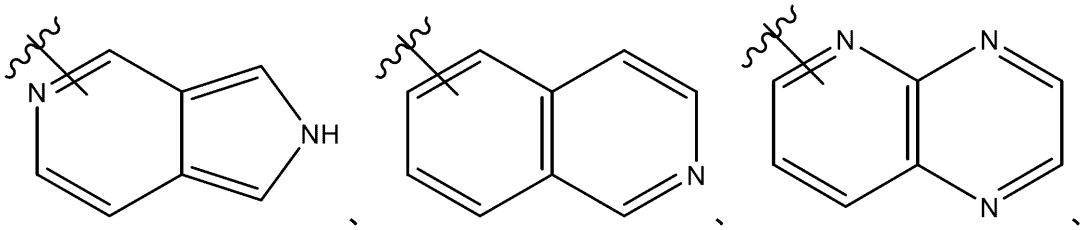
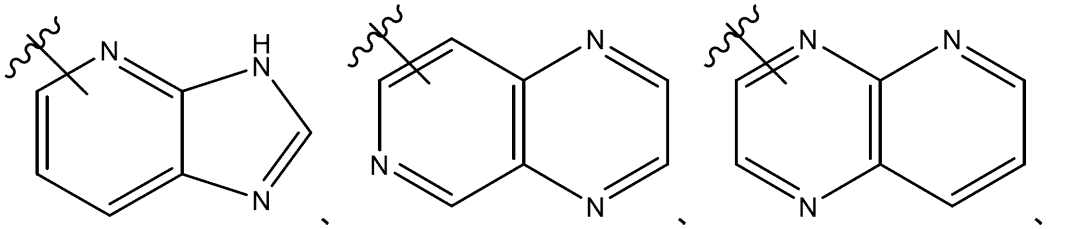
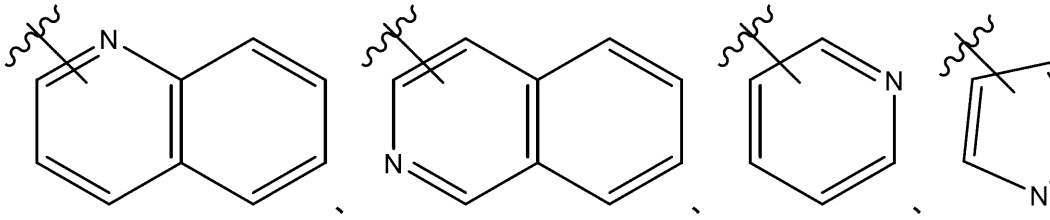
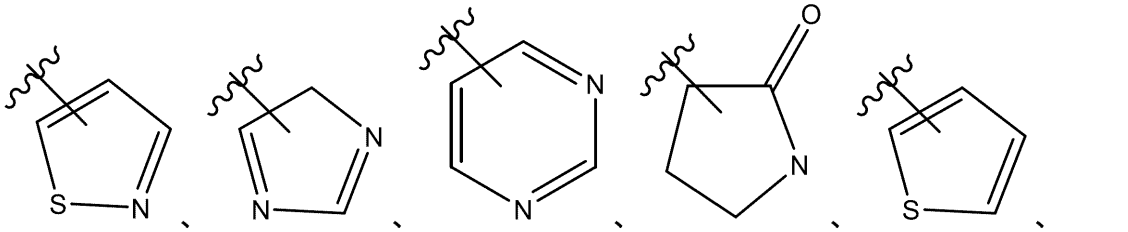
実施態様５２．　Ｒ$_2$が、Ｄである、実施態様２に記載の化合物。

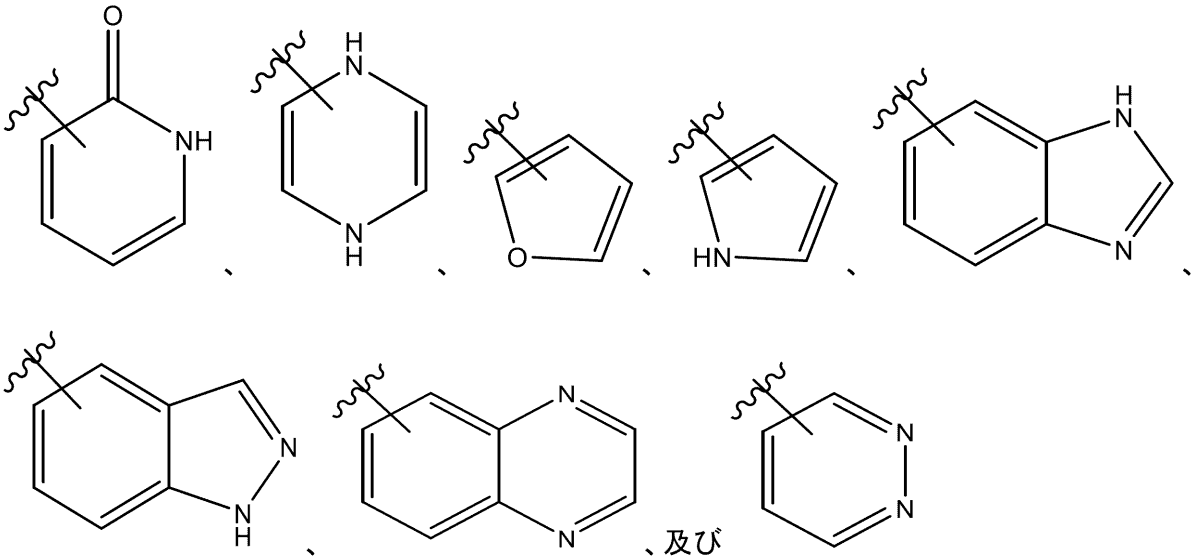
【１３６４】

実施態様５３．　ｚが、０である、実施態様５２に記載の化合物。

【１３６５】

実施態様５４．　前記ヘテロアリールが、

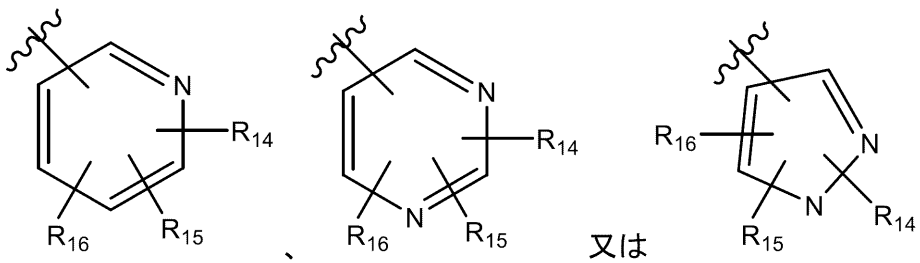










［これらの各々は、１、２又は３個の置換基、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}及びＲ^{16}で置換されていてもよい］からなる群から選択される、実施態様５３に記載の化合物。

【１３６６】

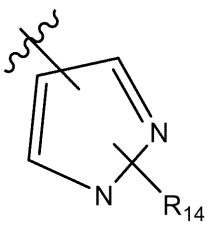
実施態様５５．　前記ヘテロアリールが、



である、実施態様５４に記載の化合物。

【１３６７】

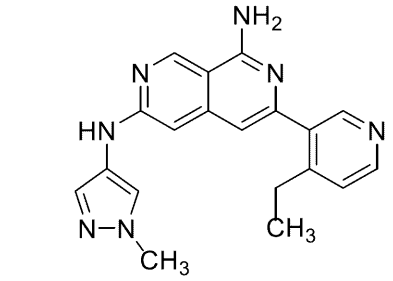
実施態様５６．　前記ヘテロアリールが、



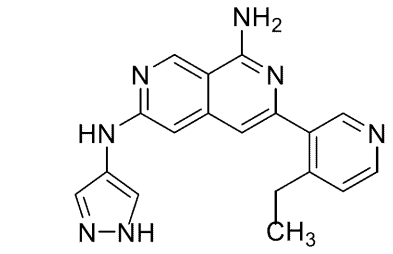
である、実施態様５５に記載の化合物。

【１３６８】

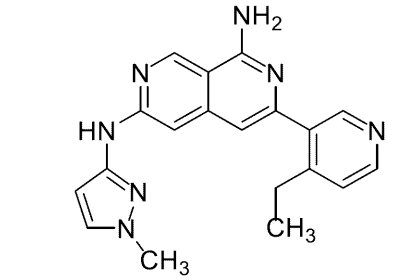
実施態様５７．　以下の構造：



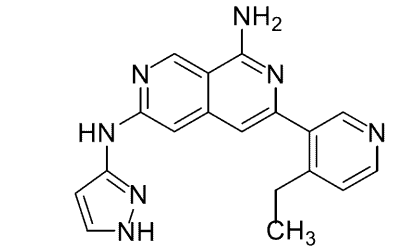
74



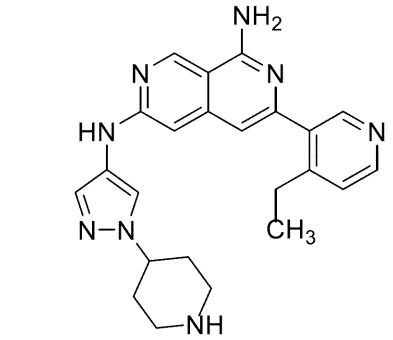
75



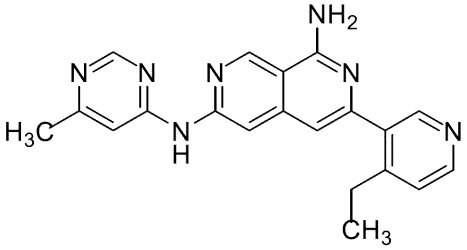
76



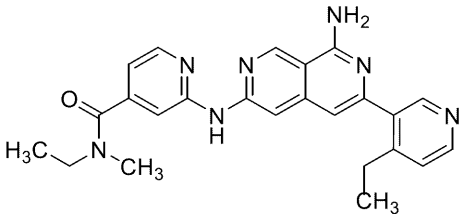
77



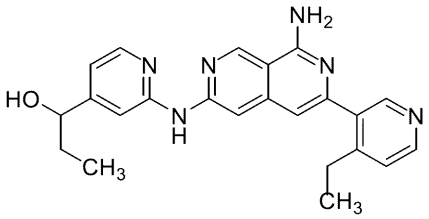
78



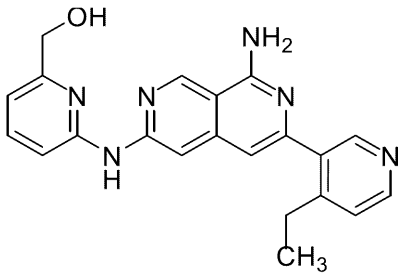
80



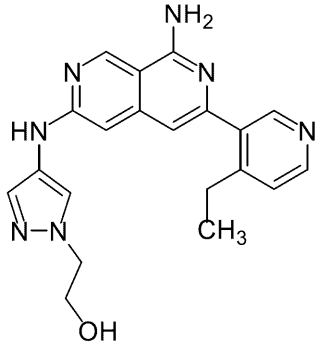
81



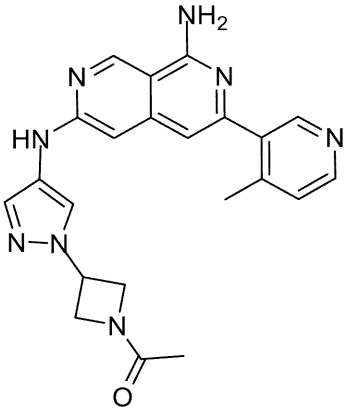
82



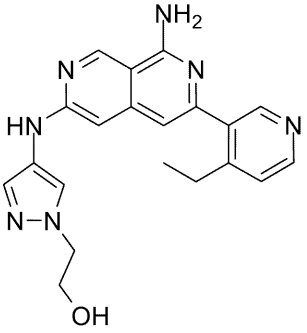
83



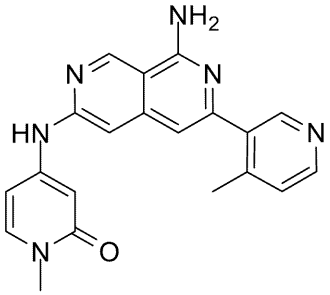
85



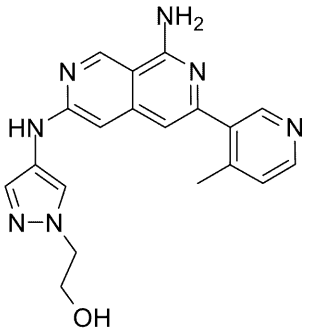
161



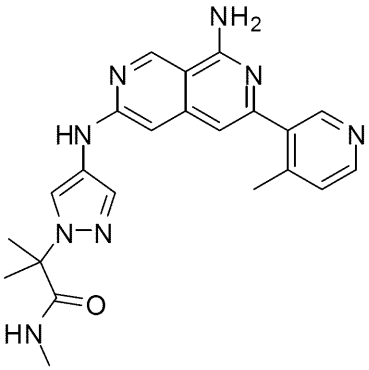
168



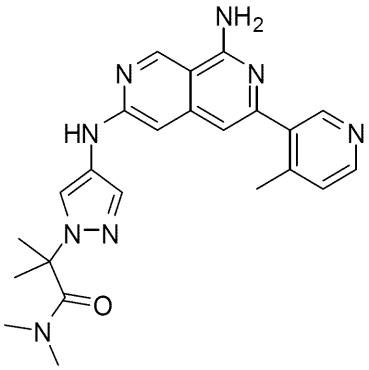
170



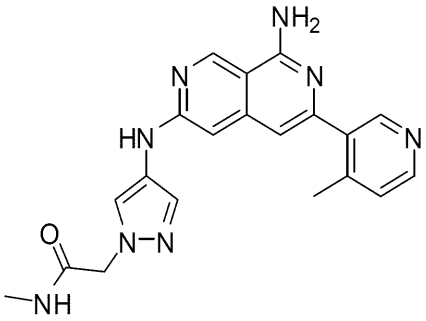
169



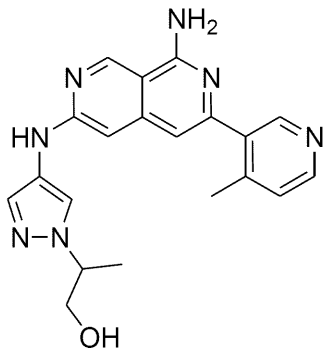
182



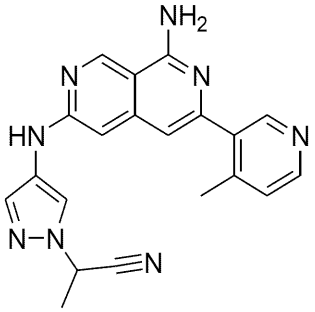
183



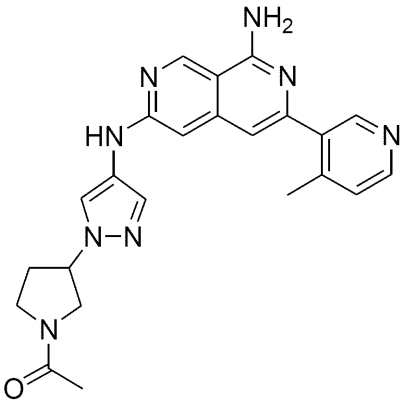
184



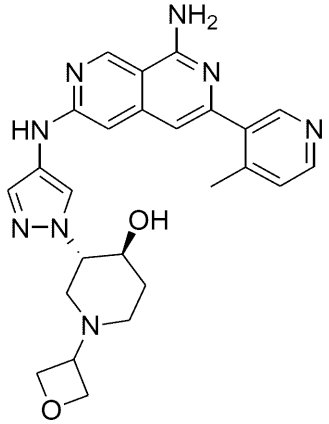
213



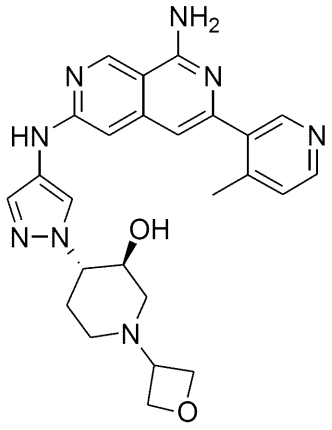
217



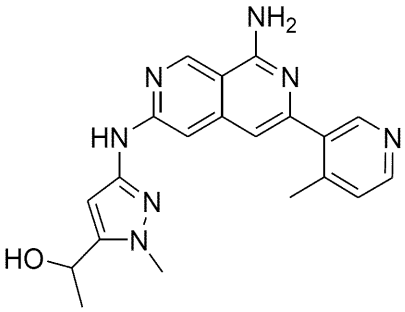
218



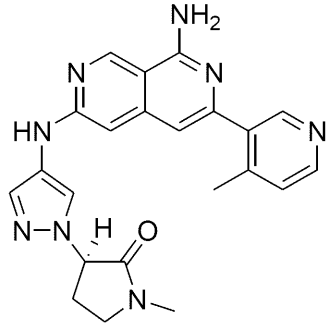
219



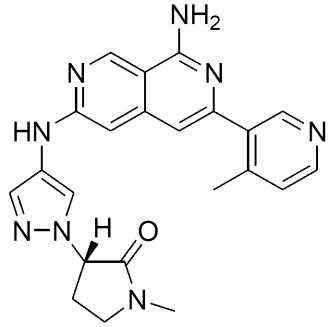
220



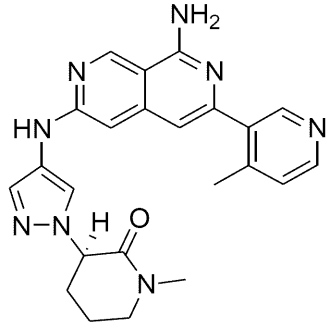
221



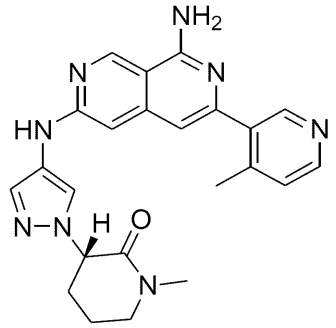
249



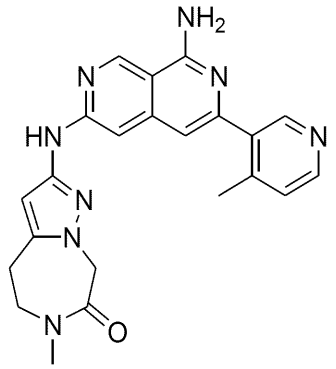
250



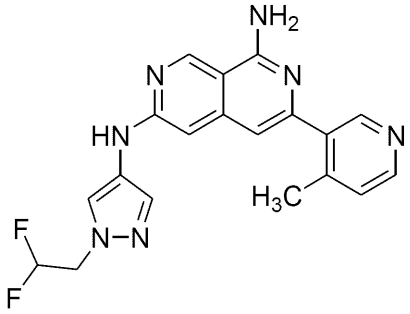
251



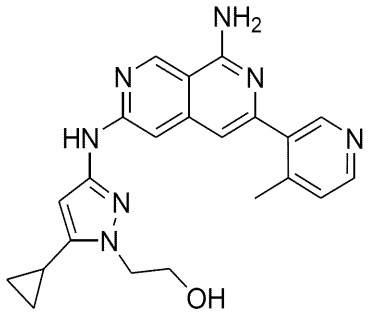
252



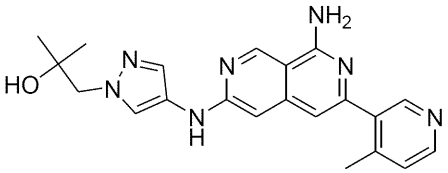
256



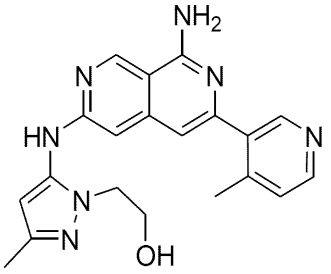
257



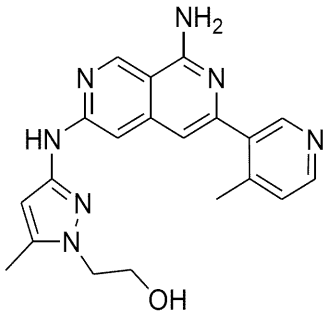
259



260

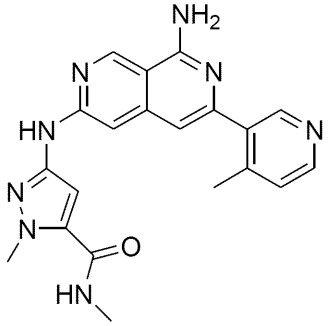


261



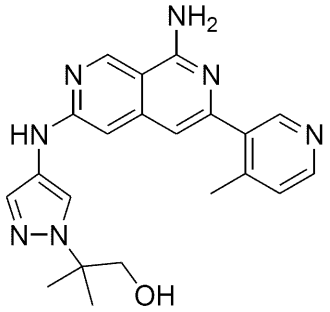
262

、



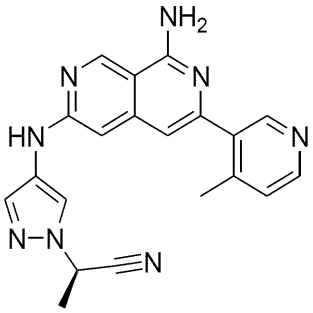
263

、



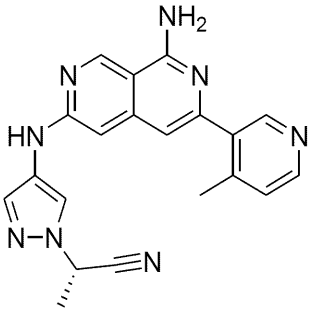
266

、



273

、及び



274

のうちの１つを有する、実施態様５６に記載の化合物。

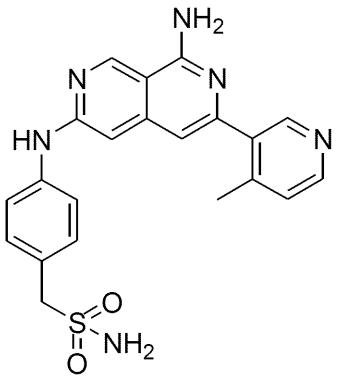
【１３６９】

実施態様５８．　Ｄが、置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリールである、実施態様５３に記載の化合物。

【１３７０】

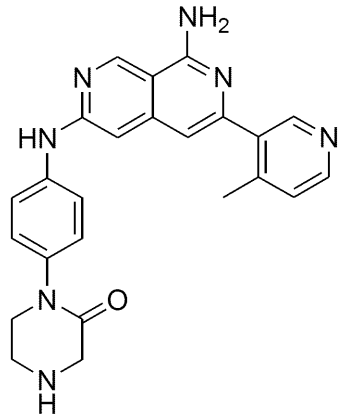
実施態様５９．　前記置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリールが、置換されていてもよいフェニルである、実施態様５８に記載の化合物。

【１３７１】
実施態様６０．　前記置換されていてもよいフェニルが、置換されていてもよい分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル又はC_{3-7}ヘテロシクリルで置換されている、実施態様５９に記載の化合物。
【１３７２】
実施態様６１．　以下の構造：



264

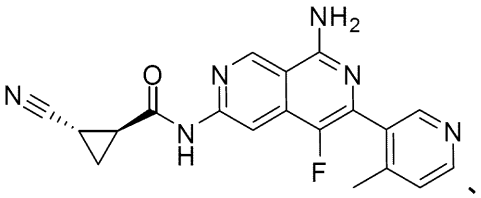
、及び



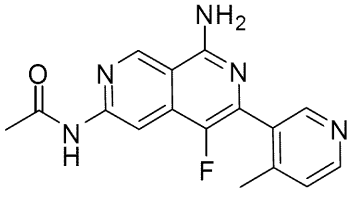
265

のうちの１つを有する、実施態様６０に記載の化合物。
【１３７３】
実施態様６２．　R_1'が、置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリールである、実施態様２に記載の化合物。
【１３７４】
実施態様６３．　前記置換されていてもよいC_{2-9}ヘテロアリールが、１又は２個の窒素原子を含む、置換されていてもよい５員ヘテロアリールである、実施態様６２に記載の化合物。
【１３７５】
実施態様６４．　前記５員ヘテロアリールが、ピラゾールである、実施態様６３に記載の化合物。
【１３７６】
実施態様６５．　R_1'が、ハロゲンである、実施態様２に記載の化合物。
【１３７７】
実施態様６６．　前記ハロゲンが、フルオロ又はクロロである、実施態様６５に記載の化合物。
【１３７８】
実施態様６７．　R_1'が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、又はC_{3-6}シクロアルキルであ、実施態様２に記載の化合物。
【１３７９】
実施態様６８．　R_1'が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである、実施態様６７に記載の化合物。

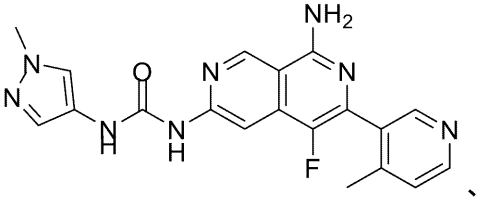
【１３８０】
実施態様６９．　R_1'が、置換されていてもよいメチル又はエチルである、実施態様６８に記載の化合物。
【１３８１】
実施態様７０．　R_1'が、メチルである、実施態様６９に記載の化合物。
【１３８２】
実施態様７１．　以下の構造：



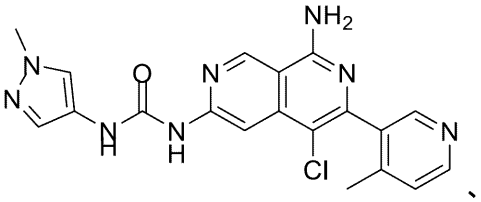
153



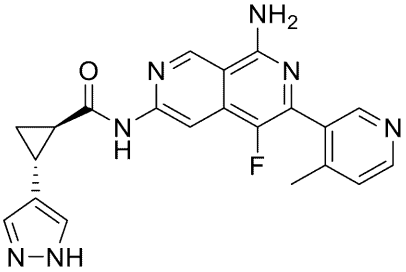
156



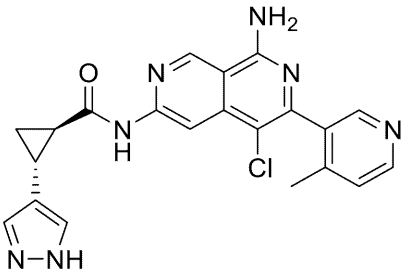
162



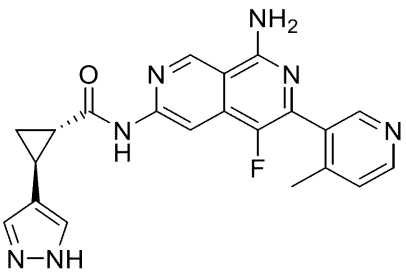
163



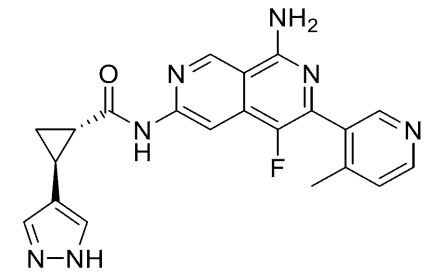
172



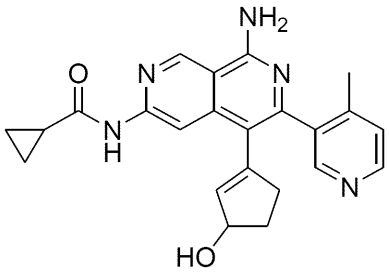
173



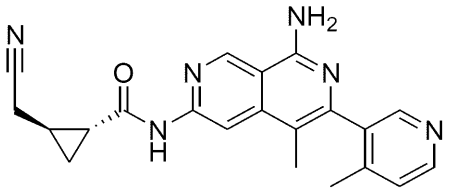
195



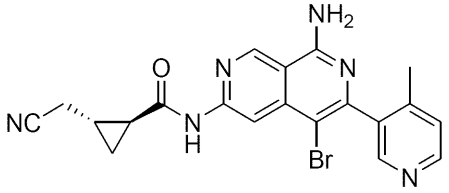
196



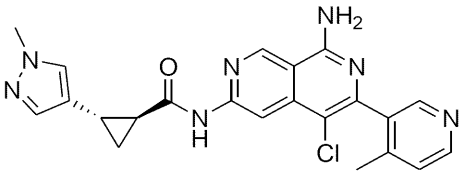
204



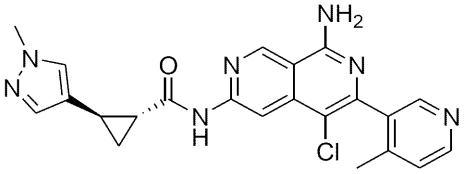
205



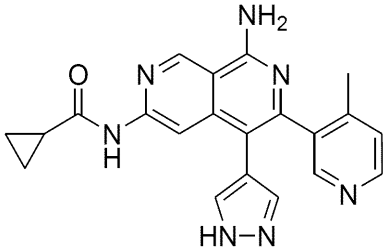
210



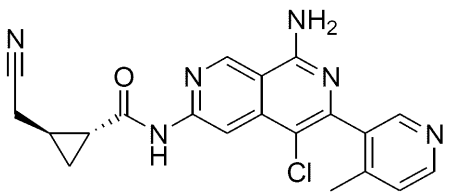
233



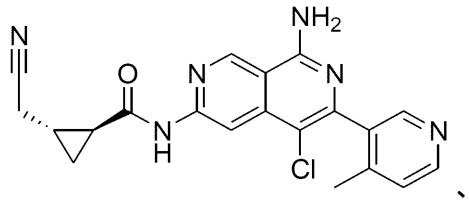
234



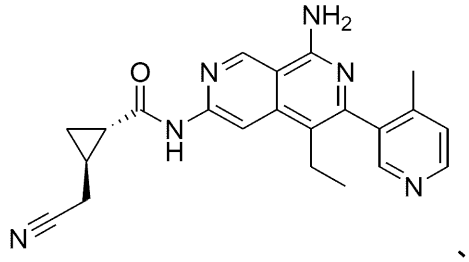
258



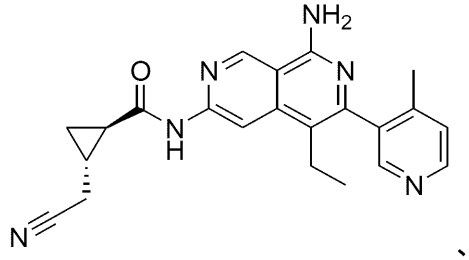
269



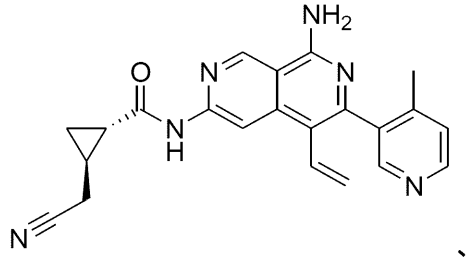
270、



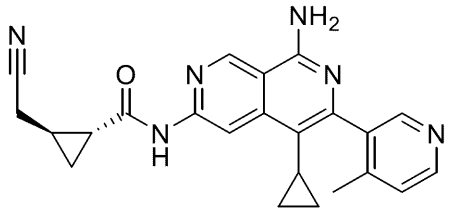
271、



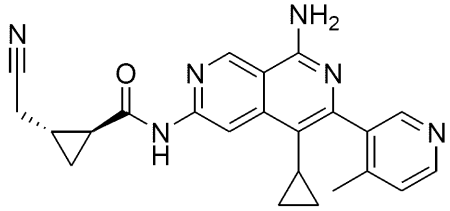
272、



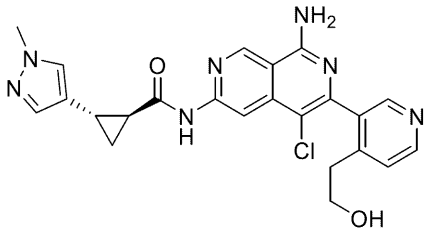
275、



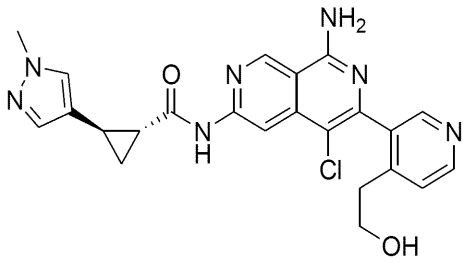
316、



317、



332、及び



333

のうちの１つを有する、実施態様６４、６６、又は６７のいずれか１項に記載の化合物。

【１３８３】

実施態様７２．　R_1が、置換されていてもよいC_{6-10}アリールである、実施態様１に記載の化合物。

【１３８４】

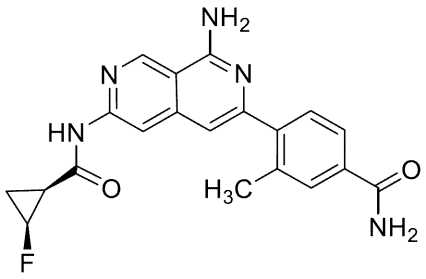
実施態様７３．　前記置換されていてもよいC_{6-10}アリールが、置換されていてもよいフェニルである、実施態様７２に記載の化合物。

【１３８５】

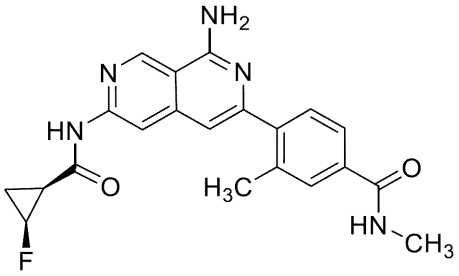
実施態様７４．　前記置換されていてもよいフェニルが、置換されていてもよい分岐又は直鎖C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、－CF_3、又は－（ＣＯ）ＮＲ^{c}Ｒ^d；［式中、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は上記の通りである］で置換されている、実施態様７３に記載の化合物。

【１３８６】

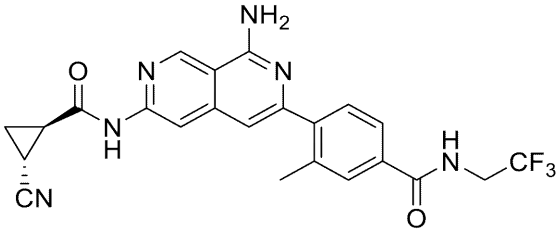
実施態様７５．　以下の構造：



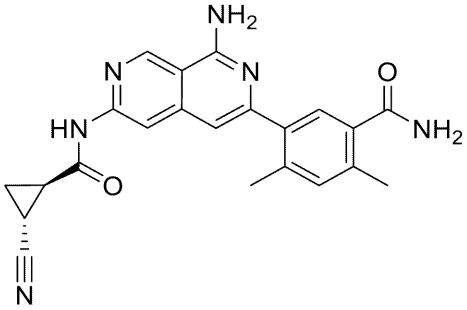
48



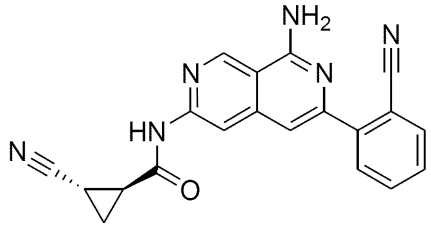
49



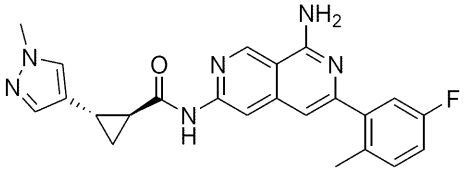
164



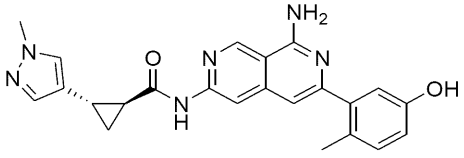
185



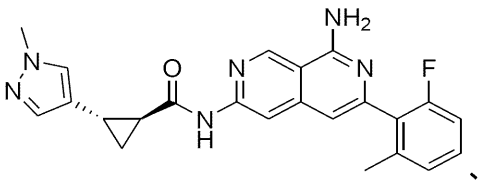
224



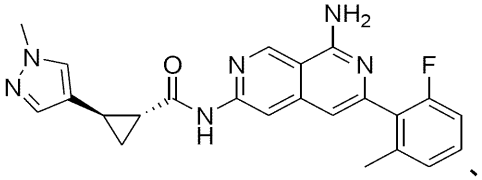
267



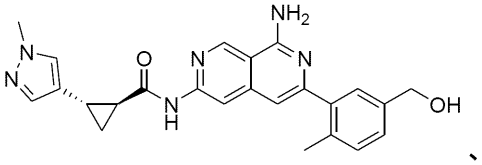
268



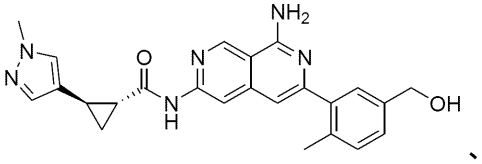
280、



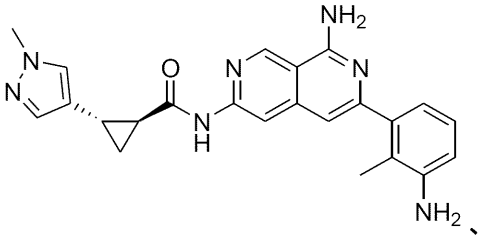
281、



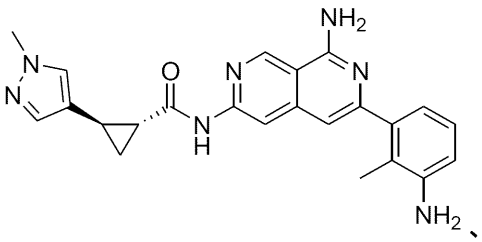
282、



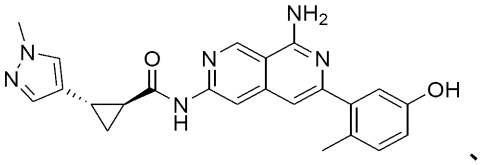
283、



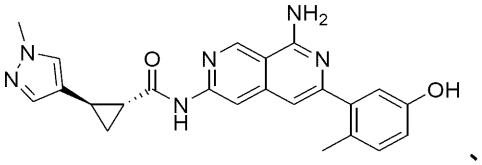
284、



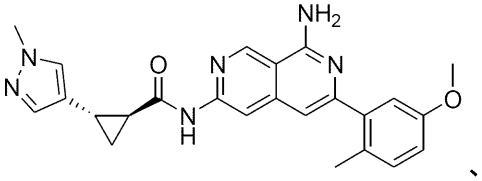
285、



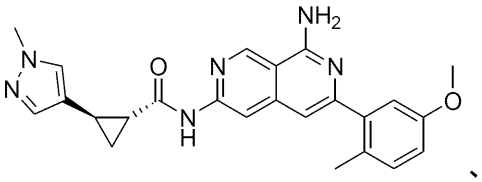
286、



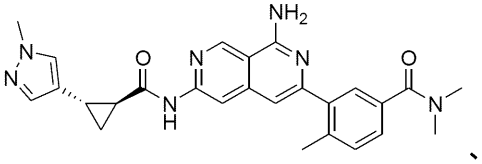
287、



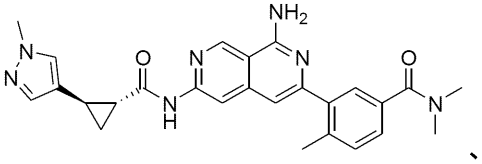
288、



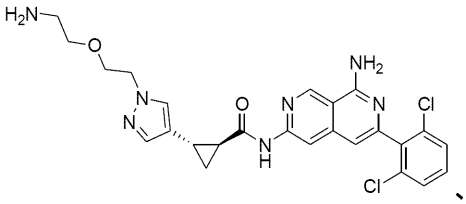
289



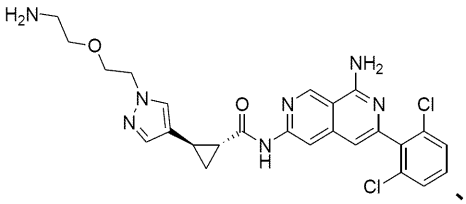
290



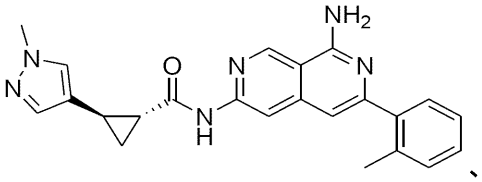
291



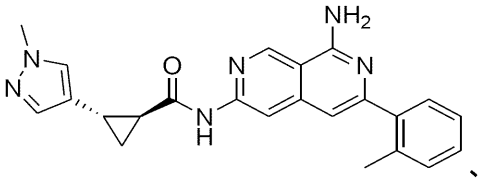
295



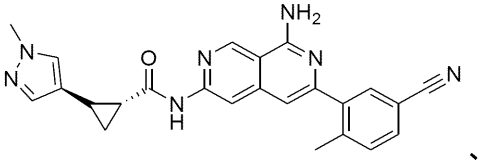
296



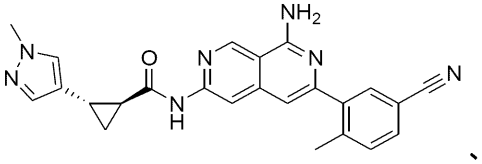
298



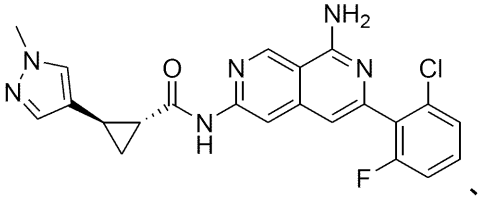
299



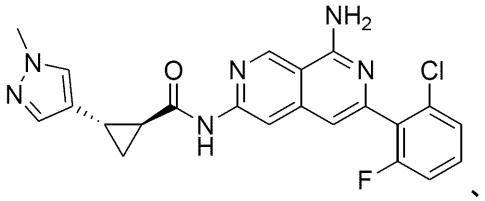
300

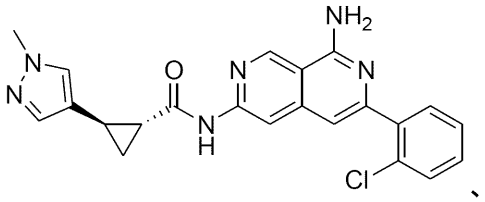


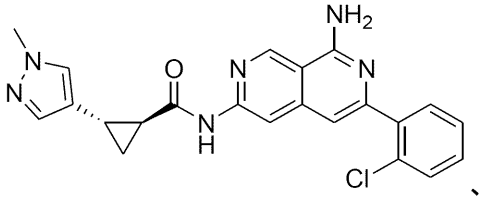
301

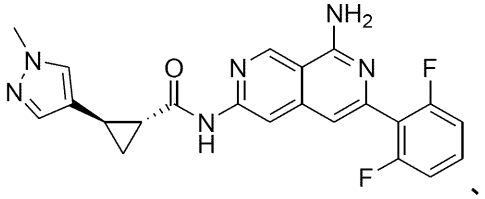


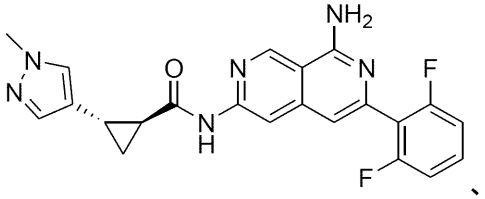
302

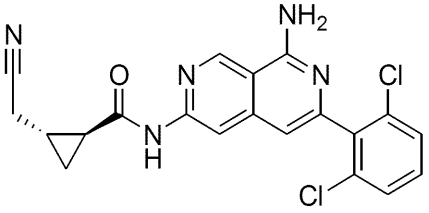

303、

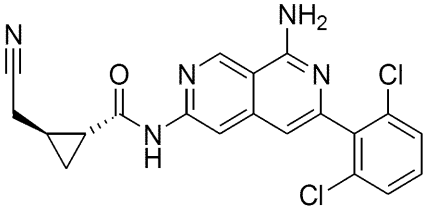

304、


305、


306、


307、


310、及び


311

のうちの１つを有する、実施態様７４に記載の化合物。

【１３８７】

実施態様７６．　実施態様１－７５のいずれか１項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【１３８８】

実施態様７７．　前記組成物が、化学療法剤をさらに含む、実施態様７６に記載の薬学的組成物。

【１３８９】

実施態様７８．　前記化学療法剤が、免疫療法剤である、実施態様７７に記載の薬学的組成物。

【１３９０】

実施態様７９．　ＨＰＫ１を阻害するための方法であって、ＨＰＫ１を、実施態様１－７５のいずれか１項に記載の化合物又は実施態様７６－７８のいずれか１項に記載の薬学的組成物の有効量と接触させることを含む、方法。

【１３９１】

実施態様８０．　それを必要とする対象において免疫応答を増強するための方法であって、実施態様１－７５のいずれか１項に記載の化合物又は実施態様７６－７８のいずれか１項に記載の薬学的組成物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【１３９２】

実施態様８１．　対象におけるＴ細胞が、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して、プライミングの増強、活性化の増強、遊走の増強、増殖の増強、生存促進、及び細胞溶解活性の増強の少なくとも１つを有する、実施態様８０に記載の方法。

【１３９３】

実施態様８２．　Ｔ細胞活性化が、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して、γ－ＩＦＮ$^{+}$　ＣＤ８　Ｔ細胞の頻度の上昇又はＴ細胞によるＩＬ－２又はグランザイムＢ産生のレベルの増加によって特徴づけられる、実施態様８１に記載の方法。

【１３９４】

実施態様８３．　Ｔ細胞の数が、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して上昇している、実施態様８１に記載の方法。

【１３９５】

実施態様８４．　Ｔ細胞が、抗原特異的ＣＤ８　Ｔ細胞である、実施態様８１－８３のいずれか１項に記載の方法。

【１３９６】

実施態様８５．　対象における抗原提示細胞が、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して、成熟及び活性化が増強している、実施態様８４に記載の方法。

【１３９７】

実施態様８６．　抗原提示細胞が樹状細胞である、実施態様８５に記載の方法。

【１３９８】

実施態様８７．　抗原提示細胞の成熟が、ＣＤ８３$^{+}$樹状細胞の頻度の増加によって特徴づけられる、実施態様８５に記載の方法。

【１３９９】

実施態様８８．　抗原提示細胞の活性化が、樹状細胞上でのＣＤ８０及びＣＤ８６の発現の上昇によって特徴づけられる、実施態様８５に記載の方法。

【１４００】

実施態様８９．　前記対象が、がんを有する、実施態様７９－８８のいずれか１項に記載の方法。

【１４０１】

実施態様９０．　ＨＰＫ１依存性障害を治療するための方法であって、実施態様１－７５のいずれか１項に記載の化合物又は実施態様７６－７８のいずれか１項に記載の薬学的組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【１４０２】

実施態様９１．　前記ＨＰＫ１依存性障害が、がんである、実施態様９０に記載の方法。

【１４０３】

実施態様９２．　がんが、結腸直腸がん、メラノーマ、非小細胞肺がん、卵巣がん、乳がん、膵臓がん、血液悪性腫瘍、及び腎細胞癌からなる群から選択される少なくとも１つのがんを含む、実施態様８９又は９１に記載の方法。

【１４０４】

実施態様９３．　がんが、Ｔ細胞浸潤のレベルが上昇している、実施態様８９、９１又は９２のいずれか１項に記載の方法。

【１４０５】

実施態様９４．　対象におけるがん細胞が、化合物又は組成物の投与前と比較して、選択的に、ＭＨＣクラスＩ抗原発現の発現が上昇している、実施態様８９、９１、９２又は９３のいずれか１項に記載の方法。

【１４０６】

実施態様９５．　前記方法が、化学療法剤を前記対象に投与することをさらに含む、実施態様８９、９１、９２、９３又は９４のいずれか１項に記載の方法。

【１４０７】

実施態様９６．　前記化学療法剤が、前記化合物又は前記組成物と同時に前記対象に投与される、実施態様９５に記載の方法。

【１４０８】

実施態様９７．　前記化学療法剤が、前記化合物又は前記組成物の投与前に前記対象に投与される、実施態様９５に記載の方法。

【１４０９】

実施態様９８．　前記化学療法剤が、前記化合物又は前記組成物の投与後に前記対象に投与される、実施態様９５に記載の方法。

【配列表】

2020512974000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/025562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/4375 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/322195 A1 (VOSS MATTHEW [SG] ET AL) 30 October 2014 (2014-10-30) Abstract; claims; pages 9-10: compound 4-5, and example 4.	1-62
A	WO 2016/205942 A1 (UNIV HEALTH NETWORK [CA]) 29 December 2016 (2016-12-29) Abstract; claims; examples.	1-62

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 June 2018	17/07/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Weisbrod, Thomas

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/025562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014322195 A1	30-10-2014	EP 2770998 A1	03-09-2014
		US 2014322195 A1	30-10-2014
		WO 2013063068 A1	02-05-2013
WO 2016205942 A1	29-12-2016	AU 2016282289 A1	04-01-2018
		CA 2989684 A1	29-12-2016
		CN 107922431 A	17-04-2018
		EP 3322711 A1	23-05-2018
		KR 20180015255 A	12-02-2018
		TW 201718597 A	01-06-2017
		WO 2016205942 A1	29-12-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4427*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１	
Ａ６１Ｋ	*31/454*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375		
Ａ６１Ｋ	*31/551*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4427		
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454		
Ａ６１Ｋ	*31/5383*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/551		
Ａ６１Ｋ	*31/506*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5383		
			Ａ６１Ｋ	31/506		
			Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
			Ａ６１Ｐ	43/00	ＺＮＡ	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者　ダニエルズ,　ブレイク
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　ドロブニック,　ジョイ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　ガザード,　ルイス
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　ヘフロン,　ティモシー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　ヒュエスティス,　マルコム
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　リャン,　ジュン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　マルホトラ,　シャント
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　メンドンサ,　ロハン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　ラージャパクサ,　ナオミ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サンフランシスコ,　ディーエヌエー　ウェイ　１,　シー／オー　ジェネンテック,　インコーポレイテッド
(72)発明者　シウ,　マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 スティバラ, クレイグ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 テリス, ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 ワン, ウエイルー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 ウェイ, ビンチン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 チョウ, アイヘ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１２９, サン ノゼ, ステファン ウェイ １３６１
(72)発明者 カートライト, マシュー ダブリュ.
イギリス国 ハーロー エセックス シーエム１９ ５ティーアール, フレックス メドウ, スパイア グリーン ８－９
(72)発明者 ガンチア, エマヌエラ
イギリス国 ハーロー エセックス シーエム１９ ５ティーアール, フレックス メドウ, スパイア グリーン ８－９
(72)発明者 ジョーンズ, グレアム
イギリス国 ハーロー エセックス シーエム１９ ５ティーアール, フレックス メドウ, スパイア グリーン ８－９
(72)発明者 レインチベリー, マイケル
イギリス国 ハーロー エセックス シーエム１９ ５ティーアール, フレックス メドウ, スパイア グリーン ８－９
(72)発明者 マディン, アンドリュー
イギリス国 ハーロー エセックス シーエム１９ ５ティーアール, フレックス メドウ, スパイア グリーン ８－９
(72)発明者 スワード, エイリーン
イギリス国 ハーロー エセックス シーエム１９ ５ティーアール, フレックス メドウ, スパイア グリーン ８－９
(72)発明者 フェイバー, デーヴィッド
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ, プードン ニュー エリア, ハイ－テック パーク, チャンチアン, ハーレイ ロード ９９８, ビルディング ５
(72)発明者 フォン, キン チウ
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ, プードン ニュー エリア, ハイ－テック パーク, チャンチアン, ハーレイ ロード ９９８, ビルディング ５
(72)発明者 フー, ヨンハン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ, プードン ニュー エリア, ハイ－テック パーク, チャンチアン, ハーレイ ロード ９９８, ビルディング ５
(72)発明者 グッド, アンドリュー
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ, プードン ニュー エリア, ハイ－テック パーク, チャンチアン, ハーレイ ロード ９９８, ビルディング ５
(72)発明者 フー, パイホア
中華人民共和国 ベイジン １００１７６, タイヘー ロード ビーディーエー ６, ファーマロン ベイジン カンパニー リミテッド
(72)発明者 ルー, アイチュン

中華人民共和国　ベイジン　１００１７６，　タイヘー　ロード　ビーディーエー　６，　ファーマロン　ベイジン　カンパニー　リミテッド

Ｆターム(参考) 4C065 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH10 JJ07 KK01 LL07 PP01
PP07 PP08 PP09 PP10 PP12 PP14 PP16 PP17 QQ04
4C072 MM02 MM10 UU01
4C084 AA19 NA14 ZB261 ZC511
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB11 CB22 GA16 MA02 MA05 NA14
ZB26 ZC41