

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7579805号
(P7579805)

(45)発行日 令和6年11月8日(2024.11.8)

(24)登録日 令和6年10月30日(2024.10.30)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4375(2006.01)	A 6 1 K	31/4375
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
請求項の数 131 (全516頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-559658(P2021-559658)	(73)特許権者	520130225
(86)(22)出願日	令和2年4月8日(2020.4.8)		プライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2022-526818(P2022-526818 A)		P l i a n t T h e r a p e u t i c s , I n c .
(43)公表日	令和4年5月26日(2022.5.26)		アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベニュー260番
(86)国際出願番号	PCT/US2020/027335	(74)代理人	100145403
(87)国際公開番号	WO2020/210404		弁理士 山尾 憲人
(87)国際公開日	令和2年10月15日(2020.10.15)	(74)代理人	100156144
審査請求日	令和5年4月6日(2023.4.6)		弁理士 落合 康
(31)優先権主張番号	62/831,060	(72)発明者	デカリス, マーティン
(32)優先日	平成31年4月8日(2019.4.8)		アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトル
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	62/850,530		
(32)優先日	令和1年5月20日(2019.5.20)		
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 アミノ酸化合物の剤形およびレジメン

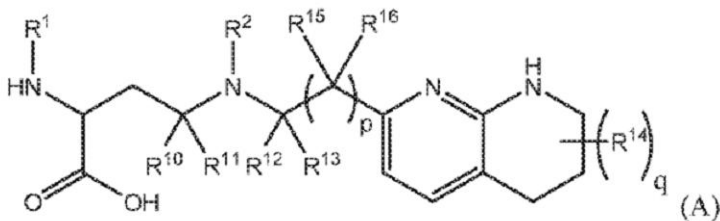
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

連日投与用に構成された剤形の医薬組成物であって、
薬学的に許容される担体または賦形剤と、

式(A)：

【化1】



【式中、

R^1 が、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールが R^{1a} によって任意選択で置換されており、
 R^2 が、水素、重水素、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 $-OH$ 、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換

されている $-O-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意選択で置換されている 3 ～ 12 員ヘテロシクリル、または $-S(O)_2 R^{2d}$ であるが、但し、窒素原子に直接結合しているいずれの炭素原子もハロゲン以外の R^{2a} 部分で任意選択で置換されていることを条件とし、

各 R^{1a} が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、3 ～ 12 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^4 R^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^3)$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-NR^3 C(O)R^4$ 、 $-NR^3 C(O)OR^4$ 、 $-NR^3 C(O)NR^4 R^5$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2 R^3$ 、 $-NR^3 S(O)R^4$ 、 $-NR^3 S(O)_2 R^4$ 、 $-S(O)NR^4 R^5$ 、 $-S(O)_2 NR^4 R^5$ 、または $-P(O)(OR^4)(OR^5)$ であり、式中、各 R^{1a} が、可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-NR^6 R^7$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2 R^6$ 、 $-P(O)(OR^6)(OR^7)$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ～ 12 員ヘテロシクリル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または重水素、オキソ、 $-OH$ 、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されており、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、および R^{2f} が独立して、オキソまたは R^{1a} であり、

R^{2d} が、 R^{2e} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは R^{2f} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、

R^3 が独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、または 3 ～ 12 員ヘテロシクリルであり、 R^3 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、および 3 ～ 12 員ヘテロシクリルが独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8 R^9$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されており、

R^4 および R^5 が各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5 ～ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ～ 6 員ヘテロシクリルであり、 R^4 および R^5 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5 ～ 6 員ヘテロアリール、および 3 ～ 6 員ヘテロシクリルが独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8 R^9$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されているか、または

R^4 および R^5 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^8$ 、 $-NR^8 R^9$ 、または重水素、ハロゲン、オキソ、もしくは $-OH$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 3 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

R^6 および R^7 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または

R^6 および R^7 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 3 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

R^8 および R^9 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキ

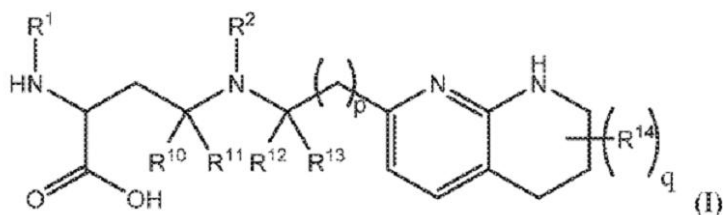
ソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または R^8 および R^9 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、オキソ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が独立して、水素または重水素であり、 R^{14} が、重水素であり、 q が、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり、各 R^{15} が独立して、水素、重水素、またはハロゲンから選択され、各 R^{16} が独立して、水素、重水素、またはハロゲンから選択され、 p が、3、4、5、6、7、8、または9である]

によって表される化合物またはその塩の単位用量と、を含む、医薬組成物。

【請求項2】

式(A)の前記化合物が、式(I)：

【化2】



によって表され、

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、または $-S(O)_2R^{2d}$ であり、

R^3 が独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^3 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている、

請求項1に記載の医薬組成物。

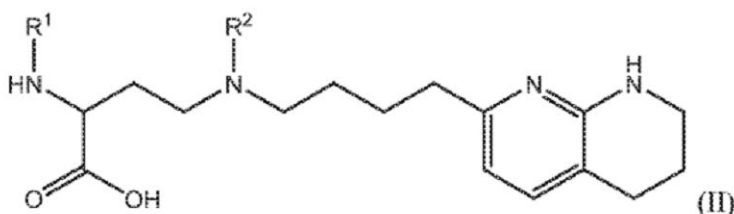
【請求項3】

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、または R^{13} のうちの少なくとも1つが重水素である、請求項1または請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

式(A)の前記化合物が式(II)：

【化3】



10

20

30

40

50

によって表される、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R¹ が、R^{1a} によって任意選択で置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R¹ が、

ピリミジニル、キナゾリニル、ピラゾロピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、ピリドピリミジニル、チエノピリミジニル、ピリジニル、ピロロピリミジニル、キノキサリニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフタレニル、プリニル、またはイソキノリニルであり、かつ

重水素、ヒドロキシ、C₁ ～ C₆ アルキル、C₁ ～ C₆ ハロアルキル、C₁ ～ C₆ パーハロアルキル、C₁ ～ C₆ アルコキシル、C₃ ～ C₈ シクロアルキル、C₃ ～ C₈ ハロシクロアルキル、C₃ ～ C₈ シクロアルコキシル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、C₆ ～ C₁₄ アリール、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノによって任意選択で置換されている、

請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

R¹ が、

ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キナゾリン-4-イル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル、ピラジン-2-イル、キノリン-4-イル、ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル、ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル、ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル、チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル、チエノピリミジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノキサリン-2-イル、1H-インダゾール-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、ナフタレン-1-イル、9H-プリン-6-イル、またはイソキノリン-1-イルであり、かつ

1 つ以上の重水素、メチル、シクロプロピル、フルオロ、クロロ、ブromo、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチルおよびフルオロ、メチルおよびトリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ジメチルアミノ、フェニル、ピリジン-3-イル、またはピリジン-4-イルによって任意選択で置換されている、

請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

R¹ が、R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

R¹ が、R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルであり、R^{1a} が、ハロゲンによって任意選択で置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリールまたは C₁ ～ C₆ アルキルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

R¹ が、ピラゾリル、メチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルによって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

R¹ が、メチルおよびトリフルオロメチルの両方によって置換されているピリミジン-4-イルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

R¹ が、R^{1a} によって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

R^1 が、ハロゲン、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシによって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

R^1 が、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、またはメトキシによって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

R^2 が、

水素、

重水素、

ヒドロキシ、または

重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ハロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリールオキシ、オキソで任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、または $-S(O)_2R^3$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである、

請求項1または3～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

R^2 が、

メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、シクロプロピル、またはシクロブチルであり、

これらが各々、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アセトアミド、フルオロ、フルオロアルキル、フェノキシ、ジメチルアミド、メチルスルホニル、シクロプロポキシル、ピリジン-2-イルオキシ、任意選択でメチル化もしくはフッ素化されたピリジン-3-イルオキシ、N-モルホリニル、N-ピロリジン-2-オニル、ジメチルピラゾール-1-イル、ジオキシラン-2-イル、モルホリン-2-イル、オキセタン-3-イル、フェニル、テトラヒドロフラン-2-イル、チアゾール-2-イルのうちの1つ以上で任意選択で置換され、

これらが各々、重水素、ヒドロキシ、メチル、フルオロ、シアノ、またはオキソのうちの0、1、2、または3つで置換されている、

請求項1または3～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲン、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリール、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、またはオキソである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、フルオロ、フルオロによって置換されているシクロブチル、メチルによって置換されているピラゾリル、または $-S(O)_2CH_3$ である、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項

10

20

30

40

50

1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、水素、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール、またはハロゲンもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～6員ヘテロアリールである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

R^2 が、 OR^3 によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、水素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、フルオロによって置換されているシクロプロピル、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル、またはフルオロもしくはメチルによって任意選択で置換されているピリジニルである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ である、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

R^2 が、ハロゲンおよび OR^3 の両方によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

R^2 が、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

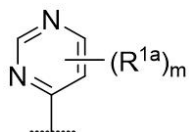
【請求項26】

R^2 がシクロプロピルである、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項27】

R^1 が

【化4】



であり、式中、 m が、0、1、2、または3であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項28】

R^1 が、

10

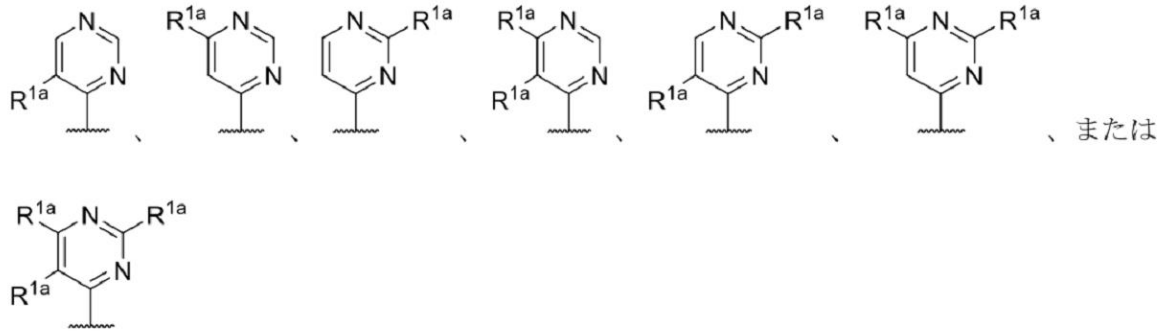
20

30

40

50

【化 5】

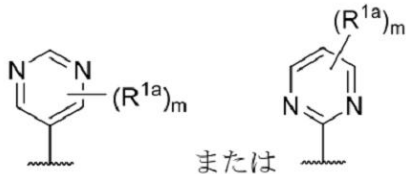


であり、式中、各 R^{1a} が独立して、重水素、アルキル、ハロアルキル、またはヘテロアリールである、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

R^1 が

【化 6】

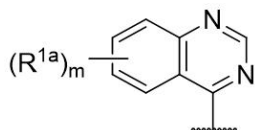


であり、式中、 m が、0、1、2、または 3 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

R^1 が

【化 7】



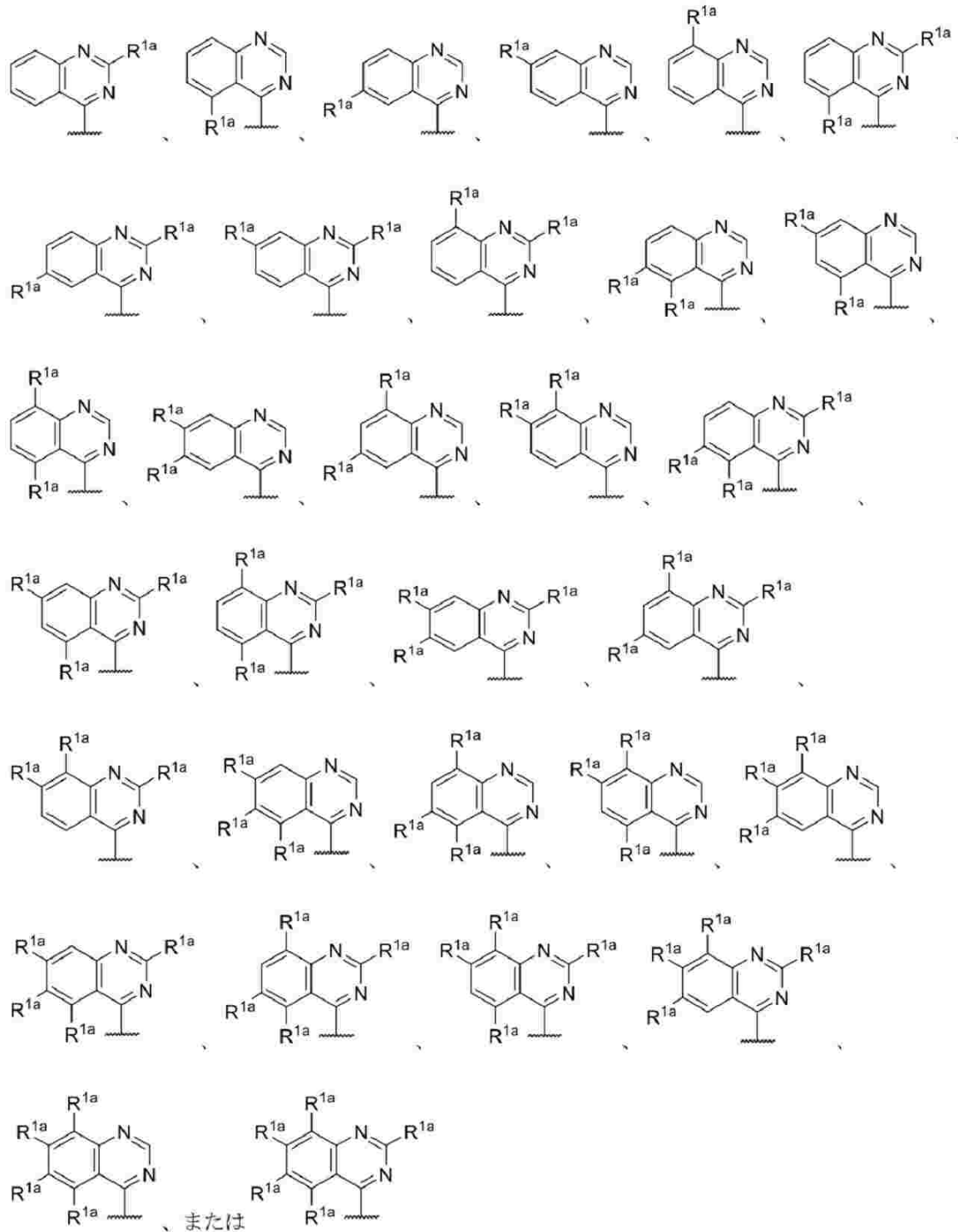
であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、または 5 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 31】

R^1 が、

【化 8】



であり、式中、各 R^{1a} が独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシである、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

R^1 が、

10

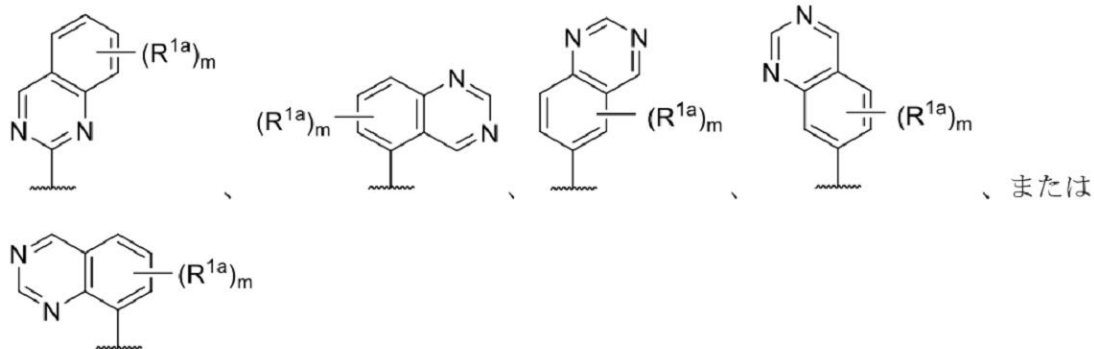
20

30

40

50

【化 9】



10

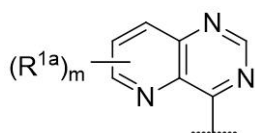
であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

 R^1 が

【化 1 0】

20



であり、式中、 m が、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

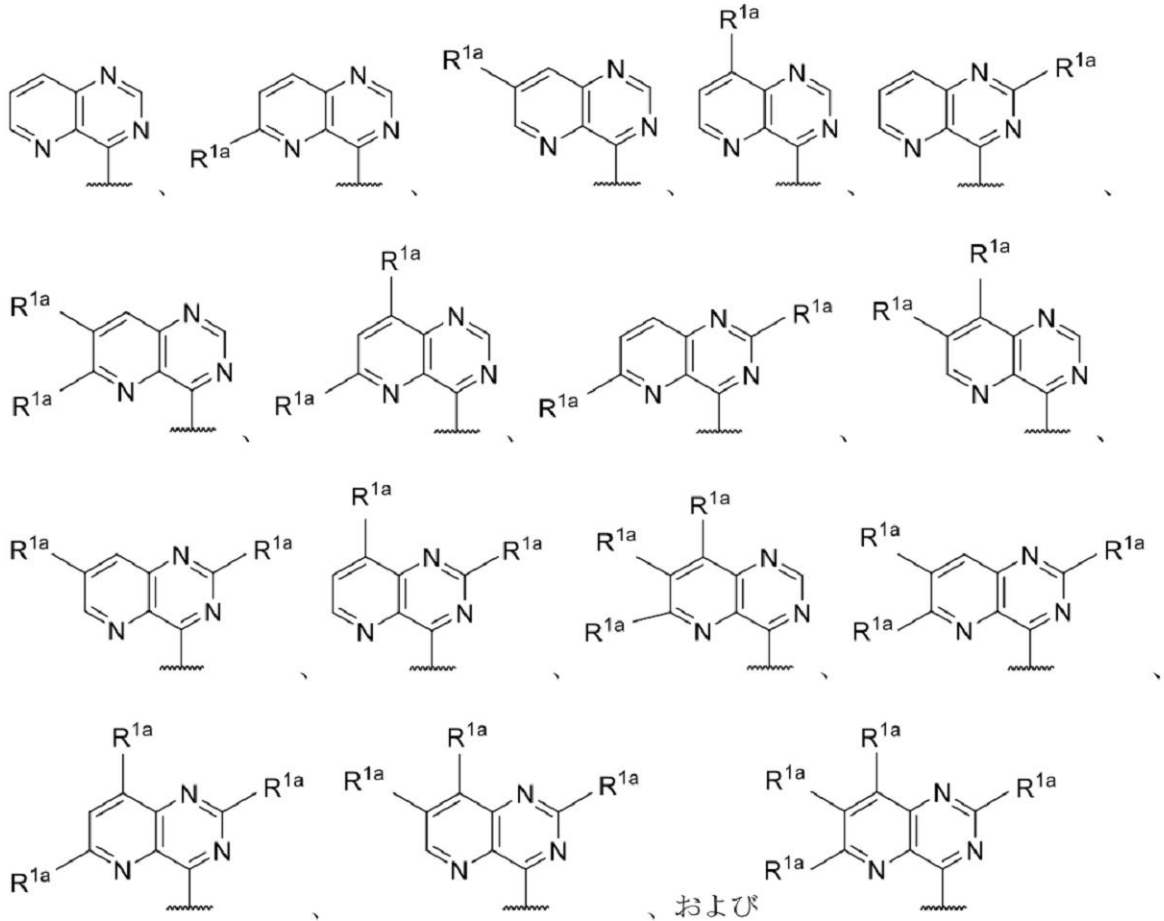
【請求項 3 4】

 R^1 が、

40

50

【化 1 1】

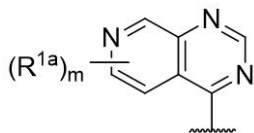


からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

R^1 が

【化 1 2】



であり、式中、 m が、0、1、2、3、または 4 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

R^1 が、

10

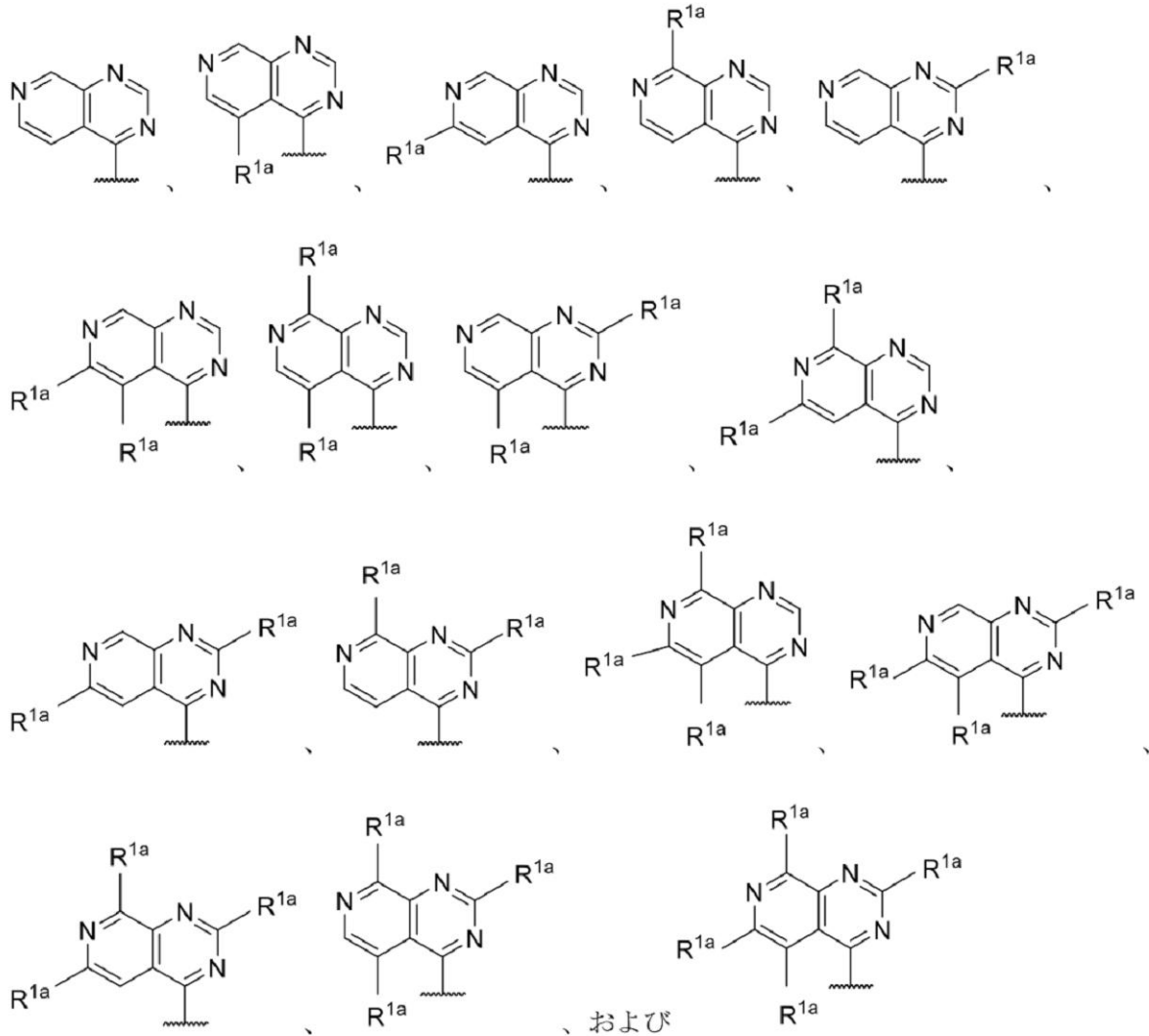
20

30

40

50

【化 1 3】



10

20

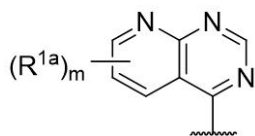
30

からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

R^1 が

【化 1 4】



であり、式中、 m が、0、1、2、3、または 4 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C \equiv N$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

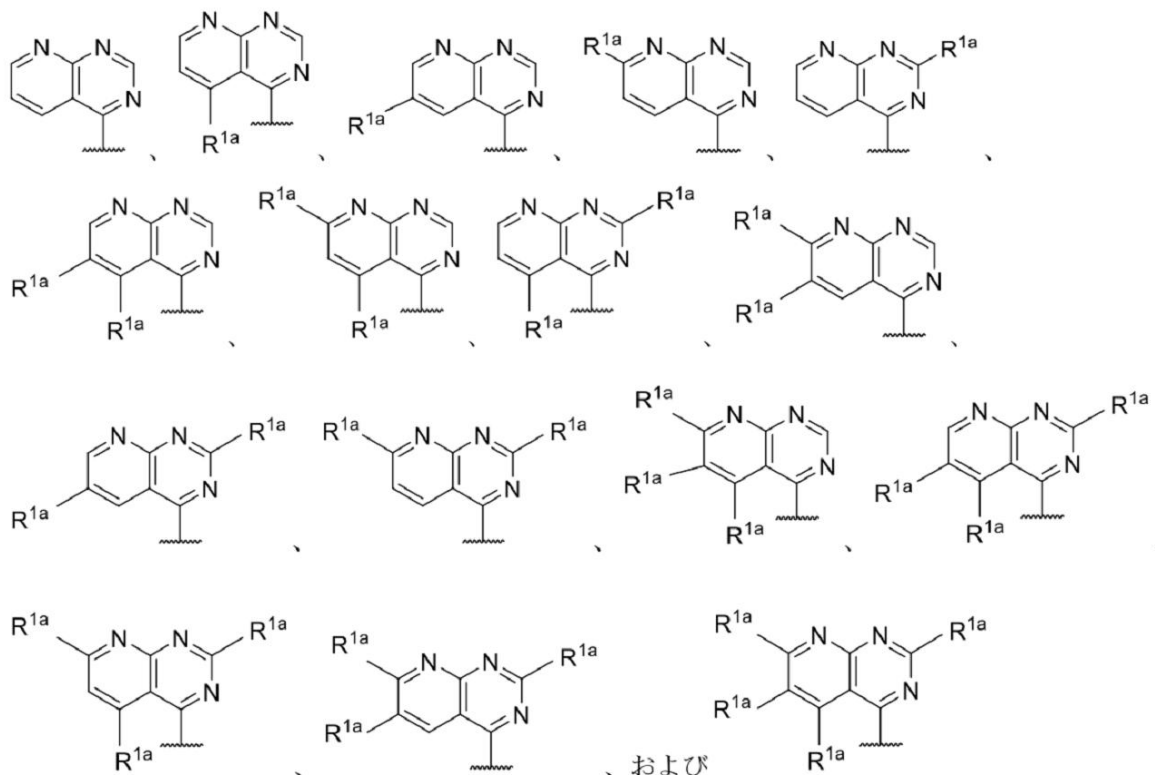
40

【請求項 3 8】

R^1 が、

50

【化 1 5】

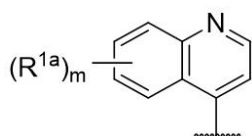


からなる群から選択される、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

R^1 が

【化 1 6】

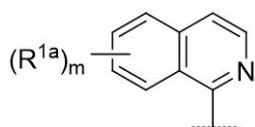


であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

R^1 が

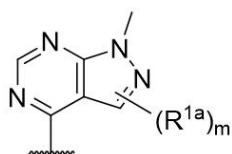
【化 1 7】



であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

R¹が
【化18】

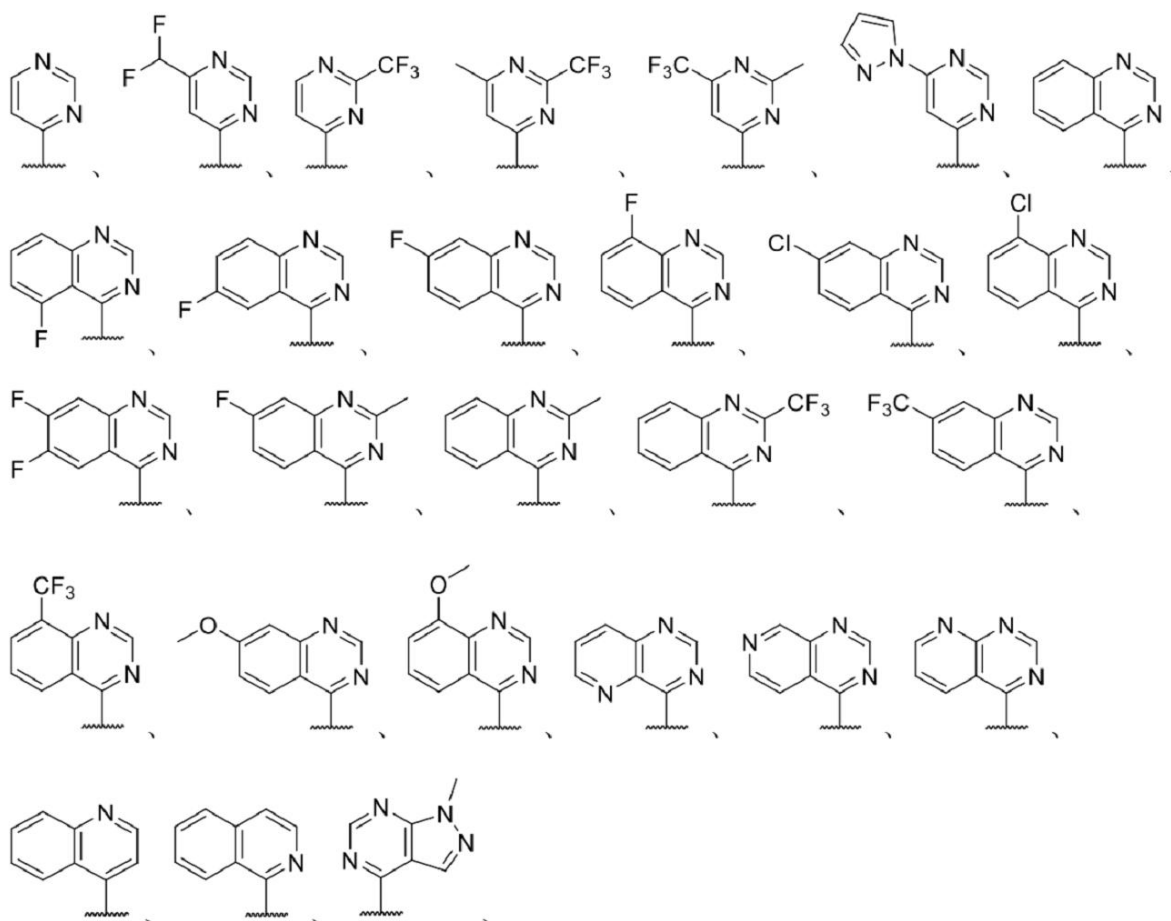


であり、式中、mが、0、1、または2であり、各R^{1a}が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、-CN、またはヘテロアリールであり、R^{1a}の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項42】

R¹が、
【化19】



20

30

40

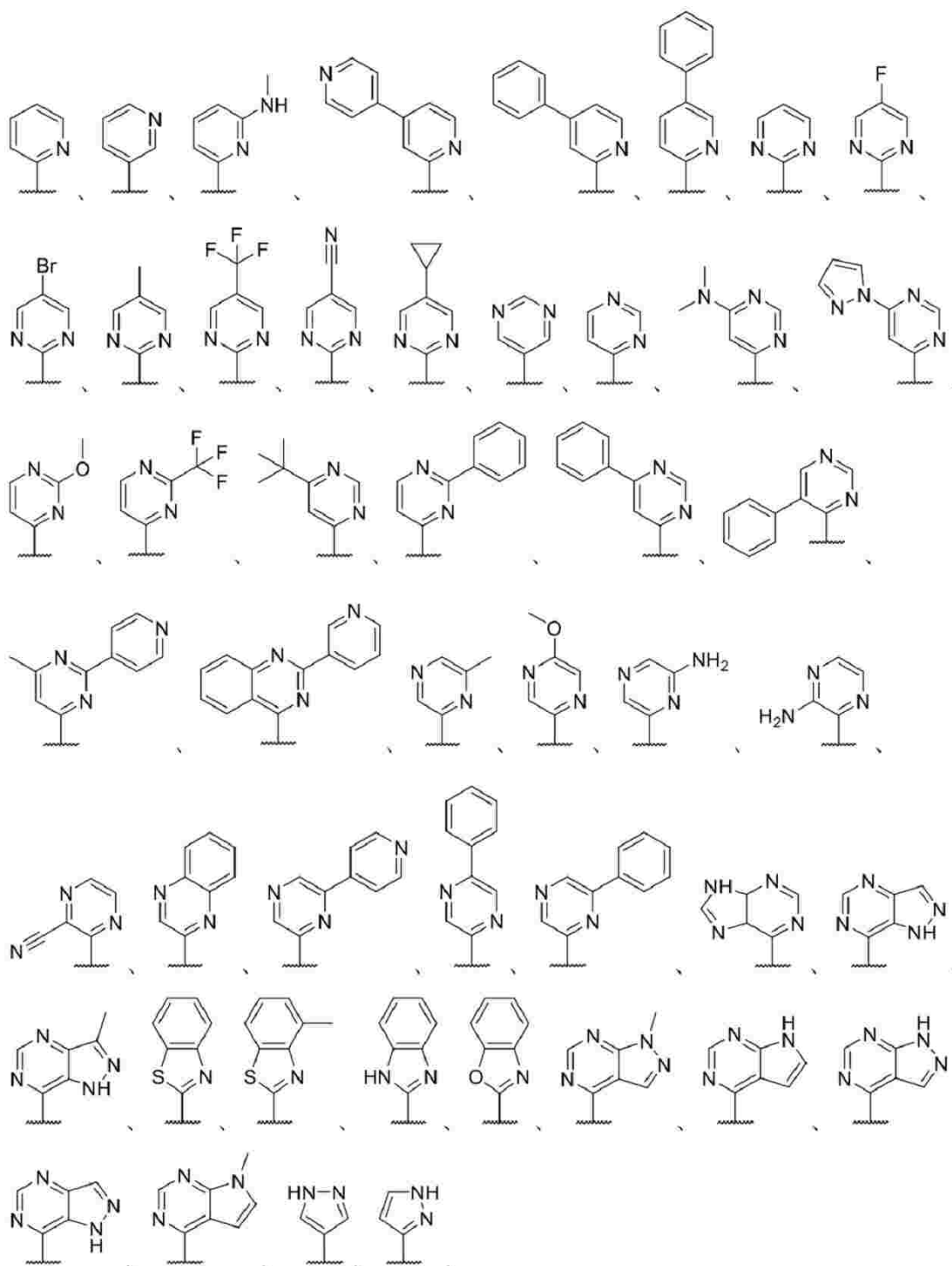
およびいずれか1個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項43】

R¹が、

50

【化 20】



10

20

30

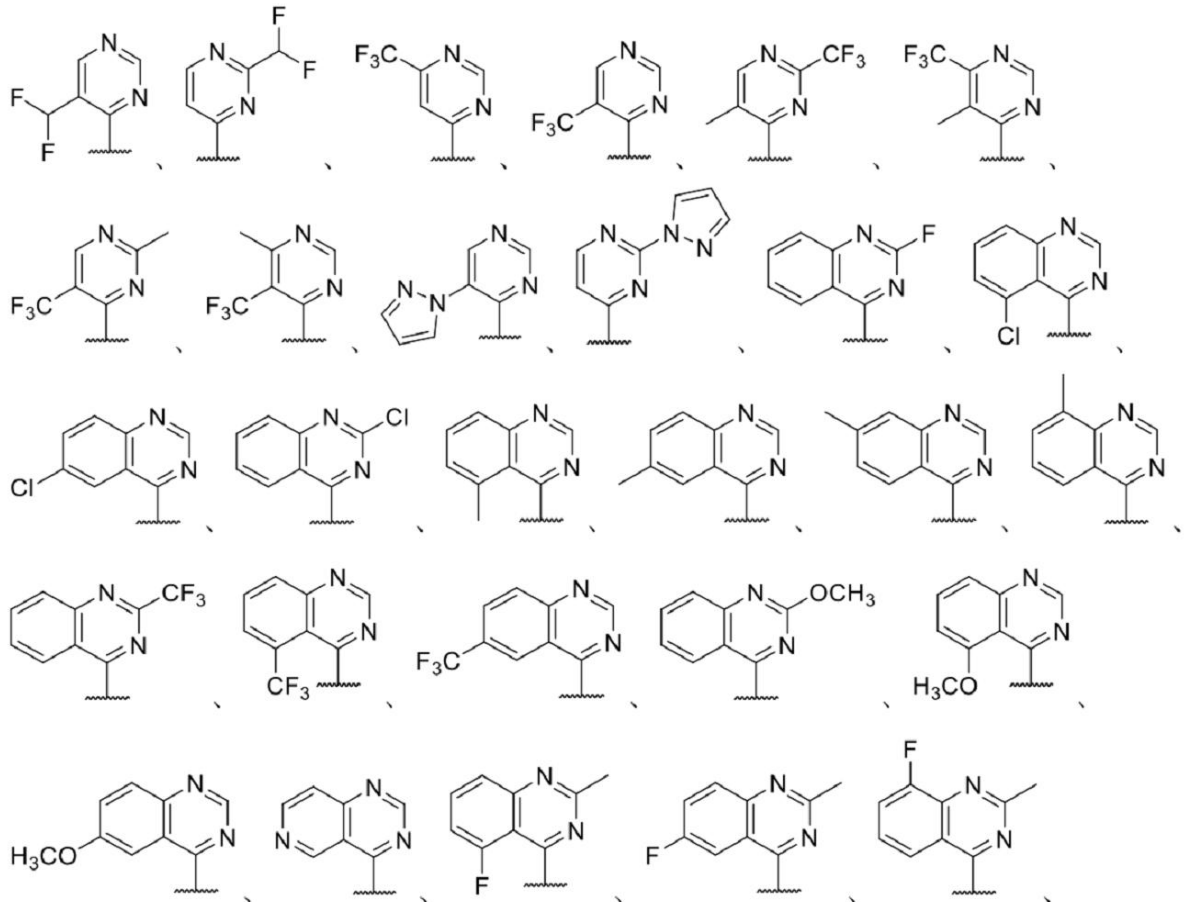
40

およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

R¹ が、

【化 2 1】



10

20

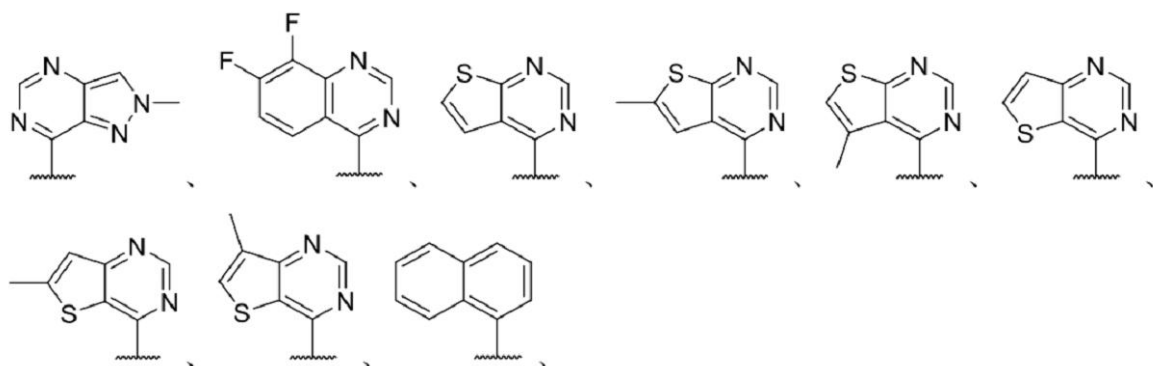
およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

R¹が、

30

【化 2 2】



40

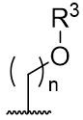
およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

R²が

50

【化 2 3】

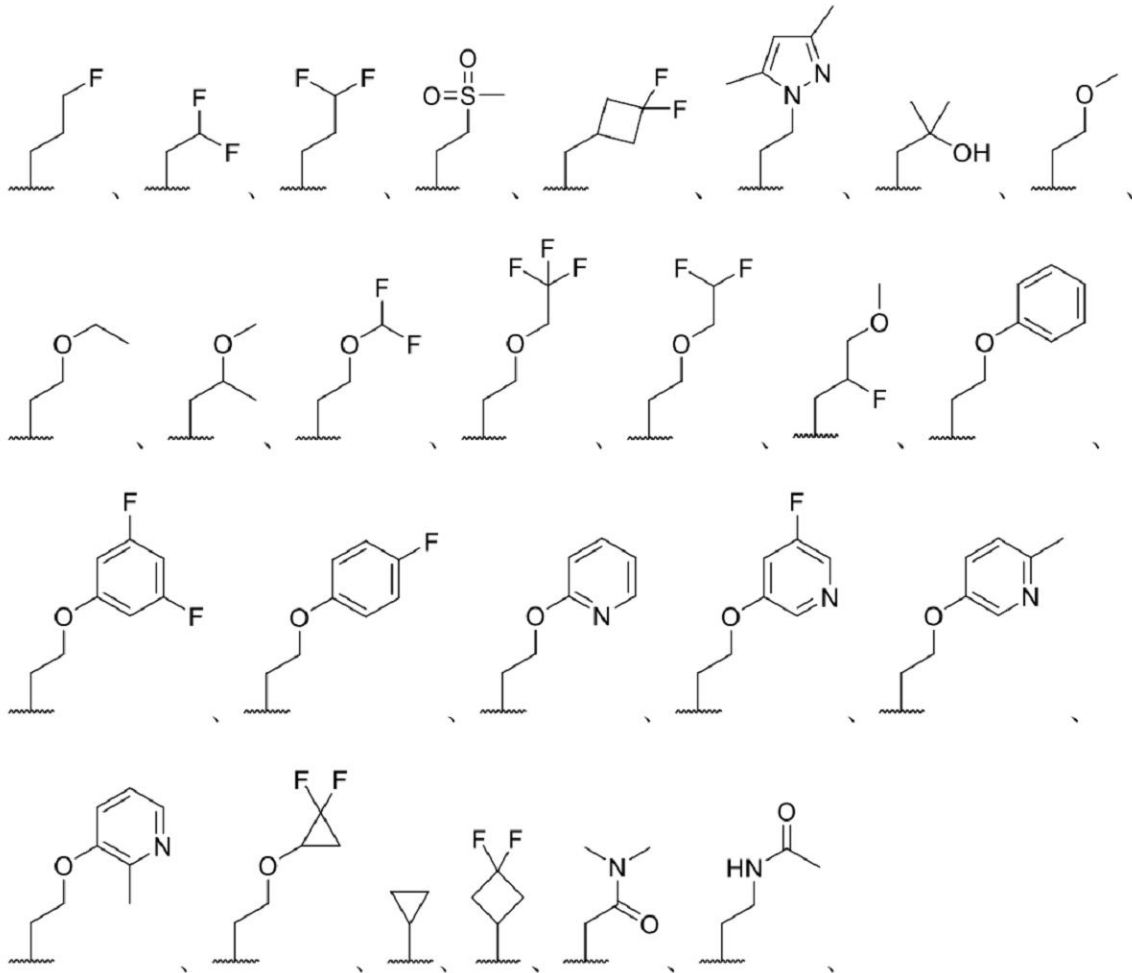


であり、式中、 n が、1、2、3、4、5、または6であり、 R^3 が、フルオロによって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル、フルオロもしくはメチルによって任意選択で置換されているピリジニル、またはフルオロによって任意選択で置換されているシクロプロピルである、請求項1～14または27～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

R^2 が、

【化 2 4】



およびいずれか1個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、請求項1～14または27～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

R^2 が、

10

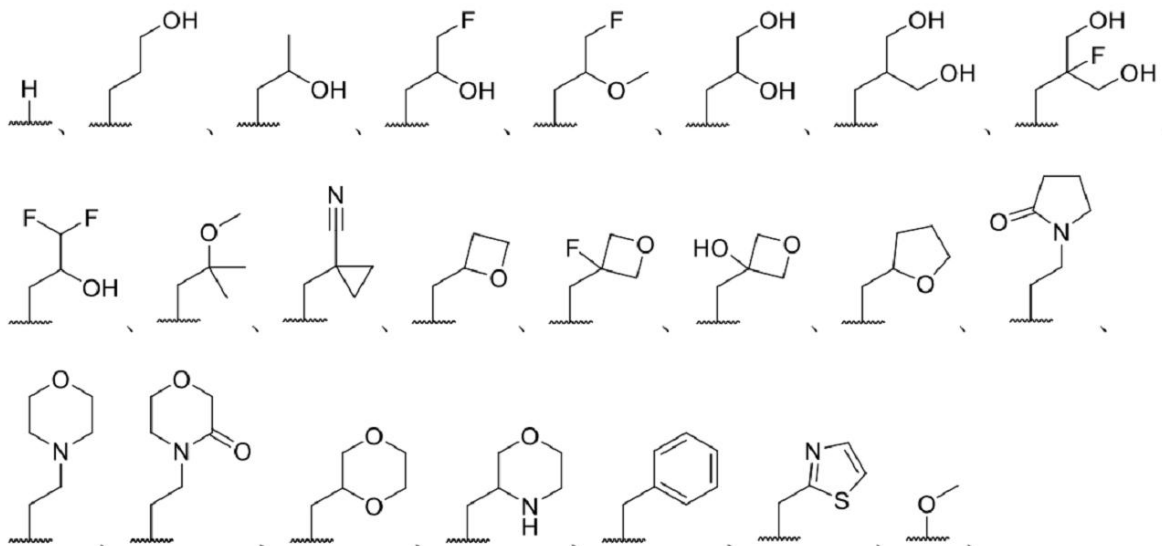
20

30

40

50

【化 2 5】



10

およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 49】

R^2 が、フッ素および $-OCH_3$ の両方によって置換されている $C_3 \sim C_5$ アルキルである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、フッ素によって任意選択で置換されているフェニルである、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、フッ素またはメチルによって任意選択で置換されているピリジニルである、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 52】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} がハロゲンである、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が重水素である、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、オキソによって任意選択で置換されている 3～12 員ヘテロシクリルである、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 55】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、オキソによって任意選択で置換されている 4～5 員ヘテロシクリルである、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲンまたは $-OR^6$ によって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、請求項 1～14 または 27～45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

50

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲンまたは $-OR^6$ によって任意選択で置換されているフェニルである、請求項1～14または27～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項58】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリールである、請求項1～14または27～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項59】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、メチルによって任意選択で置換されているピラゾリルである、請求項1～14または27～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項60】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、 $-CN$ 、ハロゲン、または $-OR^6$ によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項1～14または27～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項61】

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が $-S(O)_2R^3$ である、請求項1～14または27～45のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項62】

R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリジルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項63】

R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているインダゾリルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項64】

R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されている1H-ピロロピリジルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項65】

R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているキノリニルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項66】

R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているフェニルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項67】

R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているインダニルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項68】

連日投与用に構成された剤形の医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、化合物またはその塩の単位用量と、を含む医薬組成物であり、前記化合物が

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸；

40

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸；

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸；

(S)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸；

50

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

20

(S) - 2 - ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 2 - ((6-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6, 7-ジフルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

30

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (イソキノリン - 1 - イルアミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブ

50

チル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(2S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1,

10

20

30

40

50

8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

10

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

20

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;および

30

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸

からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項69】

連日投与用に構成された剤形の医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、化合物またはその塩の単位用量と、を含む医薬組成物であり、前記化合物が、

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

20

(S) - 2 - ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 2 - ((6-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6, 7-ジフルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

30

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (イソキノリン - 1 - イルアミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブ

50

チル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(2S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1,

10

20

30

40

50

8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-アセトアミドエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

10

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

20

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

30

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

40

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピ

50

ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7

10

20

30

40

50

、8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (メチルスルホニル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) -2- ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2, 2-ジフルオロエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- (シクロプロピル (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- (シクロプロピル (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- (シクロプロピル (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) -2- ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- (シクロプロピル (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2, 2-ジフルオロエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) -4- ((2, 2-ジフルオロエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2, 2-ジフルオロエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2, 2-ジフルオロエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-メチル-2- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(2S) - 4 - ((オキセタン-2-イルメチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((3-ヒドロキシー-2- (ヒドロキシメチル) プロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリ

10

20

30

40

50

ジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;および

(S)-4-(3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸

からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項70】

連日投与用に構成された剤形の医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、化合物またはその塩の単位用量と、を含む医薬組成物であり、前記化合物が、

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-(7-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)

10

20

30

40

50

ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6, 7-ジフルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,

10

20

30

40

50

8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(S)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-(7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-(2-(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(8-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)-4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-(2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(2S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

20

(S) - 2 - ((8 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

30

(S) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) -

50

2- (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- ((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- ((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- ((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S)-2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2- ((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

20

(S)-2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-メトキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S)-2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2- ((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-2- ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R)-2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒ

50

ドロー 1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2-ヒドロキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) -2- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) -4- ((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) -4- ((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 2 - ((6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン

10

20

30

40

50

－３－イル) キナゾリン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－２－((６－(１Ｈ－ピラゾール－１－イル) ピリミジン－４－イル) アミノ)－４－((Ｓ)－２－フルオロ－３－メトキシプロピル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－((Ｓ)－２－フルオロ－３－メトキシプロピル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((２－(ピリジン－３－イル) キナゾリン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－((Ｓ)－２－フルオロ－３－メトキシプロピル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((５－フェニルピリミジン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－２－((５－シアノピリミジン－２－イル) アミノ)－４－((２－フェノキシエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－２－((１Ｈ－ピラゾロ[３, ４－d]ピリミジン－４－イル) アミノ)－４－((２, ２－ジフルオロエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－(シクロプロピル(４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ[３, ４－d]ピリミジン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－(シクロプロピル(４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((５－(トリフルオロメチル)ピリミジン－２－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－(シクロプロピル(４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((２－(トリフルオロメチル)ピリミジン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－２－((１Ｈ－ピラゾロ[３, ４－d]ピリミジン－４－イル) アミノ)－４－(シクロプロピル(４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－２－((５－シクロプロピルピリミジン－２－イル) アミノ)－４－((２－フェノキシエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－２－((５－シアノピリミジン－２－イル) アミノ)－４－((２, ２－ジフルオロエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－((２, ２－ジフルオロエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((５－フェニルピリミジン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－((２, ２－ジフルオロエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－(ピリミジン－４－イルアミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－((２, ２－ジフルオロエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((５－フルオロピリミジン－２－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－((２, ２－ジフルオロエチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((６－メチル－２－(ピリジン－４－イル)ピリミジン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－４－((２－(４－フルオロフェノキシ)エチル) (４－(５, ６, ７, ８－テトラヒドロ－１, ８－ナフチリジン－２－イル) ブチル) アミノ)－２－((１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ[３, ４－d]ピリミジン－４－イル) アミノ) ブタン酸；

(Ｓ)－２－((５－シクロプロピルピリミジン－２－イル) アミノ)－４－((Ｒ

10

20

30

40

50

) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(2S) - 4 - ((オキセタン - 2 - イルメチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((3 - フルオロオキセタン - 3 - イル) メチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

10

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチル - 2H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

20

2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

30

2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

40

(S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチル - 2H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン -

50

4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸;

4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸;

2- ((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2- ((1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

50

2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(R)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

10

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

20

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

30

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラ

50

ジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d] オキサゾール-2-イルアミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d] チアゾール-2-イルアミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((9H-プリン-6-イル) アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) ブタン酸;

2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-

10

20

30

40

50

1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2- (メチルスルホニル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((2- (メチルスルホニル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4- ((2- (メチルスルホニル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) -2- ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

2- ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

2 - ((6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル

50

－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－4－イル) アミノ) ブタン酸；

2－((5－シアノピリミジン－2－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) アミノ) ブタン酸；

(S)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(ピリミジン－2－イルアミノ) ブタン酸；

(S)－2－((1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－4－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

2－((5－ブロモピリミジン－2－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

2－((6－(1 H－ピラゾール－1－イル) ピリミジン－4－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((2－(トリフルオロメチル) ピリミジン－4－イル) アミノ) ブタン酸；

(S)－2－((5－シクロプロピルピリミジン－2－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(ピリミジン－4－イルアミノ) ブタン酸；

(S)－2－((3－シアノピラジン－2－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((3－メチル－1 H－ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン－7－イル) アミノ) ブタン酸；

(S)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((5－フェニルピリジン－2－イル) アミノ) ブタン酸；

(S)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((4－フェニルピリジン－2－イル) アミノ) ブタン酸；

(S)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((6－フェニルピラジン－2－イル) アミノ) ブタン酸；

4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((2－(ピリジン－3－イル) キナゾリン－4－イル) アミノ) ブタン酸；

4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((5－フェニルピリミジン－4－イル) アミノ) ブタン酸；

4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テ

10

20

30

40

50

トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

10

2- ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2- ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

2- ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4- ((2- (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2- (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4- ((2- (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

2- ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2- (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)

10

20

30

40

50

ブタン酸；

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - エトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - (((S) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 2 - ((7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ -

10

20

30

40

50

1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (tert-ブチル)) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-メチル-2- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ([4, 4'-ビピリジン] - 2-イルアミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 -

10

20

30

40

50

フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(6-メチル-2-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

(S)-4-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-2-(5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4

50

－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－２－（（５－ブROMOピリミジン－２－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－２－（（１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－d〕ピリミジン－７－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（２－メトキシピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸；

10

（Ｓ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ）ブタン酸；

２－（（３－シアノピラジン－２－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（ピリミジン－４－イルアミノ）ブタン酸；

20

（Ｓ）－２－（（５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（７－メチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－d〕ピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－２－（（６－（tert－ブチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－２－（（５－シクロプロピルピリミジン－２－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

30

（Ｓ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－２－（（６－（ジメチルアミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

２－（（６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

40

４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（キノキサリン－２－イルアミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（５－メトキシピラジン－２－イル）アミノ）ブタン酸；

（Ｓ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸；

50

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-(ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ[d] オキサゾール-2-イルアミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 2 - (ベンゾ[d] チアゾール-2-イルアミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((9H-プリン-6-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) ブタン酸;

50

ル-3-イル) アミノ) ブタン酸;

(R)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタ

10

20

30

40

50

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((4 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((9H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

10

(S) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

20

(S) - 2 - ((6 - (tert - ブチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

30

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

40

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

50

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

10

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸；

20

(S)-2-((9H-プリン-6-イル)アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

30

(S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)ブタン酸

40

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸；

50

(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

40

(S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - ((6 -

50

メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

(S)-2-((9H-プリン-6-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ

50

リジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(tert-ブチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-メトキシピラジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリ

10

20

30

40

50

ジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-(ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-フェニルピラジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((9H-プリン-6-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - プロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (tert - ブチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6

10

20

30

40

50

(S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7

50

， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [4， 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- ((9H-プリン-6-イル) アミノ) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

10

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

20

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

30

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸；

(S) -2- ((1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- ((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

40

(S) -2- ((1H-ピラゾロ [4， 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミ

50

ノ) - 2 - ((6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6- (tert-ブチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-メトキシピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-メチル-2- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (

10

20

30

40

50

4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6- (ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- (ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((9H-プリン-6-イル) アミノ) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸; および

(S) -4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) ブタン酸

からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 71】

連日投与用に構成された剤形の医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、化合物またはその塩の単位用量と、を含む医薬組成物であり、前記化合物が、

(S) -4- (シクロプロピル (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6- (ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

10

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

20

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

30

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

40

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((6 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシ

50

シエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6, 7-ジフルオロキナゾリン-4-イル) アミノ)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S)-2-((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

20

(S)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-((6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

30

(S)-4-((3-フルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-4-(((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ジフルオロメトキシ)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7-クロロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8-クロロキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (キノゾリン-4-イルアミノ) - 4 - ((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 2 - ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-(4-フルオロフェノキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-メトキシキノリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(2S) - 4 - ((2-(2, 2-ジフルオロシクロプロポキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8-メトキシキノリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチルキノゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((8-クロロキノゾリン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) - 4 - ((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-(2, 2-トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -

50

2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2- ((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- ((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- エトキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S)-2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2- ((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- ((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- ((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- ((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

20

(S)-4- ((2- ((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2- ((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

30

(S)-4- ((2- アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4- ((2- (ジメチルアミノ) -2- オキソエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-メトキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒ

50

ドロー-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-ヒドロキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ; (S) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

10

(S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

20

(S) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

30

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

40

(S) - 4 - (((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフル

50

オロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(シクロプロピル (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(シクロプロピル (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(シクロプロピル (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-(シクロプロピル (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

10

20

30

40

50

－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（5－フェニルピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸；

（S）－4－（（2，2－ジフルオロエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（ピリミジン－4－イルアミノ）ブタン酸；

（S）－4－（（2，2－ジフルオロエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（5－フルオロピリミジン－2－イル）アミノ）ブタン酸；

（S）－4－（（2，2－ジフルオロエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（6－メチル－2－（ピリジン－4－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸；

10

（S）－4－（（2－（4－フルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（1－メチル－1H－ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸；

（S）－2－（（5－シクロプロピルピリミジン－2－イル）アミノ）－4－（（（R）－2－メトキシプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（S）－2－（（1H－ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン－4－イル）アミノ）－4－（（2－（メチルスルホニル）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

20

（S）－2－（（6－（1H－ピラゾール－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－4－（（2－（メチルスルホニル）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（S）－4－（（（S）－2－フルオロ－3－メトキシプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（ピリミジン－4－イルアミノ）ブタン酸；

（S）－4－（（（S）－2－フルオロ－3－メトキシプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（6－フェニルピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸；

（2S）－4－（（オキセタン－2－イルメチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（キナゾリン－4－イルアミノ）ブタン酸；

30

（S）－4－（（3－ヒドロキシ－2－（ヒドロキシメチル）プロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（キナゾリン－4－イルアミノ）ブタン酸；

（S）－2－（（5－ブロモピリミジン－2－イル）アミノ）－4－（（3，3－ジフルオロプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

（S）－4－（（3，3－ジフルオロプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）アミノ）ブタン酸；

40

（S）－4－（（3，3－ジフルオロプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（1－メチル－1H－ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸；

（S）－4－（（3，3－ジフルオロプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（2－（トリフルオロメチル）ピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸；

（S）－2－（（5－シクロプロピルピリミジン－2－イル）アミノ）－4－（（3，3－ジフルオロプロピル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

50

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4-フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキソエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((3-フルオロオキセタン-3-イル) メチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ア

50

ミノ) ブタン酸;

2 - ((7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

40

2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ

50

チリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸;

10

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

20

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

30

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ

50

) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸;

30

4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸;

2 - ((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - (((R) - 2-メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(R)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-

10

20

30

40

50

4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((9H-プリン-6-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(メチル

10

20

30

40

50

スルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2-(メチルスルホニル) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3, 3-ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブ

10

20

30

40

50

チル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((3-フルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((3-フルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

2 - ((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((S) - 2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7

50

， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

2- ((1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

2- ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

2- ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸；

4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2-フェノキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

10

20

30

40

50

4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

10

2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

20

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

30

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリ

50

ジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S)-2-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-(3-シアノピラジン-2-イル) アミノ)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-エトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S)-4-(S)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-アセトアミドエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-アセトアミドエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-4-(2-アセトアミドエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-アセトアミドエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(2-アセトアミドエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(2-アセトアミドエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-

50

1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 2 - ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6- (tert-ブチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((4 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ([4, 4' - ビピリジン] - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

10

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

20

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

30

4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

40

(S) - 2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1,

50

8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-(3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

10

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

20

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

30

(S)-2-(5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,

50

8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

10

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-ブromoピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

20

(S)-2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

30

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

50

(S) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メトキシピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ

50

[4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((9H-プリン-6-イル) アミノ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) ブタン酸;

(R) - 4 - ((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸；

(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

(S)-2-((6-(tert-butyl)pyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-((2-methylpyrimidin-3-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylidene-2-yl)butyl)amino)butanoic acid;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸；

(S)-2-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

(S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 -

50

(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(tert-ブチル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸；

40

チルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-メトキシピラジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(

50

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((6-(ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-イル) アミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ベンゾ[d] チアゾール-2-イルアミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((9H-プリン-6-イル) アミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) -4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8

10

20

30

40

50

ーテトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((1H-ピラゾロ[4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-メチルピラジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(tert-ブチル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ

10

20

30

40

50

) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-メトキシピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-メチル-2 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((9H-プリン-6-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - ((5 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((4 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 ;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

10

(S)-2-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

20

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

30

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7

50

， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- (ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [4， 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- ((9H-プリン-6-イル) アミノ) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- ((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (3， 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミ

10

20

30

40

50

ノ) - 2 - (ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 2 - ((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - ((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - ((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 2 - ((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - (ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - ((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - ((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 2 - ((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - ((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - ((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 2 - ((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ) - 2 - (キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S) - 4 - ((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)

10

20

30

40

50

ノ) - 2 - ((5-メトキシピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-(ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - (ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((9H-プリン-6-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (

10

20

30

40

50

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)アミノ)ブタン酸;

(R)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

10

(S)-4-(2-メトキシエチル)(5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)pentyl)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(2S)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)-4-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(テトラヒドロfuran-2-イル)メチル)アミノ)ブタン酸;

20

(S)-2-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(R)-2-(6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

(S)-2-(6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

30

(R)-4-(R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2, 2-ジフルオロ-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-メトキシエチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-2-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-(2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

40

(S)-4-(2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸;

(S)-4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸;

(S)-4-(R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸;

50

(S) - 4 - ((2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((3 - ヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(R) - 4 - (((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸;

10

(S) - 4 - ((2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ

50

50

， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- ((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4- ((2- (2， 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -2- ([4， 4'-ビピリジン] -2-イルアミノ) -4- ((2- (2， 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2- (2， 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

10

(S) -4- ((2- (2， 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((7-メチル-7H-ピロロ [2， 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸；

20

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キノキサリン-2-イルアミノ) ブタン酸；

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチル-2- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2-アセトアミドエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ベンゾ [d] チアゾール-2-イルアミノ) ブタン酸；

30

(S) -4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2-メトキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ナフタレン-1-イルアミノ) ブタン酸；

(S) -4- ((2-モルホリノエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸；

40

(2S) -4- ((2， 3-ジヒドロキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸；

4- ((2-メトキシエチル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (ナフタレン-1-イルアミノ) ブタン酸；

(2S) -4- ((3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル) (4- (5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸；

50

(S) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (チアゾール - 2 - イルメチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (ベンジル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

10

(2S) - 4 - (((1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

20

(2S) - 4 - ((モルホリン - 3 - イルメチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(2S) - 4 - ((3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (((S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

30

(S) - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

40

(S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - (メトキシ (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 4 - ((2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;

(S) - 2 - ((7 - フルオロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (

50

(2-メトキシ-2-メチルプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル) メチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((1-シアノシクロプロピル) メチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

20

(S)-4-(((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) -4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-2-((8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

30

(S)-2-((7-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((8-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((7-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

40

(S)-4-(((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((7-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((8-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒ

50

ドロー 1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((7-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((6-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (チエノ [2, 3-d]] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

10

(S) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (チエノ [2, 3-d]] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチルチエノ [2, 3-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチルチエノ [2, 3-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

20

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (チエノ [3, 2-d]] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチルチエノ [3, 2-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (チエノ [3, 2-d]] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチルチエノ [3, 2-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

30

(S) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-メチルチエノ [2, 3-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((5-メチルチエノ [2, 3-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

(S) -2- ((7, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

40

(S) -2- ((7, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

(S) -4- ((S) -3-フルオロ-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((7-メチルチエノ [3, 2-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸; and

(S) -4- ((R) -2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((7-メチルチエノ [3, 2-d]] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸

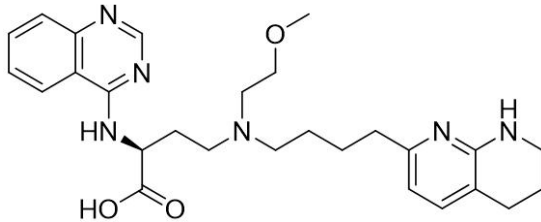
50

からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 7 2】

前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸：

【化 2 6】



10

またはその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

約 1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、もしくは 125 mg、または前述の値のうちのいずれか 2 つの間の範囲の前記化合物を含む、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

約 1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、150、175、200、225、もしくは 250 mg のうちの 1 つの量、または前述の量のうちのいずれか 2 つの間の範囲の前記化合物を含む、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7 5】

少なくとも約 700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは 1500 ng/mL のうちの 1 つ、または前述の濃度のうちのいずれか 2 つの間の範囲の個体の血漿中 C_{max} をもたらすように前記個体への投与に有効な量の前記化合物を含む、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7 6】

少なくとも約 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは 100 パーセントのうちの 1 つ、または前述のパーセントのうちのいずれか 2 つの間の範囲の個体における $\alpha_v \beta_6$ または $\alpha_v \beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL) をもたらすように前記個体への投与に有効な量の前記化合物を含む、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 7】

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患の治療に使用するものである、請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 7 8】

前記線維性疾患が、肺線維症、肝線維症、皮膚線維症、心臓線維症、腎臓線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症である、請求項 7 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

前記線維性疾患が、肝線維症、心臓線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症である、請求項 7 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 0】

1 日 1 回、2 回、3 回、または 4 回の投与用に構成されたものである、請求項 7 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 1】

50

1日1回の投与用に構成されたものである、請求項77～79のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項82】

請求項1～81のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、キット。

【請求項83】

線維性疾患の前記治療についての説明書をさらに含む、請求項82に記載のキット。

【請求項84】

前記剤形の連日投与を必要とする個体への前記剤形の連日投与についての説明書をさらに含む、請求項82または83に記載のキット。

【請求項85】

1日1回、2回、3回、または4回の前記剤形の投与を必要とする個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、請求項82～84のいずれか一項に記載のキット。

【請求項86】

1日1回の前記剤形の投与を必要とする個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、請求項82～85のいずれか一項に記載のキット。

【請求項87】

少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の個体の血漿中 C_{max} をもたらすように前記剤形の投与を必要とする前記個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、請求項82～86のいずれか一項に記載のキット。

【請求項88】

少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL)をもたらすように前記剤形の投与を必要とする前記個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、請求項82～87のいずれか一項に記載のキット。

【請求項89】

個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの阻害に使用するためのものである、請求項1～76のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項90】

細胞におけるTGF β 活性化の阻害に使用するためのものである、請求項1～74のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項91】

少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記細胞中前記化合物の C_{max} をもたらすように前記細胞への投与に有効な量の前記化合物を含む、請求項90に記載の医薬組成物。

【請求項92】

少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の前記細胞の $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な濃度に対応する前記細胞中 C_{max} (ng/mL)をもたらすように前記細胞への投与に有効な量の前記化合物を含む、請求項90または91に記載の医薬組成物。

【請求項93】

少なくとも1つのインテグリンの活性の調節を必要とする対象における少なくとも1つのインテグリンの活性の調節に使用するためのものである、請求項1～76のいずれか一

10

20

30

40

50

項に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを含む、医薬組成物。

【請求項94】

前記使用が、前記対象における $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方の活性を阻害することを含む、請求項93に記載の医薬組成物。

【請求項95】

前記対象が、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性胆管炎、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有するか、またはそのリスクがあり、

10

前記使用が、前記対象における $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方の活性を阻害することにより前記対象における前記線維性疾患を治療することを含む、請求項93または請求項94に記載の医薬組成物。

【請求項96】

前記対象が乾癬を有するか、またはそのリスクがあり、前記使用が、前記対象における $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方の活性を阻害することにより前記対象における前記線維性疾患を治療することを含む、請求項93または請求項94に記載の医薬組成物。

20

【請求項97】

前記対象がNASHの治療を必要としており、前記組成物が、少なくとも $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの活性を阻害することにより前記対象のNASHを治療するのに有効な量の前記化合物を含む、請求項93または請求項94に記載の医薬組成物。

【請求項98】

前記対象がIPFの治療を必要としており、前記組成物が、少なくとも $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの活性を阻害することにより前記対象のIPFを治療するのに有効な量の前記化合物を含む、請求項93または請求項94に記載の医薬組成物。

【請求項99】

前記対象がPSCの治療を必要としており、前記組成物が、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの少なくとも一方の活性を阻害することにより前記対象のPSCを治療するのに有効な量の前記化合物を含む、請求項93または請求項94に記載の医薬組成物。

30

【請求項100】

治療を必要とする対象の治療に使用するためのものである、請求項1～76のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記対象が、療法を必要とする少なくとも1つの組織を有し、前記組織が、

$\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／または発現、

$\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／または発現、

pSMAD／SMAD値、

新たなコラーゲン形成または蓄積、

総コラーゲン、および

I型コラーゲン遺伝子Col1a1発現

のうちの少なくとも1つの上昇レベルを有し、

40

前記レベルが、前記組織の健康な状態と比較して上昇している、
医薬組成物。

【請求項101】

前記使用が、前記対象において、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させることを含む、請求項100に記載の医薬組成物。

50

【請求項 102】

前記使用が、前記対象において、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させることを含む、請求項100に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

前記使用が、前記対象において、少なくとも1つの他の α_v 含有インテグリンと比較して $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの両方の活性および／または発現を低下させることを含む、請求項100に記載の医薬組成物。

【請求項 104】

前記使用が、前記対象における1つ以上の線維芽細胞中の $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの活性を低下させることを含む、請求項101または102に記載の医薬組成物。

10

【請求項 105】

前記使用が、前記対象における1つ以上の上皮細胞中の $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの活性を低下させることを含む、請求項101または102に記載の医薬組成物。

【請求項 106】

前記対象における前記少なくとも1つの組織が、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つ以上を含む、請求項100～105のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 107】

前記組織が、前記組織の前記健康な状態と比較して上昇したpSMAD2／SMAD2値または上昇したpSMAD3／SMAD3値を有する、請求項100～106のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 108】

線維性疾患の治療を必要とする対象における線維性疾患の治療に用いるための、請求項1～76のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、該治療が、

前記対象由来の第1の生細胞試料を提供することと（ここで、前記第1の生細胞試料は、潜伏関連ペプチド-TGF- β から形質転換成長因子 β （TGF- β ）を活性化することができる少なくとも1つのインテグリンを有する）、

前記第1の生細胞試料中の第1のpSMAD／SMAD値を決定することと、

前記対象に前記医薬組成物を投与することと、

30

前記対象由来の第2の生細胞試料を提供することと（ここで、前記第2の生細胞試料は、前記対象における前記第1の生細胞試料と同じ組織から採取される）、

前記第2の生細胞試料中の第2のpSMAD／SMAD値を決定することと、

前記第2のpSMAD／SMAD値を前記第1のpSMAD／SMAD値と比較することと、

前記第2のpSMAD／SMAD値が前記第1のpSMAD／SMAD値よりも低い場合、前記対象に前記医薬組成物を投与することと、を含むものである、

請求項1～76のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 109】

40

各生細胞試料が、前記対象の組織から得られた複数の細胞または前記対象の前記組織に関連する複数のマクロファージである、請求項108に記載の医薬組成物。

【請求項 110】

前記組織が、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つを含む、請求項109に記載の医薬組成物。

【請求項 111】

各生細胞試料が、前記対象の気管支肺胞洗浄液から得られた複数の肺胞マクロファージを含む、請求項109に記載の医薬組成物。

【請求項 112】

前記治療が、複数の肺胞マクロファージとして前記複数のマクロファージを含む気管支

50

肺胞洗浄液をもたらすのに有効な気管支肺胞洗浄を前記対象の肺に行うことをさらに含む、請求項 109 に記載の医薬組成物。

【請求項 113】

前記対象が、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性胆管炎、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有することを特徴とする、請求項 109 に記載の医薬組成物。

【請求項 114】

前記対象が乾癬を有することを特徴とする、請求項 109 に記載の医薬組成物。

【請求項 115】

前記少なくとも 1 つのインテグリンが α_v を含む、請求項 109 に記載の医薬組成物。

【請求項 116】

前記少なくとも 1 つのインテグリンが $\alpha_v \beta_1$ を含む、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 117】

前記少なくとも 1 つのインテグリンが $\alpha_v \beta_6$ を含む、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 118】

前記第 1 の生細胞試料中の前記第 1 の pSMAD / SMAD 値を決定することが、pSMAD2 / SMAD2 値または pSMAD3 / SMAD3 値を決定することを含み、

前記第 1 の生細胞試料を前記医薬組成物と接触させた後に前記少なくとも 1 つの生細胞中の前記第 2 の pSMAD / SMAD 値を決定することが、pSMAD2 / SMAD2 値または pSMAD3 / SMAD3 値を決定することを含む、
請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 119】

前記対象に前記医薬組成物を前記投与することが、少なくとも約 700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは 1500 ng / mL のうちの 1 つ、または前述の濃度のうちのいずれか 2 つの間の範囲の前記対象における前記医薬組成物の C_{max} をもたらすのに有効である、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 120】

前記対象に前記医薬組成物を前記投与することが、各々独立して少なくとも約 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは 100 のうちの 1 つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか 2 つの間の範囲から選択される各々のパーセンテージの前記対象における $\alpha_v \beta_6$ および / または $\alpha_v \beta_1$ を阻害するのに有効な濃度に対応する前記対象における C_{max} (ng / mL) をもたらすのに有効である、請求項 108 に記載の医薬組成物。

【請求項 121】

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患の治療に用いるためのものであり、約 1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、150、175、200、225、もしくは 250 mg のうちの 1 つの量、または前述の量のうちのいずれか 2 つの間の範囲の化合物またはその塩を含む、請求項 1 ~ 76 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 122】

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患の治療に用いるためのものであり、個体への投与により少なくとも約 700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350

10

20

30

40

50

、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体の血漿中 C_{max} をもたらすのに有効な量の化合物またはその塩を含む、請求項1～76のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項123】

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患の治療に用いるためのものであり、個体への投与により各々独立して少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲から選択される各々のパーセンテージの前記対象における $\alpha_v\beta_6$ および／または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL) をもたらすのに有効な量の化合物またはその塩を含む、請求項1～76のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項124】

前記線維性疾患が、特発性肺線維症であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸である、請求項77に記載の医薬組成物。

【請求項125】

前記線維性疾患が、原発性硬化性胆管炎であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸である、請求項77に記載の医薬組成物。

20

【請求項126】

前記線維性疾患が、肝線維症であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸である、請求項77に記載の医薬組成物。

【請求項127】

前記線維性疾患が、腎臓線維症であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸である、請求項77に記載の医薬組成物。

30

【請求項128】

前記線維性疾患が、特発性肺線維症であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸の薬学的に許容される塩である、請求項77に記載の医薬組成物。

【請求項129】

前記線維性疾患が、原発性硬化性胆管炎であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸の薬学的に許容される塩である、請求項77に記載の医薬組成物。

40

【請求項130】

前記線維性疾患が、肝線維症であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸の薬学的に許容される塩である、請求項77に記載の医薬組成物。

【請求項131】

前記線維性疾患が、腎臓線維症であり、前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸の薬学的に許容される塩

50

である、請求項 7 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年4月8日に出願された米国仮特許出願第62/831,060号、2019年5月20日に出願された米国仮特許出願第62/850,530号、および2019年9月11日に出願された米国仮特許出願第62/899,071号の優先権を主張する。これらの特許出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

多くの疾患の病理学的特徴である線維症は、損傷した組織を修復する身体の自然な能力の機能障害に起因する。線維症は、治療せずに放置すると、修復不可能な損傷および最終的な臓器不全を引き起こす重要臓器の瘢痕化を引き起こし得る。

【0003】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の患者は、単純脂肪肝から非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に進行し、次いで、線維症に進行し得る。肝線維症は初期段階では可逆的であるが、進行性肝線維症は肝硬変につながる可能性がある。

【0004】

糸球体硬化症および尿細管間質性線維症によって特徴づけられる腎臓の線維症は、多種多様な慢性腎疾患（CKD）の最終的な一般的症状である。初期の原因に関係なく、進行性のCKDは、しばしば、透析または腎臓置換術を必要とする壊滅的な状態である腎実質の破壊および末期腎不全につながる広範な組織瘢痕化を引き起こす。

【0005】

強皮症は、主に線維症、血管の変異、および自己免疫によって特徴づけられる一連の複雑で多様な状態を包含する。強皮症スペクトラムの障害（scleroderma spectrum of disorders）は、線維症の一般的な特徴を共有し、皮膚の硬化および肥厚をもたらす。この硬化は、一部の患者では限られた領域にのみ生じるが、他の患者では他の主要な臓器に広がる可能性がある。

【0006】

心筋梗塞後の心臓構造リモデリングは、梗塞の部位で瘢痕形成を生じる炎症反応に関連している。この瘢痕形成は、心機能の低下および心臓内の電氣的活動の寸断につながり得る線維性組織沈着の結果である。

【0007】

クローン病は、内科的または外科的治療の状況でも進行する傾向がある原因不明の慢性疾患である。腸線維症は、小腸および結腸に狭窄が形成される、クローン病の最も一般的な合併症の1つである。

【0008】

特発性肺線維症（IPF）は、成人に発生し、肺に限局される、原因不明の慢性で進行性の線維化疾患である。IPFでは、肺組織が、肥厚化し、硬くなり、瘢痕化する。肺線維症が進行すると、肺が酸素を血流に移送することが困難になり、臓器が適切に機能するために必要な酸素を受け取れなくなる。IPFは、現在、米国で約200,000人に影響を及ぼしており、年間40,000人の死者を出している。IPFと診断された患者は、進行性の息切れを経験し、最終的には、完全な呼吸不全を経験する。

【0009】

原発性胆汁性胆管炎（PBC）、別名、原発性胆汁性肝硬変は、肝臓の損傷および線維症を引き起こす肝臓の慢性疾患である。それは、胆汁うっ滞と称される状態である、胆汁および他の毒素の肝臓への蓄積を引き起こす、肝臓の小さな胆管のゆっくりとした進行性の破壊により生じる。時間が経つと、これは、肝臓と胆道の両方において瘢痕化および線維症を引き起こす。

10

20

30

40

50

【0010】

非特異性間質性肺炎（NSIP）は、肺の小さな気嚢を取り囲んで分離する組織に影響を与える希少疾患である。肺胞と称されるこれらの気嚢は、肺と血流の間で酸素と二酸化炭素の交換が行われる場所である。間質性肺炎は、肺胞のメッシュ様の壁が炎症を起こす疾患である。胸膜（肺と肺の個々の葉とを保護および緩衝する薄いカバー）も同様に炎症を起こし得る。NSIPには、細胞性と線維性の2つの主要な形態がある。細胞性形態は、主に、間質の細胞の炎症により定義される。線維性形態は、肺組織の肥厚化および瘢痕化によって定義される。この瘢痕化は線維症として知られており、不可逆性である。肺組織が肥厚化または瘢痕化すると、効果的に機能しなくなる。呼吸は、効率が悪くなり、血中の酸素のレベルが低下する。（Kim et al., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584; Kinder et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697)

10

【0011】

現在、長期的な患者の生存または総体的な症状に影響を与えることが証明されている選択肢が市場にないため、利用可能な治療コースは十分ではない。例えば、ピルフェニドンおよびニンテダニブなどの薬剤が線維症の治療のために研究されている。IPFの治療では、ピルフェニドンおよびニンテダニブが使用されているが、望ましい治療効果よりも低い治療効果を示すと同時に、多くの副作用も示している。依然として、線維性疾患の治療が必要とされている。

20

【0012】

$\alpha v \beta 6$ インテグリンは、上皮細胞において発現し、トランスフォーミング増殖因子 $\beta 1$ （TGF $\beta 1$ ）の潜在関連ペプチドと結合し、TGF $\beta 1$ 活性化を媒介する。その発現レベルは、肺および胆管細胞への損傷後に有意に増加し、組織線維症においてインビボで重要な役割を果たす。レベルの増加は、IPFおよびNSIPの患者における死亡率の増加にも関連している。

【0013】

原発性硬化性胆管炎（PSC）は、胆管炎症、および胆管を閉塞させる線維症を含む。結果として生じる腸への胆汁の流れの障害は、肝硬変およびその後の肝不全および肝癌などの合併症を引き起こし得る。 $\alpha v \beta 6$ の発現は、PSC患者の肝臓および胆管において上昇する。

30

【0014】

本開示は、線維症の治療に有用であり得る $\alpha v \beta 6$ インテグリン阻害剤を提供する。

【発明の概要】

【0015】

$\alpha v \beta 6$ インテグリン阻害剤であるアミノ酸化合物、これらの化合物を含む組成物、および線維性疾患などの $\alpha v \beta 6$ インテグリンによって媒介される疾患を治療する方法が開示される。

【0016】

一の態様では、本明細書に詳述されている、式（A）で示される化合物、またはその変形（variation）、またはその塩（例えば、その薬学的に許容される塩）が提供される。

40

【0017】

さらに、式（A）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその塩（例えば、その薬学的に許容される塩）と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【0018】

別の態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体（例えば、ヒト）における線維性疾患を治療する方法であって、個体に、式（A）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含

50

む、方法が提供される。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（例えば、ＩＰＦ）、肝線維症、皮膚線維症、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症（例えば、ＰＢＣ）である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（ＩＰＦなど）、肝線維症、皮膚線維症、乾癬、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症（ＰＢＣなど）である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（ＩＰＦなど）である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肝線維症である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、皮膚線維症である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、乾癬である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、強皮症である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、心臓線維症である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、腎線維化である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、胃腸線維症である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、原発性硬化性胆管炎である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、胆汁性線維症（ＰＢＣなど）である。

10

【００１９】

別の態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体（例えば、ヒト）における線維性疾患の発病および／または発症を遅延させる方法であって、個体に、式（Ａ）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（例えば、ＩＰＦ）、肝線維症、皮膚線維症、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、またはＰＢＣである。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（ＩＰＦなど）、肝線維症、皮膚線維症、乾癬、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症（ＰＢＣなど）である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、乾癬である。いくつかの実施態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、ＮＡＦＬＤ、ＮＡＳＨ、ＣＫＤ、強皮症、クローン病、ＮＳＩＰ、ＰＳＣ、ＰＢＣを有するか、もしくは有する疑いのある個体であるか、または心筋梗塞を有したことがあるか、もしくは有したことがあった疑いのある個体である。いくつかの実施態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、乾癬を有するか、または乾癬を有する疑いがある。

20

【００２０】

線維性疾患の治療のための、式（Ａ）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその医薬組成物も提供される。

30

【００２１】

線維性疾患治療用の薬剤の製造における、式（Ａ）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩、または前述のもののいずれかを含む医薬組成物の使用も提供される。

【００２２】

さらに、式（Ａ）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩を含むキットが提供される。いくつかの実施態様では、キットは、個体における線維性疾患を治療する方法などの本明細書に記載の方法に従って使用するための説明書を含む。

40

【００２３】

別の態様では、式（Ａ）で示される化合物、またはその変形、またはその薬学的に許容される塩を作製する方法が提供される。式（Ａ）で示される化合物またはその変形の合成に有用な化合物中間体も提供される。

【００２４】

一の態様では、本明細書に詳述されている、式（Ｉ）で示される化合物、またはその変形、またはその塩（例えば、その薬学的に許容される塩）が提供される。

【００２５】

さらに、式（Ｉ）で示される化合物、本明細書に詳述されているその変形、またはその塩（例えば、その薬学的に許容される塩）と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを

50

含む、医薬組成物が提供される。

【0026】

別の態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体（例えば、ヒト）における線維性疾患を治療する方法であって、個体に、式（I）で示される化合物、本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（例えば、IPF）、肝線維症、皮膚線維症、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症（例えば、PBC）である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（IPFなど）、肝線維症、皮膚線維症、乾癬、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症（PBCなど）である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、乾癬である。

10

【0027】

別の態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体（例えば、ヒト）における線維性疾患の発病および／または発症を遅延させる方法であって、個体に、式（I）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（例えば、IPF）、肝線維症、皮膚線維症、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、またはPBCである。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症（IPFなど）、肝線維症、皮膚線維症、乾癬、強皮症、心臓線維症、腎線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症（PBCなど）である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、乾癬である。いくつかの実施態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、NAFLD、NASH、CKD、強皮症、クローン病、NSIP、PSC、PBCを有するか、もしくは有する疑いのある個体であるか、または心筋梗塞を有したことがあるか、もしくは有したことがあった疑いのある個体である。いくつかの実施態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、乾癬を有するか、または乾癬を有する疑いがある。

20

【0028】

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

【0029】

線維性疾患治療用の薬剤の製造における、式（I）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩、または前述のもののいずれかを含む医薬組成物の使用も提供される。

30

【0030】

さらに、式（I）で示される化合物、または本明細書に詳述されているその変形、またはその薬学的に許容される塩を含むキットが提供される。いくつかの実施態様では、キットは、個体における線維性疾患を治療する方法などの本明細書に記載の方法に従って使用するための説明書を含む。

【0031】

別の態様では、式（I）で示される化合物またはその変形、またはその薬学的に許容される塩を作製する方法が提供される。式（I）で示される化合物、またはその変形の合成に有用な化合物中間体も提供される。

40

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】本明細書に開示される化合物1～780を示す。

【図2】本明細書に開示される様々な化合物の生物学的データを有する表B-3を示す。

【図3A】 $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤とは対照的に、化合物5および選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤 $\beta\alpha_3G9$ の両方がLAPへの正常な気管支上皮細胞接着を実質的に阻害したことを示すグラフである。

【図3B】選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9とは対照的に、化合物5および $\alpha_v\beta_1$ 選択的

50

小分子阻害剤の両方がIPF誘発肺線維芽細胞における細胞接着を実質的に阻害したことを示す。

【図4A】PBSビヒクルおよび様々なレベルの化合物5を4日間にわたって投与した健常マウス由来の肺組織におけるpSMAD3／SMAD3のグラフである。

【図4B】PBSビヒクルおよび様々なレベルの化合物5を4日間にわたって投与した同じ健常マウスから採取したBALF中のpSMAD3／SMAD3のグラフである。

【図4C】健常マウスと比較して、ビヒクル処理マウスにおける肺組織がSMAD3リン酸化の実質的な増加を経験したことを示すグラフである。

【図4D】²H標識ヒドロキシプロリンを含有する肺コラーゲンのパーセンテージによって証明される、健常マウスと比較して、ビヒクル処理マウスにおける肺組織が新たなコラーゲンの実質的な蓄積を経験したことを示すグラフである。

10

【図4E】ヒドロキシプロリン(μg)によって測定される、健常マウスと比較して、ビヒクル処理マウスが総肺コラーゲンの有意な増加を経験したことを示す。

【図4F】健常マウス肺由来のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織切片から採取した線維状コラーゲン(コラーゲンI型およびIII型)の高解像度第二高調波発生画像である。

【図4G】ビヒクル処理マウス肺由来のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織切片から採取した線維状コラーゲン(コラーゲンI型およびIII型)の高解像度第二高調波発生画像である。

【図4H】被験物質処理(500mg/kgの化合物5を1日2回)マウス肺由来のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織切片から採取した線維状コラーゲン(コラーゲンI型およびIII型)の高解像度第二高調波発生画像である。

20

【図4I】図4F、図4G、および図4Hの第二高調波発生マウス肺画像中の総コラーゲン面積パーセントを示すグラフである。

【図4J】ブレオマイシン処理マウスにおける連続測定のグラフであり、血漿薬物曝露に対する肺におけるpSMAD3レベル間の密接な反比例関係を示した。

【図4K】ブレオマイシン処理マウスにおける連続測定のグラフであり、血漿薬物曝露に対するBALF細胞におけるpSMAD3レベル間の密接な反比例関係を示した。

【図5A】DMSOで処理した対照スライスに対して正規化した棒グラフであり、すべての試験処理がI型コラーゲン遺伝子Col1a1発現を減少させたことを示している。

【図5B】DMSOで処理した対照スライスに対して正規化した棒グラフであり、すべての試験処理が肺Col1a1発現を減少させたことを示している。

30

【図6A】DMSOビヒクル対照スライスと比較して、ニンテダニブおよびビルフェニドンの両方が肺Col1a1発現のわずかな増加を示したことを示す棒グラフである。

【図6B】DMSO対照スライスと比較して肺スライスCol1a1発現を50%減少させるのに必要な化合物の濃度を示す棒グラフである。

【図6C】DMSOで処理した対照スライスに対して正規化した棒グラフであり、すべての試験処理が肺Col1a1発現を減少させたことを示している。

【図6D】すべてDMSO対照に対する、化合物5、臨床的標準治療化合物ニンテダニブ(Nin)およびビルフェニドン(Pirf)、ならびにALK5阻害剤への曝露時の特発性肺線維症(IPF)肺組織由来の精密切断肺スライス(PLS)におけるCOL1A1の相対的発現を示す棒グラフである。

40

【図6E】200pM~1μMの範囲の濃度の化合物5で処理した際のヒトIPF肺組織由来のPLSにおけるCOL1A1発現の用量依存的減少を示す棒グラフである。0.1%DMSO対照および1μMのALK5阻害剤の存在下でのPLSにおけるCOL1A1発現もグラフにしている。

【図6F】ヒトIPF肺組織試料由来のPLSにおけるpSMAD2／SMAD2の比率に対する二重選択的αvβ6およびαvβ1阻害(1.82μMの化合物5)の影響を示す棒グラフである。0.1%DMSO対照および1μMのALK5阻害剤の存在下でのPLSにおけるpSMAD2／SMAD2の比率もグラフにしている。

【図7A】化合物5を15、30、50、および75mg投与した場合の単回漸増用量(

50

SAD) 研究データを示す。

【図7B】化合物5を10、20、および40mg投与した場合の複数回漸増用量(MAD)試験データを示す。

【図8A-8F】選択したインテグリン阻害剤(化合物5)を40mg/日投与した対象のデータを示す一連のグラフである。図8A~8Fのデータは、投与したインテグリン阻害剤の血漿濃度(「PK」、丸形の点)および7日目に投与した阻害剤の投与後の表示した時間経過(時間)にわたるBAL(気管支肺胞洗浄)試料(「pSMAD」、四角形の点)中のベースライン(-1日目)からのpSMAD2:SMAD2比の相対的变化を含む。血漿濃度のピーク(「PK」曲線)をC_{max}として記録する。

【図8G】プラセボ処理を受けた対象、およびインテグリン阻害剤のC_{max}の測定値が700ng/mL未満、700ng/mL~900ng/mL、および900ng/mL超であった対象の-1日目に記録したベースラインレベルと比較した7日目のBAL SMAD2リン酸化レベル(pSMAD2:SMAD2比)の%変化を示す。

【図8H】-1日目に記録したベースラインレベルと比較した、40mg用量の化合物5を投与した対象のC_{max}と相関性のあるSMAD2リン酸化(pSMAD2:SMAD2比)の変化%(すべての時点)を示す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本開示は、とりわけ、式(A)で示される化合物、およびその変形、またはその塩、式(A)で示される化合物またはその塩を含む医薬組成物、ならびに線維性疾患の治療においてこのような化合物および組成物を使用する方法を提供する。

【0034】

本開示は、とりわけ、式(I)で示される化合物、およびその変形、またはその塩、式(I)で示される化合物またはその塩を含む医薬組成物、ならびに線維性疾患の治療においてこのような化合物および組成物を使用する方法を提供する。

【0035】

定義

本明細書で使用する場合、他に明確に示されていない限り、「a」、「an」などの用語の使用は、1つ以上を意味する。

【0036】

本明細書における値またはパラメータの「約」への言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施態様を含む(かつ、記載する)。例えば、「約X」に言及する記載は、「X」の記載を含む。

【0037】

本明細書で使用される場合、「小分子」とは、900ダルトン未満の質量を特徴とする有機分子である。小分子の非限定的な例としては、図1に示される化合物またはその塩が挙げられる。

【0038】

本明細書で使用する「アルキル」とは、特記しない限り、指定された数の炭素原子を有する一価の飽和の直鎖(すなわち、非分枝状)もしくは分枝状の炭化水素鎖またはそれらの組み合わせをいい、これらを含む(すなわち、C₁~C₁₀は、1~10個の炭素原子を意味する)。特定のアルキル基は、1~20個の炭素原子を有するもの(「C₁~C₂₀アルキル」)、1~10個の炭素原子を有するもの(「C₁~C₁₀アルキル」)、6~10個の炭素原子を有するもの(「C₆~C₁₀アルキル」)、1~6個の炭素原子を有するもの(「C₁~C₆アルキル」)、2~6個の炭素原子を有するもの(「C₂~C₆アルキル」)、または1~4個の炭素原子を有するもの(「C₁~C₄アルキル」)である。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

本明細書で使用する「アルキレン」とは、アルキルと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。特定のアルキレン基は、1～20個の炭素原子を有するもの（「C₁～C₂₀アルキレン」）、1～10個の炭素原子を有するもの（「C₁～C₁₀アルキレン」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「C₆～C₁₀アルキレン」）、1～6個の炭素原子を有するもの（「C₁～C₆アルキレン」）、1～5個の炭素原子を有するもの（「C₁～C₅アルキレン」）、1～4個の炭素原子を有するもの（「C₁～C₄アルキレン」）または1～3個の炭素原子を有するもの（「C₁～C₃アルキレン」）である。アルキレンの例としては、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、プロピレン（-CH₂CH₂CH₂-）、イソプロピレン（-CH₂CH(CH₃)-）、ブチレン（-CH₂(CH₂)₂CH₂-）、イソブチレン（-CH₂CH(CH₃)CH₂-）、ペンチレン（-CH₂(CH₂)₃CH₂-）、ヘキシレン（-CH₂(CH₂)₄CH₂-）、ヘプチレン（-CH₂(CH₂)₅CH₂-）、オクチレン（-CH₂(CH₂)₆CH₂-）などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

本明細書で使用する「アルケニル」とは、特記しない限り、少なくとも1つのオレフィン系不飽和部位を有し（すなわち、少なくとも1つの式C=Cの部分を含む）、かつ、指定された数の炭素原子を有する（すなわち、C₂～C₁₀は2～10個の炭素原子を意味する）、一価の不飽和の直鎖（すなわち、非分枝状）または分枝状の炭化水素鎖またはそれらの組み合わせをいい、それらを含む。アルケニル基は、「シス」配置もしくは「トランス」配置を有し得るか、または別法として、「E」配置もしくは「Z」配置を有し得る。特定のアルケニル基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₂₀アルケニル」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「C₆～C₁₀アルケニル」）、2～8個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₈アルケニル」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₆アルケニル」）、または2～4個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₄アルケニル」）である。アルケニル基の例としては、エテニル（またはビニル）、プロパー-1-エニル、プロパー-2-エニル（またはアリル）、2-メチルプロパー-1-エニル、ブター-1-エニル、ブター-2-エニル、ブター-3-エニル、ブター-1,3-ジエニル、2-メチルブター-1,3-ジエニル、ペンター-1-エニル、ペンター-2-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

本明細書で使用する「アルケニレン」とは、アルケニルと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。特定のアルケニレン基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₂₀アルケニレン」）、2～10個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₁₀アルケニレン」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「C₆～C₁₀アルケニレン」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₆アルケニレン」）、2～4個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₄アルケニレン」）または2～3個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₃アルケニレン」）である。アルケニレンの例としては、エテニレン（またはビニレン）（-CH=CH-）、プロペニレン（-CH=CHCH₂-）、1,4-ブター-1-エニレン（-CH=CH-CH₂CH₂-）、1,4-ブター-2-エニレン（-CH₂CH=CHCH₂-）、1,6-ヘキサ-1-エニレン（-CH=CH-(CH₂)₃CH₂-）などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

本明細書で使用する「アルキニル」とは、特記しない限り、少なくとも1つのアセチレン系不飽和部位を有し（すなわち、少なくとも1つの式C≡Cの部分を含む）、指定された数の炭素原子を有する（すなわち、C₂～C₁₀は2～10個の炭素原子を意味する）、一価の不飽和の直鎖（すなわち、非分枝状）または分枝状の炭化水素鎖またはそれらの組み合わせをいい、それらを含む。特定のアルキニル基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₂₀アルキニル」）、6～10個の炭素原子を有するもの（「C₆～C₁₀アルキニル」）、2～8個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₈アルキニル」）、2～

6 個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」）、または 2 ～ 4 個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_4$ アルキニル」）である。アルキニル基の例としては、エチニル（またはアセチレニル）、プロパー 1-イニル、プロパー 2-イニル（またはプロパルギル）、ブター 1-イニル、ブター 2-イニル、ブター 3-イニルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

本明細書で使用する「アルキニレン」とは、アルキニルと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。特定のアルキニレン基は、2 ～ 20 個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニレン」）、2 ～ 10 個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレン」）、6 ～ 10 個の炭素原子を有するもの（「 $C_6 \sim C_{10}$ アルキニレン」）、2 ～ 6 個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_6$ アルキニレン」）、2 ～ 4 個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_4$ アルキニレン」）または 2 ～ 3 個の炭素原子を有するもの（「 $C_2 \sim C_3$ アルキニレン」）である。アルキニレンの例としては、エチニレン（またはアセチレニレン）（ $-C \equiv C-$ ）、プロピニレン（ $-C \equiv CCH_2-$ ）などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

本明細書で使用する「シクロアルキル」とは、特記しない限り、指定された数の炭素原子を有する（すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$ は 3 ～ 10 個の炭素原子を意味する）、一価の飽和環状炭化水素構造をいい、これを含む。シクロアルキルは、シクロヘキシルなどの 1 個の環、または、アダマンチルなどの複数の環からなり得る。2 個以上の環を含むシクロアルキルは、縮合されていてもよい、スピロであってもよい、もしくは架橋されていてもよい、またはそれらの組み合わせであってもよい。特定のシクロアルキル基は、3 ～ 12 個の環炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキルは、3 ～ 8 個の環炭素原子を有する環状炭化水素（「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」）、3 ～ 6 個の環炭素原子を有する環状炭化水素（「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」）、または 3 ～ 4 個の環炭素原子を有する環状炭化水素（「 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル」）である。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

本明細書で使用する「シクロアルキレン」とは、シクロアルキルと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。シクロアルキレンは、1 個の環、または、縮合されていてもよい、スピロであってもよい、もしくは架橋されていてもよい、もしくはそれらの組み合わせであってもよい、複数の環からなり得る。特定のシクロアルキレン基は、3 ～ 12 個の環炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキレンは、3 ～ 8 個の環炭素原子を有する環状炭化水素（「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン」）、3 ～ 6 個の炭素原子を有する環状炭化水素（「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン」）、または 3 ～ 4 個の環炭素原子を有する環状炭化水素（「 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキレン」）である。シクロアルキレンの例としては、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、ノルボルニレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキレンは、同じ環炭素原子または異なる環炭素原子を介して残りの構造に結合し得る。シクロアルキレンが 2 つの異なる環炭素原子を介して残りの構造に結合している場合、結合手は、お互いにシスまたはトランスであり得る。例えば、シクロプロピレンは、1, 1-シクロプロピレンおよび 1, 2-シクロプロピレン（例えば、シス-1, 2-シクロプロピレンまたはトランス-1, 2-シクロプロピレン）またはその混合物を包含し得る。

【0046】

「シクロアルケニル」とは、特記しない限り、少なくとも 1 つのオレフィン系不飽和部位を有し（すなわち、少なくとも 1 つの式 $C=C$ の部分を有し）、指定された数の炭素原子を有する（すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$ は 3 ～ 10 個の炭素原子を意味する）、一価の不飽和の環状非芳香族炭化水素構造をいい、それを含む。シクロアルケニルは、シクロヘキセニルなどの 1 個の環、または、ノルボルネニルなどの複数の環からなり得る。好ましいシク

ロアルケニルは、3～8個の環炭素原子を有する不飽和環状炭化水素（「C₃～C₈シクロアルケニル」）である。シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ノルボルネニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

本明細書で使用する「シクロアルケニレン」とは、シクロアルケニルと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。

【0048】

本明細書で使用する「アリール」または「Ar」とは、単一の環を有する不飽和芳香族炭素環基（例えば、フェニル）または縮合した複数の環（芳香族であってもなくてもよい）を有する不飽和芳香族炭素環基（例えば、ナフチルまたはアントリル）をいう。特定のアリール基は、6～14個の環炭素原子を有するもの（「C₆～C₁₄アリール」）である。少なくとも1個の環が非芳香族である2個以上の環を有するアリール基は、芳香環位置または非芳香環位置のどちらかで親構造に結合し得る。一の変形は、少なくとも1個の環が非芳香族環である2個以上の環を有するアリール基は、芳香環位置で親構造に結合している。

【0049】

本明細書で使用する「アリーレン」とは、アリールと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。特定のアリーレン基は、6～14個の環炭素原子を有するもの（「C₆～C₁₄アリーレン」）である。

【0050】

本明細書で使用する「ヘテロアリール」とは、1～14個の環炭素原子と、窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子を包含するがこれらに限定されない少なくとも1個の環ヘテロ原子とを有する不飽和芳香環基をいう。ヘテロアリール基は、単一の環を有し得る（例えば、ピリジル、フリル）か、または縮合した複数の環（芳香族であってもなくてもよい）を有し得る（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル）。特定のヘテロアリール基は、1～12個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個の環ヘテロ原子とを有する5～14員環、1～8個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する5～10員環、または1～5個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する5、6もしくは7員環である。一の変形では、特定のヘテロアリール基は、1～6個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する5、6または7員単環式芳香環である。別の変形では、特定のヘテロアリール基は、1～12個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する多環式芳香環である。少なくとも1個の環が非芳香族である2個以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置または非芳香環位置のどちらかで親構造に結合し得る。一の変形では、少なくとも1個の環が非芳香族である2個以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環位置で親構造に結合する。ヘテロアリール基は、環炭素原子または環ヘテロ原子で親構造に結合し得る。

【0051】

本明細書で使用する「ヘテロアリーレン」とは、ヘテロアリールと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。

【0052】

本明細書で使用する「複素環」、「ヘテロサイクリック」または「ヘテロシクリル」とは、単一の環または複数の縮合した環を有し、1～14個の環炭素原子と、窒素、硫黄または酸素などの1～6個の環ヘテロ原子を有する、飽和または不飽和の非芳香環基をいう。2個以上の環を有する複素環は、縮合されていてもよいか、架橋されていてもよいか、もしくはスピロであってもよいか、またはそれらの組み合わせであってもよいが、ヘテロアリール基は除かれる。ヘテロシクリル基は、本明細書に記載の1つ以上の置換基で独立して任意選択で置換されている。特定のヘテロシクリル基は、1～13個の環炭素原子と

、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個の環ヘテロ原子とを有する3～14員環、1～11個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個の環ヘテロ原子とを有する3～12員環、1～9個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する3～10員環、1～7個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する3～8員環、または1～5個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを有する3～6員環である。一の変形では、ヘテロシクリルは、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、または1～6個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個、1～3個、または1～4個の環ヘテロ原子とを有する、単環式の3、4、5、6または7員環を包含する。別の変形では、ヘテロシクリルは、1～12個の環炭素原子と、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個の環ヘテロ原子とを有する多環式非芳香環を包含する。

【0053】

本明細書で使用する「ヘテロシクリレン」とは、ヘテロシクリルと同じ残基をいうが、ただし、二価性を有する。

【0054】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、原子番号9～85を有する第17族の元素をいう。好ましいハロ基としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のラジカルが挙げられる。残基が2個以上のハロゲンで置換されている場合、それは、結合しているハロゲン部分の数に相当する接頭語を用いて称され得、例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは、同じハロゲンであってもよいが必ずしも同じハロゲンである必要はない2つ（「ジ」）または3つ（「トリ」）のハロ基で置換されたアリールおよびアルキルをいい；したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲内である。各水素がハロ基によって置換されたアルキル基は、「パーハロアルキル」と呼ばれる。好ましいパーハロアルキル基は、トリフルオロメチル（ $-\text{CF}_3$ ）である。同様に、「パーハロアルコキシ」は、ハロゲンが、アルコキシ基のアルキル部分を構成する炭化水素中の各Hに取って代わっているアルコキシ基をいう。パーハロアルコキシ基の例はトリフルオロメトキシ（ $-\text{OCF}_3$ ）である。

【0055】

「カルボニル」とは、 $\text{C}=\text{O}$ 基をいう。

【0056】

「チオカルボニル」とは、 $\text{C}=\text{S}$ 基をいう。

【0057】

「オキソ」とは、 $=\text{O}$ 部分をいう。

【0058】

「D」とは、重水素（ ^2H ）をいう。

【0059】

「T」とは、トリチウム（ ^3H ）をいう。

【0060】

各水素が重水素に置き換えられているアルキル基は、「パー重水素化されている（*perdeuterated*）」と称される。各水素がトリチウムに置き換えられているアルキル基は、「パートリチウム化されている（*pertritiated*）」と称される。

【0061】

「任意選択で置換された」とは、特に指定しない限り、基が非置換であるか、または置換基が同じであっても異なってもよいその基について列挙された置換基の1個以上（例えば、1、2、3、4または5個）によって置換されていてもよいことを意味する。一の実施態様では、任意選択で置換された基は1個の置換基を有する。別の実施態様では、任意選択で置換された基は2個の置換基を有する。別の実施態様では、任意選択で置換された基は3個の置換基を有する。別の実施態様では、任意選択で置換された基は4個の置換基を有する。いくつかの実施態様では、任意選択で置換された基は、1～2個、1～3

個、1～4個、1～5個、2～3個、2～4個、または2～5個の置換基を有する。一の実施態様では、任意選択で置換された基は非置換である。

【0062】

任意選択で置換された部分は、この部分上での置換に利用可能な原子価の数によって許容される場合、6個以上の置換基で置換され得ると解される。例えば、プロピル基は、7個のハロゲン原子で置換されて、パーハロプロピル基を提供することができる。これらの置換基は同じでも異なってもよい。

【0063】

本明細書で使用する「個体」とは、他に明確に示さない限り、哺乳動物を意図しており、霊長類、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌまたはげっ歯類が挙げられるがこれらに限定されない。一の変形では、個体はヒトである。

【0064】

本明細書で使用する場合、「治療」または「治療すること」とは、臨床結果を包含する有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の結果は、下記のもの1つ以上を包含するがこれらに限定されない：疾患により生じる1つ以上の症状を減少させること、疾患の程度を下げること、疾患を安定化させること（例えば、疾患の悪化を予防または遅延させること）、疾患の蔓延を予防または遅延させること、疾患の発生または再発を遅延させること、疾患の進行を遅延または緩徐させること、病態を寛解させること（ameliorating）、疾患の寛解（remission）（部分的または全体的）を提供すること、疾患治療に必要な1つ以上の他の薬剤の用量を減少させること、別の薬剤の効果を高めること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を高めること、および／または生存期間を延ばすこと。また、「治療」には、線維症の病理学的帰結の軽減も含まれる。本発明の方法は、これらの治療の態様のうちのいずれか1つ以上を企図する。

【0065】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」とは、所定の治療形態で効果的であるべき本発明の化合物の量を意図する。当該技術分野で理解されているように、有効量は1回以上の投与においてであってよく、すなわち、所望の治療エンドポイントを達成するために単回投与または複数回投与が必要とされ得る。有効量は1つ以上の治療剤（例えば、化合物またはその薬学的に許容し得る塩）の投与に関連して考えられ得、単一の薬剤は、所望のまたは有益な結果が1つ以上の他の剤と併せて達成され得るかまたは達成される場合に有効量で投与されると考えられ得る。同時投与される化合物のいずれかの好適な用量は、任意選択で、化合物の組み合わせられた作用（例えば、相加効果または相乗効果）に起因して低下され得る。

【0066】

「治療有効量」とは、所望の治療結果をもたらすのに十分な化合物またはその塩の量をいう。

【0067】

本明細書で使用する場合、「単位剤形（unit dosage form）」とは、単位投与量として好適な物理的に別個の単位をいい、各単位は必要な医薬担体と関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性成分を含有する。単位剤形は、単剤療法または併用療法を含み得る。

【0068】

本明細書で使用する場合、用語「制御放出（controlled release）」とは、薬物の放出が即時ではない薬物含有製剤またはその画分をいい、すなわち、「制御放出」製剤による投与は、吸収プールへの薬物の即時放出をもたらさない。この用語は、長期間にわたって薬物化合物を徐々に放出するように設計されたデポー製剤を包含する。制御放出製剤は、一般に、薬物化合物を担体、ポリマー、または所望の放出特性（例えば、pH依存性または非pH依存性溶解度、異なる水溶性の程度など）を有する他の化合物と混合すること、および所望の送達経路に従ってこの混合物を製剤化すること（例えば

10

20

30

40

50

、被覆カプセル剤、埋め込み型リザーバ、生分解性カプセルを含有する注射用液剤など）を含む、多種多様な薬物送達システムを包含し得る。

【0069】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」とは、生物学的またはその他の点で望ましくはない材料を意味し、例えば、この材料は、有意な望ましくない生物学的影響を生じることなく、または含有される組成物の他の成分のいずれかと有害に相互作用することなく、患者に投与される医薬組成物に組み込むことができる。薬学的に許容される担体または賦形剤は、好ましくは、毒性試験および製造試験の必要な基準を満たしているか、および／または米国食品医薬品局によって作成された不活性成分ガイド (Inactive Ingredient Guide) に含まれている。

10

【0070】

「薬学的に許容される塩」とは、遊離（非塩）化合物の生物学的活性の少なくともいくつかを保持しており、個体に薬物または医薬品として投与することができるこれらの塩である。このような塩としては、例えば、（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成されたか、または、酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などの有機酸と形成された、酸付加塩；（２）親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンもしくはアルミニウムイオンで置き換えられる場合または有機塩基と配位する場合に形成される塩が挙げられる。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。許容される無機塩基としては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。薬理学的に許容される塩は、製造プロセスでそのまま、または、遊離形態または遊離塩基形態の本発明の精製した化合物をそれぞれ好適な有機または無機の塩基または酸と反応させ、その後の精製の間に形成された塩を単離することによって、調製され得る。

20

【0071】

本明細書で使用する用語「賦形剤」とは、活性成分として本発明の化合物を含有する錠剤などの薬物または医薬品の製造に使用され得る不活性または非活性の物質を意味する。賦形剤という用語には、結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮／カプセル化助剤、クリームもしくはローション、滑沢剤、非経口投与用溶液、チュアブル錠用材料、甘味料もしくは矯味矯臭剤、懸濁化／ゲル化剤、または湿式造粒剤として使用される物質を含むがこれらに限定されない種々の物質が包含され得る。結合剤としては、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが挙げられ、コーティングとしては、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶性コーティングなどが挙げられ、圧縮／カプセル化助剤としては、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトース d c（d c = 「直接圧縮可能」）、蜂蜜 d c、ラクトース（無水物または一水和物；任意選択でアスパルテーム、セルロースまたは微結晶性セルロースと組み合わせ）、デンプン d c、スクロースなどが挙げられ、崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ、クリームまたはローションとしては、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが挙げられ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられ、チュアブル錠用材料としては、例えば、デキストロース、フルクトース d c、ラクトース（一水和物、任意選択でアスパルテームまたはセルロースを組み合わせ）などが挙げられ、懸濁化／ゲル化剤としては、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが挙げられ、甘味料としては、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトース d c、ソルビトール、スクロース d c などが挙げられ、湿式造粒剤としては、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性セルロースなどが挙げられる。

30

40

【0072】

特記しない限り、「実質的に純粋」とは、10%以下の不純物を含有する組成物、例え

50

ば 9 %、7 %、5 %、3 %、1 %、0.5 %未満の不純物を含む組成物を意図する。

【0073】

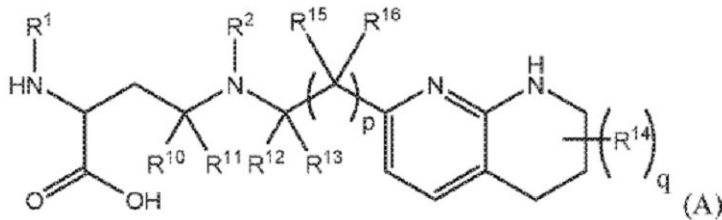
本明細書で「～を含む」として記載される態様および実施態様は、「～からなる」および「本質的に～からなる」の実施態様を包含すると解される。

【0074】

化合物

一の態様では、式 (A) :

【化1】



式中、

R¹が、C₆～C₁₄アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₄アリールおよび5～10員ヘテロアリールがR^{1a}によって任意選択で置換されており、

R²が、水素、重水素、R^{2a}によって任意選択で置換されているC₁～C₆アルキル、-OH、R^{2a}によって任意選択で置換されている-O-C₁～C₆アルキル、R^{2b}によって任意選択で置換されているC₃～C₆シクロアルキル、R^{2b}によって任意選択で置換されている-O-C₃～C₆シクロアルキル、R^{2c}によって任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、または-S(O)₂R^{2d}であるが、但し、窒素原子に直接結合しているいずれの炭素原子もハロゲン以外のR^{2a}部分で任意選択で置換されていることを条件とし、

各R^{1a}が独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₄アリール、重水素、ハロゲン、-CN、-OR³、-SR³、-NR⁴R⁵、-NO₂、-C=NH(OR³)、-C(O)R³、-OC(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)R⁴、-NR³C(O)OR⁴、-NR³C(O)NR⁴R⁵、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-NR³S(O)R⁴、-NR³S(O)₂R⁴、-S(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、または-P(O)(OR⁴)(OR⁵)であり、式中、各R^{1a}が、可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-C(O)R⁶、-CN、-S(O)R⁶、-S(O)₂R⁶、-P(O)(OR⁶)(OR⁷)、C₃～C₈シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₄アリール、または重水素、オキソ、-OH、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルによって任意選択で置換されており、

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2e}、およびR^{2f}が各々独立して、オキソまたはR^{1a}であり、

R^{2d}が、R^{2e}によって任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルまたはR^{2f}によって任意選択で置換されているC₃～C₅シクロアルキルであり、

R³が独立して、水素、重水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₄アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、R³のC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₄アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、-CN、-OR⁸、-NR⁸R⁹、-P(O)(OR⁸)(OR⁹)、または重水素、ハロゲン、-OH、もしくはオキソによって任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルによって任意選択で置換されており、

R^4 および R^5 が各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、 R^4 および R^5 の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されているか、または

R^4 および R^5 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、または重水素、ハロゲン、オキソ、もしくは $-OH$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^6 および R^7 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または

R^6 および R^7 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^8 および R^9 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または

R^8 および R^9 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、オキソ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が各々独立して、水素または重水素であり、

R^{14} が、重水素であり、

q が、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり、

各 R^{15} が独立して、水素、重水素、またはハロゲンから選択され、

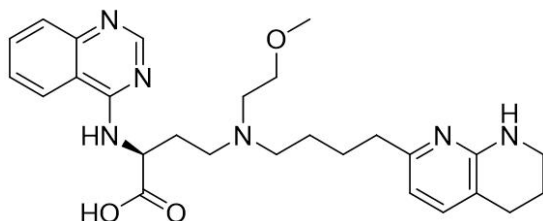
各 R^{16} が独立して、水素、重水素、またはハロゲンから選択され、

p が、3、4、5、6、7、8、または9である化合物またはその塩が提供される。

【0075】

一の変形では、式Aの化合物が(2S)-4-[2-メトキシエチル-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル]アミノ]-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸の遊離塩基を除外することが提供される。

【化2】

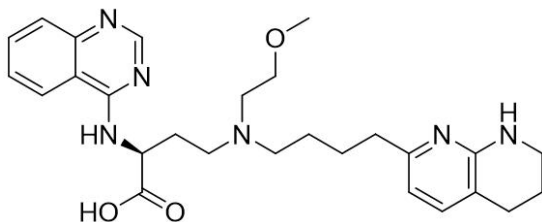


【0076】

様々な実施態様では、特許請求される化合物は、式Aによって表される化合物の遊離塩基を除外し、式中、 R^1 が非置換キナゾリン-4-イルであり、 R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} が各々Hであり、 p が3であり、 q が0であり、 R^1NH- が結合している炭素がS配置であり、例えば、いくつかの実施態様では、式Aの化合物は、(2S)-4-[2-メトキシエチル-[4-(

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル] アミノ] - 2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸の遊離塩基を除外する。

【化3】



【0077】

いくつかの実施態様では、特許請求される化合物は、式Aによって表される化合物の遊離塩基を除外し、式中、 R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} が各々Hであり、pが3であり、qが0であり、 R^1NH- が結合している炭素がS配置であり、 R^1 が、以下の別個の文字付けされた実施態様(a)~(k)のうちの1つ以上である。(a) R^1 が、非置換キナゾリン-4-イルである。

(b) R^1 が、 R^{1a} によって置換されているキナゾリン-4-イルであり、 R^{1a} がメチルである。(c) R^1 が、 R^{1a} によって置換されているキナゾリン-4-イルであり、 R^{1a} がメチルまたはエチルである。(d) R^1 が、 R^{1a} によって置換されているキナゾリン-4-イルであり、 R^{1a} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。(e) R^1 が、 R^{1a} によって置換されているキナゾリン-4-イルである。(f) R^1 が、2個の環窒素原子を含む10員縮合二環式複素環であり、 R^1 が、非置換であるか、または R^{1a} によって置換されている。(g) R^1 が、非置換キナゾリニルである。(h) R^1 が、 R^{1a} によって置換されているキナゾリニルであり、 R^{1a} がメチルである。(i) R^1 が、 R^{1a} によって置換されているキナゾリニルであり、 R^{1a} がメチルまたはエチルである。(j) R^1 が、キナゾリニルによって置換されている R^{1a} によって置換されているキナゾリニルであり、 R^{1a} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。(k) R^1 が、 R^{1a} によって置換されているキナゾリニルである。

【0078】

いくつかの実施態様では、特許請求される化合物は、式Aによって表される化合物の遊離塩基を除外し、式中、 R^1 が非置換キナゾリン-4-イルであり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} が各々Hであり、pが3であり、qが0であり、 R^1NH- が結合している炭素がS配置であり、 R^2 が、以下の別個の文字付けされた実施態様(l)~(p)のうちの1つ以上である。(l) R^2 が、 R^{2a} によって2置換されているエチレンであり、 R^{2a} がメトキシである。(m) R^2 が、 R^{2a} によって置換されているメチレン、エチレン、またはプロピレンであり、 R^{2a} がメトキシである。(n) R^2 が、 R^{2a} によって置換されているエチレンであり、 R^{2a} がメトキシまたはエトキシである。(o) R^2 が、 R^{2a} によって置換されているエチレンであり、 R^{2a} がヒドロキシである。(p) R^2 が、 R^{2a} によって置換されているメチレン、エチレン、またはプロピレンであり、 R^{2a} が、ヒドロキシ、メトキシ、またはエトキシである。

【0079】

いくつかの実施態様では、特許請求される化合物は、式Aによって表される化合物の遊離塩基を除外し、式中、 R^1 が非置換キナゾリン-4-イルであり、 R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 R^{15} および R^{16} が各々Hであり、pが3であり、qが0であり、 R^1NH- が結合している炭素がS配置であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が一緒になって、以下の別個の文字付けされた実施態様(q)~(u)のうちの1つ以上を表す。(q) R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が各々、水素である。(r) R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} のうちの1つが重水素であり、残りが水素である。(s) R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} のうちの2つが重水素であり、残りが水素である。(t) R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} のうちの3つが重水素であり、残りが水素である。(

u) R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が各々、重水素である。

【0080】

いくつかの実施態様では、特許請求される化合物は、式Aによって表される化合物の遊離塩基を除外し、式中、 R^1 が非置換キナゾリン-4-イルであり、 R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が各々Hであり、pが3であり、qが0であり、 R^1NH- が結合している炭素がS配置であり、 R^{15} および R^{16} が一緒になって、以下の別個の文字付けされた実施態様(v)～(aa)のうちの1つ以上を表す。(v) R^{15} および R^{16} が各々、水素である。(w) R^{15} が水素であり、 R^{16} が重水素であるか、または R^{15} が重水素であり、 R^{16} が水素である。(x) R^{15} および R^{16} が、重水素である。(y) R^{15} が水素であり、 R^{16} がハロゲン、例えば、フッ素であるか、または R^{15} がハロゲン、例えば、フッ素であり、 R^{16} が水素である。(z) R^{15} が重水素であり、 R^{16} がハロゲン、例えば、フッ素であるか、または R^{15} がハロゲン、例えば、フッ素であり、 R^{16} が重水素である。(aa) R^{15} および R^{16} が各々、ハロゲン、例えば、フッ素である。

10

【0081】

いくつかの実施態様では、特許請求される化合物は、式Aによって表される化合物の遊離塩基を除外し、式中、 R^1 が非置換キナゾリン-4-イルであり、 R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} が各々Hであり、qが0であり、 R^1NH- が結合している炭素がS配置であり、pが、以下の別個の文字付けされた実施態様(ab)～(ad)のうちの1つである。(ab) pが、3である。(ac) pが、4である。(ad) pが、5である。

20

【0082】

いくつかの実施態様では、特許請求される化合物は、式Aによって表される化合物の遊離塩基を除外し、式中、 R^1 が非置換キナゾリン-4-イルであり、 R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} が各々Hであり、pが3であり、 R^1NH- が結合している炭素がS配置であり、qが、以下の別個の文字付けされた実施態様(ae)～(ah)のうちの1つである。(ae) qが、0である。(af) qが、1である。(ag) qが、2である。(ah) qが、3である。

【0083】

いくつかの実施態様では、 R^1 ； R^2 ； R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} と一緒に； R^{15} および R^{16} と一緒に；可変要素p；および可変要素qの各々について選択された文字付けされた実施態様の任意の組み合わせの化合物の遊離塩基が除外される。例えば、(a)～(k)のうちの1つの R^1 ；(l)～(p)のうちの1つの R^2 ；(q)～(u)のうちの1つの R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} と一緒に；(v)～(aa)のうちの1つの R^{15} および R^{16} と一緒に；(ab)～(ad)のうちの1つの可変要素p；ならびに(ae)～(ah)のうちの1つの可変要素qの組み合わせが選択され得る。文字付けされた実施態様の例示的な組み合わせとしては、例えば、(a)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(b)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(c)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(d)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(e)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(f)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(g)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(h)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(i)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(j)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(k)、(l)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(a)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(b)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(c)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(d)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(e)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(f)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(g)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(h)、(m)、(

30

40

50

q)、(v)、(ab)、および(ae)；(i)、(m)、(q)、(v)、(ab)、
 および(ae)；(j)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(k)
)、(m)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(a)、(n)、(q)、(v)、
 (ab)、および(ae)；(b)、(n)、(q)、(v)、(ab)、および
 (ae)；(c)、(n)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(d)、(n)
)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(e)、(n)、(q)、(v)、(a
 b)、および(ae)；(f)、(n)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)
 ；(g)、(n)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(h)、(n)、(q)
)、(v)、(ab)、および(ae)；(i)、(n)、(q)、(v)、(ab)、
 および(ae)；(j)、(n)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(k)
)、(n)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(a)、(o)、(q)、(v)
)、(ab)、および(ae)；(b)、(o)、(q)、(v)、(ab)、および(a
 e)；(c)、(o)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(d)、(o)
)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(e)、(o)、(q)、(v)、(a
 b)、および(ae)；(f)、(o)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；
 (g)、(o)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(h)、(o)、(q)
)、(v)、(ab)、および(ae)；(i)、(o)、(q)、(v)、(ab)、お
 よび(ae)；(j)、(o)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(k)、
 (o)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(a)、(p)、(q)、(v)
)、(ab)、および(ae)；(b)、(p)、(q)、(v)、(ab)、および(a
 e)；(c)、(p)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(d)、(p)、
 (q)、(v)、(ab)、および(ae)；(e)、(p)、(q)、(v)、(ab)
)、および(ae)；(f)、(p)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(g)
)、(p)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(h)、(p)、(q)、
 (v)、(ab)、および(ae)；(i)、(p)、(q)、(v)、(ab)、およ
 び(ae)；(j)、(p)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(k)、(p)
)、(q)、(v)、(ab)、および(ae)；(v)が(y)に置き換えられる前
 述の組み合わせのうちのいずれか1つ；(v)が(aa)に置き換えられる前述の組み合
 わせのうちのいずれか1つ；(ab)が(ad)に置き換えられる前述の組み合わせのう
 ちのいずれか1つ；または(ab)が(ae)に置き換えられる前述の組み合わせのう
 ちのいずれか1つが挙げられ得る。

【0084】

いくつかの実施態様では、上記の文字付けされた実施態様(a)～(ah)のうちのい
 ずれか1つまたはそれらの任意の組み合わせの化合物の塩が除外される。いくつかの実施
 態様では、上記の文字付けされた実施態様(a)～(ah)のうちのいずれか1つまたは
 それらの任意の組み合わせの化合物またはその塩を含む医薬組成物が除外される。いくつ
 かの実施態様では、上記の文字付けされた実施態様(a)～(ah)のうちのいずれか1
 つまたはそれらの任意の組み合わせの化合物またはその塩を含むキットが除外される。いく
 つかの実施態様では、上記の文字付けされた実施態様(a)～(ah)のうちのいずれ
 か1つまたはそれらの任意の組み合わせの化合物を含む剤形が除外される。いくつかの実
 施態様では、上記の文字付けされた実施態様(a)～(ah)のうちのいずれか1つまた
 はそれらの任意の組み合わせの化合物またはその塩を含む方法が除外される。

【0085】

一の変形では、CO₂HおよびNHR¹部分を担持している炭素が「S」配置である式
 (A)で示される化合物またはその塩が提供される。別の変形では、CO₂HおよびNH
 R¹部分を担持している炭素が「R」配置である式(A)で示される化合物またはその塩
 が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式
 で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式(A)で示される化合物の混合物も包含さ
 れる。

【0086】

式 (A) の一の変形では、 R^2 は、窒素原子と直接結合している炭素原子が非置換であるかまたは重水素で置換されているという条件を有する。

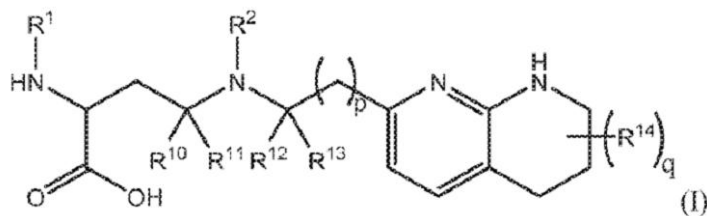
【0087】

本明細書の記載において、ある部分のすべての記載、変形、実施態様または態様は、記載のありとあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に記載されている場合と同じように他の部分のすべての記載、変形、実施態様または態様と組み合わせることができる。例えば、式 (A) の R^1 に関して本明細書に提供されるすべての記載、変形、実施態様または態様は、ありとあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に記載されている場合と同じように R^2 のすべての記載、変形、実施態様または態様と組み合わせることができる。

【0088】

一の態様では、式 (I) :

【化4】



式中、

R^1 が、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールが R^{1a} によって任意選択で置換されており、

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意選択で置換されている 3 ~ 12 員ヘテロシクリル、または $-S(O)_2 R^{2d}$ であり、

各 R^{1a} が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^4 R^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^3)$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4 R^5$ 、 $-NR^3 C(O)R^4$ 、 $-NR^3 C(O)OR^4$ 、 $-NR^3 C(O)NR^4 R^5$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2 R^3$ 、 $-NR^3 S(O)R^4$ 、 $-NR^3 S(O)_2 R^4$ 、 $-S(O)NR^4 R^5$ 、 $-S(O)_2 NR^4 R^5$ 、または $-P(O)(OR^4)(OR^5)$ であり、式中、各 R^{1a} が、可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-NR^6 R^7$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2 R^6$ 、 $-P(O)(OR^6)(OR^7)$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または重水素、オキソ、 $-OH$ 、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換され、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、および R^{2f} が各々独立して、オキソまたは R^{1a} であり、

R^{2d} が、 R^{2e} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは R^{2f} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、

R^3 が独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、または 3 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、 R^3 の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、および 3 ~ 6 員ヘテロシクリルが独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8 R^9$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換され、

R^4 および R^5 が各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、 R^4 および R^5 の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されているか、または

R^4 および R^5 が、それらが結合している原子と一緒にあって、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、または重水素、ハロゲン、オキソ、もしくは $-OH$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^6 および R^7 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または

R^6 および R^7 が、それらが結合している原子と一緒にあって、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^8 および R^9 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または

R^8 および R^9 が、それらが結合している原子と一緒にあって、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、オキソ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が各々独立して、水素または重水素であり、

R^{14} が、重水素であり、

q が、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり、

p が、3、4、5、6、7、8、または9である化合物またはその塩が提供される。

【0089】

一の変形では、 CO_2H および NHR^1 部分を担持している炭素が「S」配置である式(I)で示される化合物またはその塩が提供される。別の変形では、 CO_2H および NHR^1 部分を担持している炭素が「R」配置である式(I)で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式(I)で示される化合物の混合物も包含される。

【0090】

式(I)の一の変形では、 R^2 は、窒素原子と直接結合している炭素原子がハロゲン以外の R^{2a} 部分で任意選択で置換されているという条件を含む。式(I)の一の変形では、 R^2 は、窒素原子と直接結合している炭素原子が非置換であるかまたは重水素で置換されているという条件を含む。

【0091】

本明細書の記載において、ある部分のすべての記載、変形、実施態様または態様は、記載のありとあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に記載されている場合と同じように他の部分のすべての記載、変形、実施態様または態様と組み合わせることができると解される。例えば、式(I)の R^1 に関して本明細書に提供されるすべての記載、変形、実施態様または態様は、ありとあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に記載されている場合と同じように R^2 のすべての記載、変形、実施態様または態様と組み合わせることができる。

【0092】

式 (I) で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、または R^{16} のうちの少なくとも 1 つは重水素である。

【0093】

式 (I) で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されている 5～10 員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルであり、 R^{1a} は、5～10 員ヘテロアリール（例えば、ピラゾリル）またはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチル）である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルであり、 R^{1a} は、5～10 員ヘテロアリール（例えば、ピラゾリルまたはピリジニル）またはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチル）である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、メチルおよびトリフルオロメチルの両方によって置換されているピリミジン-4-イルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、メチルおよびピリジニルの両方によって置換されているピリミジン-4-イルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルであり、 R^{1a} は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール（例えば、フェニル）である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルであり、 R^{1a} は、 $-CN$ である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-2-イルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-2-イルであり、 R^{1a} は、ハロゲン、または、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチルまたはトリフルオロメチル）、または、 $-CN$ 、または、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。式 (I) で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルであり、 R^{1a} は、ハロゲン（例えば、フルオロおよびクロロ）、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチルまたはトリフルオロメチル）、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、メトキシ）である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルであり、 R^{1a} は、5～10 員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル）である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピラゾロピリミジニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピラゾロピリミジニルであり、 R^{1a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル）である。 R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^1 部分は非置換である。 R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^1 部分は 1 個の R^{1a} によって置換されている。 R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^1 部分は、同じであっても異なってもよい 2～6 個または 2～5 個または 2～4 個または 2～3 個の R^{1a} 部分によって置換されている。

【0094】

可変要素 R^1 を記載する実施態様を含む式 (I) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^1 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} を記載する実施態様を含む式 (I) のいくつかの実施態様では、 q は 0 である。可変要素 R^1 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含むいくつかの実施態様では、 p は 3、4 または 5 である。

【0095】

10

20

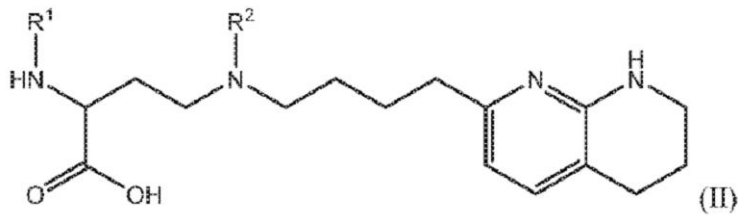
30

40

50

式 (I) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は水素であり、 p は 3 であり、 q は 0 であり、化合物は、式 (II) :

【化 5】

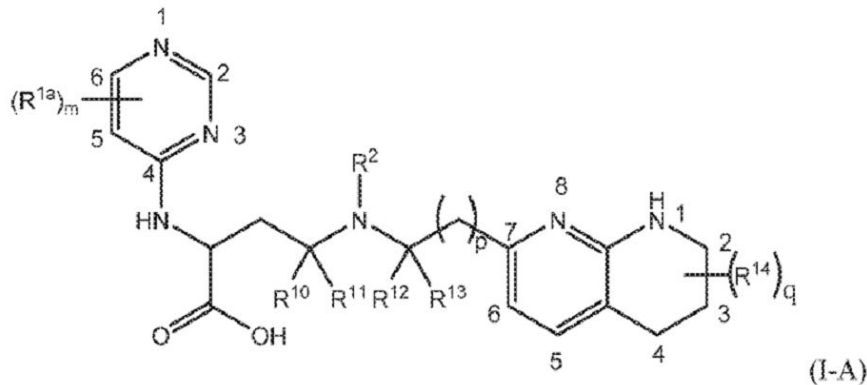


式中、 R^1 および R^2 は式 (I) について定義したとおりである化合物またはその塩である。

【0096】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている 5~10 員ヘテロアリールである式 (I) で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式 (I-A) :

【化 6】



【式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は、式 (I) について定義したとおりであり、 m は、0、1、2 または 3 であり、ピリミジン環およびテトラヒドロナフチリジン環上の位置が示されている】で示される化合物またはその塩である。

【0097】

一の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「S」配置である式 (I-A) で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「R」配置である式 (I-A) で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される 2 つ以上の化合物の混合物を含む式 (I-A) で示される化合物の混合物も包含される。

【0098】

式 (I-A) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、2、または 3 であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式 (I-A) で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、2、または 3 であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル (一の変形では、 $C_1 \sim C_6$ パーハロアルキルであってもよい)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、または 5~10 員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および 5~10 員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式 (I-A) のいくつかの実施態様では

、 m は1、2、または3である。

【0099】

式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は2位にある。式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は5位にある。式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と5位にある。式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と6位にある。式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と6位にある。式(I-A)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位にある。2個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。式(I-A)で示される化合物またはその塩のこれらの実施態様のいずれでも、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素は「S」配置または「R」配置であり得る。

10

【0100】

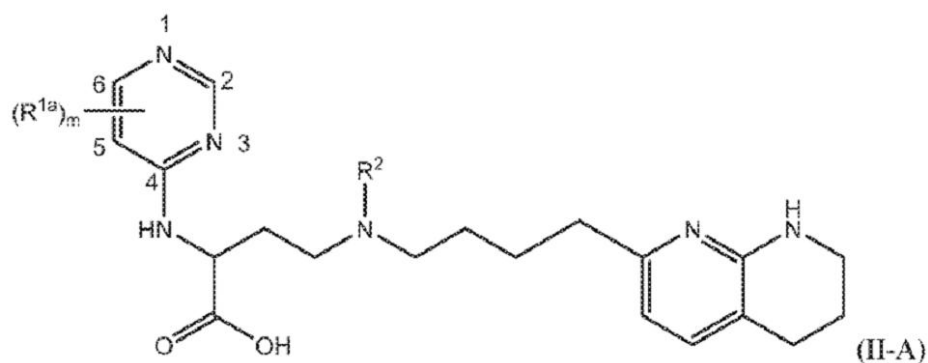
可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式(I-A)のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式(I-A)のいくつかの実施態様では、 q は0である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含む式(I-A)のいくつかの実施態様では、 p は3、4または5である。

20

【0101】

式(I-A)のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は水素であり、 p は3であり、 q は0であり、化合物は、式(II-A)：

【化7】



30

【式中、 R^{1a} および R^2 は、式(I)について定義したとおりであり、 m は0、1、2または3であり、ピリミジン環上の位置が示されている】で示される化合物またはその塩である。式(I)に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式(I-A)および(II-A)にも同様に適用される。

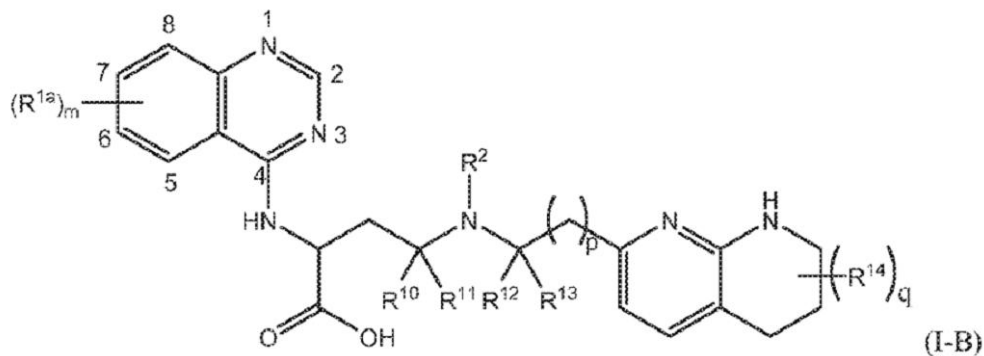
40

【0102】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリアルである式(I)で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式(I-B)：

50

【化 8】



10

式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は式(I)について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3、4または5であり、キナゾリン環上の位置が示されている化合物またはその塩である。

【0103】

一の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「S」配置である式(I-B)で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「R」配置である式(I-B)で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式(I-B)で示される化合物の混合物も包含される。

20

【0104】

式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-B)で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（一の変形では、 $C_1 \sim C_6$ パーハロアルキルであってもよい）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、または5～10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5～10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1、2、3、4、または5である。

30

【0105】

式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は2位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は5位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は7位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は8位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と5位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と6位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と7位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と8位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と6位にある。式(I-B)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と7位にある。式(I-B)で示される化合物のいく

40

50

つかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と7位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は7位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と5位と7位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と5位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と6位と7位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と6位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と7位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は5位と6位と7位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は5位と6位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は5位と7位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は6位と7位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は4であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位と7位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は4であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は4であり、基 R^{1a} は2位と5位と7位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は4であり、基 R^{1a} は2位と6位と7位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は4であり、基 R^{1a} は5位と6位と7位と8位にある。式 (I-B) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は5であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位と7位と8位にある。2個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。式 (I-B) で示される化合物またはその塩のこれらの実施態様のいずれでも、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素は「S」配置または「R」配置であり得る。

【0106】

可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式 (I-B) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式 (I-B) のいくつかの実施態様では、 q は0である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含む式 (I-B) のいくつかの実施態様では、 p は3、4または5である。

【0107】

式 (I-B) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は水素であり、 p は3であり、 q は0であり、化合物は、式 (II-B) :

10

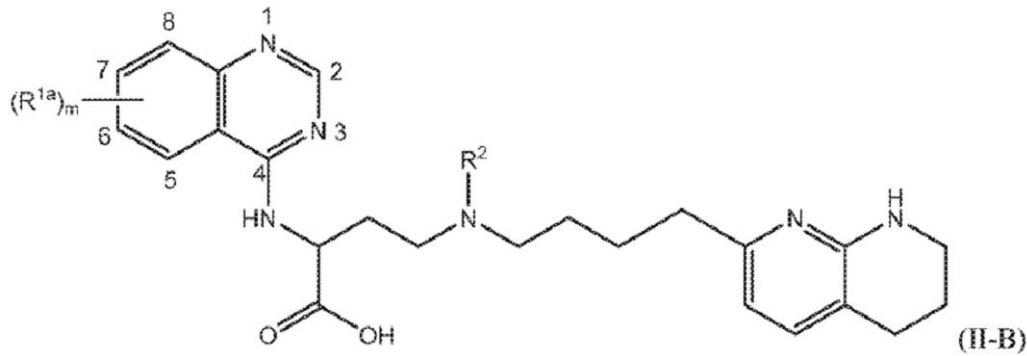
20

30

40

50

【化 9】



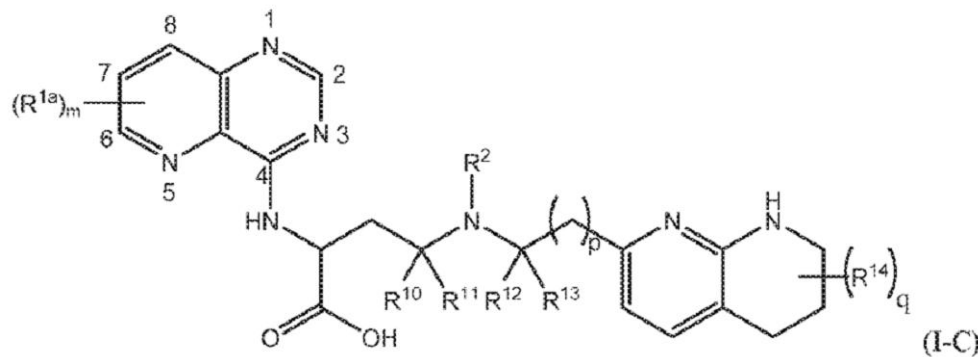
10

〔式中、 R^{1a} および R^2 は、式（I）について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3、4または5であり、キナゾリン環上の位置が示されている〕で示される化合物またはその塩である。式（I）に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式（I-B）および（II-B）にも同様に適用される。

【0108】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリールである式（I）で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式（I-C）：

【化10】



30

式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は式（I）について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3または4であり、ピリド〔3，2-d〕ピリミジン環上の位置が示されている化合物またはその塩である。一の実施態様では、CO₂H部分およびNH部分を担持している炭素が「S」配置である式（I-C）で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、CO₂H部分およびNH部分を担持している炭素が「R」配置である式（I-C）で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式（I-C）で示される化合物の混合物も包含される。

40

【0109】

式（I-C）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、-CN、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式（I-C）で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル（一の変形では、C₁～C₆パーハロアルキルであってもよい）、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、-CN、または5～10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} のC₁～C₆アルキル、C₁～C

50

6ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5～10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1、2、3または4である。

【0110】

式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は2位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は7位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は8位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と6位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と7位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と8位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と7位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と8位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は7位と8位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と6位と7位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と6位と8位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と7位と8位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は6位と7位と8位にある。式(I-C)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は4であり、基 R^{1a} は2位と6位と7位と8位にある。2個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。式(I-C)で示される化合物またはその塩のこれらの実施態様のいずれでも、 CO_2H 部分およびNH部分を担持している炭素は「S」配置または「R」配置であり得る。

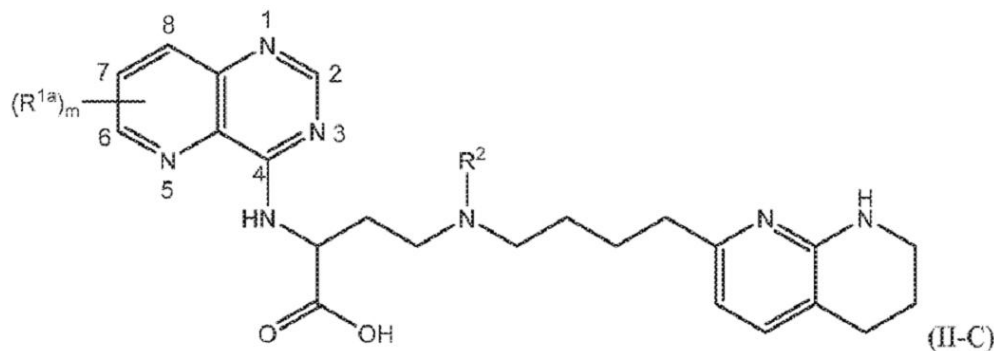
【0111】

可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式(I-C)のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式(I-C)のいくつかの実施態様では、 q は0である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含む式(I-C)のいくつかの実施態様では、 p は3、4または5である。

【0112】

式(I-C)のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は水素であり、 p は3であり、 q は0であり、化合物は、式(II-C)：

【化11】



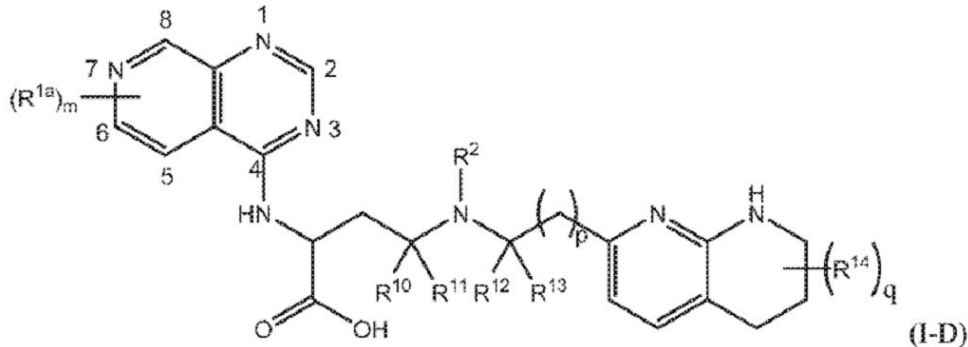
[式中、 R^{1a} および R^2 は式(I)について定義したとおりであり、 m は、0、1、2、3または4であり、ピリド[3, 2-d]ピリジン環上の位置が示されている]で示さ

れる化合物またはその塩である。式（I）に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式（I-C）および（I-E）にも同様に適用される。

【0113】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリールである式（I）で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式（I-D）：

【化12】



式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は式（I）について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3または4であり、ピリド[3, 4-d]ピリミジン環上の位置が示されている化合物またはその塩である。

【0114】

一の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「S」配置である式（I-D）で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「R」配置である式（I-D）で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式（I-D）で示される化合物の混合物も包含される。

【0115】

式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式（I-D）で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（一の変形では、 $C_1 \sim C_6$ パーハロアルキルであってもよい）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、または5～10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5～10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1、2、3または4である。

【0116】

式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は2位にある。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は5位にある。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は8位にある。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と5位にある。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と6位にある。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と8位にある。式（I-D）で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と6位に

ある。式 (I-D) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は 2 であり、基 R^{1a} は 5 位と 8 位にある。式 (I-D) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は 2 であり、基 R^{1a} は 6 位と 8 位にある。式 (I-D) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は 3 であり、基 R^{1a} は 2 位と 5 位と 6 位にある。式 (I-D) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は 3 であり、基 R^{1a} は 2 位と 5 位と 8 位にある。式 (I-D) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は 3 であり、基 R^{1a} は 2 位と 6 位と 8 位にある。式 (I-D) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は 3 であり、基 R^{1a} は 5 位と 6 位と 8 位にある。式 (I-D) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は 4 であり、基 R^{1a} は 2 位と 5 位と 6 位と 8 位にある。2 個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。式 (I-D) で示される化合物またはその塩のこれらの実施態様のいずれでも、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素は、「S」配置または「R」配置であり得る。

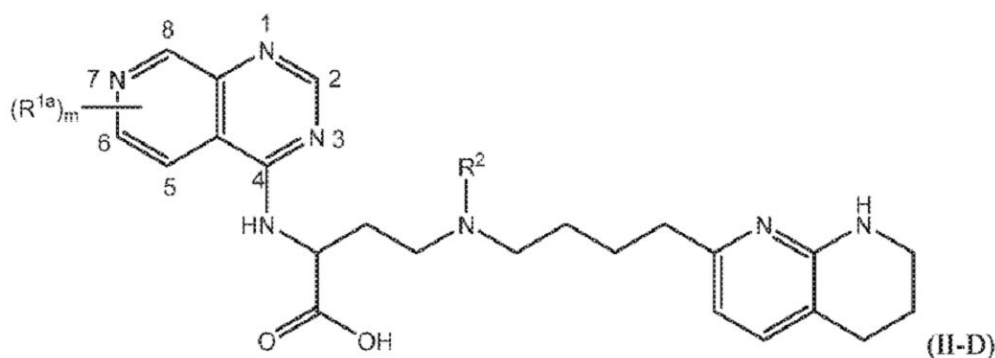
【0117】

可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式 (I-D) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式 (I-D) のいくつかの実施態様では、 q は 0 である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含む式 (I-D) のいくつかの実施態様では、 p は 3、4 または 5 である。

【0118】

式 (I-D) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は水であり素、 p は 3 であり、 q は 0 であり、化合物は、式 (II-D)：

【化13】



【式中、 R^{1a} および R^2 は式 (I) について定義したとおりであり、 m は 0、1、2、3 または 4 であり、ピリド [3, 4-d] ピリミジン環上の位置が示されている】で示される化合物またはその塩である。式 (I) に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式 (I-D) および (II-D) にも同様に適用される。

【0119】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている 5～10 員ヘテロアリールである式 (I) で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式 (I-E)：

10

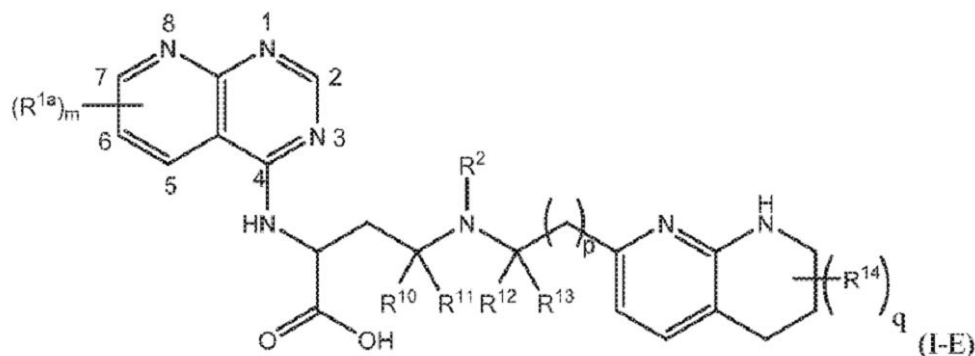
20

30

40

50

【化 1 4】



10

式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は式(I)について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3または4であり、ピリド[2, 3-d]ピリミジン環上の位置が示されている化合物またはその塩である。

【0120】

一の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「S」配置である式(I-E)で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「R」配置である式(I-E)で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式(I-E)で示される化合物の混合物も包含される。

20

【0121】

式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-E)で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（一の変形では、 $C_1 \sim C_6$ パーハロアルキルであってもよい）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、または5～10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5～10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1、2、3または4である。

30

【0122】

式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は2位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は5位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は7位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と5位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と6位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と7位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と6位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と7位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と7位にある。式(I-E)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位にある。式(I-E)で示される

40

50

化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と5位と7位にある。式 (I-E) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と6位と7位にある。式 (I-E) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は5位と6位と7位にある。式 (I-E) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は4であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位と7位にある。2個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。式 (I-E) で示される化合物またはその塩のこれらの実施態様のいずれでも、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素は、「S」配置または「R」配置であり得る。

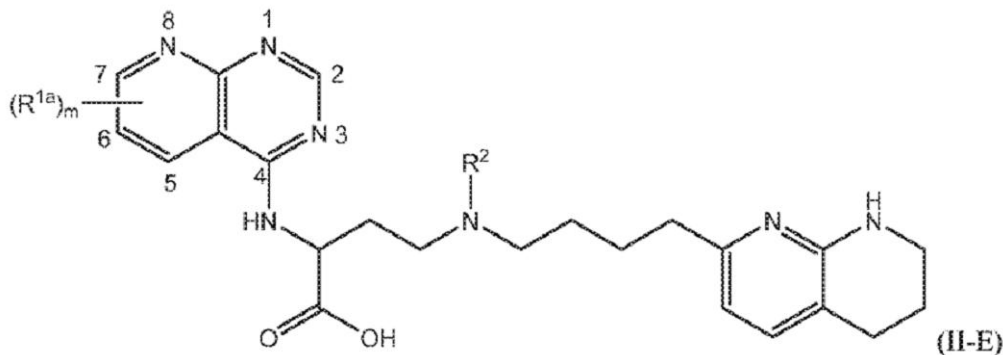
【0123】

可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式 (I-E) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式 (I-E) のいくつかの実施態様では、 q は0である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含む式 (I-E) のいくつかの実施態様では、 p は3、4または5である。

【0124】

式 (I-E) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は水であり、 p は3であり、 q は0であり、化合物は、式 (II-E)：

【化15】

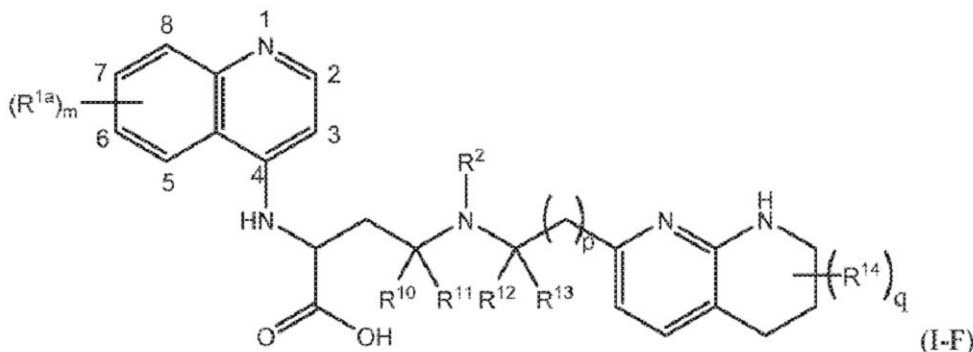


[式中、 R^{1a} および R^2 は式 (I) について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3または4であり、ピリド [2, 3-d] ピリミジン環上の位置が示されている] で示される化合物またはその塩である。式 (I) に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式 (I-E) および (II-E) にも同様に適用される。

【0125】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリール式 (I) で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式 (I-F)：

【化16】



[式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は式 (I) に

ついて定義したとおりであり、 m は0、1、2、3、4、5または6であり、キノリン環上の位置が示されている]で示される化合物またはその塩である。

【0126】

一の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「S」配置である式(I-F)で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素が「R」配置である式(I-F)で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式(I-F)で示される化合物の混合物も包含される。

【0127】

式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、2、3、4、5または6であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の該アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシおよびヘテロアリールは、独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-F)で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、2、3、4、5、または6であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル（一の変形では、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ パーハロアルキルであってもよい）、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、または5～10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5～10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1、2、3、4、5または6である。

【0128】

式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は2位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は3位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は5位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は7位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は8位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と3位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と5位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と6位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と7位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は2位と8位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と5位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と6位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と7位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と8位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と6位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と7位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と8位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と7位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と8位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は7位と8位にある。式(I-F)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は3であり、基 R^{1a} は2位と3位と5位にある。式(I-F)で示される

10

20

30

40

50

F) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は5であり、基 R^{1a} は2位と5位と6位と7位と8位にある。式 (I-F) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は5であり、基 R^{1a} は3位と5位と6位と7位と8位にある。式 (I-F) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は6であり、基 R^{1a} は2位と3位と5位と6位と7位と8位にある。2個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。式 (I-F) で示される化合物またはその塩のこれらの実施態様のいずれでも、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素は「S」配置または「R」配置であり得る。

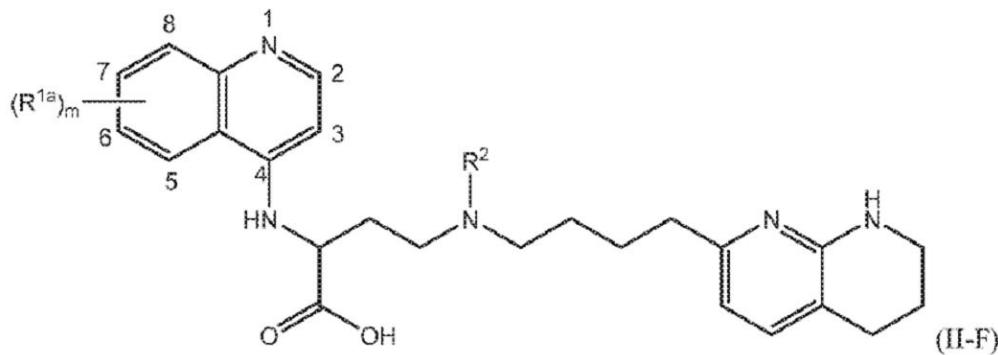
【0129】

可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式 (I-F) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式 (I-F) のいくつかの実施態様では、 q は0である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含む式 (I-F) のいくつかの実施態様では、 p は3、4または5である。

【0130】

式 (I-F) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は水素であり、 p は3であり、 q は0であり、化合物は、式 (II-F)：

【化17】

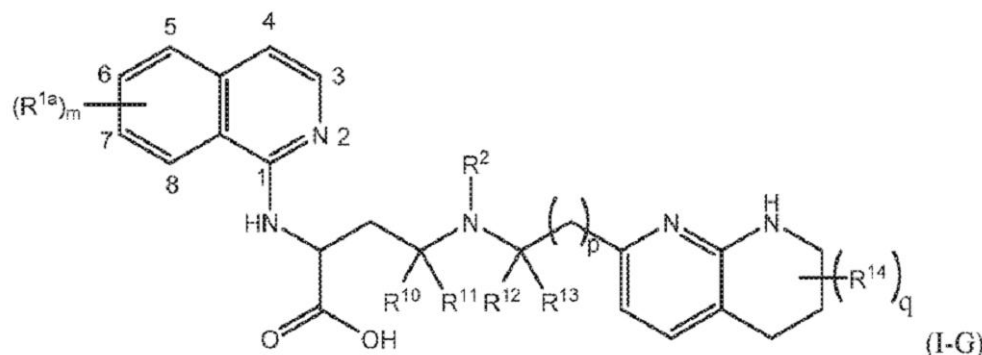


[式中、 R^{1a} および R^2 は式 (I) について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3、4、5または6であり、キノリン環上の位置が示されている] で示される化合物またはその塩である。式 (I) に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式 (I-F) および (II-F) にも同様に適用される。

【0131】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリールである式 (I) で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式 (I-G)：

【化18】



式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は式(I)について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3、4、5または6であり、イソキノリン環上の位置が示されている化合物またはその塩である。

【0132】

一の実施態様では、 CO_2H 部分およびNH部分を担持している炭素が「S」配置である式(I-G)で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、 CO_2H 部分およびNH部分を担持している炭素が「R」配置である式(I-G)で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式(I-G)で示される化合物の混合物も包含される。

10

【0133】

式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、2、3、4、5、または6であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-G)で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、2、3、4、5、または6であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（一の変形では、 $C_1 \sim C_6$ パーハロアルキルであってもよい）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、または5～10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5～10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1、2、3、4、5または6である。

20

【0134】

式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は3位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は4位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は5位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は7位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は8位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と4位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は4位と5位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は4位と6位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は4位と7位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は4位と8位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と5位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と6位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と7位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と8位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と6位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と7位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は5位と8位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と7位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は6位と8位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は7位と8位にある。式(I-G)で示される化合物のいくつかの実施

30

40

50

50

施態様では、 m は5であり、基 R^{1a} は3位と4位と6位と7位と8位にある。式 (I-G) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は5であり、基 R^{1a} は4位と5位と6位と7位と8位にある。式 (I-G) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は5であり、基 R^{1a} は3位と5位と6位と7位と8位にある。式 (I-G) で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は6であり、基 R^{1a} は3位と4位と5位と6位と7位と8位にある。2個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。これらの実施態様のいずれでも、式 (I-G) で示される化合物またはその塩、 CO_2H 部分および NH 部分を担持している炭素は「S」配置または「R」配置であり得る。

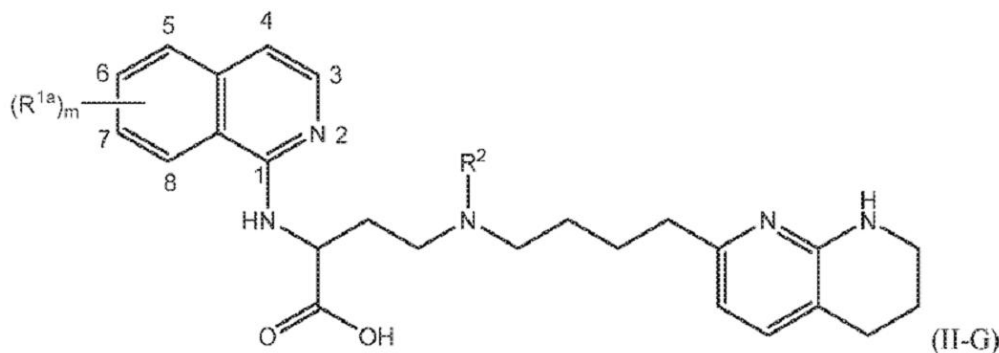
【0135】

可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式 (I-G) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式 (I-G) のいくつかの実施態様では、 q は0である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素 q を記載する実施態様を含む式 (I-G) のいくつかの実施態様では、 p は3、4または5である。

【0136】

式 (I-G) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は水素であり、 p は3であり、 q は0であり、化合物は、式 (II-G)：

【化19】



【式中、 R^{1a} および R^2 は式 (I) について定義したとおりであり、 m は0、1、2、3、4、5または6であり、イソキノリン環上の位置が示されている】で示される化合物またはその塩である。式 (I) に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式 (I-G) および (II-G) にも同様に適用される。

【0137】

R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリアルである式 (I) で示される化合物のいくつかの実施態様では、化合物は、式 (I-H)：

10

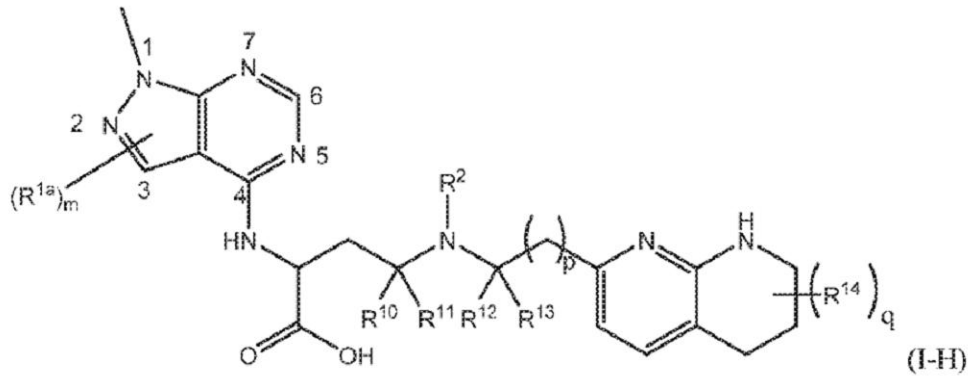
20

30

40

50

【化20】



10

式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 q および p は式(I)について定義したとおりであり、 m は0、1または2であり、1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン環上の位置が示されている化合物またはその塩である。

【0138】

一の実施態様では、 CO_2H 部分およびNH部分を担持している炭素が「S」配置である式(I-H)で示される化合物またはその塩が提供される。別の実施態様では、 CO_2H 部分およびNH部分を担持している炭素が「R」配置である式(I-H)で示される化合物またはその塩が提供される。所定の化合物のラセミ混合物または非ラセミ混合物、および異なる化学式で示される2つ以上の化合物の混合物を含む式(I-H)で示される化合物の混合物も包含される。

20

【0139】

式(I-H)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は、0、1、または2であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-H)で示される化合物のさらなる実施態様では、 m は、0、1、または2であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（一の変形では、 $C_1 \sim C_6$ パーハロアルキルであってもよい）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、または5~10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5~10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式(I-H)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1または2である。

30

【0140】

式(I-H)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は0である。式(I-H)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は3位にある。式(I-H)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は1であり、 R^{1a} は6位にある。式(I-H)で示される化合物のいくつかの実施態様では、 m は2であり、基 R^{1a} は3位と6位にある。2個以上の基 R^{1a} が存在する場合は常に、基 R^{1a} は独立して選択することができる。式(I-H)で示される化合物またはその塩のこれらの実施態様のいずれでも、 CO_2H 部分およびNH部分を担持している炭素は、「S」配置または「R」配置であり得る。

40

【0141】

可変要素 R^{1a} および m を記載する実施態様を含む式(I-H)のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は各々水素である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を記載する実施態様を含む式(I-H)のいくつかの実施態様では、 q は0である。可変要素 R^{1a} および m 、および／または、可変要素 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、および／または、可変要素

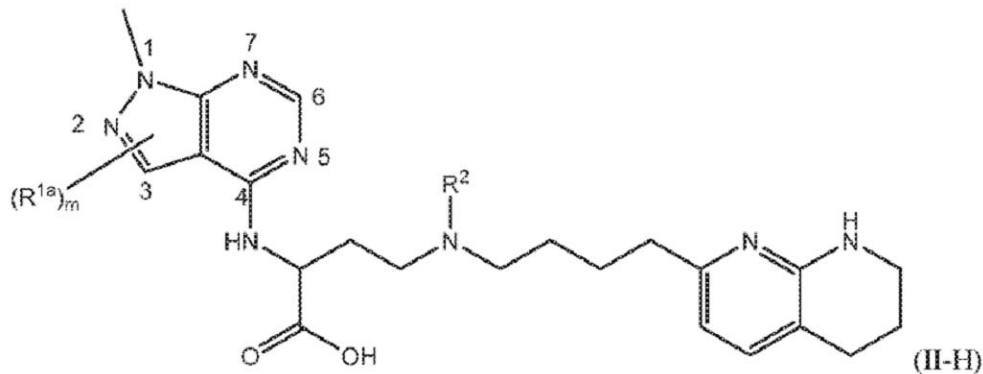
50

q を記載する実施態様を含む式 (I-H) のいくつかの実施態様では、p は 3、4 または 5 である。

【0142】

式 (I-H) のいくつかの実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は水素であり、p は 3 であり、q は 0 であり、化合物は、式 (II-H)：

【化21】



【式中、 R^{1a} および R^2 は式 (I) について定義したとおりであり、m は 0、1 または 2 であり、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン環上の位置が示されている】で示される化合物またはその塩である。式 (I) に関する R^{1a} 、 R^2 および m の記載はすべて、式 (I-H) および (II-H) にも同様に適用される。

【0143】

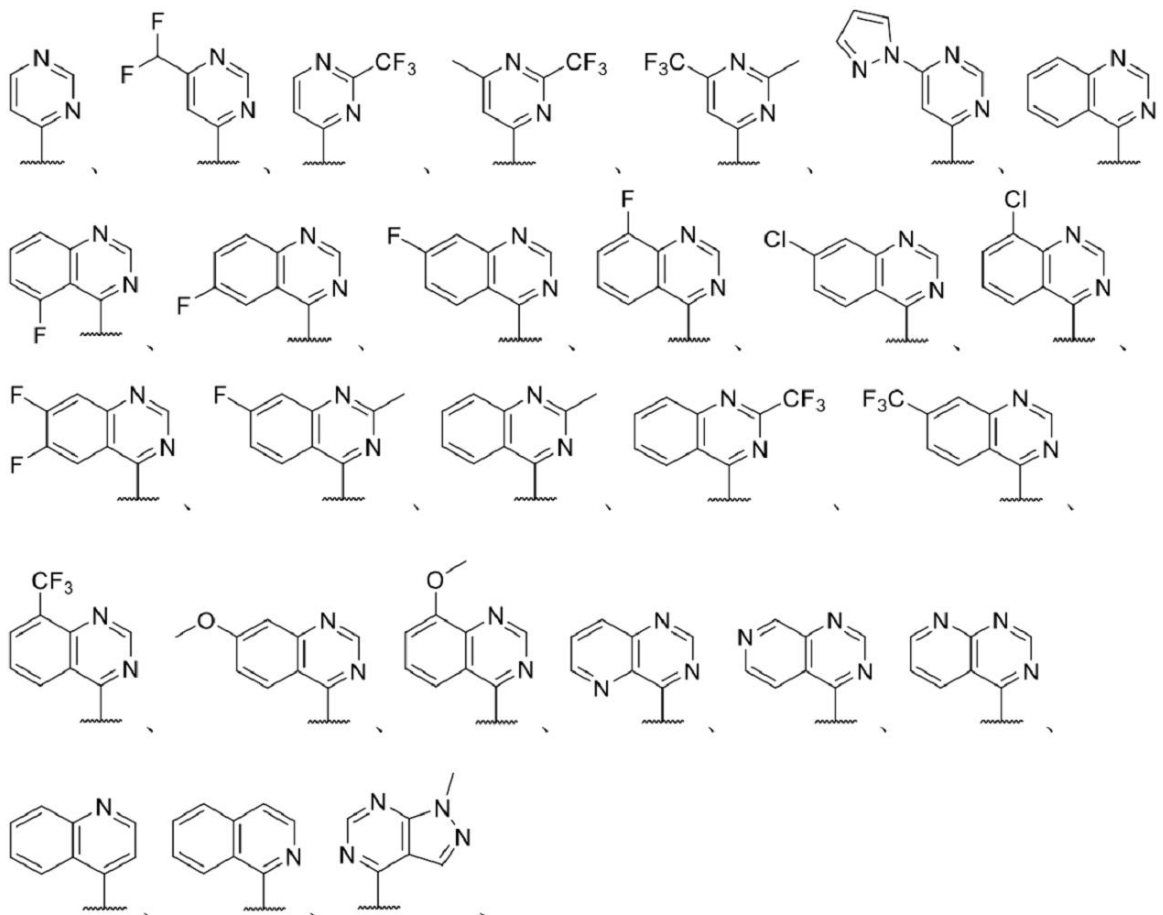
R^1 が R^{1a} によって任意選択で置換されている 5~10 員ヘテロアリールである式 (I) または (II) で示される化合物またはその塩も提供される。いくつかの実施態様では、 R^1 は非置換 5~10 員ヘテロアリール (例えば、ピリジニル、ピリミジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピラゾロピリミジニル、キノリニル、ピリドピリミジニル、チエノピリミジニル、ピリジニル、ピロロピリミジニル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル、プリニルまたはベンゾオキサゾリル) である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、同じであっても異なってもよい 1、2、3、4 または 5 個の基 R^{1a} によって置換されている 5~10 員ヘテロアリールであり、各 R^{1a} は、独立して、ハロゲン (例えば、フルオロ、クロロまたはブromo)、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $C(CH_3)_3$)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、5~10 員ヘテロアリール (例えば、ピリジニルまたはピラゾリル)、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール (例えば、フェニル)、 $-CN$ 、 $-OR^3$ (例えば、 $-OCH_3$)、および $-NR^4R^5$ (例えば、 $-N(CH_3)_2$) から選択される。いくつかの実施態様では、 R^1 は、同じであっても異なってもよい、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される 1、2、3 または 4 個の基 R^{1a} によって置換されている 5 員ヘテロアリール (例えば、ピラゾリル) である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、同じであっても異なってもよい、ハロゲン (例えば、フルオロ、クロロまたはブromo)、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、5~6 員ヘテロアリール (例えば、ピリジニルまたはピラゾリル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール (例えば、フェニル)、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル (例えば、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ または $C(CH_3)_3$)、 $-CN$ 、 $-OR^3$ (例えば、 $-OCH_3$)、および $-NR^4R^5$ (例えば、 $-N(CH_3)_2$) から選択される 1、2、3、4 または 5 個の基 R^{1a} によって置換されている 6 位ヘテロアリール (例えば、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニル) である。いくつかの実施態様では、 R^1 は、同じであっても異なってもよい、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の基 R^{1a} によって置換されている 9 員ヘテロアリール (例えば、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリミジニル、チエノピリミジニル、インダリル、インドリル、またはベンゾイミダゾリル) である。いくつかの実施態様では、 R^1

は、同じであっても異なってもよい、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、5～6員ヘテロアリール（例えば、ピリジニル）、ハロゲンによって任意選択で置換されている C_1 アルキル（例えば、 $-CH_3$ または $-CF_3$ ）、および $-OR^3$ （例えば、 $-OCH_3$ ）から選択される1、2、3、4または5個の基 R^{1a} で置換されている10員ヘテロアリール（例えば、キナゾリニル）である。

【0144】

R^1 が、

【化22】



およびいずれか1個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される式（I）または（II）で示される化合物またはその塩も提供される。 R^1 が、いずれか1個以上の水素原子がトリチウム原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかから選択される式（I）または（II）で示される化合物またはその塩も提供される。例えば、いくつかの実施態様では、前述の基の環炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。前述の基の非環炭素、例えばメチルまたはメトキシの炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。また、例えば、前述の基は、パー重水素化され得、その中のすべての水素が重水素に置き換えられるか、または、パートリチウム化され得、その中のすべての水素がトリチウムに置き換えられる。いくつかの実施態様では、前述の基の1個以上の環炭素は、 ^{13}C に置き換えられ得る。例えば、前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に直接結合している環の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に結合している環を置換しているかまたはこの環と縮合している環における1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。また、例えば、前述の基のすべての環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。

【0145】

10

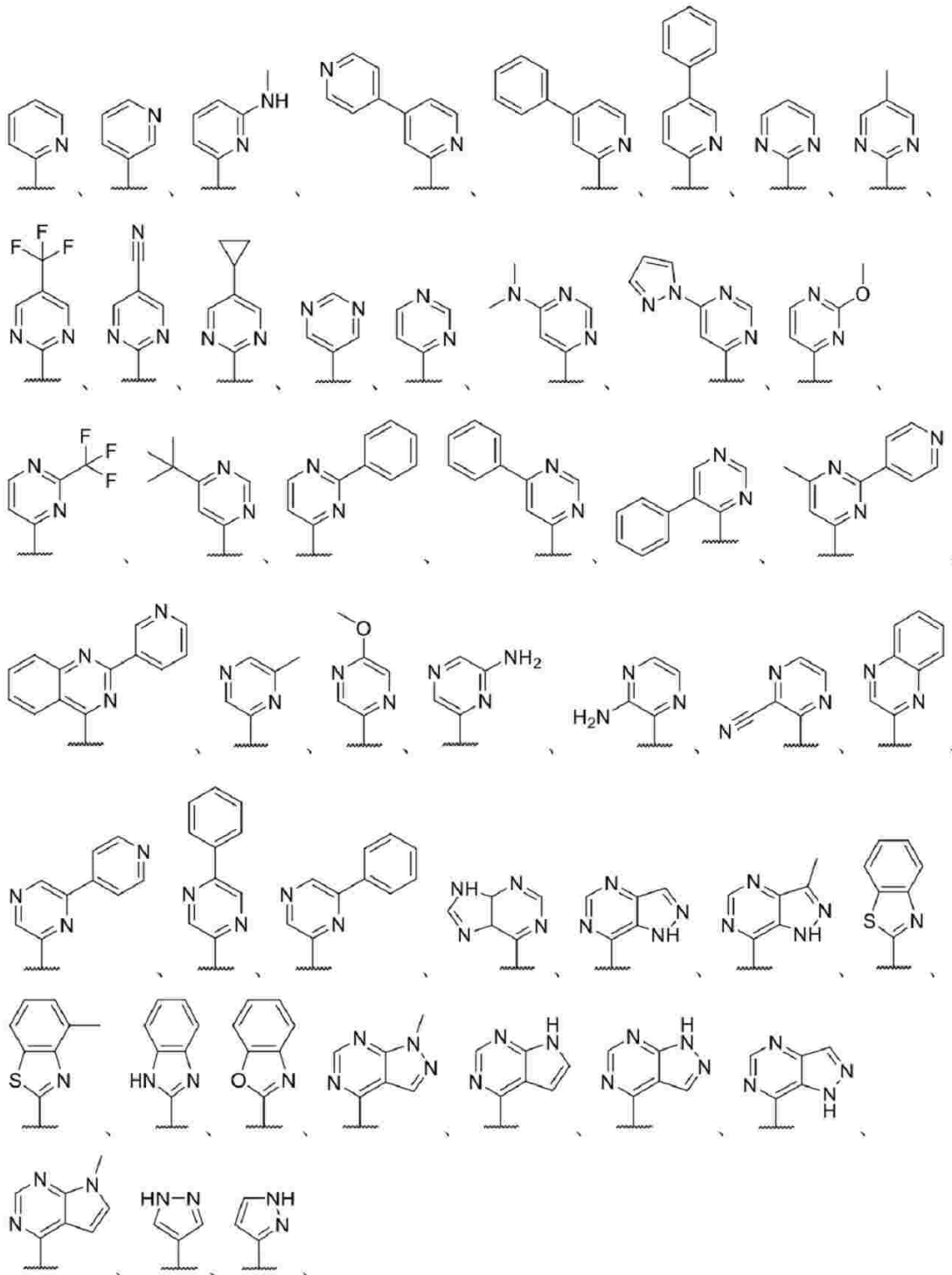
20

30

40

50

R¹が、
【化23】



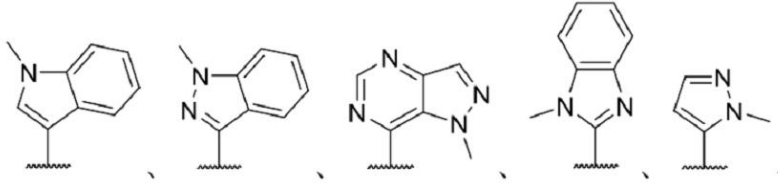
およびいずれか1個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される式（I）または（II）で示される化合物またはその塩も提供される。R¹が、いずれか1個以上の水素原子がトリチウム原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかから選択される式（I）または（II）で示される化合物またはその塩も提供される。例えば、いくつかの実施態様では、前述の基の環炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。前述の基の非環炭素、例えばメチルまたはメトキシの炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。また、例えば、前

述の基は、すべての水素が重水素に置き換えられているパー重水素化され得るか、または、すべての水素がトリチウムに置き換えられているパートリチウム化され得る。いくつかの実施態様では、前述の基の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。例えば、前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に直接結合している環の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に結合している環を置換しているかまたはこの環と縮合している環における1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。また、例えば、前述の基のすべての環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。

【0146】

R^1 が、

【化24】



およびいずれか1個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される式(I)または(II)で示される化合物またはその塩も提供される。 R^1 が、いずれか1個以上の水素原子がトリチウム原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかから選択される式(I)または(II)で示される化合物またはその塩も提供される。例えば、いくつかの実施態様では、前述の基の環炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。前述の基の非環炭素、例えばメチルまたはメトキシの炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。また、例えば、前述の基は、すべての水素が重水素に置き換えられているパー重水素化され得るか、または、すべての水素がトリチウムに置き換えられているパートリチウム化され得る。いくつかの実施態様では、前述の基の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。例えば、前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に直接結合している環の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に結合している環を置換しているかまたはこの環と縮合している環における1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。また、例えば、前述の基のすべての環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。

【0147】

R^1 が、

10

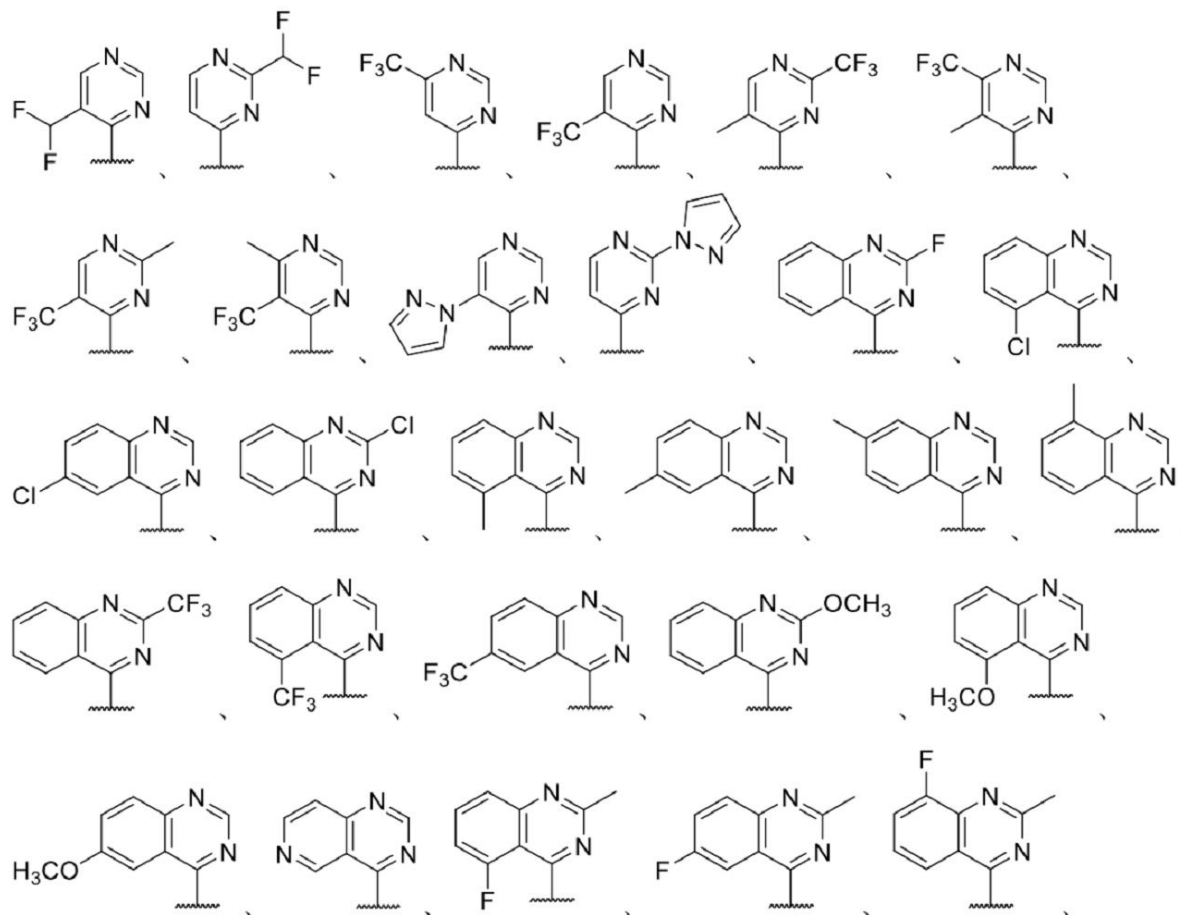
20

30

40

50

【化 2 5】



およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される式 (I) または (II) で示される化合物またはその塩も提供される。R¹ が、いずれか 1 個以上の水素原子がトリチウム原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかから選択される式 (I) または (II) で示される化合物またはその塩も提供される。例えば、いくつかの実施態様では、前述の基の環炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。前述の基の非環炭素、例えばメチルまたはメトキシの炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。また、例えば、前述の基は、すべての水素が重水素に置き換えられているパー重水素化され得るか、または、すべての水素がトリチウムに置き換えられているパートリチウム化され得る。いくつかの実施態様では、前述の基の 1 個以上の環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。例えば、前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に直接結合している環の 1 個以上の環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に結合している環を置換しているかまたはこの環と縮合している環における 1 個以上の環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。また、例えば、前述の基のすべての環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。

【0148】

R¹ が、

10

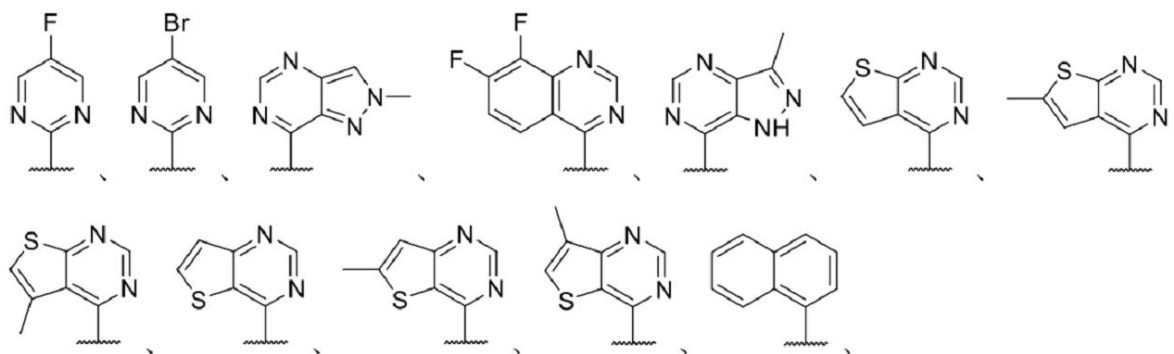
20

30

40

50

【化 2 6】



10

およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される式 (I) または (II) で示される化合物またはその塩も提供される。R¹ が、いずれか 1 個以上の水素原子がトリチウム原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかから選択される式 (I) または (II) で示される化合物またはその塩も提供される。例えば、いくつかの実施態様では、前述の基の環炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。前述の基の非環炭素、例えばメチルまたはメトキシの炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。また、例えば、前述の基は、すべての水素が重水素に置き換えられているパー重水素化され得るか、または、すべての水素がトリチウムに置き換えられているパートリチウム化され得る。いくつかの実施態様では、前述の基の 1 個以上の環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。例えば、前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に直接結合している環の 1 個以上の環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に結合している環を置換しているかまたはこの環と縮合している環における 1 個以上の環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。また、例えば、前述の基のすべての環炭素は ¹³C に置き換えられ得る。

20

【0 1 4 9】

(記号

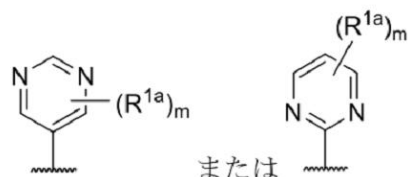
30

【化 2 7】



で示される) 部分として本明細書に記載される基 R¹ は、特定の位置で結合しているように示されているが (例えば、ピリミジン-4-イル、キナゾリン-4-イル、イソキノリン-1-イル)、それらは、他の可能な原子価を介して結合することもできる (例えば、ピリミジン-2-イル)。式 (I) もしくは (II) で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、R¹ は、

【化 2 8】

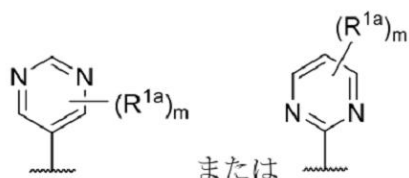


40

であり、m は、0、1、2、または 3 であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、-CN、またはヘテロアリアルであり、R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式 (I) もしくは (II) で示される化合物またはその塩のさらなる実施態様では、R¹ は、

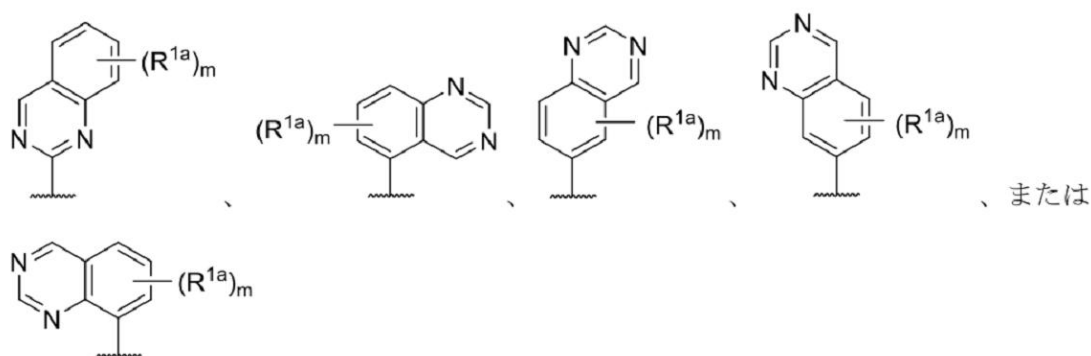
50

【化 2 9】



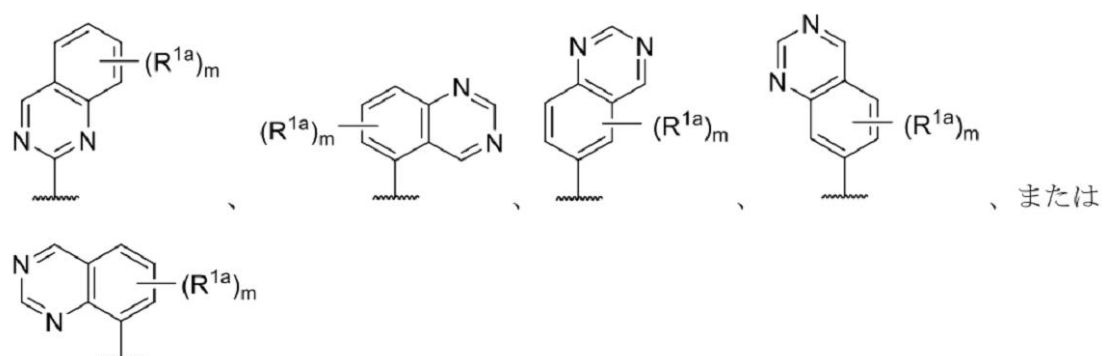
であり、 m は、1、2、または3であり、各 R^{1a} は、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。別の実施態様では、 R^1 は、

【化 3 0】



であり、 m は、0、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。式 (I) もしくは (II) で示される化合物またはその塩のさらなる実施態様では、 R^1 は、

【化 3 1】



であり、 m は、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} は、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。このような実施態様のさらなる変形では、各 R^{1a} は、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（一の変形では、 $C_1 \sim C_6$ パーハロアルキルであってもよい）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、または5～10員ヘテロアリールであり、 R^{1a} の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、および5～10員ヘテロアリールは独立して、重水素によって任意選択で置換されている。

【0150】

式 (I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または (II-H) で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} は、ハロゲン（例えば、フルオロ）；ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（例えば、フルオロによって任意選択で置換されているシクロブチル）； $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5～10 員ヘテロアリール（例えば、メチルによって任意選択で置換されているピラゾリル）； $-S(O)_2R^3$ ； $-NR^4R^5$ ； $-NR^3C(O)R^4$ ；オキソ；または $-OR^3$ である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} は、ハロゲン（例えば、フルオロ）；ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（例えば、フルオロによって任意選択で置換されているシクロブチル）； $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5～10 員ヘテロアリール（例えば、メチルによって任意選択で置換されているピラゾリル）；ハロゲンによって任意選択で置換されている 3～12 員ヘテロシクリル（例えば、フルオロによって任意選択で置換されているオキセタニル）、 $-S(O)_2R^3$ ； $-NR^4R^5$ ； $-NR^3C(O)R^4$ ；オキソ；または $-OR^3$ である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 は、水素；ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、ジフルオロメチル、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ ）；ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（例えば、フルオロによって置換されているシクロプロピル）；ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール（例えば、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル）；または、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5～6 員ヘテロアリール（例えば、フルオロまたはメチルによって任意選択で置換されているピリジニル）である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、ハロゲンおよび $-OR^3$ の両方によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、ハロゲンおよびアルコキシの両方によって置換されている n -プロピル（例えば、 $-CH_2CH(F)CH_2OCH_3$ ）である。 R^2 が R^{2a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^2 部分は非置換である。 R^2 が R^{2a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^2 部分は、1 個の R^{2a} によって置換されている。 R^2 が R^{2a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^2 部分は、同じであっても異なってもよい、2～6 個、または 2～5 個、または 2～4 個、または 2～3 個の R^{2a} 部分によって置換されている。

【0151】

式 (I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または (II-H) で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} は、ハロゲン（例えば、フルオロ）；ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（例えば、フルオロによって任意選択で置換されているシクロブチル）； $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5～10 員ヘテロアリール（例えば、メチルによって任意選択で置換されているピラゾリル）； $-S(O)_2R^3$ ； $-NR^4R^5$ ； $-NR^3C(O)R^4$ ；オキソ；または $-OR^3$ である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} は、ハロゲン（例えば、フ

ルオロ) ; ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル (例えば、フルオロによって任意選択で置換されているシクロブチル) ; $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール (例えば、メチルによって任意選択で置換されているピラゾリル) ; ハロゲンによって任意選択で置換されている 3 ~ 12 員ヘテロシクリル (例えば、フルオロによって任意選択で置換されているオキセタニル) ; $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; オキソ ; または $-OR^3$ である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} は、ハロゲン (例えば、フルオロ) ; ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル (例えば、フルオロによって任意選択で置換されているシクロブチル) ; $C_6 \sim C_{14}$ アリール (例えば、フェニル) ; $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール (例えば、メチルによって任意選択で置換されているチアゾリルまたはピラゾリル) ; ハロゲンまたはオキソによって任意選択で置換されている 3 ~ 12 員ヘテロシクリル (例えば、 R^{2a} は、フルオロによって任意選択で置換されているオキセタニル ; テトラヒドロフラニル ; オキソによって任意選択で置換されているピロリジニル ; オキソによって任意選択で置換されているモルホリニル ; またはジオキサニルである) ; $-S(O)_2R^3$; $-NR^4R^5$; $-NR^3C(O)R^4$; オキソ ; $-OR^3$; または $-CN$ である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 は、水素 ; ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、メチル、エチル、ジフルオロメチル、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$) ; ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル (例えば、フルオロによって置換されているシクロプロピル) ; ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール (例えば、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル) ; または、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5 ~ 6 員ヘテロアリール (例えば、フルオロまたはメチルによって任意選択で置換されているピリジニル) である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、ハロゲンおよび $-OR^3$ の両方によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、ハロゲンおよびアルコキシの両方によって置換されている n -プロピル (例えば、 $-CH_2CH(F)CH_2OCH_3$) である。 R^2 が R^{2a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^2 部分は非置換である。 R^2 が R^{2a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^2 部分は、1 個の R^{2a} によって置換されている。 R^2 が R^{2a} によって任意選択で置換されていると示されているいくつかの実施態様では、 R^2 部分は、同じであっても異なってもよい、2 ~ 6 個、または 2 ~ 5 個、または 2 ~ 4 個、または 2 ~ 3 個の R^{2a} 部分によって置換されている。いくつかの実施態様では、 R^2 は、同じであっても異なってもよい 2 個のハロゲン基 (例えば、2 個のフルオロ基) によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、同じであっても異なってもよい 2 個の $-OR^3$ 基 (例えば、2 個の $-OH$ 基、1 個の $-OH$ 基と 1 個の $-OCH_3$ 基、または 2 個の $-OCH_3$ 基) によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、1 個のハロゲン基 (例えば、フルオロ) と 1 個の $-OR^3$ 基 (例えば、 $-OH$ または $-OCH_3$) によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、同じであっても異なってもよい 2 個のハロゲン基 (例えば、2 個のフルオロ基) と 1 個の $-OR^3$ 基 (例えば、 $-OH$ または $-OCH_3$) によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、1 個のハロゲン基 (例えば、フルオロ) と同じであっても異なってもよい 2 個の $-OR^3$ 基 (例えば、2 個の $-OH$ 基、1 個の $-OH$ 基と 1 個の $-OCH_3$ 基、または 2 個の $-OCH_3$ 基) によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0152】

式 (I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)

10

20

30

40

50

)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または(II-H)で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、同じであっても異なってもよい1個または2個の R^{2b} 部分によって置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル（例えば、非置換シクロプロピル、またはフルオロによって任意選択で置換されているシクロブチル）である。いくつかの実施態様では、 R^2 は、重水素またはトリチウム原子によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルである。例えば、いくつかの実施態様では、前述の基の環炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。前述の基の非環炭素、例えばメチルまたはメトキシの炭素に結合している各水素は、対応する同位体、例えば重水素またはトリチウムに置き換えられ得る。また、例えば、前述の基は、すべての水素が重水素に置き換えられているパー重水素化され得るか、または、すべての水素がトリチウムに置き換えられているパートリチウム化され得る。いくつかの実施態様では、前述の基の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。例えば、前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に直接結合している環の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。前述の基のうちの多環式環において、化合物の残部に結合している環を置換しているかまたはこの環と縮合している環における1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。さらに、例えば、前述の基のすべての環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。

【0153】

式(I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または(II-H)で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^2 は水素である。

【0154】

式(I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または(II-H)で示される化合物またはその塩のいくつかの実施態様では、 R^2 は、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 R^2 は $-OCH_3$ である。

【0155】

R^2 が、

10

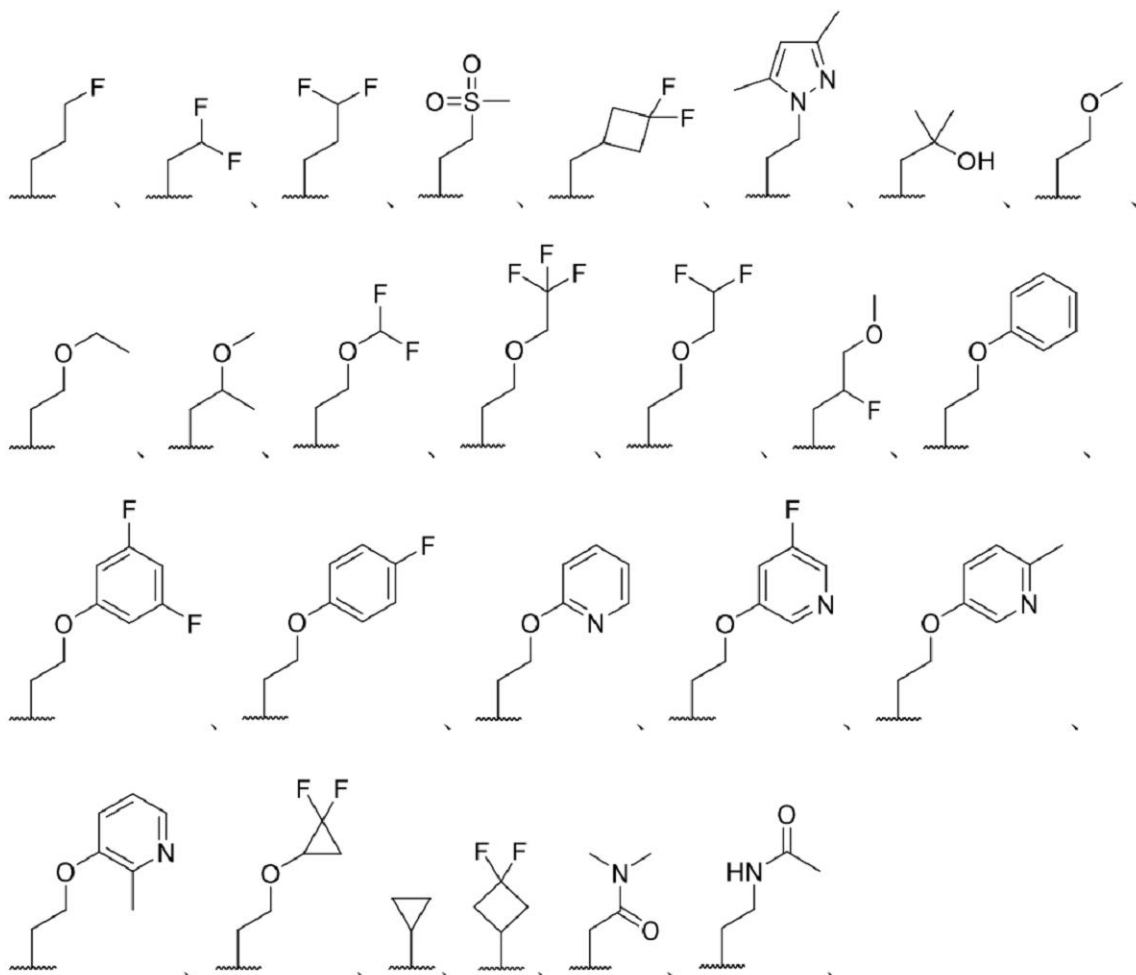
20

30

40

50

【化 3 2】



10

20

およびいずれか 1 個以上の水素原子がトリチウム原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される式 (I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または (II-H) で示される化合物またはその塩も提供される。

30

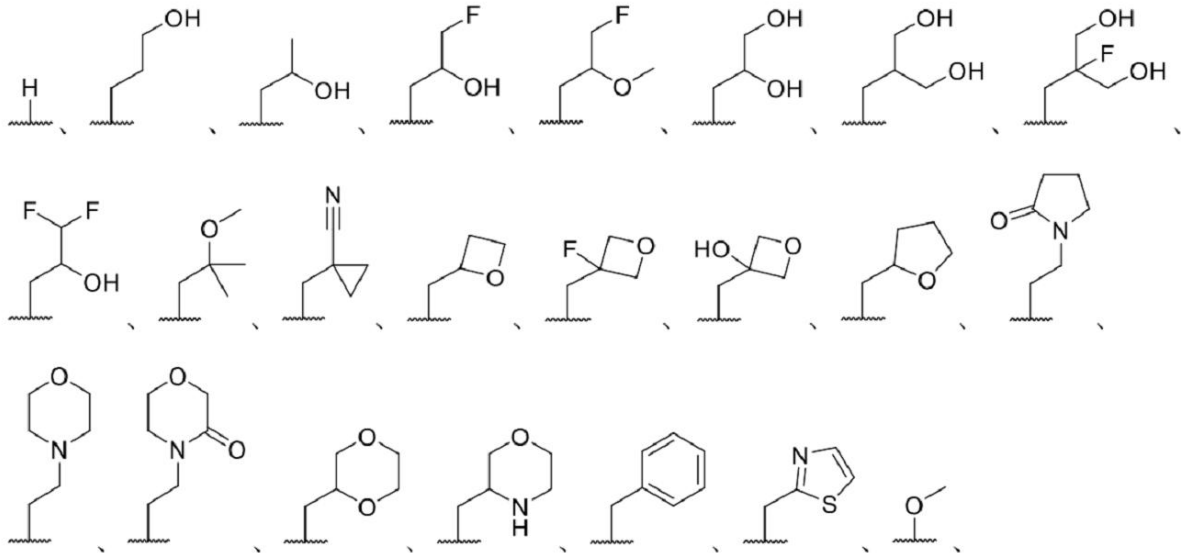
【0156】

R²が、

40

50

【化 3 3】



10

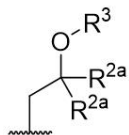
およびいずれか 1 個以上の水素原子がトリチウム原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される式 (I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または (II-H) で示される化合物またはその塩も提供される。

20

【0157】

R² が

【化 3 4】



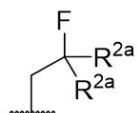
30

である [式中、R³ および各 R^{2a} は式 (I) について定義したとおりである] 式 (I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または (II-H) で示される化合物またはその塩も提供される。

【0158】

R² が

【化 3 5】



40

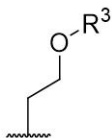
である [式中、各 R^{2a} は式 (I) について定義したとおりである] 式 (I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または (II-H) で示される化合物またはその塩も提供される。

【0159】

R² が

50

【化 3 6】



である〔式中、 R^3 は式(I)について定義したとおりである〕式(I)、(II)、(I-A)、(II-A)、(I-B)、(II-B)、(I-C)、(II-C)、(I-D)、(II-D)、(I-E)、(II-E)、(I-F)、(II-F)、(I-G)、(II-G)、(I-H)、または(II-H)で示される化合物またはその塩も提供される。

10

【0160】

式(I)の一の実施態様では、テトラヒドロナフチリジン基は2位で重水素により二置換されている。

【0161】

一の態様では、以下の構造的特徴(「SF」)のうちのいずれか1つ以上を有する式(I)で示される化合物またはその塩(その薬学的に許容される塩を包含する)が提供される：

(SFI) p は3である；

(SFI I) R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} は各々水素である；

20

(SFI I I) R^1 は、

(A) 非置換5～10員ヘテロアリール；

(B) 同じであっても異なってもよい、1、2、3、4または5個の基 R^{1a} によって置換されている5～10員ヘテロアリールである

(II I) (A) および (II I) (B) の5～10員ヘテロアリールは、

(i) ピリジニル；

(ii) ピリミジニル；

(iii) キノキサリニル；

(iv) キナゾリニル；

(v) ピラゾロピリミジニル；

30

(vi) キノリニル；

(vii) ピリドピリミジニル；

(viii) チエノピリミジニル；

(ix) プリニル；

(x) ピロロピリミジニル；

(xi) ベンゾオキサゾリル；

(xii) ベンゾチアゾリル；

(xiii) イソキノリニル；

(xiv) インドリル；

(xv) ベンゾイミダゾリル；

40

(xvi) ピラジニル；

(xvii) インダリル；または

(xviii) ピラゾリルである；

(C) 非置換ナフタレニル；または

(D) 同じであっても異なってもよい、1、2、3、4または5個の基 R^{1a} によって置換されているナフタレニルである；

(SFI V) 各 R^{1a} は、

(A) ハロゲン、例えばフルオロ、クロロ。またはブロモ；

(B) ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $C(CH_3)_3$ ；

50

- (C) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、例えばシクロプロピル；
 (D) 5～10員ヘテロアリール、例えばピリジニルまたはピラゾリル；
 (E) $C_6 \sim C_{14}$ アリール、例えばフェニル；
 (F) $-CN$ ；
 (G) $-OR^3$ 、例えば $-OCH_3$ ；または
 (H) $-NR^4R^5$ 、例えば $-N(CH_3)_2$ である；
 (SFV) R^2 は、
 (A) 非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば $C_1 \sim C_2$ アルキル；
 (B) 同じであっても異なってもよい、1、2、3、4または5個の基 R^{2a} によって置換されている、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば $C_1 \sim C_2$ アルキル；
 (C) 非置換 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば $-O-C_1 \sim C_2$ アルキル；
 (D) 同じであっても異なってもよい、1、2、3、4または5個の基 R^{2a} によって置換されている、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば $-O-C_1 \sim C_2$ アルキル；
 (E) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、例えばシクロプロピルまたはシクロブチル；または
 (F) 同じであっても異なってもよい、1、2、3、4または5個の基 R^{2b} によって置換されている、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、例えばシクロプロピルまたはシクロブチルである；および
 (SFVI) R^{2a} は、
 (A) ハロゲン、例えばフルオロ；
 (B) ハロゲンによって任意選択で置換されている、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えばシクロプロピルまたはシクロブチル；
 (C) $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリール、例えばメチルによって置換されているピラゾリル；
 (D) ハロゲンまたはオキソによって任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、例えばフルオロによって任意選択で置換されているオキセタニル、非置換テトラヒドロフラニル、オキソによって置換されているピロリジニル、非置換モルホリニル、オキソによって置換されているモルホリニル、またはジオキサニル；
 (E) $-S(O)_2R^3$ 、例えば $-S(O)_2CH_3$ ；
 (F) $-C(O)NR^4R^5$ 、例えば $-C(O)N(CH_3)_2$ ；
 (G) $-NR^3C(O)R^4$ 、例えば $-NHC(O)CH_3$ ；または
 (H) $-OR^3$ 、 R^3 は、
 (i) 水素；
 (ii) $-CH_3$ ；
 (iii) $-CH_2CH_3$ ；
 (iv) $-CH_2CHF_2$ ；
 (v) $-CH_2CF_3$ ；
 (vi) 0～2個のフルオロ基によって置換されているフェニル；または
 (vii) 0～1個のメチル基によって置換されているピリジニルである。

【0162】

式(I)で示される化合物もしくは本明細書に記載のその変形またはその塩は、一の実施態様では、前述の構造的特徴のうちのいずれかが1つ以上を有することができると解される。例えば、式(I)で示される化合物もしくは本明細書に記載のその変形またはその塩は、一の実施態様では、以下の構造的特徴：(SFI)、(SFI I)、(SFI I I)、および(SFV)のうちの1つまたは2つまたは3つまたはすべてを有することができる。そのような一例では、式(I)で示される化合物もしくは本明細書に記載のその変形またはその塩は、一の実施態様では、以下の構造的特徴：(SFI)、ならびに(SFI I)、(SFI I I)、および(SFV)のうちのいずれかが1つまたは2つまたはすべて、またはそれらのいずれかの下位実施態様を有することができる。そのような一例では、式(I)で示される化合物もしくは本明細書に記載のその変形またはその塩は、一の実施

10

20

30

40

50

50

50

(v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (v i i)、(S F I V) (F)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (v i i)、(S F I V) (G)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (v i i)、(S F I V) (H)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (A)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (C)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (D)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (E)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (F)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (G)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i)、(S F I V) (H)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (v)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (v i i i)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x i i)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x i v)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i i)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。別の変形では、(S F I)、(S F I I)、(S F I I I) (B) (x v i i i)、(S F I V) (B)、(S F V) (B)、および (S F V I) (H) (v i i) が適用される。

【0168】

式 (I) で示される化合物について本明細書に記載される変形または組み合わせは、R¹⁵ および R¹⁶ の可能な組み合わせを加えて、式 (A) にも適用される。

【0169】

代表的な化合物を図 1 に挙げる。

【0170】

いくつかの実施態様では、図 1 の化合物番号 1～66 から選択される化合物またはその立体異性体（その 2 つ以上の立体異性体の混合物を含む）、またはその塩が提供される。いくつかの実施態様では、本化合物は、図 1 の化合物番号 1～66 から選択される化合物またはその立体異性体の塩である

【0171】

いくつかの実施態様では、化合物番号 1～147 から選択される化合物またはその立体

10

20

30

40

50

異性体（その２つ以上の立体異性体の混合物を含む）、またはその塩が提供される。いくつかの実施態様では、本化合物は、化合物番号１～１４７から選択される化合物またはその立体異性体の塩である。

【０１７２】

いくつかの実施態様では、化合物番号１～６６５から選択される化合物またはその立体異性体（その２つ以上の立体異性体の混合物を含む）、またはその塩が提供される。いくつかの実施態様では、本化合物は、化合物番号１～６６５から選択される化合物またはその立体異性体の塩である。

【０１７３】

いくつかの実施態様では、化合物番号１～７８０から選択される化合物またはその立体異性体（その２つ以上の立体異性体の混合物を含む）、またはその塩が提供される。いくつかの実施態様では、本化合物は、化合物番号１～７８０から選択される化合物またはその立体異性体の塩である。

【０１７４】

一の変形では、本明細書に詳述される化合物は以下のものからなる群から選択される：
４－（シクロプロピル（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸；

４－（シクロプロピル（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（ピリミジン－４－イルアミノ）ブタン酸；

４－（シクロプロピル（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸；

４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（ピリミジン－４－イルアミノ）ブタン酸；

４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（キナゾリン－４－イルアミノ）ブタン酸；

４－（シクロプロピル（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（キナゾリン－４－イルアミノ）ブタン酸；

２－（（７－フルオロキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

４－（（２，２－ジフルオロエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（キナゾリン－４－イルアミノ）ブタン酸；

４－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（キナゾリン－４－イルアミノ）ブタン酸；

４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（２－メチルキナゾリン－４－イル）アミノ）ブタン酸；

４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）ブタン酸；

２－（（７－フルオロ－２－メチルキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸；

４－（（２－メトキシエチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（７－（トリフルオロメチル）キナゾリン

10

20

30

40

50

- 4 - イル) アミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチ
 リジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) キナゾリン
 - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチ
 リジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((8 - (トリフルオロメチル) キナゾリン
 - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチ
 リジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルアミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチ
 リジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルアミノ) ブタン酸;
 2 - ((5 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル)
 (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ア
 ミノ) ブタン酸;
 2 - ((6 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル)
 (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ア
 ミノ) ブタン酸;
 2 - ((8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル)
 (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) ア
 ミノ) ブタン酸;
 2 - ((6, 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエ
 チル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチ
 ル) アミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチ
 リジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル
) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;
 2 - ((6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メト
 キシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル
) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチ
 リジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン
 - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフ
 チリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチ
 リジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル
) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1
 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ
) ブタン酸;
 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフ
 チリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;
 4 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8
 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブ
 タン酸;
 4 - ((3 - フルオロプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフ
 チリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸;
 4 - ((2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ

10

20

30

40

50

-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルア
 ミノ) ブタン酸;
 2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2-フル
 オロ-3-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4- (((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((7-フルオロ-
 2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 2- (イソキノリン-1-イルアミノ) -4- ((2-メトキシエチル) (4- (5, 6
 , 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4- ((2- (ジフルオロメトキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミ
 ノ) ブタン酸;
 4- ((2-メトキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キノリン-4-イルアミノ) ブタン酸;
 2- ((7-クロロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2-メトキシエチル) (4-
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミ
 ノ) ブタン酸;
 2- ((8-クロロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2-メトキシエチル) (4-
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミ
 ノ) ブタン酸;
 2- (キナゾリン-4-イルアミノ) -4- ((4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ
) エチル) アミノ) ブタン酸;
 2- ((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2- (4-
 フルオロフェノキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4- ((3-フルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((7-メトキシキナゾリン-4-イル)
 アミノ) ブタン酸;
 4- ((2- (2, 2-ジフルオロシクロプロポキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((7-フル
 オロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 4- ((3-フルオロプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフ
 チリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((8-メトキシキナゾリン-4-イル)
 アミノ) ブタン酸;
 2- ((6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4- ((2-
 メトキシエチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン
 -2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4- ((2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-
 イルアミノ) ブタン酸;
 4- (((S) -2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((2-メチルキ
 ナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 4- ((2- (3, 5-ジフルオロフェノキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テト
 ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-
 イルアミノ) ブタン酸;
 2- ((8-クロロキナゾリン-4-イル) アミノ) -4- ((2- (ピリジン-2-イ
 ルオキシ) エチル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2

10

20

30

40

50

－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4－((2－(ピリジン－2－イルオキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

4－((2－(2, 2－ジフルオロエトキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

2－(ピリド [3, 2-d] ピリミジン－4－イルアミノ)－4－((4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) (2－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸;

4－((2－((2－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

2－((7－フルオロ－2－メチルキナゾリン－4－イル) アミノ)－4－((2－((2－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4－((2－((2－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(ピリド [3, 2-d] ピリミジン－4－イルアミノ) ブタン酸;

4－((2－エトキシエチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

2－((7－フルオロ－2－メチルキナゾリン－4－イル) アミノ)－4－((2－((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4－((2－((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(ピリド [3, 2-d] ピリミジン－4－イルアミノ) ブタン酸;

4－((2－((5－フルオロピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

4－((2－((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

4－((2－((5－フルオロピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(ピリド [3, 2-d] ピリミジン－4－イルアミノ) ブタン酸;

2－((7－フルオロ－2－メチルキナゾリン－4－イル) アミノ)－4－((2－((5－フルオロピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4－((R)－2－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

4－((2－アセトアミドエチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

4－((2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(キナゾリン－4－イルアミノ) ブタン酸;

2－((7－フルオロ－2－メチルキナゾリン－4－イル) アミノ)－4－((2－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イ

10

20

30

40

50

ル) ブチル) アミノ) ブタン酸; および

4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0175】

別の変形では、本明細書に詳述される化合物は以下のものからなる群から選択される：
2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

10

4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸；

2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

20

4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸；

4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸；

4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸；

30

4-((2-ヒドロキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸；
2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

40

2-((1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸；

4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸；

50

2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸;

4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸;

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチ

10

20

30

40

50

リジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-
 ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル) キナ
 ザリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフ
 チリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリ
 ン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-
 4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1
 ,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1
 ,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル
)ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;
 2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル
) エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)
 ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1
 ,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル
)ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ
 -1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピ
 ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフ
 チリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;
 4-((2-(メチルスルホニル) エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1
 ,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル
) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((
 2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,
 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ
 -1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-
 イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ
 -1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フェニルピリミジ
 ン-4-イル) アミノ) ブタン酸;
 2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)
 (4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) ア
 ミノ) ブタン酸;
 2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2,
 2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン
 -2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;
 4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-
 2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イ
 ル) アミノ) ブタン酸;
 4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-
 2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イ
 ル) アミノ) ブタン酸;
 2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(シクロ
 プロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブ

10

20

30

40

50

チル) アミノ) ブタン酸;

2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸;

4-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸;

4-((オキセタン-2-イルメチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

4-((3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸;

2-((5-プロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸;

4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8

10

20

30

40

50

－ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((1－メチル－1H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－イル)アミノ)ブタン酸；

4－((3, 3-ジフルオロプロピル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)アミノ)ブタン酸；

2－((5-シクロプロピルピリミジン－2－イル)アミノ)－4－((3, 3-ジフルオロプロピル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

4－((3-フルオロプロピル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((1－メチル－1H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－イル)アミノ)ブタン酸；

4－((3-フルオロプロピル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン－2－イル)アミノ)ブタン酸；

2－((5-シアノピリミジン－2－イル)アミノ)－4－((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

4－((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン－2－イル)アミノ)ブタン酸；

4－((2-(ジメチルアミノ)－2-オキソエチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((1－メチル－1H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－イル)アミノ)ブタン酸；

4－((2-(ジメチルアミノ)－2-オキソエチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン－2－イル)アミノ)ブタン酸；

4－((2, 2-ジフルオロエチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((6-フェニルピリミジン－4－イル)アミノ)ブタン酸；

2－((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－イル)アミノ)－4－((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

2－((5-プロモピリミジン－2－イル)アミノ)－4－((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；

4－((2-(ジメチルアミノ)－2-オキソエチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)アミノ)ブタン酸；

2－((5-シクロプロピルピリミジン－2－イル)アミノ)－4－((2, 2-ジフルオロエチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸；および

4－(((3-フルオロオキセタン－3-イル)メチル)(4－(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－1, 8-ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2-(キナゾリン－4-イルアミノ)ブタン酸。

【0176】

いくつかの実施態様では、図1の化合物番号1～66の1つ以上からなる群から選択される化合物またはその立体異性体(その2つ以上の立体異性体の混合物を含む)またはその塩を含む、医薬組成物などの組成物が提供される。いくつかの実施態様では、組成物は、化合物番号1～66の1つ以上の塩からなる群から選択される化合物を含む。一の態様では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物である。

10

20

30

40

50

【0177】

いくつかの実施態様では、化合物番号1～147の1つ以上からなる群から選択される化合物またはその立体異性体（その2つ以上の立体異性体の混合物を含む）またはその塩を含む、医薬組成物などの組成物が提供される。いくつかの実施態様では、組成物は、化合物番号1～147の1つ以上の塩からなる群から選択される化合物を含む。一の態様では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物である。

【0178】

いくつかの実施態様では、化合物番号1～665の1つ以上からなる群から選択される化合物またはその立体異性体（その2つ以上の立体異性体の混合物を含む）またはその塩を含む、医薬組成物などの組成物が提供される。いくつかの実施態様では、組成物は、化合物番号1～665の1つ以上の塩からなる群から選択される化合物を含む。一の態様では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物である。

10

【0179】

いくつかの実施態様では、化合物番号1～780の1つ以上からなる群から選択される化合物またはその立体異性体（その2つ以上の立体異性体の混合物を含む）またはその塩を含む、医薬組成物などの組成物が提供される。いくつかの実施態様では、組成物は、化合物番号1～780の1つ以上の塩からなる群から選択される化合物を含む。一の態様では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物である。

【0180】

本発明は、薬学的に許容される塩などの本明細書に記載の化合物のすべての塩も含む。本発明は、記載された化合物の、エナンチオマー形態またはジアステレオマー形態、および互変異性体または他の形態を含む、立体化学的形態のいずれかまたはすべてをも含む。化学構造または名称に立体化学が明示的に示されない限り、それらの構造および名称は、記載した化合物の可能な立体異性体のすべてを包含することを意図している。さらに、特定の立体化学的形態が記載される場合、他の立体化学的形態も本発明によって記載され、包含されると解される。化合物の結晶形または非結晶形などの化合物のすべての形態も本発明によって包含される。化合物のプロドラッグ溶媒和物および代謝物はこの開示によって包含されると解される。特定の立体化学を含む実質的に純粋な化合物の組成物などの本発明の化合物を含む組成物も意図されている。あらゆる割合の本発明の化合物の2つ以上の立体化学的形態の混合物を包含するあらゆる割合の本発明の化合物の混合物を含む組成物も本発明によって包含され、その結果、化合物のラセミ混合物、非ラセミ混合物、エナンチオエンリッチ（*enantioenriched*）混合物およびスケールミック（*scalamic*）混合物が包含される。1つ以上の第3級アミン部分が化合物に存在する場合、Nオキシドも提供され、記載される。

20

30

【0181】

本明細書に記載の化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン阻害剤である。いくつかの場合、化合物が $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンに加えて他のインテグリンを阻害するのが望ましい。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンと、 $\alpha\text{v}\beta 1$ インテグリン、 $\alpha\text{v}\beta 3$ インテグリン、 $\alpha\text{v}\beta 5$ インテグリン、 $\alpha 2\beta 1$ インテグリン、 $\alpha 3\beta 1$ インテグリン、 $\alpha 6\beta 1$ インテグリン、 $\alpha 7\beta 1$ インテグリンおよび $\alpha 11\beta 1$ インテグリンのうちの1つ以上とを阻害する。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha\text{v}\beta 1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン、 $\alpha\text{v}\beta 3$ インテグリンおよび $\alpha\text{v}\beta 5$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 2\beta 1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン、 $\alpha 2\beta 1$ インテグリンおよび $\alpha 3\beta 1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 6\beta 1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 7\beta 1$ インテグリンを阻害する。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 11\beta 1$ インテグリンを阻害する。

40

50

【0182】

いくつかの場合、他のインテグリンの阻害を避けることが望ましい。いくつかの実施態様では、本化合物は、選択的 $\alpha v \beta 6$ インテグリン阻害剤である。いくつかの実施態様では、化合物は、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha v \beta 8$ インテグリンおよび／または $\alpha 2 \beta 3$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施態様では、化合物は、 $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha v \beta 8$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha 2 \beta 3$ インテグリンを実質的に阻害しない。いくつかの実施態様では、本化合物は、 $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha v \beta 8$ インテグリンおよび $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンを実質的に阻害しない。

10

【0183】

本発明は、本明細書に記載の化合物の同位体標識形態および／または同位体エンリッチ形態も意図している。本明細書における化合物は、このような化合物を構成する原子の1つ以上で、不自然な比率の原子同位体を含有し得る。いくつかの実施態様では、化合物は同位体標識されており、例えば1つ以上の原子が同一元素の同位体に置き換えられている式(I)または本明細書に記載のその変形で示される同位体標識化合物である。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、塩素の同位体が挙げられ、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl が挙げられる。重水素(^2H またはD)などのより重い同位体の組み込みは、代謝安定性の向上、例えばインビボ半減期の増加、または必要投与量の減少に起因する特定の治療上の利点を提供することができ、したがって、場合によっては好ましいことがある。本明細書で使用する場合、重水素による水素の置き換えの各例は、その水素をトリチウムに置き換えることの開示でもある。本明細書で使用する場合、原子の、その原子の対応する同位体によるエンリッチメント、置換または置き換えの各例は、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%、約99.6%、約99.7%、約99.8%、約99.9%または約100%のうちの1つの同位体エンリッチメントレベル、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲を包含する。

20

【0184】

本発明の同位体標識化合物は、一般に、当業者に既知の標準的な方法および技術によって、または対応する非標識試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を用いて添付の実施例に記載の手順と同様の手順によって調製することができる。

30

【0185】

種々の実施態様では、本明細書で命名したかまたは記載した化合物の各々について、以下の記載に従う対応する同位体置換化合物が具体的に開示される。例えば、構造的変要素 R^1 および R^{1a} に対応する基が独立して重水素化され得る対応する同位体置換化合物が開示され、例えば、構造的変要素 R^1 および R^{1a} は、パー重水素化され得、その結果、その中のすべての水素が独立して重水素に置き換えられ得る。また、任意の置換基 R^{1a} の中ではなく構造的変要素 R^1 に対応する基の中の1個以上の水素が独立して重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。例えば、任意の置換基 R^{1a} の中ではなく R^1 に対応する基の中の環に結合しているすべての水素が重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^{1a} の中の1個以上の水素が独立して重水素に置き換えられ得る、例えば、 R^{1a} に対応する基の中のすべての水素が重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物も開示される。

40

【0186】

また、例えば、構造的変要素 R^2 および R^{2a} に対応する基が独立して重水素化され得る、例えば、構造的変要素 R^2 および R^{2a} がパー重水素化され得、その結果、その中のすべての水素が独立して重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。任意の置換基 R^{2a} の中ではなく R^2 に対応する基の中の1個以上の水素が独立して

50

重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物も開示される。さらに、化合物の残部に R^2 を結合している炭素である R^2 の 1 位にある各水素が独立して重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。例えば、 R^2 に対応する $-CH_2CH_2CH_2F$ を有する指定された化合物について、 R^2 が $-CD_2CH_2CH_2F$ である対応する同位体置換化合物も開示され、 R^2 に対応する $-CH_2$ -シクロプロピルを有する指定された化合物について、 R^2 が $-CD_2$ -シクロプロピルである対応する同位体置換化合物も開示されるといった具合である。 R^{2a} に対応する基の中の各水素が独立して重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。例えば、 R^{2a} が $-OCH_3$ である各化合物について、 R^{2a} が $-OCD_3$ であり得る対応する同位体置換化合物も開示され、 R^{2a} が $-N(CH_3)_2$ である各化合物について、 R^{2a} が $-N(CD_3)_2$ であり得る対応する同位体置換化合物も開示されるといった具合である。また、 R^2 の 1 位がジ重水素化され得、 R^{2a} に対応する基の中の各水素が重水素に置き換えられ得る化合物が開示される。

【0187】

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び各 R^{14} が独立して重水素化されている、対応する同位体置換化合物も開示される。例えば、 R^{10} 、 R^{11} が重水素であるか、または R^{12} 、 R^{13} が重水素であるか、または R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} がすべて重水素である、対応する同位体置換化合物が開示される。また、 R^{14} が重水素であり、 R^{14} がテトラヒドロナフチリジン-2-イル基を 3 位、4 位、または 3 位と 4 位で置換している、化合物が開示される。 R^{14} が重水素であり、各 R^{14} が独立してテトラヒドロナフチリジン-2-イル基において 5 位、6 位、7 位、5 位と 6 位、5 位と 7 位、6 位と 7 位、または 5 位と 6 位と 7 位で各水素と置き換わる、例えば、7 位が 2 個の重水素原子で置換され得る、化合物も開示される。

【0188】

いくつかの実施態様では、 R^1 の中のすべての環水素が重水素に置き換えられ得、 R^2 の 1 位がジ重水素化され得、 R^{2a} がパー重水素化され得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^1 の中のすべての環水素が重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^1 の中のすべての環水素が重水素に置き換えられ得、 R^2 の 1 位がジ重水素化され得、 R^{2a} がパー重水素化され得、 R^{12} および R^{13} が重水素であり得、テトラヒドロナフチリジン-2-イル基の 7 位がジ重水素化され得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^1 の中のすべての環水素が重水素に置き換えられ得、 R^{2a} の中の各水素が独立して重水素に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^1 の中のすべての環水素が重水素に置き換えられ得、 R^2 の 1 位がジ重水素化され得、 R^{2a} がパー重水素化され得、 R^{12} および R^{13} が重水素であり得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^1 および R^{1a} がパー重水素化され得、 R^2 の 1 位がジ重水素化され得、 R^{2a} がパー重水素化され得、 R^{12} および R^{13} が重水素であり得、テトラヒドロナフチリジン-2-イル基の 7 位がジ重水素化され得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^1 の中のすべての環水素が重水素に置き換えられ得、 R^2 の 1 位がジ重水素化され得、 R^{2a} がパー重水素化され得、 R^{12} および R^{13} が重水素であり得る、対応する同位体置換化合物が開示される。

【0189】

指定された化合物のいくつかの実施態様では、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} において表される各水素は独立してトリチウムであり得る。例えば、 R^1 、 R^{1a} 、または R^1 と R^{1a} の中の 1 個以上の水素が独立してトリチウムに置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^1 、 R^{1a} 、または R^1 と R^{1a} の中の 1 個以上の環水素が独立してトリチウムに置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^2 、 R^{2a} 、または R^2 と R^{2a} の中の 1 個以上の水素が独立してトリチウムに置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。 R^2 、 R^{2a} 、または R^2 と R^{2a} の中の 1 個以上の水素が独立してトリチウムに置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。テトラヒドロナフチリジン-2-イル

基の3位または4位のうちの1つ、例えば、3位がトリチウム化され得る、対応する同位体置換化合物が開示される。テトラヒドロナフチリジン-2-イル基の5位、6位、または7位のうちの1つがモノトリチウム化またはジトリチウム化され得る、例えば7位がジトリチウム化され得る、対応する同位体置換化合物が開示される。

【0190】

指定された化合物のいくつかの実施態様では、1個以上の炭素が ^{13}C に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。例えば、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、本明細書における構造式で示されているテトラヒドロナフチリジン-2-イル環などの中の炭素などの1個以上の炭素が ^{13}C に置き換えられ得る、対応する同位体置換化合物が開示される。例えば、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} によって表される環、および／またはテトラヒドロナフチリジン-2-イル基において、1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る。例えば、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} によって表される多環式環、および／またはテトラヒドロナフチリジン-2-イル基、化合物の残部に直接結合している環の中の1個以上の環炭素は ^{13}C に置き換えられ得る；例えば、テトラヒドロナフチリジン-2-イル基において、化合物の残部に直接結合している環は、2位で結合している芳香族複素環である。 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} に対応する基の中の多環式環、および／またはテトラヒドロナフチリジン-2-イル基において、1個以上の環炭素は、化合物の残部と結合している環を置換するかその環と縮合する環において ^{13}C に置き換えられ得る。例えば、テトラヒドロナフチリジン-2-イル環において、非芳香族ヘテロシクリル環は、化合物の残部と結合している環と縮合する。また、例えば、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} に対応する基、および／またはテトラヒドロナフチリジン-2-イル環の中のすべての環炭素またはすべての炭素は、 ^{13}C に置き換えられ得る。

【0191】

本発明は、記載されるいずれかの化合物のいずれかまたはすべての代謝物も包含する。これらの代謝物は、記載された化合物のいずれかの生体内変換によって生成された化学種、例えば本化合物の代謝の中間体および生成物を包含し得る。

【0192】

好適な容器中に本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含む製品が提供される。この容器は、バイアル、ジャー(jar)、アンプル、予充填注射器(preloaded syringe)、静注バッグ(i.v. bag)などであり得る。

【0193】

好ましくは、本明細書に詳述されている化合物は、経口バイオアベイラブルである。しかしながら、それらの化合物は、非経口(例えば、静脈内)投与用に製剤化される場合もある。

【0194】

本明細書に記載の1個または数個の化合物は、活性成分としてそれらの1個または数個の化合物を、当該技術分野で知られている薬理学的に許容される担体と組み合わせることによって、医薬の調製に使用することができる。医薬の治療形態に応じて、担体は種々の形態であり得る。

【0195】

一般的な合成方法

本発明の化合物は、以下に一般的に記載され、実施例においてより具体的に記載されるいくつかのプロセス(例えば、以下の実施例に提供されるスキームなどの)によって調製され得る。以下のプロセスの説明では、記載された式で用いられる場合の記号は、本明細書の式に関連して上に記載される基を表すと解すべきである。

【0196】

化合物の特定のエナンチオマーを得ることが望ましい場合、これは、エナンチオマーを分離または分割するための好適な慣用方法を用いて対応するエナンチオマーの混合物から達成することができる。したがって、例えば、エナンチオマーの混合物、例えばラセミ体、および適切なキラル化合物の反応によってジアステレオマー誘導体が生成され得る。次

いで、ジアステレオマーを、慣用手段、例えば結晶化によって分離することができ、所望のエナンチオマーが回収される。別の分割プロセスでは、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用してラセミ体を分離することができる。別法として、必要に応じて、記載のプロセスのうちの1つにおいて適切なキラル中間体を使用することにより特定のエナンチオマーを得ることができる。

【0197】

化合物の特定の異性体を得るのが望ましいか、そうでなければ反応の生成物を精製するのが望ましい場合に中間体または最終生成物とともにクロマトグラフィー、再結晶および他の慣用的な分離方法を使用することもできる。

【0198】

本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物および／または多形も考えられる。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的な量の溶媒を含有し、しばしば結晶化の過程で形成される。溶媒が水である場合に水和物が形成され、溶媒がアルコールである場合にはアルコールが形成される。多形には、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置が含まれる。多形は、通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、および／または溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、および保存温度などの様々な要因により、単結晶が支配的になり得る。

【0199】

本明細書に提供される化合物は、一般的スキームA、B、CおよびD、一般的手順A、B、C、D、E、F、G、HおよびP、ならびに本明細書の実施例に従って調製することができる。

【0200】

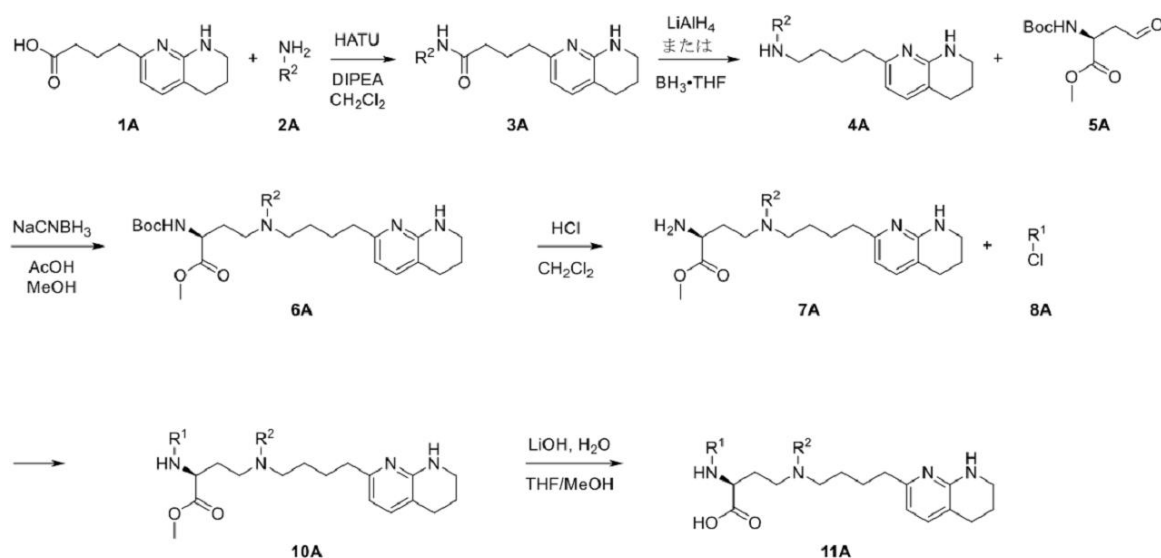
本明細書に提供される化合物は、一般的スキームA、B、CおよびD、一般的手順A、B、C、D、E、F、G、H、P、Q、R、S、TおよびU、ならびに本明細書の実施例に従って調製することができる。

【0201】

式11Aの化合物は、一般的スキームA（ここで、 R^1 および R^2 は式(I)について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される適用可能な変形である）に従って調製することができる。

【化37】

一般的スキームA



【0202】

好適なカップリング剤の存在下での1Aと式2Aの化合物とのカップリングにより、式

3 A の化合物を得、これを還元して、式 4 A の化合物を得る。式 4 A の化合物を化合物 5 A により還元アミノ化して式 6 A の化合物を得る。適切な酸に曝露することにより式 6 A の化合物について N-Boc 保護基を除去して式 7 A の化合物を得、これを式 8 A の化合物とカップリングして式 10 A の化合物を得ることができる。好適な水酸化物源の存在下で式 10 A の化合物を加水分解して、式 11 A の化合物を得る。

【0203】

一般的スキーム A の変換の反応条件は、以下の一般的手順、特に、一般的手順 A、D、E、F、G、H および P において提供される。

【0204】

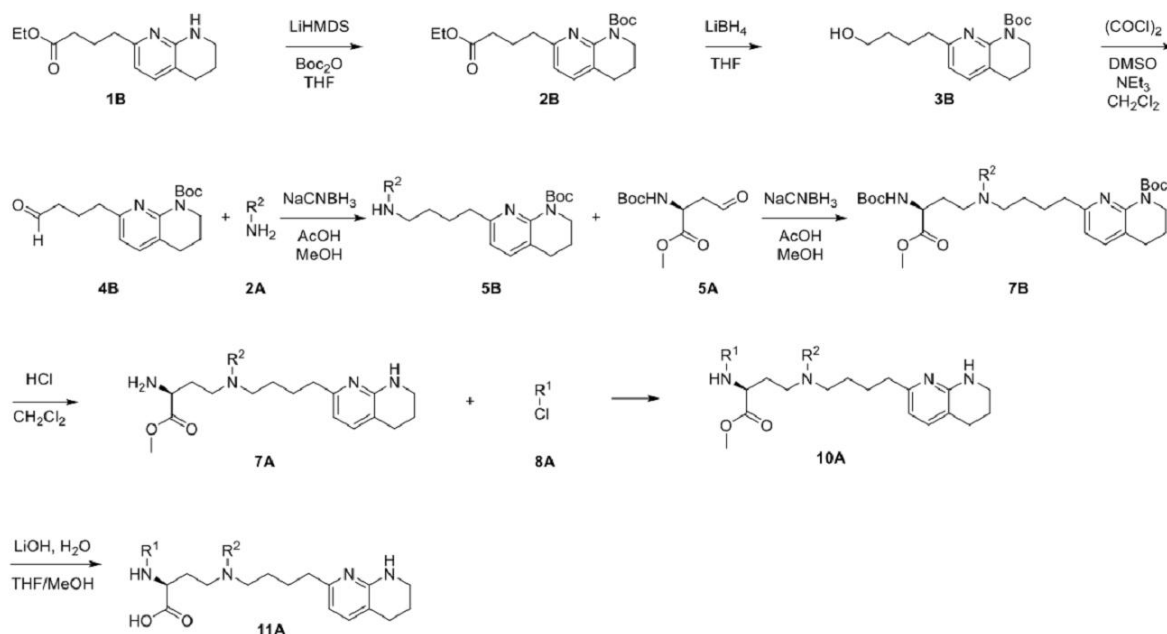
一般的スキーム A を変更して、基 R^2 を担持している窒素とテトラヒドロナフチリジン基との間に 5 個および 6 個の炭素リンカーを有する 1 A の変異形で始めることによって、式 11 A の化合物の変異形を調製することができる。式 11 A の化合物のこれら変異形は、1 A を 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-ペンタン酸または 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-ヘキサン酸に置き換えて、一般的スキーム A に記載された経路を用いることにより合成することができる。6-オキソヘプタン酸および 7-オキソオクタン酸を、適切な触媒の存在下で 2-アミノニコチンアルデヒドと縮合させ、次いで、化学文献公知の手順を用いて、得られたナフチリジン環を 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジン環に水素化することにより、それぞれ、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-ペンタン酸および 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-ヘキサン酸に変換することができる。

【0205】

式 11 A の化合物は、別法として、一般的スキーム B（ここで、 R^1 および R^2 は式 (I) について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される適用可能な変形である）に従って調製することができる。

【化 38】

一般的スキーム B



【0206】

好適な塩基および二炭酸ジtert-ブチルの存在下における 1 B の N-Boc 基の導入により、式 2 B の化合物を得、これを還元して式 3 B の化合物を得る。式 3 B の化合物を好適な酸化剤で酸化して、式 4 B の化合物を得る。式 4 B の化合物を化合物 2 A で還元アミノ化して、式 5 B の化合物を得る。式 5 B の化合物を化合物 5 A で還元アミノ化して

、式 7 B の化合物を得る。適切な酸に曝露することにより式 7 B の化合物について N - B o c 保護基を除去して式 7 A の化合物を得、これを式 8 A の化合物とカップリングして式 1 0 A の化合物を得ることができる。好適な水酸化物源の存在下で式 1 0 A の化合物を加水分解して、式 1 1 A の化合物を得る。

【0207】

一般的スキーム B の変換の反応条件は、以下の一般的手順、特に、一般的手順 B、D、F、G、H および P において提供される。

【0208】

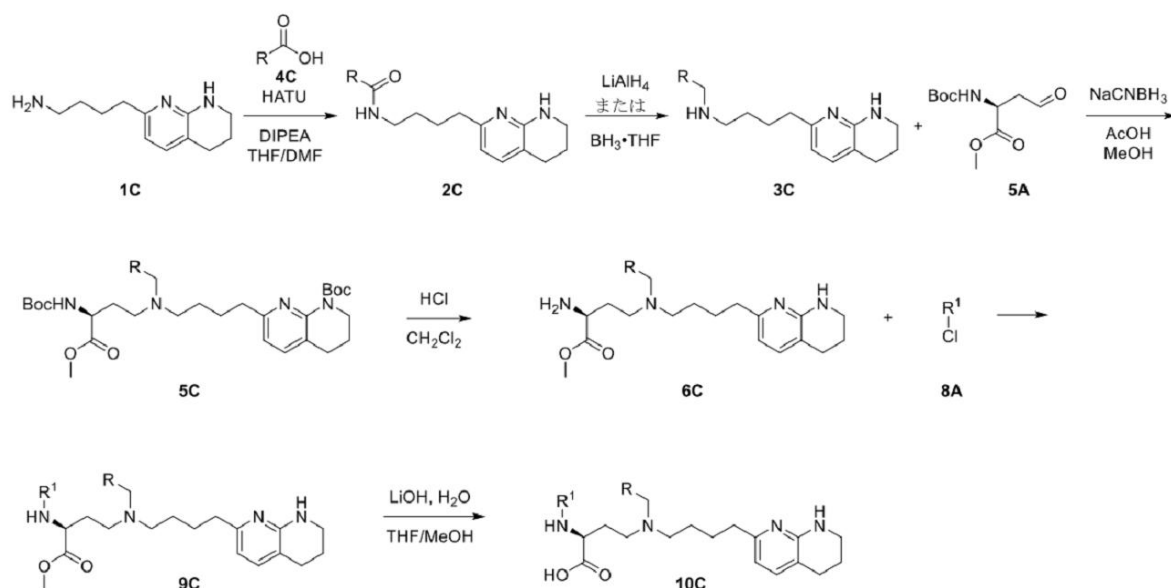
一般的スキーム B を変更して、基 R^2 を担持している窒素とテトラヒドロナフチリジン基との間に 5 個および 6 個の炭素リンカーを有する 1 B の変異形で始めることによって、式 1 1 A の化合物の変異形を調製することができる。式 1 1 A の化合物のこれら変異形は、1 B を 5 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ペンタン酸エチルまたは 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ヘキサン酸エチルに置き換えて、一般的スキーム B に記載された経路を用いることにより合成することができる。6 - オキソヘプタン酸エチルおよび 7 - オキソオクタン酸エチルを、適切な触媒の存在下で 2 - アミノニコチンアルデヒドと縮合させ、次いで、化学文献公知の手順を用いて、得られたナフチリジン環を 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチリジン環に水素化することにより、それぞれ、5 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ペンタン酸エチルおよび 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ヘキサン酸エチルに変換することができる。

【0209】

式 1 0 C の化合物は、一般的スキーム C (ここで、R は R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^1 および R^{2a} は式 (I) について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される適用可能な変形である) に従って調製することができる。

【化 39】

一般的スキーム C



【0210】

好適なカップリング剤の存在下での 1 C と式 4 C の化合物とのカップリングにより、式 2 C の化合物を得、これを還元して式 3 C の化合物を得る。式 3 C の化合物を化合物 5 A で還元アミノ化して式 5 C の化合物を得る。適切な酸に曝露することにより式 5 C の化合物について N - B o c 保護基をグローバルに除去して式 6 C の化合物を得、これを式 8 A

の化合物とカップリングして式 9 C の化合物を得ることができる。好適な水酸化物源の存在下で式 9 C の化合物を加水分解して、式 10 C の化合物を得る。

【0211】

一般的スキーム C の変換の反応条件は、以下の一般的手順、特に、一般的手順 B、D、F、G、H および P において提供される。

【0212】

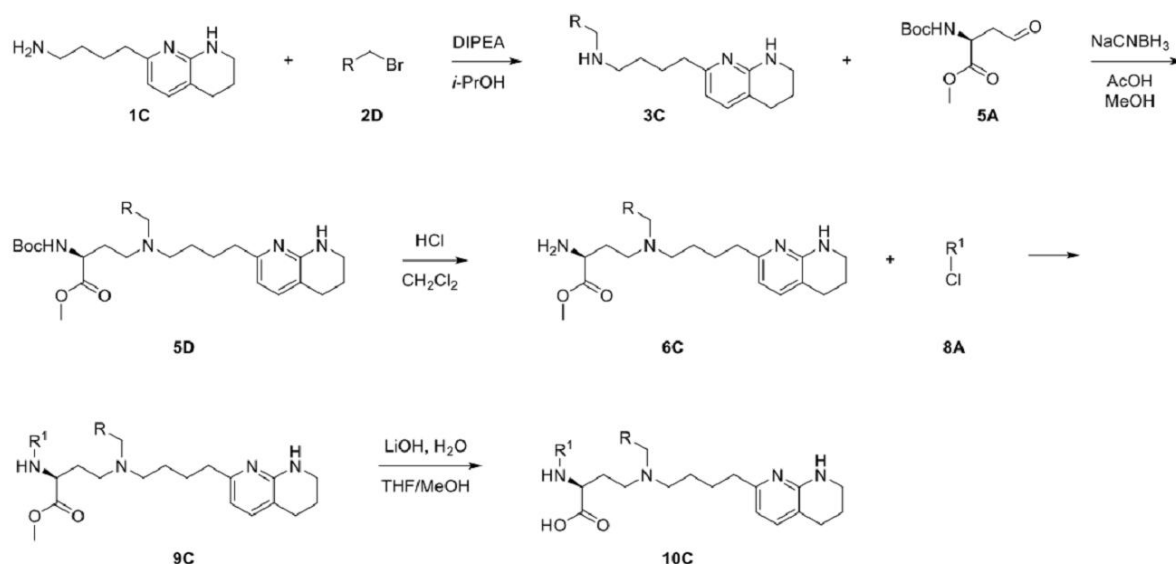
一般的スキーム C を変更して、基 $-CH_2R$ を担持している窒素とテトラヒドロナフチリジン基との間に 5 個および 6 個の炭素リンカーを有する 1 C の変異形で始めることによって、式 10 C の化合物の変異形を調製することができる。式 10 C の化合物のこれら変異形は、1 C を 5 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ペンタン - 1 - アミンまたは 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ヘキサン - 1 - アミンに置き換えて、一般的スキーム C に記載された経路を用いることにより合成することができる。6 - オキソヘプタン酸および 7 - オキソオクタン酸を、適切な触媒の存在下で 2 - アミノニコチンアルデヒドと縮合させ、次いで、化学文献公知の手順を用いて、得られたナフチリジン環を 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチリジン環に水素化することにより、それぞれ、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - ペンタン酸および 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - ヘキサン酸に変換することができる。得られたカルボン酸を、好適なカップリング試薬の存在下でのカルボン酸と適切なアンモニア源とのカップリングに次いで還元を包含する 2 段階法により、第 1 級アミンに変換することができる。

【0213】

式 10 C の化合物は、別法として、一般的スキーム D (ここで、R は R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^1 および R^{2a} は式 (I) について定義したとおりであるか、または本明細書に詳述される適用可能な変形である) に従って調製することができる。

【化 40】

一般的スキーム D



【0214】

好適なハロゲン化アルキルの存在下で 1 C を式 2 D の化合物でアルキル化して、式 3 C の化合物を得る。式 3 C の化合物を化合物 5 A で還元アミノ化して式 5 C の化合物を得る。適切な酸に曝露することにより式 5 C の化合物について N - B o c 保護基を除去して式 6 C の化合物を得、これを式 9 A の化合物とカップリングして、式 9 C の化合物を得ることができる。好適な水酸化物源の存在下で式 8 A の化合物を加水分解して式 10 C の化合物を得る。

10

20

30

40

50

【0215】

一般的スキームDの変換の反応条件は、以下の一般的手順、特に、一般的手順C、F、G、HおよびPにおいて提供される。

【0216】

一般的スキームDを変更して、基-CH₂Rを担持している窒素とテトラヒドロナフチリジン基との間に5個および6個の炭素リンカーを有する1Cの変異形で始めることによって、式10Cの化合物を調製することができる。式10Cの化合物のこれら変異形は、1Cを5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンタン-1-アミンまたは6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキサン-1-アミンに置き換えて、一般的スキームDに記載された経路を用いることにより合成することができる。6-オキソヘプタン酸および7-オキソオクタン酸を、適切な触媒の存在下で2-アミノニコチンアルデヒドと縮合させ、次いで、化学文献公知の手順を用いて、得られたナフチリジン環を5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン環に水素化することにより、それぞれ、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-ペンタン酸および5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-ヘキサン酸に変換することができる。得られたカルボン酸を、好適なカップリング試薬の存在下でのカルボン酸と適切なアンモニア源とのカップリングに次いで還元を包含する2段階法により、第1級アミンに変換することができる。

10

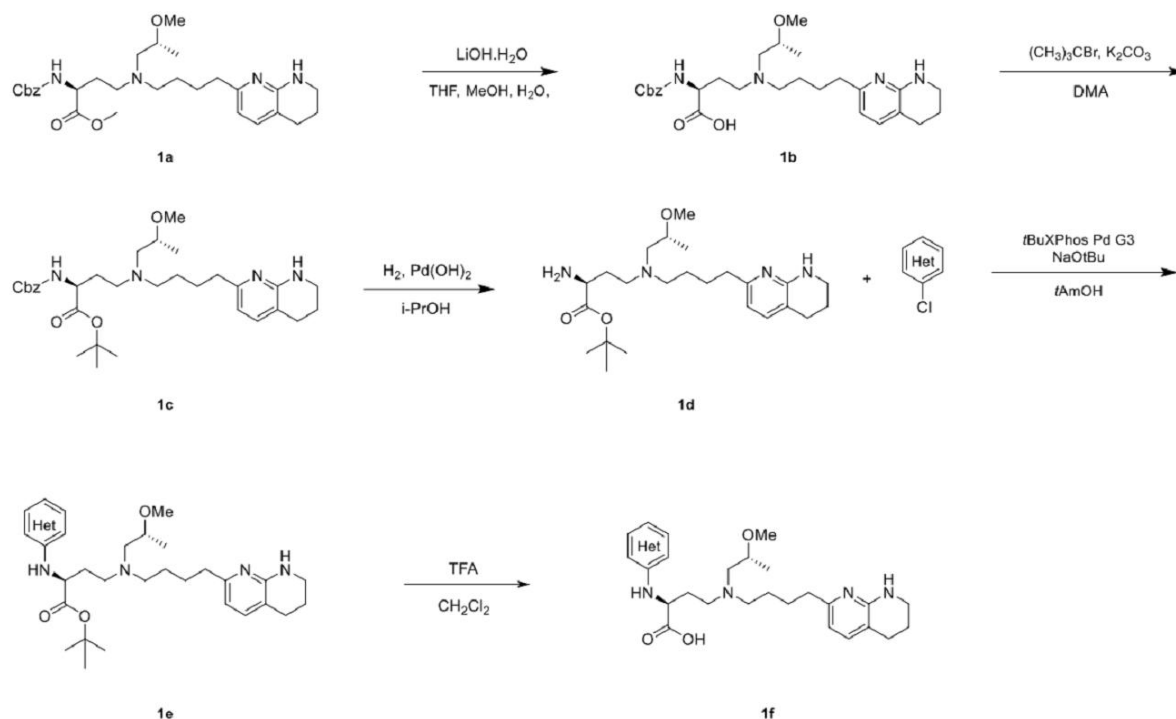
【0217】

式1fの化合物は、一般的スキームEに従って調製することができる。Hetの記載を有する環は芳香族複素環であり得ると解される。

20

【化41】

一般的スキームE



30

40

【0218】

式1aの化合物を加水分解して式1bの化合物を得、これを好適な求電子剤でアルキル化して式1cを得ることができる。還元条件下で式1cの化合物を脱保護して式1dの化合物を得る。ハロゲン化アレーンと式1dの化合物との金属触媒化交差カップリングにより、式1eの化合物を得、これを酸性条件下で加水分解して式1fの化合物を得ることができる。

【0219】

50

一般的スキーム E の変換の反応条件は、以下の一般的手順、特に、一般的手順 Q、R、S、T および U において提供される。

【0220】

上記のスキームを変更して、適切な試薬および出発物質を選択することにより、種々の本発明の化合物に到達することができる。保護基およびその使用の一般的な記載については、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th edition*, Wiley-Interscience, New York, 2006 を参照されたい。

【0221】

式 (I) に従う化合物およびその塩を調製するさらなる方法が実施例に提供される。当業者が認識するように、本明細書で教示される調製方法は、例えば所望の化合物を提供する出発物質を選択することにより、式 (I) の範囲内のさらなる化合物を提供するように適合され得る。

【0222】

医薬組成物および製剤

式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G) および (II-H) で示される化合物もしくはその塩、または図 1 の化合物のいずれかもしくはその塩、またはそれらの混合物を包含する本明細書に詳述されている化合物のいずれかの医薬組成物は、本発明に包含される。式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G) および (II-H) で示される化合物もしくはその塩、または図 1 の化合物のいずれかもしくはその塩、またはそれらの混合物を包含する本明細書に詳述されている化合物のいずれかの医薬組成物は、本発明に包含される。式 (A) で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの混合物の医薬組成物は、本発明に包含される。したがって、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を包含する。一の態様では、薬学的に許容される塩は、無機酸または有機酸と形成される塩などの酸付加塩である。本発明の医薬組成物は、経口投与、頬側投与、非経口投与、鼻腔投与、局所投与もしくは直腸投与に好適な形態、または吸入による投与に好適な形態をとり得る。一の実施態様では、医薬組成物は、本明細書に詳述されている化合物のいずれかの制御放出用組成物である。

【0223】

一の態様では、本明細書に詳述されている化合物は精製された形態であってもよく、精製された形態の化合物を含む組成物は本明細書に詳述される。一の実施態様では、組成物は、35% 以下の不純物を有してもよく、不純物とは組成物の大部分を構成する化合物またはその塩以外の化合物を表し、例えば、図 1 の化合物から選択される化合物の組成物は、35% 以下の不純物を含有してもよく、不純物とは図 1 の化合物またはその塩以外の化合物を表す。一の実施態様では、組成物は、35% 以下の不純物を有してもよく、不純物とは組成物の大部分を構成する化合物またはその塩以外の化合物を表し、例えば、図 1 の化合物から選択される化合物を含む組成物は、35% 以下の不純物を有してもよく、不純物とは図 1 の化合物またはその塩以外の化合物を表す。一の実施態様では、組成物は、25% 以下の不純物を含有してもよい。一の実施態様では、組成物は、20% 以下の不純物を含有してもよい。さらなる実施態様では、本明細書に詳述されている化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な化合物の組成物として提供される。「実質的に純粋な」組成物は、10% 以下の不純物を含み、例えば、9%、7%、5%、3%、1% または 0.5% 未満の不純物を含む組成物である。いくつかの実施態様では、本明細書に詳述されている化合物またはその塩を含む組成物は実質的に純粋な形態である。さらに別の変形

10

20

30

40

50

では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、10%以下の不純物を含有する。さらなる変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、9%以下の不純物を含有する。さらなる変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、7%以下の不純物を含有する。さらなる変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、5%以下の不純物を含有する。別の変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、3%以下の不純物を含有する。さらに別の変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、1%以下の不純物を含有する。さらなる変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、0.5%以下の不純物を含有する。さらに他の変形では、実質的に純粋な化合物の組成物とは、組成物が、10%以下または好ましくは5%以下またはより好ましくは3%以下またはさらにより好ましくは1%以下の不純物、または最も好ましくは0.5%以下の不純物を含有することを意味し、不純物は、異なる立体化学形態の化合物であり得る。例えば、実質的に純粋な(S)化合物の組成物とは、この組成物が、10%以下または5%以下または3%以下または1%以下または0.5%以下の本化合物の(R)形態を含有することを意味する。

10

【0224】

一の変形では、本明細書における化合物は、ヒトなどの個体への投与のために調製された合成化合物である。別の変形では、実質的に純粋な形態の化合物を含有する組成物が提供される。別の変形では、本発明は、本明細書に詳述されている化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を包含する。別の変形では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物、および化合物を投与する方法は、本明細書に詳述されている化合物または形態に好適である。

20

【0225】

本明細書に詳述されている化合物またはその塩は、経口、粘膜（例えば、鼻腔内、舌下、膈内、頬側または直腸内）、非経口（例えば、筋肉内、皮下または静脈内）、局所または経皮送達形態を包含する利用可能な送達経路用に製剤化され得る。化合物またはその塩は、錠剤、カプレット剤、カプセル剤（例えば、硬ゼラチンカプセル剤または軟ゼラチンカプセル剤（soft elastic gelatin capsules））、カシエ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、ガム、分散剤（dispersions）、坐剤、軟膏剤、パップ剤（湿布剤）、ペースト剤、散剤、包帯剤、クリーム剤、液剤、パッチ剤、エアゾール剤（例えば、点鼻剤（nasal spray）または吸入剤）、ゲル剤、懸濁剤（例えば、水性または非水性液体懸濁剤、水中油型エマルジョン剤または油中水型液体エマルジョン剤）、液剤またはエリキシル剤が挙げられるがこれらに限定されない送達形態を提供するために好適な担体と一緒に製剤化され得る。

30

【0226】

本明細書に記載の1個または数個の化合物またはその塩は、活性成分としてのそれらの1個または数個の化合物またはその塩を、薬学的に許容される担体、例えば上記のものと組み合わせることによって、製剤、例えば医薬製剤の調製に使用することができる。系の治療剤形に応じて（例えば、経皮パッチ剤対経口錠剤）、担体は様々な形態であり得る。さらに、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定化剤、再湿潤剤（re-wetting agents）、乳化剤、甘味料、色素剤、調整剤、および浸透圧の調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含有することができる。化合物を含む製剤は、有用な治療特性を有する他の物質を含有することもできる。医薬製剤は、公知の製薬方法により調製することができる。好適な製剤は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed (2005)で見ることができ、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0227】

本明細書に記載の化合物は、錠剤、コーティング錠、およびハードもしくはソフトシェ

50

ルのゲルカプセル剤、乳剤、または懸濁剤などの一般的に許容される経口組成物の剤形で個体（例えば、ヒト）に投与することができる。このような組成物の調製に使用できる担体の例としては、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸塩またはその塩などである。ソフトシェルを伴うゲルカプセルに対して許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体のポリオールなどである。さらに、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定化剤、再湿潤剤（*re-wetting agent*s）、乳化剤、甘味料、色素剤、調整剤、および浸透圧の調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含有することができる。

【0228】

一の実施態様では、化合物は、PERRIGO（登録商標）（*Allegan, Michigan*）製の液体ビヒクルORA-SWEET（登録商標）（クエン酸およびクエン酸ナトリウムで緩衝され、メチルパラベン（0.03%）、ソルビン酸カリウム（0.1%）、およびプロピルパラベン（0.008%）で保存された、精製水、グリセリン、ソルビトール、サッカリンナトリウム、キサンタンガム、および香味料の成分を有するシロップビヒクル）で、または任意の割合のORA-SWEET（登録商標）と水との混合物、例えば、50:50のORA-SWEET（登録商標）：水混合物で投与することができる。使用する水は、薬学的に許容されるグレードの水、例えば、滅菌水でなければならない。

10

【0229】

本明細書に記載の化合物のいずれかは、記載の投与剤形の錠剤に製剤化することができ、例えば、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、10mg錠として製剤化することができる。

20

【0230】

本明細書に提供される化合物を含む組成物も記載される。一の変形では、本組成物は、化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。別の変形では、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。いくつかの実施態様では、本組成物は、ヒト用または獣医用薬剤として使用するためのものである。いくつかの実施態様では、本組成物は、本明細書に記載の方法で使用するためのものである。いくつかの実施態様では、本組成物は、本明細書に記載の疾患または障害の治療に用いるためのものである。

【0231】

使用方法

本発明の化合物および組成物、例えば本明細書に提供される式で示される化合物またはその塩と薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する医薬組成物は、本明細書に提供されるような投与および治療の方法に使用することができる。化合物および組成物は、スクリーニング目的でおよび／または品質管理アッセイを行うために化合物または組成物を細胞に投与するインビトロ方法などのインビトロ方法に使用することもできる。

30

【0232】

一の態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、個体に、式（I）で示される化合物、またはその変形、例えば、式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-F）、（I-G）、（I-H）、（II）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、または（II-H）で示される化合物、図1の化合物番号1～66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。一の態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、個体に、式（I）で示される化合物、またはその変形、例えば、式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-F）、（I-G）、（I-H）、（II）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、または（II-H）で示される化合物、化合物番号1～147から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与

40

50

することを含む、方法が提供される。一の態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、個体に、式（I）で示される化合物、またはその変形、例えば、式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-F）、（I-G）、（I-H）、（II）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、または（II-H）で示される化合物、化合物番号1～665から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。一の態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、個体に、式（I）で示される化合物、またはその変形、例えば、式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-F）、（I-G）、（I-H）、（II）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、または（II-H）で示される化合物、化合物番号1～780から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。一の態様では、線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、個体に、式（A）で示される化合物、またはその変形、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法が提供される。一の態様では、個体はヒトである。個体、例えばヒトは、線維性疾患を有するかまたは有する疑いのあるヒトなどの治療を必要とする者であり得る。

【0233】

別の態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体（例えば、ヒト）における線維性疾患の発病および／または発症を遅延させる方法が提供される。発症の遅延は、個体が線維性疾患を発症していない場合の予防を包含し得ると理解される。一の態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、線維性疾患を発症するリスクファクターを1つ以上有するかまたは有する疑いがある。線維性疾患のリスクファクターとしては、個体の年齢（例えば、中高年成人）、炎症の存在、線維性疾患の発症に関連する1つ以上の遺伝的要素を有すること、線維症への感受性の亢進に関連すると考えられる薬物または方法による治療（例えば、ラジオロジー）または線維症に関連すると考えられる病状などの病歴、喫煙歴、線維性疾患の発症に関連する汚染物質への曝露などの職業的および／または環境的な要因の存在を挙げることができる。いくつかの実施態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、NAFLD、NASH、CKD、強皮症、クローン病、NSIP、PSC、PBCを有するかまたは有する疑いのある個体であるか、または、心筋梗塞を有したかまたは有した疑いのある個体である。いくつかの実施態様では、線維性疾患を発症するリスクのある個体は、乾癬を有するかまたは有する疑いがある。

【0234】

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

【0235】

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

【0236】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肺線維症、例えば、特発性肺線維症（IPF）である。いくつかの実施態様では、肺線維症は、例えば、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、または全身性硬化症関連間質性肺疾患である。

【0237】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症であ

る。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、原発性胆汁性胆管炎（別名、原発性胆汁性肝硬変）または胆道閉鎖症である。

【0238】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、線維性非特異性間質性肺炎（NSIP）である。

【0239】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、肝線維症、例えば、感染性肝線維症（HCV、HBV、または住血吸虫症などの寄生虫などの病原体に由来）、NASH、アルコール性脂肪肝誘発肝線維症、および肝硬変である。いくつかの実施態様では、肝線維症は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）である。いくつかの実施態様では、肝線維症は、NASHである。

10

【0240】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、胆道線維症である。

【0241】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、腎線維症、例えば、糖尿病性腎硬化症、高血圧性腎硬化症、巣状分節性糸球体硬化症（「FSGS」）、および造影剤誘発腎症による急性腎損傷である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、または慢性腎疾患である。

【0242】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、糸球体腎炎、末期腎疾患、難聴、眼の水晶体の変化、血尿、または蛋白尿のうちの1つ以上を特徴とする。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、アルポート症候群である。

20

【0243】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、全身性または局所性の硬化症または強皮症、ケロイドおよび肥厚性瘢痕、または術後癒着である。いくつかの実施態様では、線維性疾患は、強皮症または全身性硬化症である。

【0244】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、アテローム動脈硬化症または再狭窄である。

【0245】

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

30

【0246】

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

【0247】

いくつかの実施態様では、線維性疾患は、乾癬である。

【0248】

いくつかの実施態様では、方法は、少なくとも1つのインテグリンの活性を調節することを必要とする対象における少なくとも1つのインテグリンの活性を調節することを含み得る。例えば、本方法は、 $\alpha_v\beta_6$ の活性を調節することを含み得る。本方法は、 $\alpha_v\beta_1$ の活性を調節することを含み得る。本方法は、 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ の活性を調節することを含み得る。少なくとも1つのインテグリンの活性を調節することは、例えば、少なくとも1つのインテグリンを阻害することを含み得る。本方法は、対象に、対象における少なくとも1つのインテグリン、例えば $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ のうちの少なくとも1つの活性を調節するのに有効な量の本化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み得る。少なくとも1つのインテグリンの活性を調節することを必要とする対象は、本明細書に記載の線維性疾患または状態のいずれかを有し得る。例えば、線維性疾患または状態としては、特発性肺線維症、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎（別名、原発性胆汁性肝硬変）、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症（別名、全身性

40

50

硬化症)、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、またはクローン病を挙げることができる。線維性疾患または状態には、乾癬が含まれ得る。本方法は、対象に、NASHの治療を必要とする対象における少なくとも1つのインテグリン、例えば $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ のうちの少なくとも1つの活性を調節するのに有効な量の本化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み得る。本方法は、対象に、IPFの治療を必要とする対象における少なくとも1つのインテグリン、例えば $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ のうちの少なくとも1つの活性を調節するのに有効な量の本化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み得る。

【0249】

線維性疾患は、主に $\alpha_v\beta_6$ によって媒介され得、例えば、線維性疾患としては、特発性肺線維症または腎線維症を挙げることができる。したがって、本方法は、 $\alpha_v\beta_6$ の活性を調節して、IPFなどの主に $\alpha_v\beta_6$ によって媒介される状態を治療することを含み得る。線維性疾患は、主に $\alpha_v\beta_1$ によって媒介され得、例えば、線維性疾患としては、NASHを挙げることができる。したがって、本方法は、 $\alpha_v\beta_1$ の活性を調節して、主に $\alpha_v\beta_1$ によって媒介される状態、例えばNASHを治療することを含み得る。線維性疾患は、 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ によって媒介され得、例えば、線維性疾患としては、PSCまたは胆道閉鎖症を挙げることができる。したがって、本方法は、 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ の活性を調節して、 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ の両方によって媒介される状態を治療することを含み得る。

【0250】

本化合物は、 $\alpha_v\beta_1$ のモジュレーター、例えば阻害剤であり得る。本化合物は、 $\alpha_v\beta_6$ のモジュレーター、例えば阻害剤であり得る。本化合物は、 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ の二重モジュレーター、例えば二重阻害剤、例えば二重選択的阻害剤であり得る。例えば、表B-3は、いくつかの例示的な化合物が、主に $\alpha_v\beta_6$ よりも $\alpha_v\beta_1$ を阻害すること；いくつかの例示的な化合物が、主に $\alpha_v\beta_1$ よりも $\alpha_v\beta_6$ を阻害すること；および、いくつかの例示的な化合物が、 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ を同等に阻害し、例えば「 $\alpha_v\beta_1/\alpha_v\beta_6$ 二重阻害剤」とみなすことができることを示している。

【0251】

$\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方の活性を調節または阻害することにより線維性疾患患者を治療することとは、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリン、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、または $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを、対象における線維性疾患を治療するのに十分な程度に調節または阻害することを示す。

【0252】

一の態様では、線維性疾患の治療に使用するための、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、図1の化合物番号1~66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0253】

一の態様では、線維性疾患の治療に使用するための、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~147から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0254】

一の態様では、線維性疾患の治療に使用するための、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II

10

20

30

40

50

－A)、(II－B)、(II－C)、(II－D)、(II－E)、(II－F)、(II－G)、または(II－H)で示される化合物、化合物番号1～665から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0255】

一の態様では、線維性疾患の治療に使用するための、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I－A)、(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(II)、(II－A)、(II－B)、(II－C)、(II－D)、(II－E)、(II－F)、(II－G)、または(II－H)で示される化合物、化合物番号1～780から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【0256】

線維性疾患治療用の薬剤の製造における、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I－A)、(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(II)、(II－A)、(II－B)、(II－C)、(II－D)、(II－E)、(II－F)、(II－G)、または(II－H)で示される化合物、図1の化合物番号1～66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【0257】

線維性疾患治療用の薬剤の製造における、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I－A)、(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(II)、(II－A)、(II－B)、(II－C)、(II－D)、(II－E)、(II－F)、(II－G)、または(II－H)で示される化合物、化合物番号1～147から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

20

【0258】

線維性疾患治療用の薬剤の製造における、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I－A)、(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(II)、(II－A)、(II－B)、(II－C)、(II－D)、(II－E)、(II－F)、(II－G)、または(II－H)で示される化合物、化合物番号1～665から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

30

【0259】

線維性疾患治療用の薬剤の製造における、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I－A)、(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(II)、(II－A)、(II－B)、(II－C)、(II－D)、(II－E)、(II－F)、(II－G)、または(II－H)で示される化合物、化合物番号1～780から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【0260】

別の態様では、治療を必要とする対象を治療する方法であって、対象に、式(I)で示される化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I－A)、(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(II)、(II－A)、(II－B)、(II－C)、(II－D)、(II－E)、(II－F)、(II－G)、もしくは(II－H)で示される化合物、図1の化合物番号1～66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される剤形の治療有効量を投与することを含み、対象が、療法を必要とする少なくとも1つの組織を有し、組織が、 α V β 1インテグリン活性および／または発現、 α V β 6インテグリン活性および／または発現、pSMAD/SMAD値、新たなコラーゲン形成または蓄積、総コラーゲン、およびI型コラーゲン遺伝子COL1A1発現のうちの少なくとも1つの上昇レベルを有し、レベルが、組織の健康な状態と比較して上昇してい

40

50

る、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施態様では、対象における少なくとも1つの組織は、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施態様では、組織は、組織の健康な状態と比較して上昇した $p\text{SMAD}2/\text{SMAD}2$ 値または上昇した $p\text{SMAD}3/\text{SMAD}3$ 値を有する。

【0261】

$\alpha V\beta 1$ インテグリン活性および／または発現、 $\alpha V\beta 6$ インテグリン活性および／または発現、 $p\text{SMAD}/\text{SMAD}$ 値、新たなコラーゲン形成または蓄積、総コラーゲン、およびI型コラーゲン遺伝子 $\text{Col}1a1$ 発現の値を決定する方法が当該技術分野で既知であり、例示的な方法、例えば、生検試料などの組織試料の抗体アッセイが実施例に開示される。

10

【0262】

いくつかの実施態様では、本方法は、対象において、 $\alpha V\beta 6$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha V\beta 1$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させる。いくつかの実施態様では、本方法は、対象において、 $\alpha V\beta 1$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha V\beta 6$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させる。いくつかの実施態様では、本方法は、対象において、少なくとも1つの他の αV 含有インテグリンと比較して $\alpha V\beta 1$ インテグリンおよび $\alpha V\beta 6$ インテグリンの両方の活性および／または発現を低下させる。いくつかの実施態様では、対象における1つ以上の線維芽細胞中の $\alpha V\beta 1$ インテグリンの活性が低下する。いくつかの実施態様では、対象における1つ以上の上皮細胞中の $\alpha V\beta 6$ インテグリンの活性が低下する。

20

【0263】

別の態様では、治療を必要とする対象を治療する方法であって、対象に、式(I)で示される化合物、またはその任意の変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、図1の化合物番号1~66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される剤形の治療有効量を投与することを含み、対象が、療法を必要とする少なくとも1つの組織を有し、組織が、 $\alpha V\beta 1$ インテグリン活性および／または発現、 $\alpha V\beta 6$ インテグリン活性および／または発現、 $p\text{SMAD}/\text{SMAD}$ 値、新たなコラーゲン形成または蓄積、総コラーゲン、およびI型コラーゲン遺伝子 $\text{Col}1a1$ 発現のうちの少なくとも1つの上昇レベルを有し、レベルが、組織の健康な状態と比較して上昇している、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施態様では、対象における少なくとも1つの組織は、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つ以上を含む。いくつかの実施態様では、組織は、組織の健康な状態と比較して上昇した $p\text{SMAD}2/\text{SMAD}2$ 値または上昇した $p\text{SMAD}3/\text{SMAD}3$ 値を有する。

30

【0264】

$\alpha V\beta 1$ インテグリン活性および／または発現、 $\alpha V\beta 6$ インテグリン活性および／または発現、 $p\text{SMAD}/\text{SMAD}$ 値、新たなコラーゲン形成または蓄積、総コラーゲン、およびI型コラーゲン遺伝子 $\text{Col}1a1$ 発現の値を決定する方法が当該技術分野で既知であり、例示的な方法、例えば、生検試料などの組織試料の抗体アッセイが実施例に開示される。

40

【0265】

いくつかの実施態様では、本方法は、対象において、 $\alpha V\beta 6$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha V\beta 1$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させる。いくつかの実施態様では、本方法は、対象において、 $\alpha V\beta 1$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha V\beta 6$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させる。いくつかの実施態様では、本方法は、対象において、少なくとも1つの他の α

50

$\alpha_v \beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v \beta_6$ インテグリンの両方の活性および／または発現を低下させる。いくつかの実施態様では、対象における1つ以上の線維芽細胞中の $\alpha_v \beta_1$ インテグリンの活性が低下する。いくつかの実施態様では、対象における1つ以上の上皮細胞中の $\alpha_v \beta_6$ インテグリンの活性が低下する。

【0266】

対象における小分子の抗線維化活性を特徴付ける方法であって、対象由来の第1の生細胞試料を提供することであって、第1の生細胞試料が潜伏関連ペプチド-TGF- β から形質転換成長因子 β (TGF- β) を活性化することができる少なくとも1つのインテグリンの存在を特徴とする、提供することと、第1の生細胞試料中の第1の pSMAD / SMAD 値を決定することと、対象に小分子を投与することと、対象由来の第2の生細胞試料を提供することであって、第2の生細胞試料が対象における第1の生細胞試料と同じ組織から採取される、提供することと、第2の生細胞試料中の第2の pSMAD / SMAD 値を決定することと、第2の pSMAD / SMAD 値を第1の pSMAD / SMAD 値と比較することによって対象における小分子の抗線維化活性を特徴付けることと、を含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施態様では、小分子は、本明細書に開示される化合物であり、任意選択で、本明細書に開示される剤形である。

10

【0267】

いくつかの実施態様では、各生細胞試料は、対象の組織から得られた複数の細胞または対象の組織に関連する複数のマクロファージである。いくつかの実施態様では、組織は、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つを含む。いくつかの実施態様では、各生細胞試料は、対象の気管支肺胞洗浄液から得られた複数の肺胞マクロファージである。

20

【0268】

いくつかの実施態様では、本方法は、複数の肺胞マクロファージとして複数のマクロファージを含む気管支肺胞洗浄液をもたらすのに有効な気管支肺胞洗浄を対象の肺に行うことをさらに含む。

【0269】

いくつかの実施態様では、対象は、特発性肺線維症 (IPF)、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、原発性胆汁性胆管炎、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有する。いくつかの実施態様では、対象は、線維性疾患乾癬を有する。

30

【0270】

いくつかの実施態様では、少なくとも1つのインテグリンが α_v を含む。いくつかの実施態様では、少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v \beta_1$ を含む。いくつかの実施態様では、少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v \beta_6$ を含む。

【0271】

いくつかの実施態様では、少なくとも1つの生細胞中の第1の pSMAD / SMAD 値を決定することが、pSMAD2 / SMAD2 値または pSMAD3 / SMAD3 値を決定することを含み、少なくとも1つの生細胞を小分子と接触させた後に少なくとも1つの生細胞中の第2の pSMAD / SMAD 値を決定することが、pSMAD2 / SMAD2 値または pSMAD3 / SMAD3 値を決定することを含む。

40

【0272】

線維性疾患の治療を必要とする対象における線維性疾患を治療する方法であって、対象由来の第1の生細胞試料を提供することであって、第1の生細胞試料が潜伏関連ペプチド-TGF- β から形質転換成長因子 β (TGF- β) を活性化することができる少なくとも1つのインテグリンを有する、提供することと、第1の生細胞試料中の第1の pSMAD / SMAD 値を決定することと、対象に小分子を投与することと、対象由来の第2の生

50

細胞試料を提供することであって、第2の生細胞試料が対象における第1の生細胞試料と同じ組織から採取される、提供することと、第2の生細胞試料中の第2のpSMAD/SMAD値を決定することと、第2のpSMAD/SMAD値を第1のpSMAD/SMAD値と比較することと、第2のpSMAD/SMAD値が第1のpSMAD/SMAD値よりも低い場合、対象に小分子を投与することと、を含む、方法も本明細書に提供される。いくつかの実施態様では、小分子は、本明細書に開示される化合物またはその塩であり、任意選択で、本明細書に開示される剤形である。いくつかの実施態様では、第1の生細胞試料は、小分子での治療前に対象から得られる。

【0273】

いくつかの実施態様では、各生細胞試料は、対象の組織から得られた複数の細胞または対象の組織に関連する複数のマクロファージである。いくつかの実施態様では、組織は、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つを含む。いくつかの実施態様では、各生細胞試料は、対象の気管支肺胞洗浄液から得られた複数の肺胞マクロファージである。いくつかの実施態様では、本方法は、複数の肺胞マクロファージとして複数のマクロファージを含む気管支肺胞洗浄液をもたらすのに有効な気管支肺胞洗浄を対象の肺に行うことをさらに含む。

【0274】

いくつかの実施態様では、対象は、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎（PSC）、原発性胆汁性胆管炎、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有することを特徴とする。いくつかの実施態様では、対象は、乾癬を有することを特徴とする。

【0275】

いくつかの実施態様では、少なくとも1つのインテグリンが α_v を含む。いくつかの実施態様では、少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v\beta_1$ を含む。いくつかの実施態様では、少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v\beta_6$ を含む。

【0276】

いくつかの実施態様では、第1の生細胞試料中の第1のpSMAD/SMAD値を決定することが、pSMAD2/SMAD2値またはpSMAD3/SMAD3値を決定することを含み、第1の生細胞試料を小分子と接触させた後に少なくとも1つの生細胞中の第2のpSMAD/SMAD値を決定することが、pSMAD2/SMAD2値またはpSMAD3/SMAD3値を決定することを含む。

【0277】

別の態様では、個体における $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害する方法であって、式（A）で示される化合物、式（I）で示される化合物、またはその変形、例えば、式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-F）、（I-G）、（I-H）、（II）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、または（II-H）で示される化合物、その立体異性体、または図1の化合物番号1～66から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0278】

別の態様では、個体における $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを阻害する方法であって、式（A）で示される化合物、式（I）で示される化合物、またはその変形、例えば、式（I-A）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-F）、（I-G）、（I-H）、（II）、（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、または（II-H）で示される化合物、その立体異性体、または化合物番号1～147から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0279】

別の態様では、個体における $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害する方法であって、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、その立体異性体、または化合物番号1~665から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0280】

別の態様では、個体における $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害する方法であって、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、その立体異性体、または化合物番号1~780から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

10

【0281】

細胞におけるTGF β 活性化を阻害する方法であって、細胞に、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、図1の化合物番号1~66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。

20

【0282】

細胞におけるTGF β 活性化を阻害する方法であって、細胞に、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~147から選択される化合物またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。

30

【0283】

細胞におけるTGF β 活性化を阻害する方法であって、細胞に、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~665から選択される化合物またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。

40

【0284】

細胞におけるTGF β 活性化を阻害する方法であって、細胞に、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~780から選択される化合物またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。

【0285】

$\alpha v \beta 6$ インテグリンの阻害を必要とする個体における $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害す

50

る方法であって、個体に、式 (A) で示される化合物、式 (I) で示される化合物、またはその変形、例えば、式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、図1の化合物番号1~66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンの阻害を必要とする個体における $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンを阻害する方法であって、個体に、式 (A) で示される化合物、式 (I) で示される化合物、またはその変形、例えば、式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~147から選択される化合物またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンの阻害を必要とする個体における $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンを阻害する方法であって、個体に、式 (A) で示される化合物、式 (I) で示される化合物、またはその変形、例えば、式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~665から選択される化合物またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンの阻害を必要とする個体における $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンを阻害する方法であって、個体に、式 (A) で示される化合物、式 (I) で示される化合物、またはその変形、例えば、式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~780から選択される化合物またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供される。一のこのような方法では、化合物は、選択的 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン阻害剤である。別のこのような方法では、化合物は、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、および/または $\alpha 2\beta 3$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらに別のこのような方法では、化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらに別のこのような方法では、化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha\text{v}\beta 8$ インテグリンを実質的に阻害しない。さらなるこのような方法では、化合物は、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンを阻害するが、 $\alpha 2\beta 3$ インテグリンを実質的に阻害しない。一の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンと、 $\alpha\text{v}\beta 1$ 、 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、 $\alpha 7\beta 1$ 、および $\alpha 11\beta 1$ インテグリンのうちの1つ以上との阻害を必要とする対象におけるそれらを阻害する方法が提供される。別の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha\text{v}\beta 1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン、 $\alpha\text{v}\beta 3$ インテグリン、および $\alpha\text{v}\beta 5$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 2\beta 1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリン、 $\alpha 2\beta 1$ インテグリン、および $\alpha 3\beta 1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 6\beta 1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 7\beta 1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。別の実施態様では、 $\alpha\text{v}\beta 6$ インテグリンおよび $\alpha 11\beta 1$ インテグリンを阻害する方法が提供される。一の態様において、すべてのこのような実施態様では、阻害する方法は、線維性疾患を有するかまたは有する疑いのある個体などの阻害を必要とする個体のためのものであり、本方法は、個体に、式 (A) で示される化合物、式 (I) で示される化合物、またはその変形、例えば、式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(

10

20

30

40

50

II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、図1の化合物番号1~66から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。一の態様において、すべてのこのような実施態様では、阻害する方法は、線維性疾患を有するかまたは有する疑いのある個体などの阻害を必要とする個体のためのものであり、本方法は、個体に、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~147から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。一の態様において、すべてのこのような実施態様では、阻害する方法は、線維性疾患を有するかまたは有する疑いのある個体などの阻害を必要とする個体のためのものであり、本方法は、個体に、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~665から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。一の態様において、すべてのこのような実施態様では、阻害する方法は、線維性疾患を有するかまたは有する疑いのある個体などの阻害を必要とする個体のためのものであり、本方法は、個体に、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~780から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0286】

式(A)で示される化合物は、式(I)および式(I)の変形について本明細書に記載の組成物、方法、および使用において使用することができる。

【0287】

記載された方法のいずれかにおいて、一の態様では、個体は、ヒト、例えば本方法を必要とするヒトである。個体は、線維性疾患を有すると診断されたかまたは有する疑いのあるヒトであり得る。個体は、検出可能な疾患を有さないが、線維性疾患を発症するリスクファクターを1つ以上有するヒトであり得る。

【0288】

薬学的に許容される担体または賦形剤と、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~780から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の単位用量とを含む連日投与用に構成された剤形も本明細書に提供される。

【0289】

連日投与用の単位用量などの単位用量は、約1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、もしくは125mg、または前述の値のうちのいずれか2つの間の範囲、例えば、約1~125、1~5、2.5~7.5、5~15、10~15、10~20、10~25、10~30、10~35、10~40、10~50、10~75、15~20、15~25、15~30、15~35、15~40、15~50、15~75、20~25、20~30、20~35、20~40、20~50、20~75、2

5～30、25～35、25～40、25～50、25～75、30～35、30～40、30～50、30～75、35～40、35～50、35～75、40～50、40～75、50～75、50～100、60～85、70～90、70～100、80～125、90～125、または100～125mgの化合物を含むことができる。

【0290】

連日投与用の単位用量などの単位用量は、約1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、150、175、200、225、もしくは250mg、または前述の値のうちのいずれか2つの間の範囲、例えば、約1～125、1～250、1～5、2.5～7.5、5～15、10～15、10～20、10～25、10～30、10～35、10～40、10～50、10～75、15～20、15～25、15～30、15～35、15～40、15～50、15～75、20～25、20～30、20～35、20～40、20～50、20～75、25～30、25～35、25～40、25～50、25～75、30～35、30～40、30～50、30～75、35～40、35～50、35～75、40～50、40～75、50～75、50～100、50～150、50～250、60～85、70～90、70～100、80～125、90～125、100～125、100～150、100～200、125～175、100～225、100～250、および150～250mgの化合物を含むことができる。例えば、単位用量は10mgであり得る。単位用量は15mgであり得る。単位用量は20mgであり得る。単位用量は30mgであり得る。単位用量は40mgであり得る。単位用量は50mgであり得る。単位用量は60mgであり得る。単位用量は70mgであり得る。単位用量は75mgであり得る。単位用量は80mgであり得る。単位用量は90mgであり得る。単位用量は100mgであり得る。単位用量は110mgであり得る。単位用量は120mgであり得る。単位用量は125mgであり得る。単位用量は150mgであり得る。単位用量は175mgであり得る。単位用量は200mgであり得る。単位用量は225mgであり得る。単位用量は250mgであり得る。

【0291】

連日投与用の単位用量などの単位用量は、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500ng/mLのうちの1つ、またはそれを超えるもの、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲、例えば、700～1500、700～900、800～1300、750～950、800～1000、850～950、850～1050、900～1400、900～1300、900～1200、900～1100、950～1050、950～1400、950～1150、1000～1400、1000～1300、1000～1200などの個体の血漿中 C_{max} をもたらすように個体への投与に有効な量の化合物を含むことができる。例えば、 C_{max} は、約700ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約750ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約800ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約850ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、900ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約950ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約1000ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約1050ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約1100ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約1200ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約1300ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約1400ng/mL以上とすることができる。 C_{max} は、約1500ng/mL以上とすることができる。

【0292】

連日投与用の単位用量などの単位用量は、少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲、例えば、50～100、60～90、70～90、75～95などの個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに

10

20

30

40

50

有効な血漿調整濃度に対応する個体の血漿中 C_{max} (ng/mL) をもたらすように個体への投与に有効な量の化合物を含むことができる。いくつかの実施態様では、本化合物は、二重 $\alpha_v \beta_6 / \alpha_v \beta_1$ 阻害剤であってもよく、 C_{max} は、各々独立して前述のパーセンテージまたは前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲から選択される各々のパーセンテージの個体における $\alpha_v \beta_6$ および $\alpha_v \beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応することができる。例えば、血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_6$ を少なくとも約50%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_6$ を少なくとも約60%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_6$ を少なくとも約70%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_6$ を少なくとも約80%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_6$ を少なくとも約90%阻害するのに有効であり得る。さらに、例えば、血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_1$ を少なくとも約50%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_1$ を少なくとも約60%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_1$ を少なくとも約70%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_1$ を少なくとも約80%阻害するのに有効であり得る。血漿調整濃度は、 $\alpha_v \beta_1$ を少なくとも約90%阻害するのに有効であり得る。「各々独立して選択される各々のパーセンテージの対象における $\alpha_v \beta_6$ および／または $\alpha_v \beta_1$ 」という詳述は、代わりに、単一 $\alpha_v \beta_6$ 阻害剤および対応するパーセンテージ、単一 $\alpha_v \beta_1$ 阻害剤および対応するパーセンテージ、または二重 $\alpha_v \beta_6 / \alpha_v \beta_6$ 阻害剤および対応する独立して選択されたパーセンテージを意味する。

【0293】

連日投与用の剤形は、それを必要とする個体に1日1回投与することができる。すなわち、毎日投与されるべき式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~780から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の総量を毎日すべて一緒に一度に投与することができる。あるいは、式(A)で示される化合物、式(I)で示される化合物、またはその変形、例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、または(II-H)で示される化合物、化合物番号1~780から選択される化合物、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩の総量が1日2回以上に分けて投与されることが望ましい場合、適切な量の化合物を含む剤形は、1日2回以上、例えば、1日2回、1日3回、または1日4回投与することができる。

【0294】

キット

本発明は、さらに、1つ以上の本明細書に記載の化合物もしくはその塩、または本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物を含む、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。本キットは、本明細書に開示される化合物のいずれかを用いることができる。一の変形では、本キットは、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いる。本キットは、本明細書に記載の使用のうちのいずれか1つ以上の使用のために使用することができ、したがって、線維性疾患の治療に使用するための説明書を含有することができる。

【0295】

キットは、一般に、好適なパッケージを含む。本キットは、本明細書に記載の化合物を含む1個以上の容器を含むことができる。各成分(成分が2つ以上ある場合)を別々の容器に詰めることができるか、または交差反応性および有効期間が許される場合にはいくつかの成分を1個の容器に組み込むことができる。キットの1つ以上の成分は、無菌であり得、および／または無菌パッケージ内に含有され得る。

【0296】

本キットは、単位剤形、バルクパッケージ (bulk package) (例えば、反復投与パッケージ (multi-dose packages)) またはサブユニット用量 (sub-unit doses) であり得る。例えば、長期間、例えば1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、またはそれ以上の期間のいずれかの期間にわたって個体を効果的に治療するのに十分な投与量の本明細書に開示される化合物 (例えば、治療有効量) および／または本明細書に詳述されている疾患 (例えば、線維症) に有用な第2の薬学的に活性な化合物を含有するキットが提供され得る。キットは、本化合物の複数の単位用量および使用説明書を含むこともでき、薬局 (例えば、院内薬局 (hospital pharmacies) 10 および調剤薬局 (compounding pharmacies)) における保管および使用に十分な量でパッケージングされ得る。

【0297】

本キットは、任意選択で本発明の方法の成分の使用に関して、一連の説明書、一般的な書面による説明書を含んでもよいが、説明書を格納している電子記憶媒体 (例えば、磁気ディスクまたは光ディスク) も許容可能である。本キットに含まれている説明書には、一般に、成分および個体へのそれらの投与に関する情報が含まれている。

【0298】

本キットは、任意選択で、剤形の投与を必要とする個体への剤形の投与についての説明書、例えば、1日1回、2回、3回、または4回の剤形の投与を必要とする個体への剤形の投与についての説明書、例えば、1日1回の剤形の投与を必要とする個体への剤形の投与についての説明書をさらに含み得る。 20

【0299】

一般的手順

本明細書に提供される化合物は、一般的手順および実施例によって例示されるように、一般的スキームに従って調製することができる。これらの一般的手順に従った場合でも、それらの手順の結果に実質的に影響を与えない、温度、濃度、反応時間および他のパラメータにおけるわずかな違いが生じることがある。

【0300】

以下の一般的手順において、特定の立体異性体、または非特定の立体異性体、または立体異性体の混合物が示される場合、他の特定の立体異性体、または非特定の立体異性体、またはそれらの混合物に対して類似の化学変換が行われ得ると解される。例えば、(S)-4-アミノブタン酸メチルの (S)-4-アミノブタン酸への加水分解反応は、(R)-4-アミノブタン酸を調製するために (R)-4-アミノブタン酸メチルに対して行うこともでき、また、(S)-4-アミノブタン酸および (R)-4-アミノブタン酸の混合物を調製するために (S)-4-アミノブタン酸メチルおよび (R)-4-アミノブタン酸メチルの混合物に対して行うこともできる。 30

【0301】

以下の一般的手順のうちのいくつかは、一般的反応 (例えば、酸を使用する、Boc保護アミンを有する化合物の脱保護アミンを有する化合物への脱保護) を例示するために特定の化合物を用いる。一般的反応は、同一の官能基を有する他の特定の化合物 (例えば、Boc保護基が同じ方法で酸を使用して除去され得る保護アミンを有する異なる化合物) がその一般的反応の影響を受けるさらなる官能基を含まない (すなわち、このような他の特定の化合物が酸感受性官能基を含まない) 場合に限り、または、これらのさらなる官能基に対する一般的反応の影響が望ましい (例えば、このような他の特定の化合物が酸による影響を受ける別の基を有しており、この他の基に対する酸の影響が望ましい反応である) 場合には、このような他の特定の化合物に対して行うことができる。 40

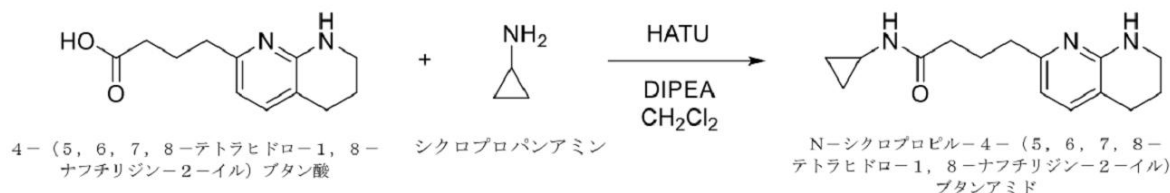
【0302】

一般的手順における反応について特定の試薬または溶媒が具体的に記載される場合、当業者は、必要に応じて他の試薬または溶媒を代わりに用いることができることを認識する 50

であろう。例えば、Boc基を除去するために塩酸が使用されている場合、代わりにトリフルオロ酢酸を使用することができる。別の例として、カップリング試薬としてHATU（1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート）が使用されている場合、代わりにBOP（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）またはPyBOP（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート）を使用することができる。

【化42】

一般的手順A

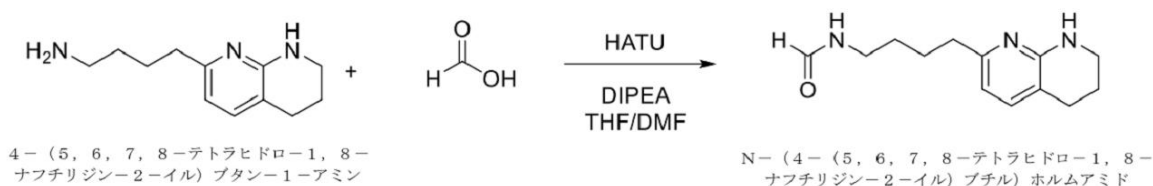


【0303】

N-シクロプロピル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド。室温での4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸・塩酸塩（5.0g、19.48mmol）およびシクロプロパンアミン（1.51mL、21.42mmol）のCH₂Cl₂（80mL）中混合物にDIPEA（13.57mL、77.9mmol）を添加した。次いで、これにHATU（8.1g、21.42mmol）を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-シクロプロピル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミドを得た。

【化43】

一般的手順B



【0304】

N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホルムアミド。4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン（351mg、1.71mmol）およびギ酸（0.09mL、2.22mmol）のTHF/DMF（4:1）（5mL）中混合物にHATU（844mg、2.22mmol）を添加し、次いで、DIPEA（0.89mL、5.13mmol）を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホルムアミドを得た。

10

20

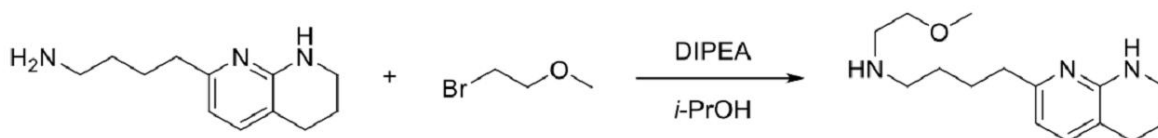
30

40

50

【化 4 4】

一般の手順C



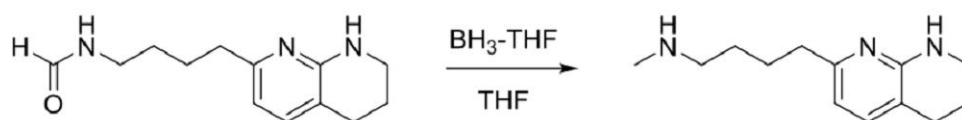
【0305】

N-(2-メトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン。4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(300mg、1.46mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(0.11mL、1.17mmol)およびDIPEA(0.25mL、1.46mmol)の*i*-PrOH(3mL)中混合物を70℃に18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、次いで、真空濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-(2-メトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミンを得た。

10

【化 4 5】

一般の手順D



N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホルムアミド

N-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン

20

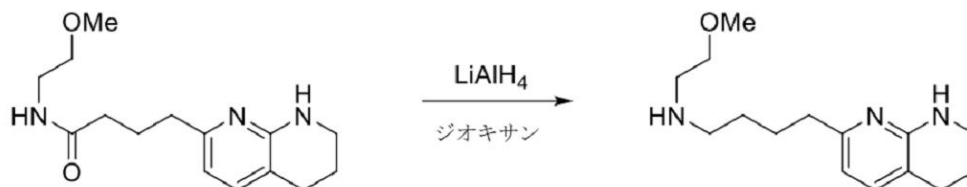
【0306】

N-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン。室温でのN-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホルムアミド(200mg、0.86mmol)のTHF(2mL)中溶液にボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液(THF中1.0M、4.0mL、4.0mmol)を滴加した。次いで、得られた混合物を60℃に2時間加熱し、次いで、室温に冷却させた。反応混合物をMeOHで希釈し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミンを得た。

30

【化 4 6】

一般の手順E



N-(2-メトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド

N-(2-メトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン

40

【0307】

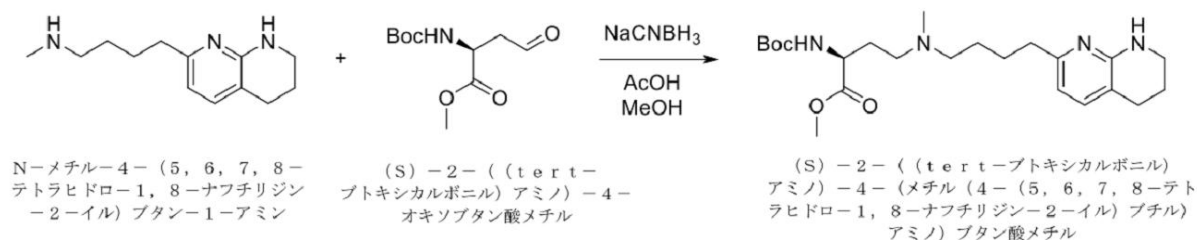
N-(2-メトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(5)。室温でのN-(2-メトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド

50

(15.5 g、1.0当量)の1,4-ジオキサン(124 mL)中溶液にLiAlH₄(THF中1.0 M、123 mL、2.2当量)をゆっくりと添加し、得られた混合物を20時間加熱還流し、次いで、0℃に冷却した。この溶液にH₂O(4.7 mL)を添加し、次いで、1 M NaOH(4.7 mL)を添加し、次いで、H₂O(4.7 mL)を添加し、室温に加温し、30分間攪拌し、その時点で、固体MgSO₄を添加し、さらに30分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをTHFで洗浄した。濾液を真空濃縮して、N-(2-メトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミンを得た。

【化47】

一般の手順F

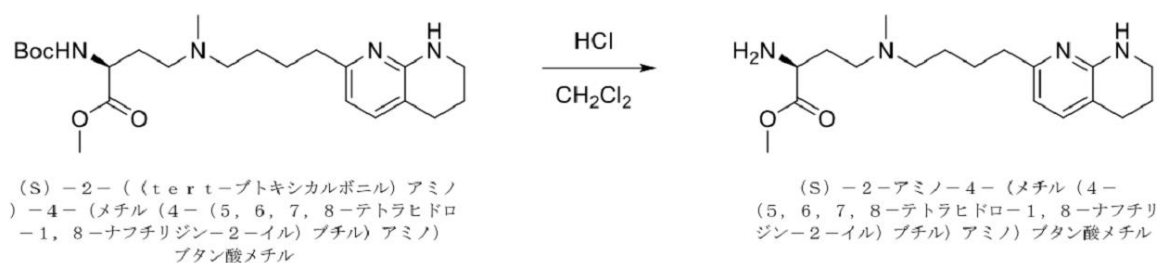


【0308】

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル。室温でのN-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(5)(187 mg、0.85 mmol)のMeOH(5 mL)中混合物に酢酸(0.12 mL、2.05 mmol)を添加し、次いで、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸メチル(217 mg、0.94 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、その時点で、反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(80 mg、1.28 mmol)を添加し、30分間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチルを得た。

【化48】

一般の手順G



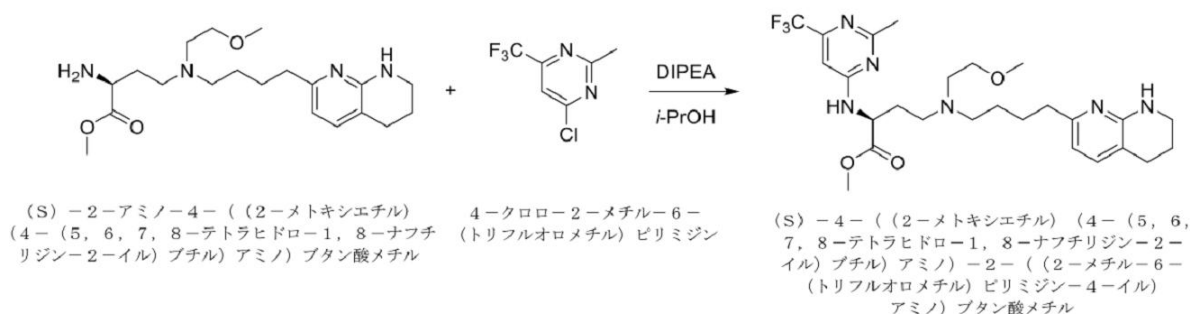
【0309】

(S)-2-アミノ-4-(メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル。室温での(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(152 mg、0.35 mmol)のCH₂Cl₂(2 mL)中溶液に1,4-ジオキサン中4 N HCl(1 mL、4 mmol)を添加し、得られた混合物を2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、(S)-2-アミノ-4-(メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒ

ドロー１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸メチルを三塩酸塩として得た。

【化４９】

一般の手順H



10

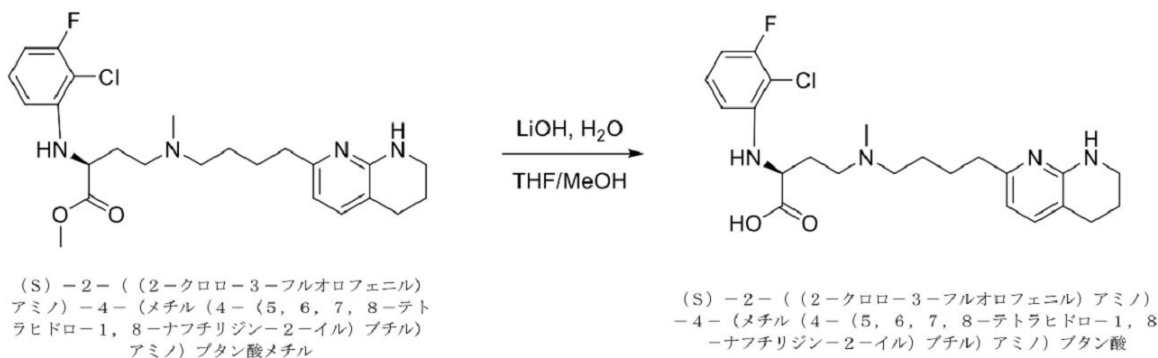
【0310】

(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル・三塩酸塩(80mg、0.16mmol)、4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(64mg、0.33mmol)およびDIPEA(0.23mL、1.31mmol)のi-PrOH(1mL)中溶液を60℃で一夜加熱した。反応物を室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸メチルを得た。

20

【化５０】

一般の手順P



30

【0311】

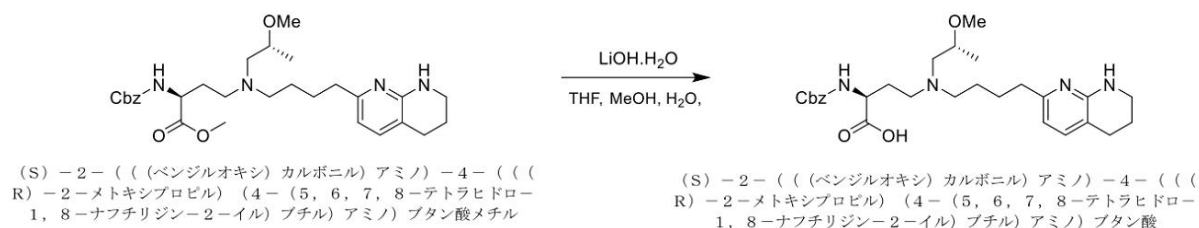
(S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((2-メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。室温での(S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((2-メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチルのTHF/MeOH/H₂O(4:1:1)中溶液に水酸化リチウム(約4当量)を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた粗残留物を逆相HPLCにより精製して、(S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((2-メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸をトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

50

【化51】

一般の手順Q

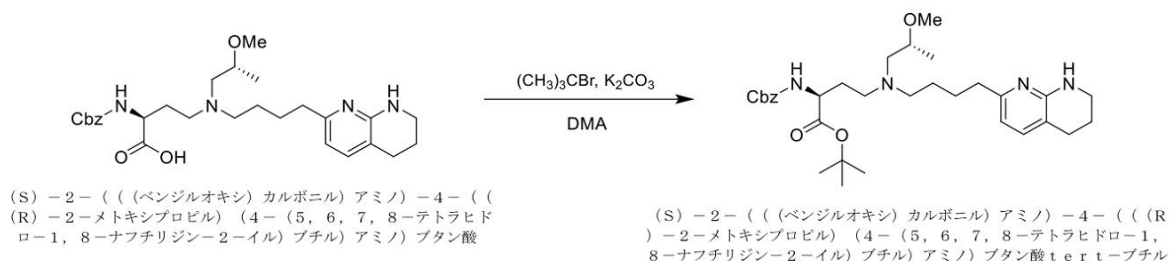


【0312】

(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸メチル (1 g、1.90 mmol) の H₂O (3 mL) および THF (3 mL) および MeOH (3 mL) 中混合物に LiOH·H₂O (159.36 mg、3.80 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で1時間攪拌し、得られた混合物を真空濃縮した。混合物を AcOH (2 mL) により pH=6 に調整し、残留物を真空濃縮して、残留物を得て、化合物 (S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸を得た。LCMS (ESI⁺): m/z=513.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.25-7.37 (m, 5H) 7.00 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.81 (br d, J=7.50 Hz, 1H) 6.22 (d, J=7.28 Hz, 1H) 4.93-5.05 (m, 2H) 3.68-3.77 (m, 1H) 3.25-3.34 (m, 1H) 3.15-3.24 (m, 5H) 2.58 (br t, J=6.06 Hz, 2H) 2.29-2.49 (m, 8H) 2.16 (br dd, J=12.90, 6.06 Hz, 1H) 1.69-1.78 (m, 2H) 1.58-1.68 (m, 1H) 1.53 (quin, J=7.39 Hz, 2H) 1.28-1.40 (m, 2H) 1.00 (d, J=5.95 Hz, 3H)。

【化52】

一般の手順R



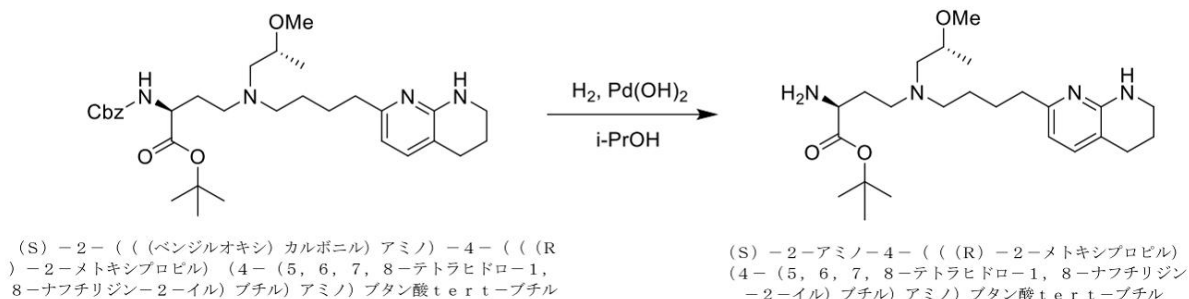
【0313】

(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 tert-ブチル: (S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- (((R) -2-メトキシプロピル) (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (300 mg、523.84 μmol、HOAc 塩) の DMA (4 mL) 中溶液に N-ベンジル-N, N-ジエチルエタンアミニウムクロリド (119.32 mg、523.84 μmol)、K₂CO₃ (1.88 g、13.62 mmol)、2-ブromo-2-メチルプロパン (3.45 g、25.14 mmol) を添加した。混合物を 55℃ で 18 時間攪拌し

、次いで、室温に冷却させた。反応混合物を真空濃縮し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取TLCにより精製して、(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI+): $m/z = 569.3$ (M+H)⁺。

【化53】

一般の手順S

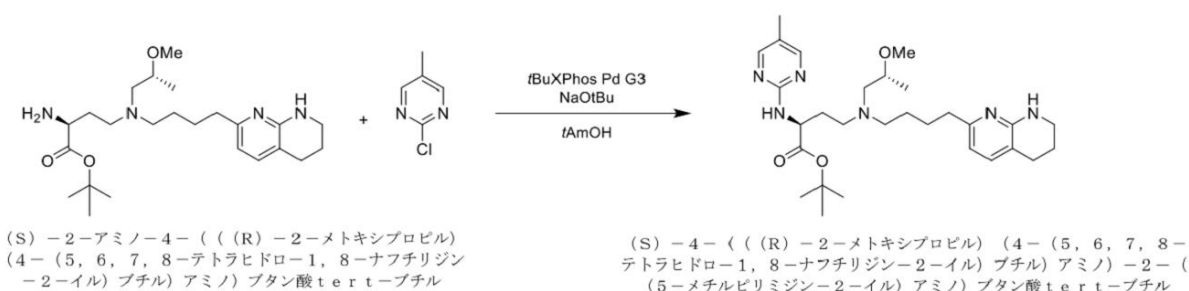


【0314】

(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル。(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(107mg、188.13 μmol)のi-PrOH(2mL)中溶液に N_2 雰囲気下で $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (26mg)を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を H_2 (15psi)下にて室温で15時間撹拌した。混合物を濾過し、真空濃縮して、(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI+): $m/z = 435.5$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 7.06(d, $J = 7.34\text{ Hz}$, 1H) 6.34(d, $J = 7.34\text{ Hz}$, 1H) 4.98(br s, 1H) 3.38-3.44(m, 4H) 3.34(s, 3H) 2.69(t, $J = 6.30\text{ Hz}$, 2H) 2.51-2.59(m, 5H) 2.31(dd, $J = 13.39, 5.56\text{ Hz}$, 1H) 1.86-1.94(m, 5H) 1.49-1.69(m, 6H) 1.47(s, 9H) 1.13(d, $J = 6.11\text{ Hz}$, 3H)。

【化54】

一般の手順T



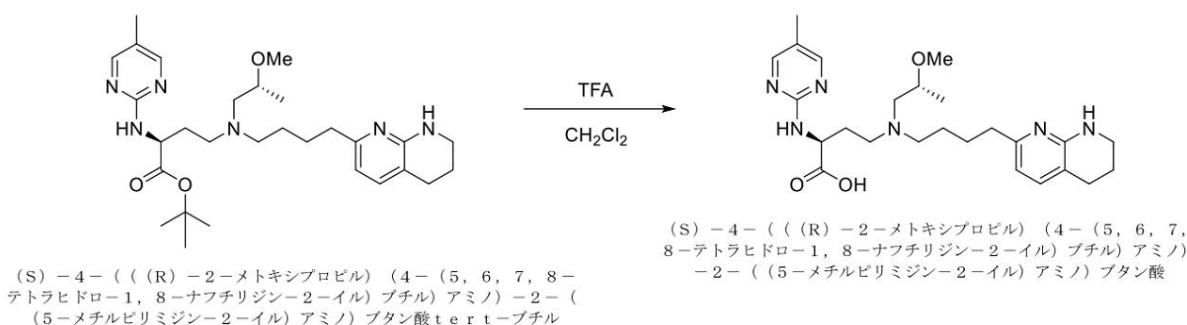
【0315】

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミ

ジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 *tert*-ブチル。 (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 *tert*-ブチル (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 *tert*-ブチル (100 mg、230.09 μmol) および 2-クロロ-5-メチル-ピリミジン (24.65 mg、191.74 μmol) の 2-メチル-2-ブタノール (2 mL) 中溶液に *t*-BuONa (THF 中 2 M、191.74 μL) および [2-(2-アミノフェニル) フェニル]-メチルスルホニルオキシーパラジウム; ジ *tert*-ブチル-[2-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (15.23 mg、19.17 μmol) を添加し、得られた混合物を 100°C で 14 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、(S)-4-((S)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 *tert*-ブチルを得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 527.3 (M+H)⁺。

【化55】

一般的手順U



【0316】

(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。 (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 *tert*-ブチル (80 mg、151.89 μmol) の DCM (2 mL) 中溶液に TFA (254.14 mg、2.23 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、得られた粗残留物を分取 HPLC により精製して、化合物 (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸を得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 471.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 8.57 (br s, 2H) 7.60 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H) 6.67 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H) 4.81-4.86 (m, 1H) 3.86 (br s, 1H) 3.41-3.59 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.33-3.38 (m, 1H) 3.12-3.30 (m, 3H) 2.76-2.86 (m, 4H) 2.54 (br s, 1H) 2.39 (br d, *J* = 8.82 Hz, 1H) 2.30 (s, 3H) 1.76-1.99 (m, 6H) 1.22 (d, *J* = 5.95 Hz, 3H)。

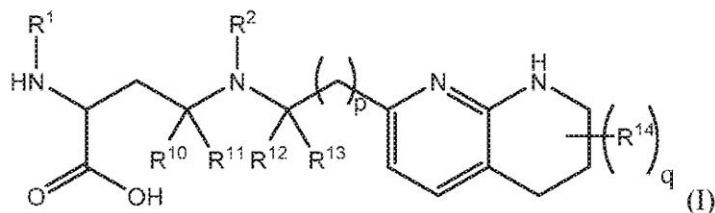
【0317】

実施態様の列挙

以下に列挙された実施態様は、本発明のいくつかの態様の代表例である。

実施態様 1. 式 (I) :

【化 5 6】



式中、

R^1 が、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールが R^{1a} によって任意選択で置換されており、

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2d}$ であり、

各 R^{1a} が独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ シクロアルケニル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}=\text{NH}(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、または $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ であり、式中、各 R^{1a} が、可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、または重水素、オキソ、 $-\text{OH}$ 、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルによって任意選択で置換され、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、および R^{2f} が各々独立して、オキソまたは R^{1a} であり、

R^{2d} が、 R^{2e} によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたは R^f によって任意選択で置換されている $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルであり、

R^3 が独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^3 の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ 、または重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルによって任意選択で置換されており、

R^4 および R^5 が各々独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、 R^4 および R^5 の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、または重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルによって任意選択で置換されているか、または

R^4 および R^5 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、または重水素、ハロゲン、オキソ、もしくは $-\text{OH}$ によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3

～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^6 および R^7 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または

R^6 および R^7 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^8 および R^9 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または

R^8 および R^9 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、オキソ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が各々独立して、水素または重水素であり、

R^{14} が、重水素であり、

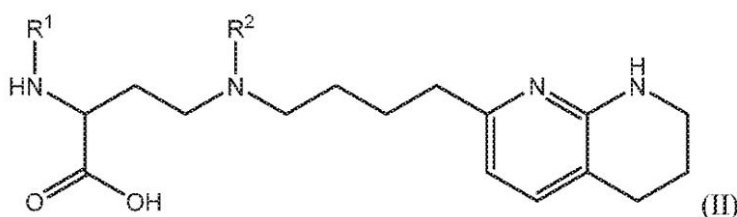
qが、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり、

pが、3、4、5、6、7、8、または9である化合物またはその塩。

実施態様2. R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} のうちの少なくとも1つが重水素である、実施態様1に記載の化合物またはその塩。

実施態様3. R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} が水素であり、pが3であり、式(II)で示される化合物によって表される、実施態様1に記載の化合物またはその塩。

【化57】



実施態様4. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリールである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様5. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様6. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルであり、 R^{1a} が、5～10員ヘテロアリール、またはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様7. R^1 が、ピラゾリル、メチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルによって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様8. R^1 が、メチルおよびトリフルオロメチルの両方によって置換されているピリミジン-4-イルである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様9. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様10. R^1 が、ハロゲン、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシによって任意選択で置換されているキナゾリン-

4-イルである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様11. R^1 が、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、またはメトキシによって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様12. R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様13. R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲン、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリー

10

ル、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、またはオキソである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様14. R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、フルオロ、フルオロによって置換されているシクロブチル、メチルによ

って置換されているピラゾリル、または $-S(O)_2CH_3$ である、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

20

実施態様15. R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様16. R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、水素、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハ

ロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール、またはハロゲンもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～6員ヘテロアリールである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

30

実施態様17. R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、水素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、フルオロによって置換されているシクロプロピル、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル、またはフルオロもしくはメチルによって任意選択で置換されてい

るピリジニルである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様18. R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ である、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様19. R^2 が、ハロゲンおよび OR^3 の両方によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様20. R^2 が、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様21. R^2 がシクロプロピルである、実施態様1～11のいずれか1つに記載の化合物またはその塩。

実施態様22. R^1 が

【化58】



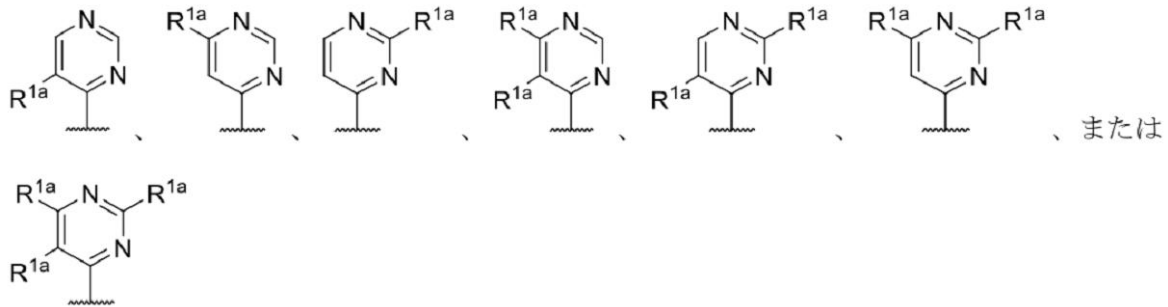
40

であり、式中、 m が、0、1、2、または3であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様23. R^1 が、

50

【化 5 9】

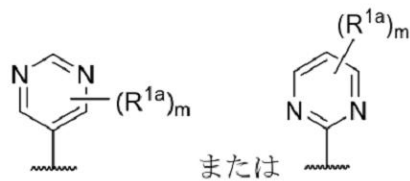


10

であり、式中、各 R^{1a} が独立して、重水素、アルキル、ハロアルキル、またはヘテロア
 リールである、実施態様 22 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 24. R^1 が

【化 6 0】

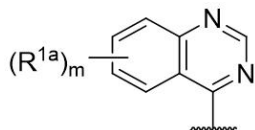


20

であり、式中、 m が、0、1、2、または 3 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立
 して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、
 またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキ
 シ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施
 態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 25. R^1 が

【化 6 1】



30

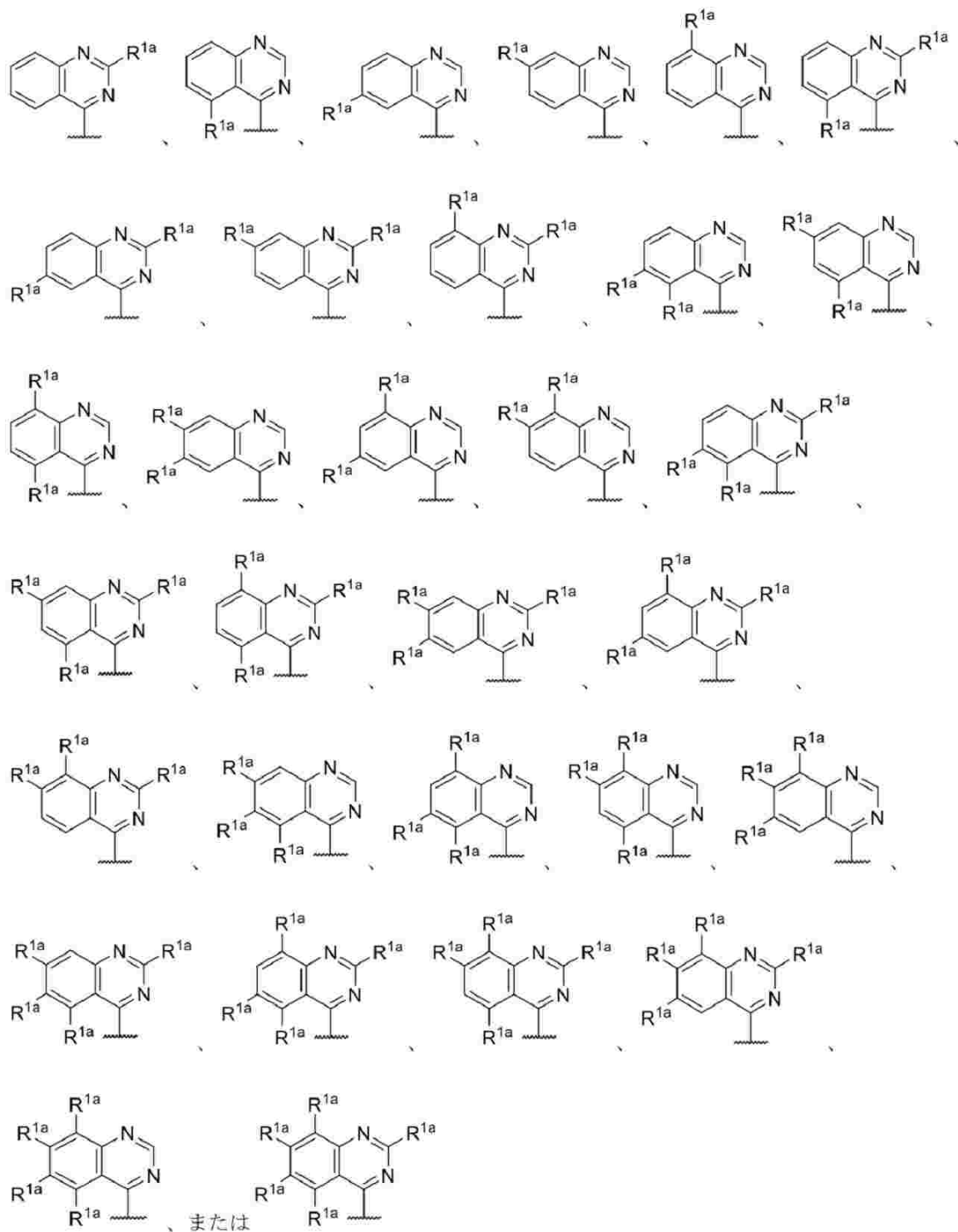
であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、または 5 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場
 合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、
 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、
 ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されてい
 る、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 26. R^1 が、

40

50

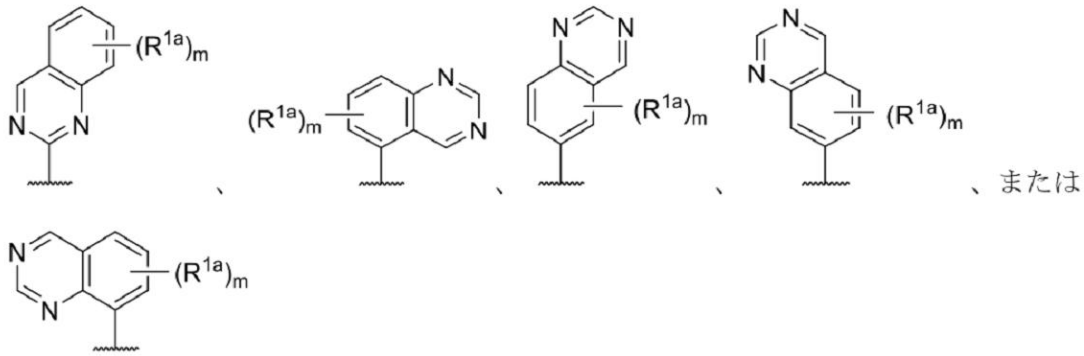
【化 6 2】



であり、式中、各 R^{1a} が独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシである、実施態様 25 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 27. R^1 が、

【化 6 3】

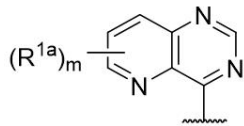


10

であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

実施態様28． R^1 が

【化 6 4】



20

であり、式中、 m が、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施態様1、2、または3に記載の化合物またはその塩。

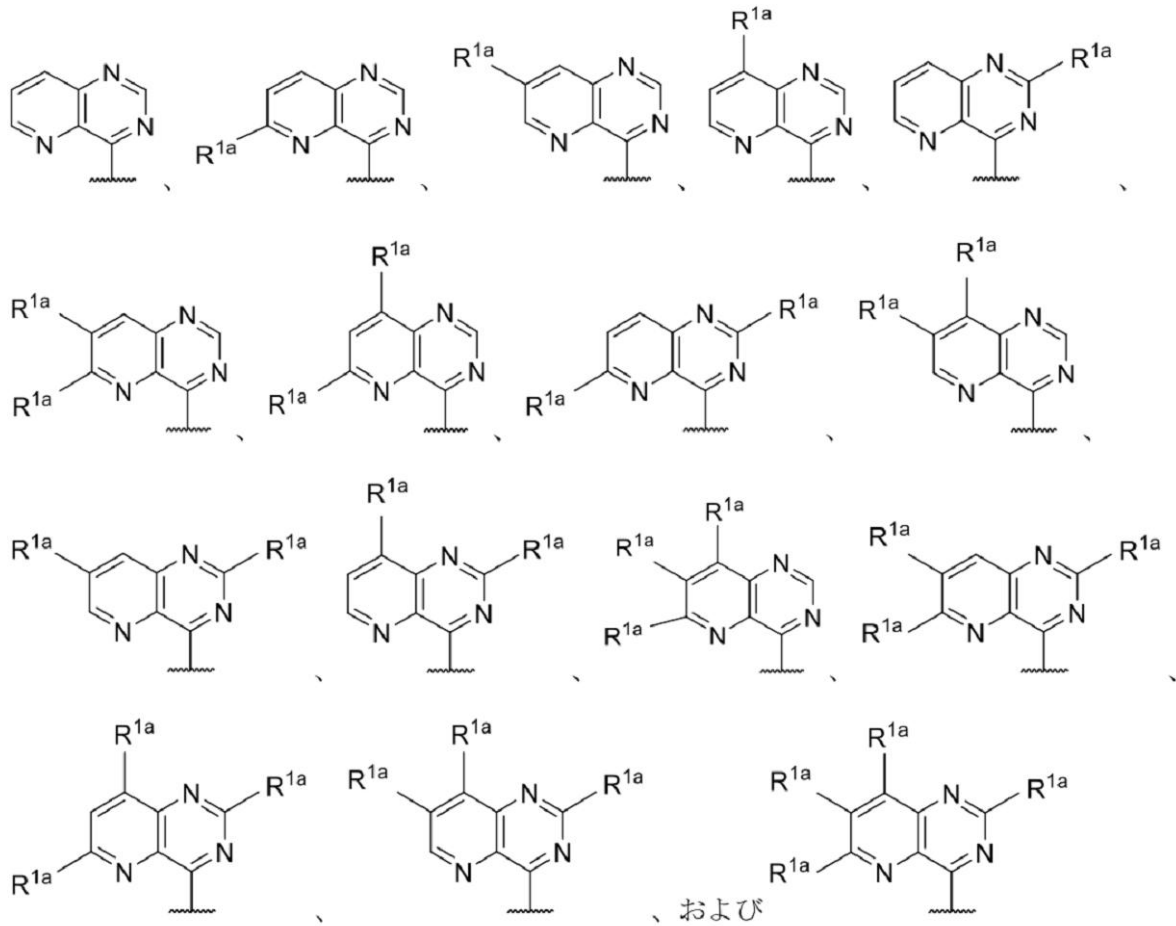
実施態様29． R^1 が、

30

40

50

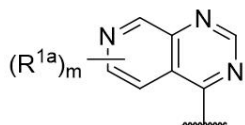
【化 6 5】



からなる群から選択される、実施態様 28 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 30. R^1 が

【化 6 6】



であり、式中、 m が、0、1、2、3、または 4 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C \equiv N$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 31. R^1 が、

10

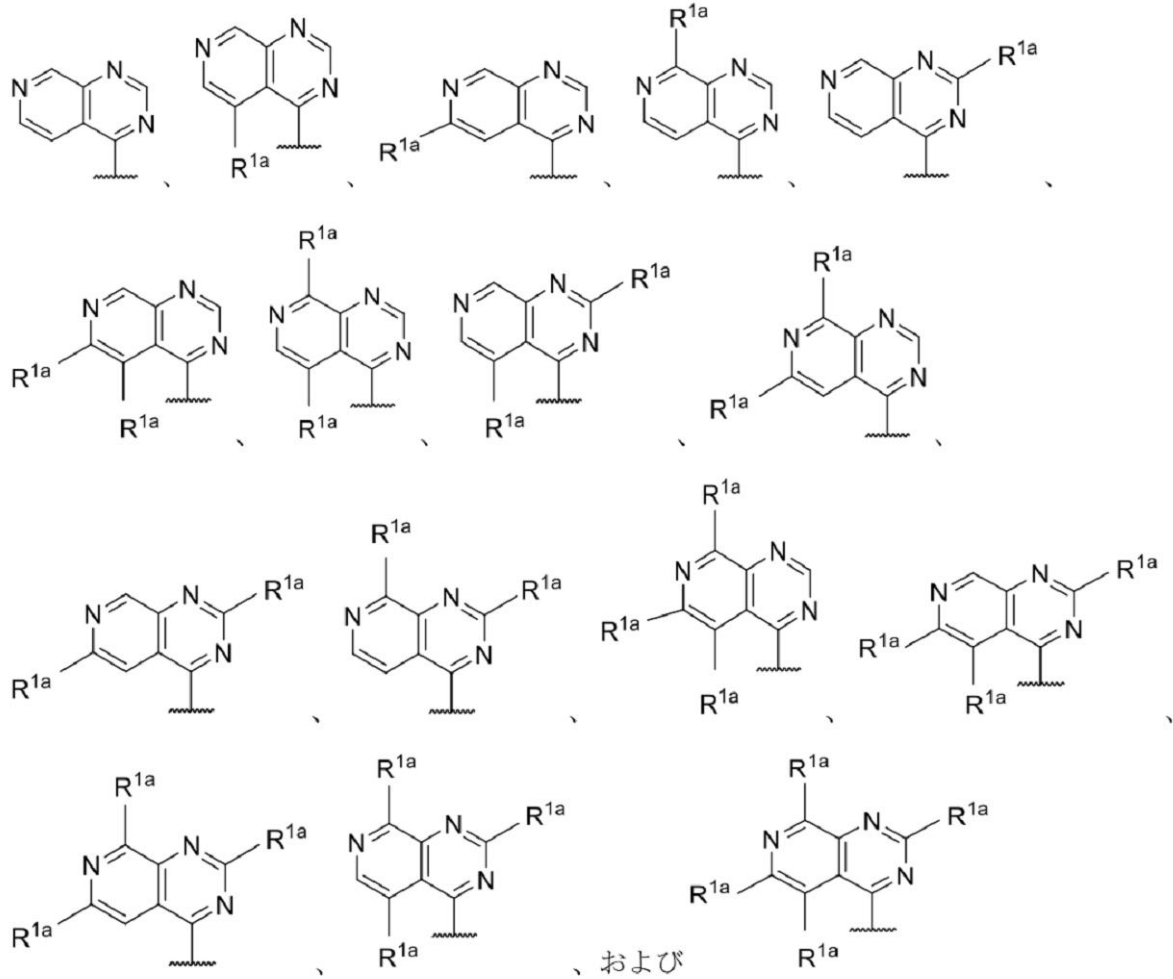
20

30

40

50

【化 6 7】



10

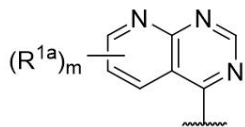
20

からなる群から選択される、実施態様 30 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 32. R¹ が

30

【化 6 8】



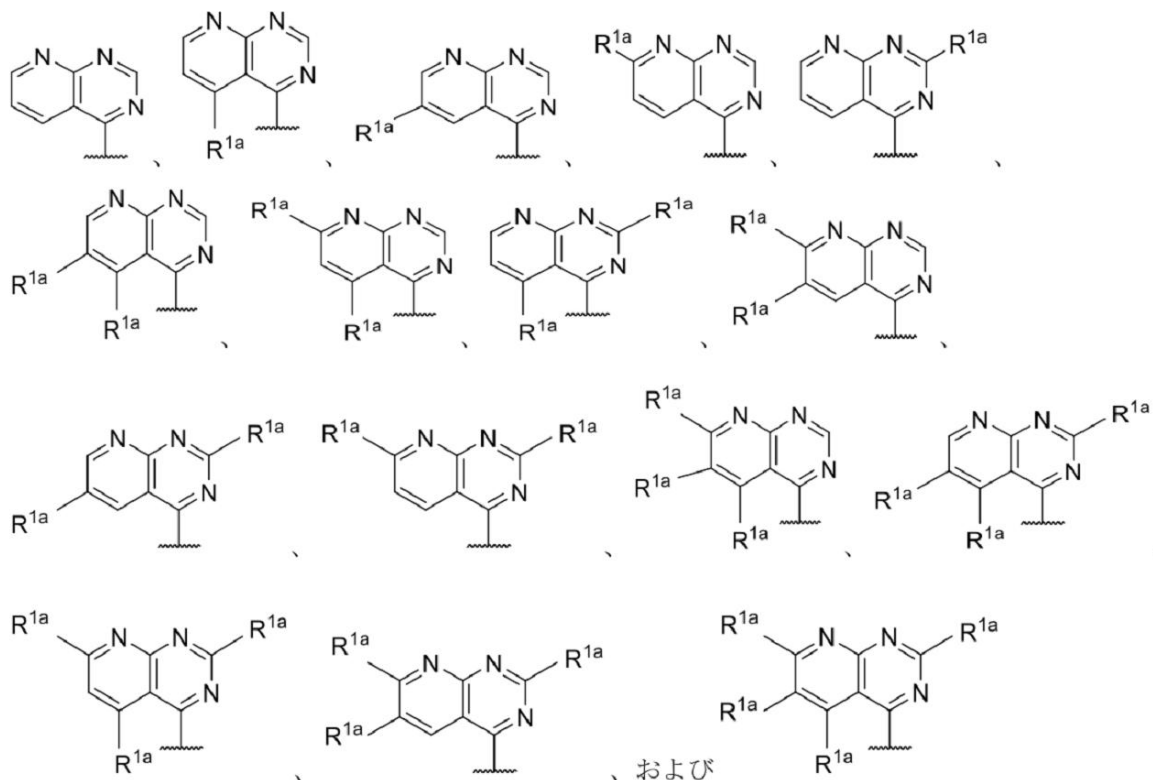
であり、式中、m が、0、1、2、3、または 4 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、-C≡N、またはヘテロアリアルであり、R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

40

実施態様 33. R¹ が、

50

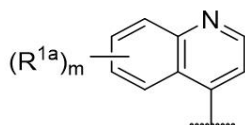
【化 6 9】



からなる群から選択される、実施態様 3 2 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 3 4 . R^1 が

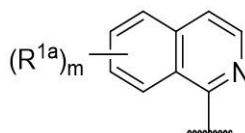
【化 7 0】



であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 3 5 . R^1 が

【化 7 1】



であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 3 6 . R^1 が

10

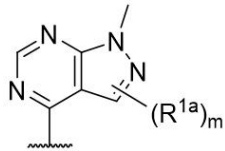
20

30

40

50

【化 7 2】



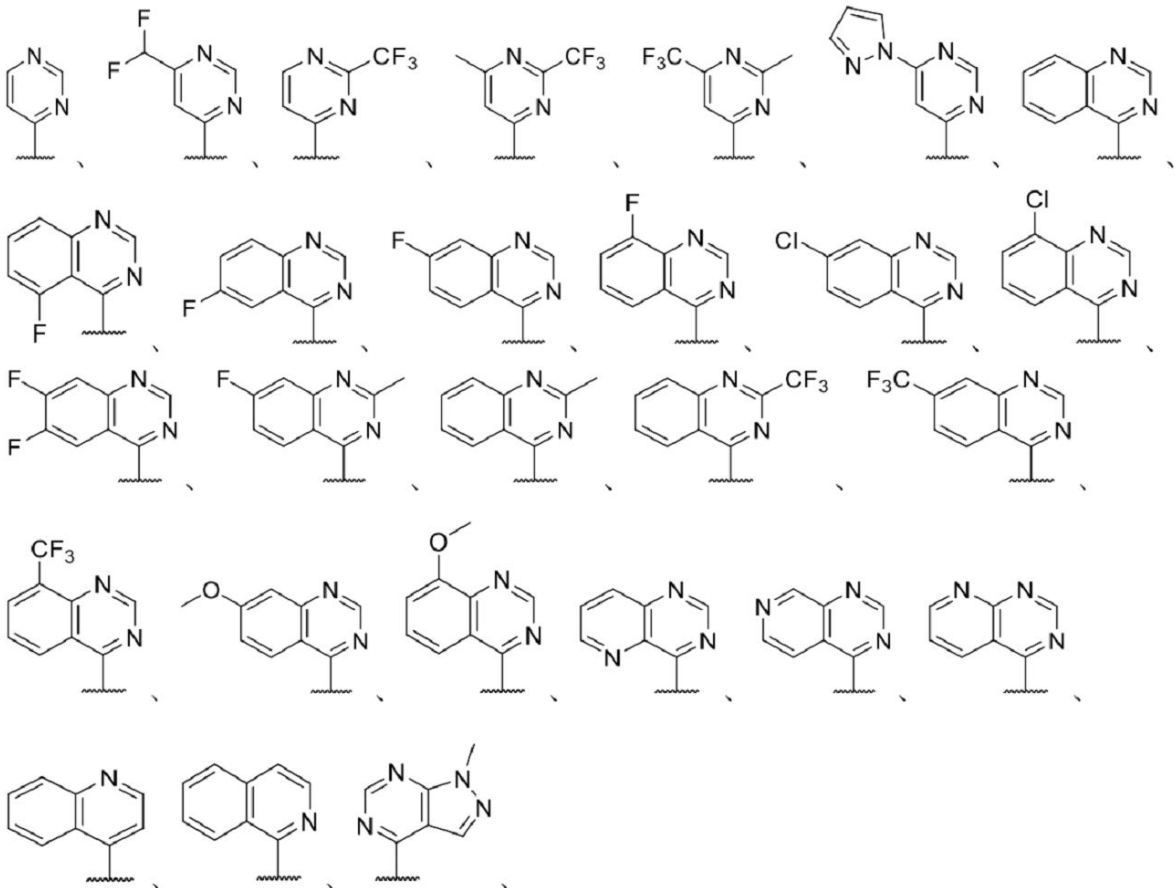
であり、式中、 m が、0、1、または2であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、ここで、 R^{1a} のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、

10

実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 37. R^1 が、

【化 7 3】



20

30

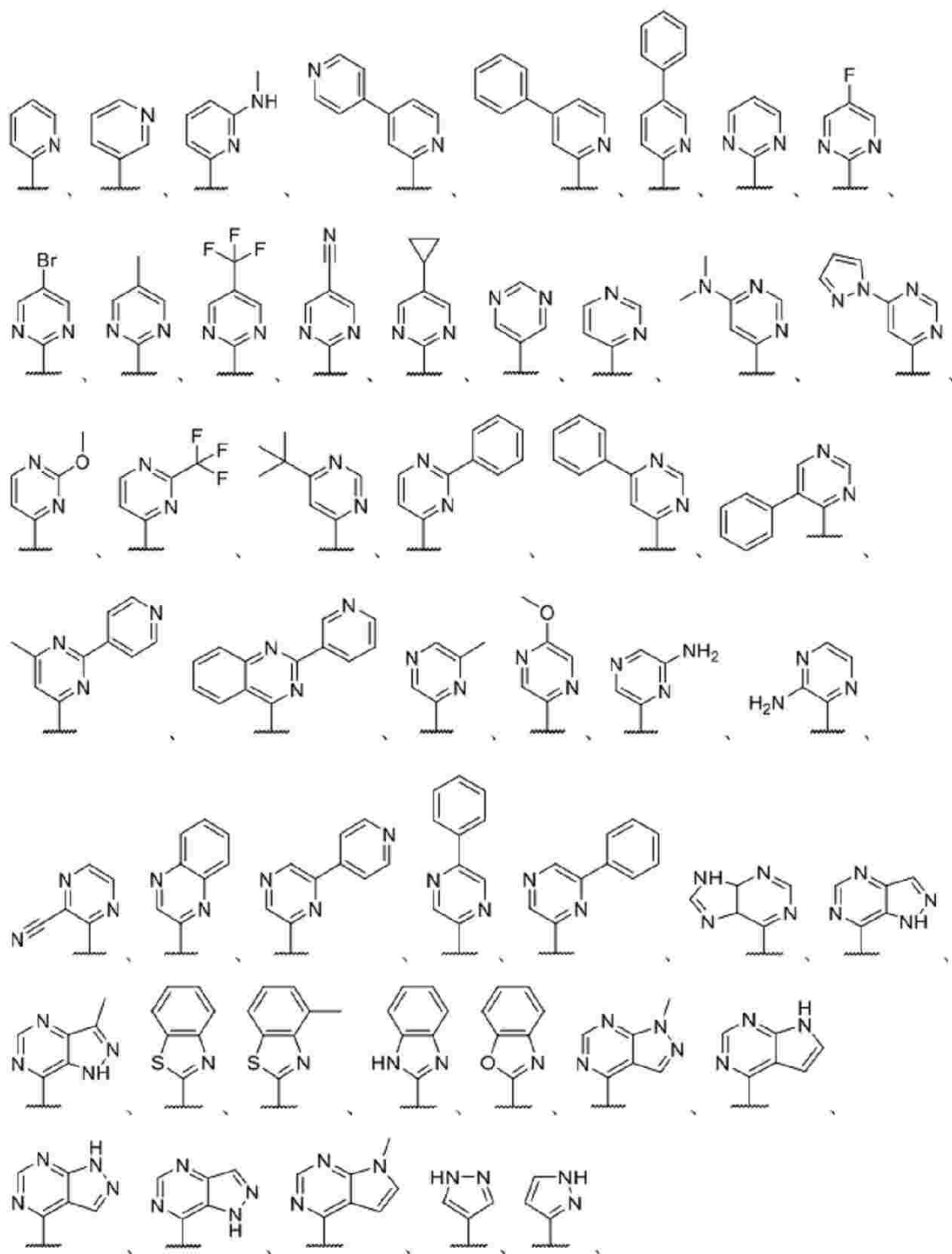
およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

40

実施態様 38. R^1 が、

50

【化 7 4】



およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 39. R^1 が、

10

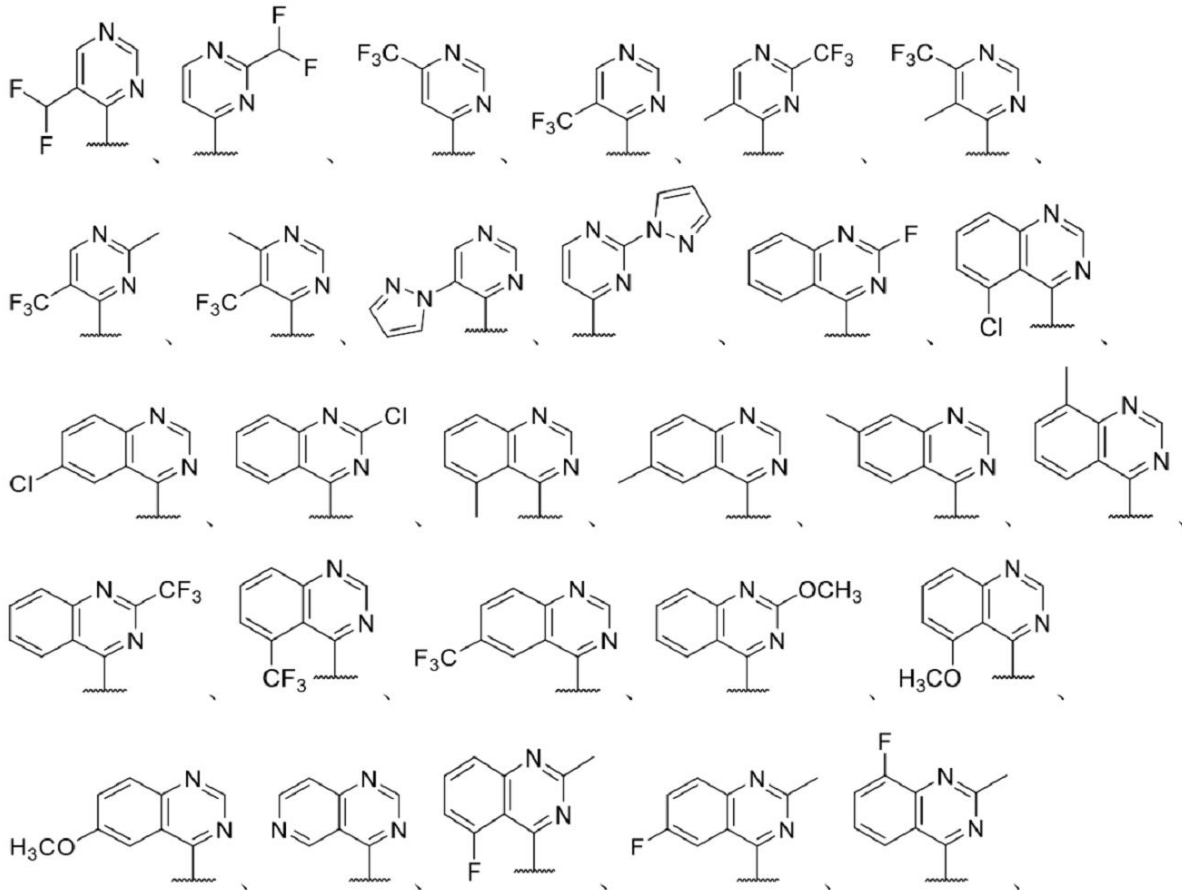
20

30

40

50

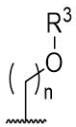
【化 7 5】



およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 40. R² が

【化 7 6】



であり、式中、n が、1、2、3、4、5、または 6 であり、R³ が、フルオロによって任意選択で置換されている C₁ ~ C₂ アルキル、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル、フルオロもしくはメチルによって任意選択で置換されているピリジニル、またはフルオロによって任意選択で置換されているシクロプロピルである、実施態様 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 41. R² が、

10

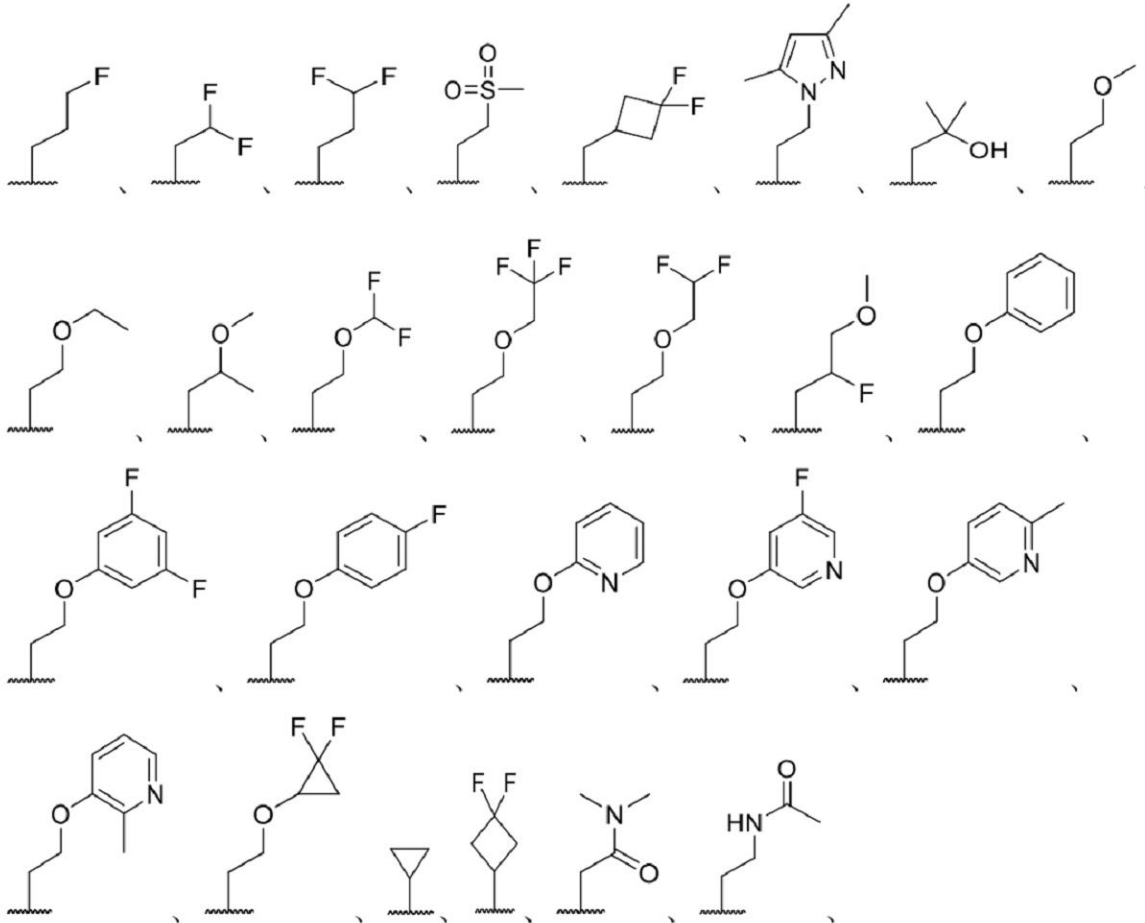
20

30

40

50

【化 7 7】



およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられている前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 4 2. 図 1 の化合物番号 1 ～ 6 6 から選択される化合物、またはその塩。

実施態様 4 3. 化合物番号 1 ～ 1 4 7 から選択される化合物、またはその塩。

実施態様 4 4. 化合物番号 1 ～ 6 6 5 から選択される化合物、またはその塩。

実施態様 4 5. 実施態様 1 ～ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

実施態様 4 6. 線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、実施態様 1 ～ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

実施態様 4 7. 線維性疾患が、肺線維症、肝線維症、皮膚線維症、心臓線維症、腎臓線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症である、実施態様 4 6 に記載の方法。

実施態様 4 8. 実施態様 1 ～ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、キット。

実施態様 4 9. 線維性疾患の治療のための説明書をさらに含む、実施態様 4 8 に記載のキット。

実施態様 5 0. 個体における $\alpha v \beta 6$ インテグリンを阻害する方法であって、実施態様 1 ～ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

実施態様 5 1. 細胞における TGF β 活性化を阻害する方法であって、細胞に、実施態様 1 ～ 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

実施態様 52. 線維性疾患治療用の薬剤の製造における、実施態様 1～44 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

実施態様 53. R^2 が、フッ素および $-OCH_3$ の両方によって置換されている $C_3 \sim C_5$ アルキルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 54. R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、フッ素によって任意選択で置換されているフェニルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 55. R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、フッ素またはメチルによって任意選択で置換されているピリジニルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 56. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} がハロゲンである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 57. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が重水素である、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 58. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、オキソによって任意選択で置換されている 3～12 員ヘテロシクリルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 59. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、オキソによって任意選択で置換されている 4～5 員ヘテロシクリルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 60. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲンまたは $-OR^6$ によって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 61. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲンまたは $-OR^6$ によって任意選択で置換されているフェニルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 62. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている 5～10 員ヘテロアリールである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 63. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、メチルによって任意選択で置換されているピラゾリルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 64. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、 $-CN$ 、ハロゲン、または $-OR^6$ によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 65. R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が $-S(O)_2R^3$ である、実施態様 1～11 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩。

実施態様 66. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているピリジルである、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 67. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているインダリルである、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 68. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されている 1H-ピロロピリジルである、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 69. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているキノリニルである、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 70. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているフェニルである、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

実施態様 71. R^1 が、 R^{1a} によって任意選択で置換されているインダニルである、実施態様 1、2、または 3 に記載の化合物またはその塩。

10

20

30

40

50

【0318】

合成例

記載の合成例における化学反応は、本発明のいくつかの他の化合物を調製するように容易に適合させることができ、本発明の化合物を調製するための代替の方法は、本発明の範囲内であるとみなされる。例えば、本発明の非例示化合物の合成は、当業者に明らかな変更により、例えば、妨害する基を適切に保護することにより、または記載されたものの以外の当該技術分野で公知の他の好適な試薬を利用することにより、または反応条件の通常の変更により、成功裏に行うことができる。別法として、本明細書に開示されるかまたは当該技術分野で知られている他の反応は、本発明の他の化合物の調製に対する適用性を有すると認識される。

10

【0319】

本明細書に記載の実施例について、一般的手順への言及は、反応が上記の一般的手順と同様の反応条件およびパラメータを使用して調製されたことを示している。

【0320】

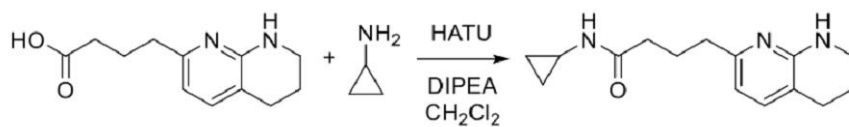
手順

本明細書に提供される化合物は、手順および実施例により例示されるようなスキームに従って調製することができる。これらの手順に従った場合でも、それらの手順の結果に実質的に影響を与えない、温度、濃度、反応時間および他のパラメータにおけるわずかな違いが生じることがある。

【化78】

20

手順A



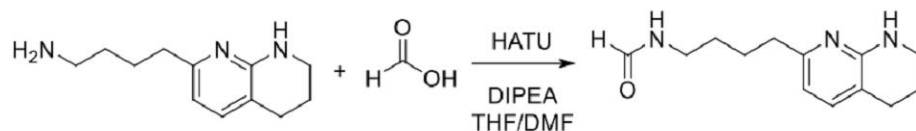
【0321】

N-シクロプロピル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド。室温での4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸・塩酸塩(5.0 g、19.48 mmol)およびシクロプロパンアミン(1.51 mL、21.42 mmol)のCH₂Cl₂(80 mL)中混合物にDIPEA(13.57 mL、77.9 mmol)を添加した。次いで、これにHATU(8.1 g、21.42 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-シクロプロピル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミドを得た。

30

【化79】

手順B



40

【0322】

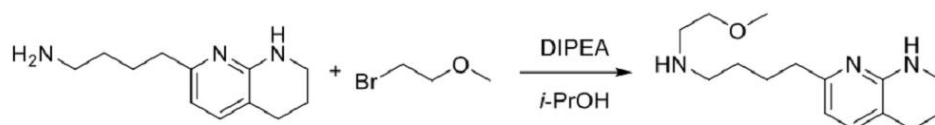
N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホルムアミド。4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(351 mg、1.71 mmol)およびギ酸(0.09 mL、2.22 mmol)のTHF/DMF(4:1)(5 mL)中混合物にHATU(844 mg、2.22 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.89 mL、5.13 m

50

mol) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホルムアミドを得た。

【化80】

手順C

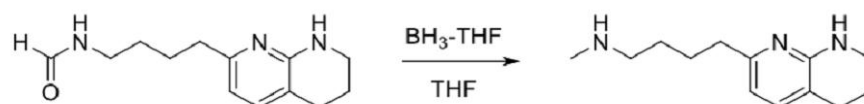


【0323】

N-(2-メトキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン。4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン (300 mg、1.46 mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (0.11 mL、1.17 mmol) および DIPEA (0.25 mL、1.46 mmol) の i-PrOH (3 mL) 中混合物を70℃に18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、次いで、真空濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-(2-メトキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミンを得た。

【化81】

手順D

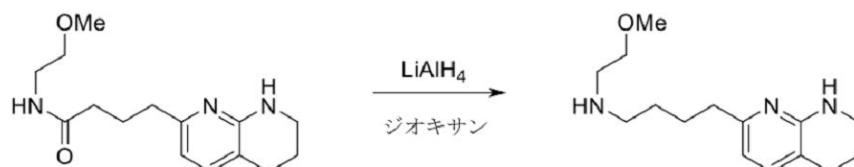


【0324】

N-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン。室温でのN-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)ホルムアミド (200 mg、0.86 mmol) の THF (2 mL) 中溶液にボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液 (THF 中 1.0 M、4.0 mL、4.0 mmol) を滴加した。次いで、得られた混合物を60℃に2時間加熱し、次いで、室温に冷却させた。反応混合物を MeOH で希釈し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミンを得た。

【化82】

手順E



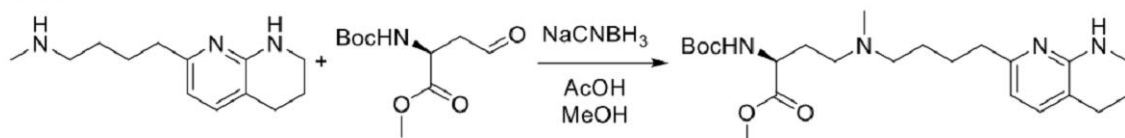
【0325】

N-(2-メトキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン (5)。室温でのN-(2-メトキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド (15.5 g、1.0 当量) の1, 4-ジオキサン (124 mL) 中溶液に LiAlH₄ (THF 中 1.0 M、123 mL、2.2 当量) をゆっくりと添加し、得られた混合物を

20時間加熱還流し、次いで、0℃に冷却した。この溶液にH₂O（4.7mL）を添加し、次いで、1M NaOH（4.7mL）を添加し、次いで、H₂O（4.7mL）を添加し、室温に加熱し、30分間攪拌し、その時点で、固体MgSO₄を添加し、さらに30分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをTHFで洗浄した。濾液を真空濃縮して、N-（2-メトキシエチル）-4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブタン-1-アミンを得た。

【化83】

手順F



10

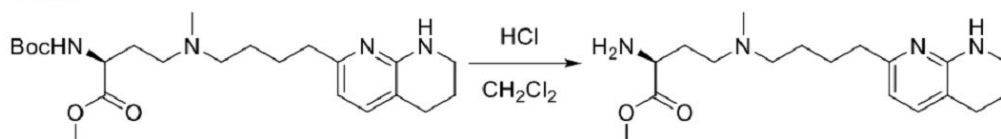
【0326】

(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methyl(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthalen-2-yl)butyl)amino)butanoate. 室温でのN-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン（5）（187mg、0.85mmol）のMeOH（5mL）中混合物に酢酸（0.12mL、2.05mmol）を添加し、次いで、(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-oxobutanoate（217mg、0.94mmol）を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、その時点で、反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（80mg、1.28mmol）を添加し、30分間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methyl(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthalen-2-yl)butyl)amino)butanoateを得た。

20

【化84】

手順G



30

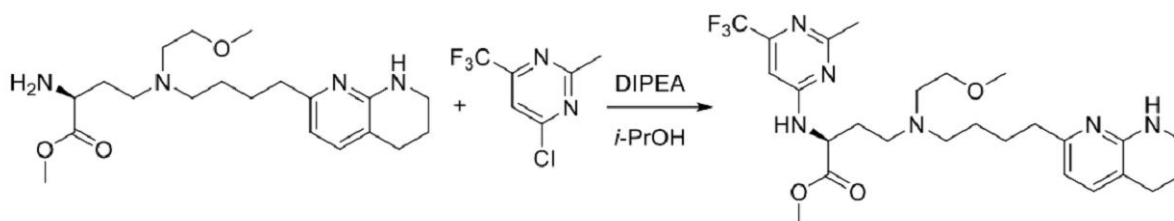
【0327】

(S)-2-amino-4-(methyl(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthalen-2-yl)butyl)amino)butanoate. 室温での(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(methyl(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthalen-2-yl)butyl)amino)butanoate（152mg、0.35mmol）のCH₂Cl₂（2mL）中溶液に1,4-ジオキサン中4NHCl（1mL、4mmol）を添加し、得られた混合物を2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、(S)-2-amino-4-(methyl(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthalen-2-yl)butyl)amino)butanoateを三塩酸塩として得た。

40

【化 8 5】

手順H



10

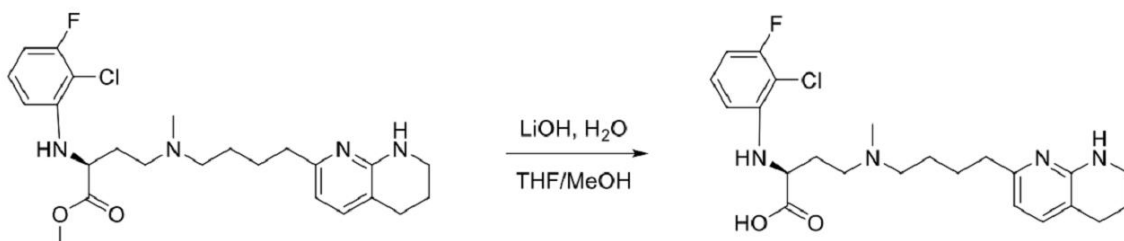
【0328】

(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル・三塩酸塩 (80 mg、0.16 mmol)、4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (64 mg、0.33 mmol) および DIPEA (0.23 mL、1.31 mmol) の *i*-PrOH (1 mL) 中溶液を 60℃ で一夜加熱した。反応物を室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸メチルを得た。

20

【化 8 6】

手順P



(S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル

(S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸

30

【0329】

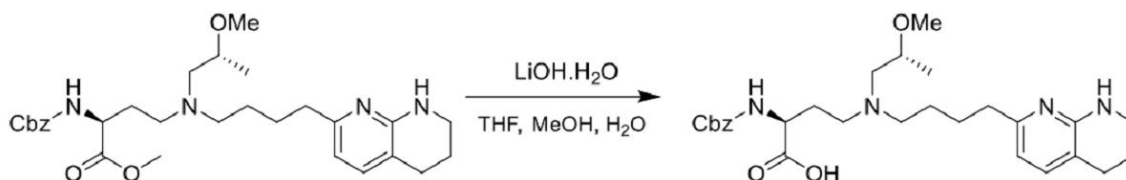
(S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。室温での (S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチルの THF/MeOH/H₂O (4:1:1) 中溶液に水酸化リチウム (約 4 当量) を添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた粗残留物を逆相 HPLC により精製して、(S)-2-((2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((メチル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸を得た。

40

50

【化 8 7】

手順Q

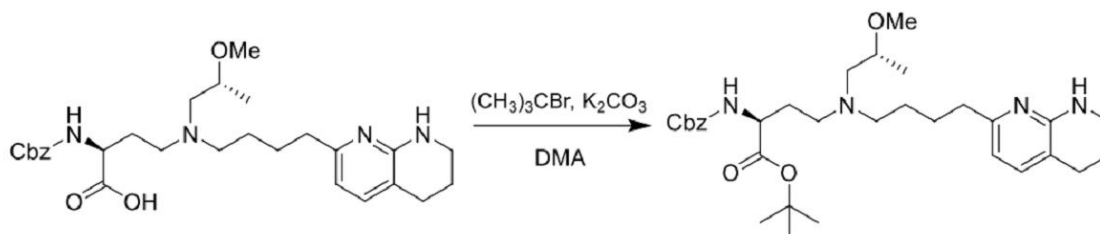


【0 3 3 0】

(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸メチル (1 g、1. 90 mmol) の H₂O (3 mL) および THF (3 mL) および MeOH (3 mL) 中混合物に LiOH·H₂O (159. 36 mg、3. 80 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で1時間攪拌し、得られた混合物を真空濃縮した。混合物を AcOH (2 mL) により pH=6 に調整し、残留物を真空濃縮して、残留物を得て、化合物 (S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 513. 5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 7. 25-7. 37 (m, 5 H) 7. 00 (d, J=7. 28 Hz, 1 H) 6. 81 (br d, J=7. 50 Hz, 1 H) 6. 22 (d, J=7. 28 Hz, 1 H) 4. 93-5. 05 (m, 2 H) 3. 68-3. 77 (m, 1 H) 3. 25-3. 34 (m, 1 H) 3. 15-3. 24 (m, 5 H) 2. 58 (br t, J=6. 06 Hz, 2 H) 2. 29-2. 49 (m, 8 H) 2. 16 (br dd, J=12. 90, 6. 06 Hz, 1 H) 1. 69-1. 78 (m, 2 H) 1. 58-1. 68 (m, 1 H) 1. 53 (quin, J=7. 39 Hz, 2 H) 1. 28-1. 40 (m, 2 H) 1. 00 (d, J=5. 95 Hz, 3 H)。

【化 8 8】

手順R



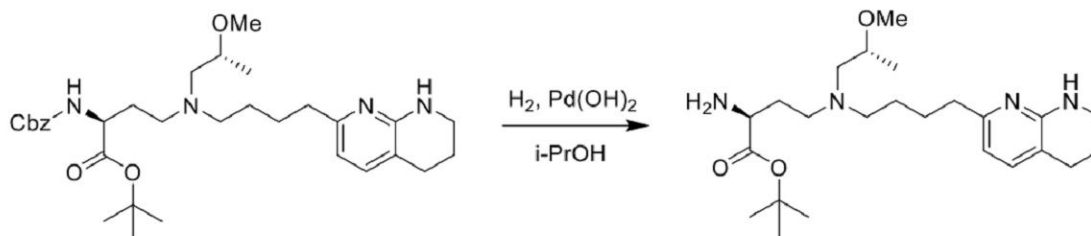
【0 3 3 1】

(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 tert-ブチル : (S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (300 mg、523. 84 μmol、HOAc 塩) の DMA (4 mL) 中溶液に N-ベンジル-N, N-ジエチルエタンアミニウムクロリド (119. 32 mg、523. 84 μmol)、K₂CO₃ (1. 88 g、13. 62 mmol)、2-ブromo-2-メチルプロパン (3. 45 g、25. 14 mmol) を添加した。混合物を 55℃ で 18 時間攪拌し

、次いで、室温に冷却させた。反応混合物を真空濃縮し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取TLCにより精製して、(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 569.3$ (M+H)⁺。

【化89】

手順S

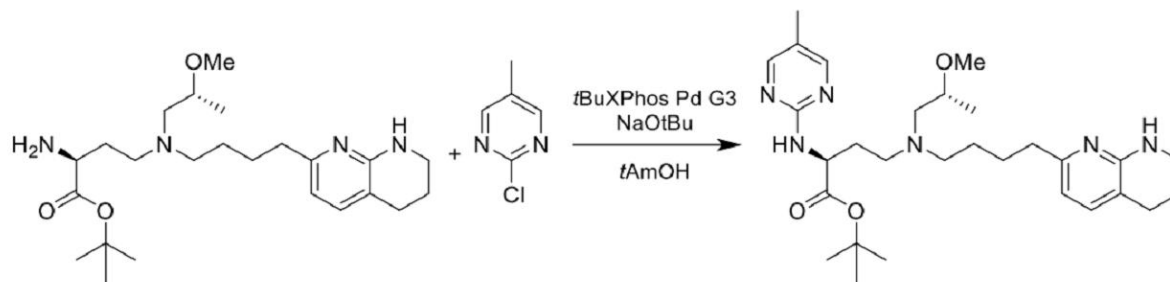


【0332】

(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸tert-ブチル。N₂雰囲気下にて、(S)-2-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸tert-ブチル (107 mg、188.13 μmol) のi-PrOH (2 mL) 中溶液にPd(OH)₂ (26 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物をH₂ (15 psi) 下にて室温で15時間攪拌した。混合物を濾過し、真空濃縮して、(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 435.5$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 7.06 (d, J=7.34 Hz, 1H) 6.34 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.98 (br s, 1H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.34 (s, 3H) 2.69 (t, J=6.30 Hz, 2H) 2.51-2.59 (m, 5H) 2.31 (dd, J=13.39, 5.56 Hz, 1H) 1.86-1.94 (m, 5H) 1.49-1.69 (m, 6H) 1.47 (s, 9H) 1.13 (d, J=6.11 Hz, 3H)。

【化90】

手順T



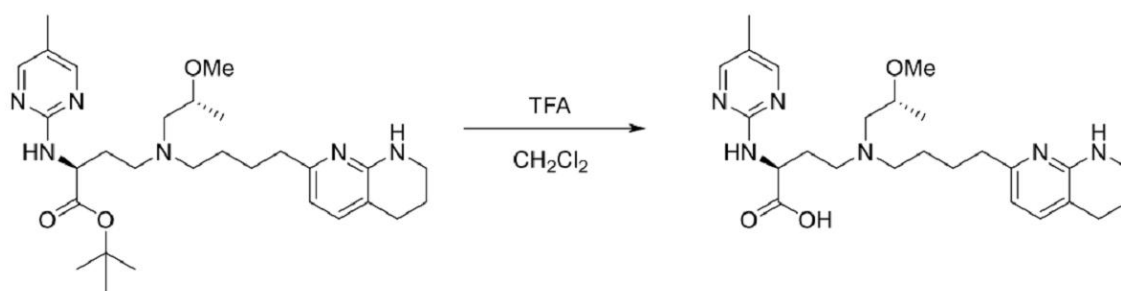
【0333】

(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-メチルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸tert-ブチル。(S)-2-アミノ-4-(((

(R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル (S) - 2 - アミノ - 4 - (((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル (100 mg、230.09 μmol) および 2 - クロロ - 5 - メチル - ピリミジン (24.65 mg、191.74 μmol) の 2 - メチル - 2 - ブタノール (2 mL) 中溶液に t - BuONa (THF 中 2 M、191.74 μL) および [2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] - メチルスルホニルオキシ - パラジウム; ジ tert - ブチル - [2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (15.23 mg、19.17 μmol) を添加し、得られた混合物を 100°C で 14 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、(S) - 4 - (((S) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチルを得た。LCMS (ESI+) : m/z = 527.3 (M+H)⁺。

【化 91】

手順 U



【0334】

(S) - 4 - (((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。(S) - 4 - (((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル (80 mg、151.89 μmol) の DCM (2 mL) 中溶液に TFA (254.14 mg、2.23 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、得られた粗残留物を分取 HPLC により精製して、化合物 (S) - 4 - (((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 471.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ ppm 8.57 (br s, 2H) 7.60 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 6.67 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 4.81 - 4.86 (m, 1H) 3.86 (br s, 1H) 3.41 - 3.59 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.33 - 3.38 (m, 1H) 3.12 - 3.30 (m, 3H) 2.76 - 2.86 (m, 4H) 2.54 (br s, 1H) 2.39 (br d, J = 8.82 Hz, 1H) 2.30 (s, 3H) 1.76 - 1.99 (m, 6H) 1.22 (d, J = 5.95 Hz, 3H)。

【0335】

合成例

記載の合成例における化学反応は、本発明のいくつかの他の化合物を調製するように容易に適合させることができ、本発明の化合物を調製するための代替の方法は、本発明の範囲内であるとみなされる。例えば、本発明の非例示化合物の合成は、当業者に明らかな変

更により、例えば、妨害する基を適切に保護することにより、または記載されたもの以外の当該技術分野で公知の他の好適な試薬を利用することにより、または反応条件の通常の変更により、成功裏に行うことができる。別法として、本明細書に開示されるかまたは当該技術分野で知られている他の反応は、本発明の他の化合物の調製に対する適用性を有すると認識される。

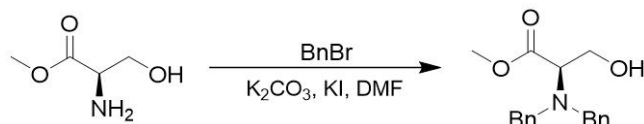
【0336】

本明細書に記載の実施例について、手順への言及は、反応が上記の手順と同様の反応条件およびパラメータを使用して調製されたことを示している。

実施例 A 1

(S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロパン - 1 - アミンの合成

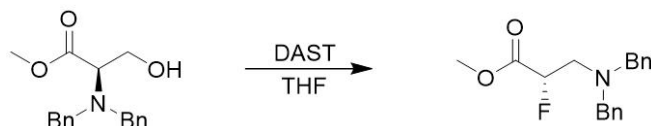
【化92】



【0337】

ジベンジル-D-セリン酸メチル。D-セリン酸メチル塩酸塩 (100 g、642.76 mmol) および K_2CO_3 (177.67 g、1.29 mol) および KI (53.35 g、321.38 mmol) の DMF (1.5 L) 中混合物に臭化ベンジル (241.85 g、1.41 mol) を 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を H_2O (3000 mL) および EtOAc (1 L × 3) でクエンチした。有機相をブライン (1 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジベンジル-D-セリン酸メチルを得た。

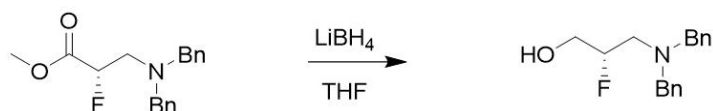
【化93】



【0338】

(S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - フルオロプロパン酸メチル。ジベンジル-D-セリン酸メチル (155 g、517.77 mmol) の THF (1.2 L) 中溶液に DAST (102.65 g、636.85 mmol、84.14 mL) を 0℃ で滴加し、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (1 L) で 0℃ にてクエンチし、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - フルオロプロパン酸メチルを得た。

【化94】



【0339】

(S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - フルオロプロパン - 1 - オール。(S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - フルオロプロパン酸メチル (103 g、341.79 mmol) の THF (1 L) 中溶液に $LiBH_4$ (14.89 g、683.58 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 40℃ で 12 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl 水溶液 (500 mL) 中に 0℃ で注いだ。水相を酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、(S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 2 - フルオロプロパン - 1 - オールを得、さらに精製することなく使用した。

10

20

30

40

50

CCN(Cc1ccccc1)CC(F)O.CI>[NaH]>CCN(Cc1ccccc1)CC(F)OC

(S)-N, N-ジベンジル-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミン。(S)-3-(ジベンジルアミノ)-2-フルオロプロパン-1-オール(51g、186.58mmol)のTHF(400mL)中溶液にNaH(鉱油中60%分散体、11.19g、279.87mmol)を0℃で添加し、得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。次いで、これにヨードメタン(18.58mL、298.52mmol)を添加し、混合物を室温で12時間撹拌した。混合物をNH₄Cl水溶液(500mL)で0℃にてクエンチした。水相をEtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-N, N-ジベンジル-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミンを得た。

COCC(F)(CNC1CCCCC1)CNC2CCCCC2>H2, Pd/C, MeOH>COCC(F)CNC

(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミン。(S)-N,N-ジベンジル-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミン(15 g、52.20 mmol)のMeOH(200 mL)中溶液にPd/C(3 g)を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で3回パージした。混合物をH₂(50 psi)下にて50℃で12時間攪拌した。反応混合物をCeliteパッドで濾過し、濾液をHCl/EtOAc(50 mL)で処理し、次いで、真空濃縮して、(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミン・塩酸塩を得、さらに精製することなく使用した。

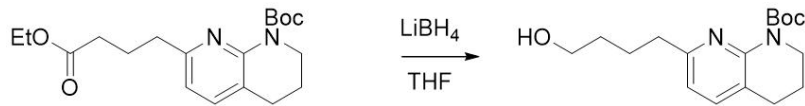
实施例 A 2

7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成

CCOC(=O)CCc1ccc2c(c1)nc[nH]2>LiHMDS, Boc2O, THF>CCOC(=O)CCc1ccc2c(c1)nc3c2c[nH]3C(=O)OC(C)(C)C

7-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル。4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸エチル(5.25g、21.1mmol)およびジ炭酸ジtert-ブチル(5.89mL、25.4mmol)のTHF(70mL)中溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(25.4mL、25.4mmol)を添加し、0℃で添加した。2時間後、反応物をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和NH₄Cl(50mL)でクエンチした。30分間攪拌した後、層を分離し、有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、7-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルを得た。

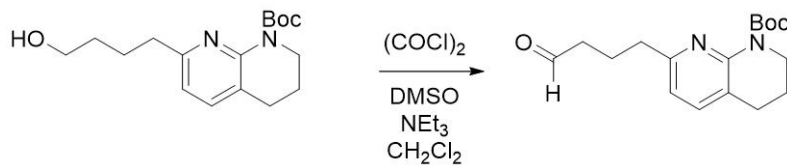
【化 98】



【0344】

7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル。7-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(6.81g、19.5mmol)のTHF(50mL)中溶液にLiBH₄(THF中1.0M、19.5mL、19.5mmol)を室温で添加した。混合物を一夜攪拌し、次いで、飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルを得た。

【化 99】



【0345】

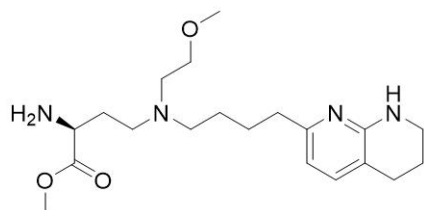
7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル。塩化オキサリル(2.57mL、29.3mmol)のCH₂Cl₂(69mL)中溶液を-78℃に5分間冷却し、その時点で、ジメチルスルホキシド(4.2mL、58.6mmol)を添加し、混合物を30分間攪拌した。7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,8-ナフチリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6.9g、22.6mmol)のCH₂Cl₂(10.5mL)中溶液を添加し、-78℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物にトリエチルアミン(10.5mL、75.1mmol)を添加し、30分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濃縮して、7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルを得、さらに精製することなく使用した。

【0346】

実施例 A3

(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸メチルの合成

【化 100】



【0347】

(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル。スキーム

Aに従って、2-メトキシエチルアミンを用いて手順A、次いで、手順E、手順Fおよび手順Gを使用して調製して、(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチルを得た。

【化101】



10

【0348】

(S)-4-((2-((S)-2-amino-4-((2-methoxyethyl)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸メチル。(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(125mg、0.3mmol)が入っているマイクロ波バイアルに4-ブロモキノリン(65mg、0.3mmol)、Pd(OAc)₂(6.3mg、0.03mmol)、rac-BINAP(35mg、0.6mmol)、およびK₃PO₄(210mg、1.0mmol)を添加し、次いで、ジオキサン(2mL)で希釈した。混合物を脱気し、次いで、密封し、100℃に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-4-((2-((S)-2-amino-4-((2-methoxyethyl)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸メチルを得た。

20

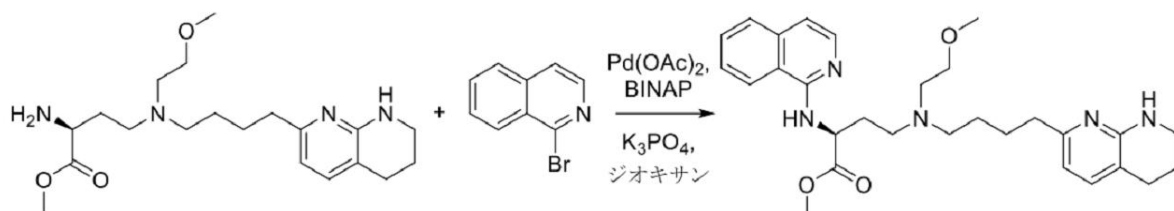
【0349】

実施例A4

(S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチルの合成

30

【化102】



【0350】

(S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル。(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(125mg、0.3mmol)が入っているマイクロ波バイアルに1-ブロモイソキノリン(65mg、0.3mmol)、Pd(OAc)₂(6.3mg、0.03mmol)、rac-BINAP(35mg、0.6mmol)、およびK₃PO₄(210mg、1.0mmol)を添加し、次いで、ジオキサン(2mL)で希釈した。混合物を脱気し、次いで、密封し、100℃に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精

40

50

製して、(S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチルを得た。

【0351】

以下の実施例では、具体的な合成記述のない化合物は、例えば化合物2、スキーム1；化合物81、スキーム5；および化合物213、スキーム24についての手順と類似した本明細書に記載の手順により合成することができる。

【0352】

例えば、(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(化合物597)は、スキーム1の手順をわずかに変更することにより調製することができる。工程1において、シクロプロピルアミンの代わりに2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エタン-1-アミンを用いて、類似のアミン生成物を得ることができる。次いで、アミン生成物を工程2におけるようにBoc脱保護し、次いで、工程3におけるように還元アミノ化して類似の第3級アミン生成物を得ることができる。次いで、この第3級アミンを工程4のように塩基媒加水分解し、次いで、工程5のように還元条件下でカルバミン酸ベンジルの脱保護を行って類似のアミノ酸生成物を得ることができる。次いで、このアミノ酸をS_NAr反応で3-クロロピラジン-2-カルボニトリルなどの好適に活性化された複素環と反応させて、記載の化合物を得ることができる。同様に、工程6に記載のように工程5からの類似の遊離アミノ酸生成物を類似の活性化された複素環と反応させ、次いで、スキーム1の工程7に示されるような還元条件またはスキーム5の工程2に示されるような交差カップリング条件に付して、さらに記載の予言的化合物を得ることができる。

【0353】

別法として、シクロプロピルアミンの代わりに代替のアミンを用いた場合、スキーム1における工程3から生じた第3級アミン生成物をスキーム24の工程1に示されるように加水分解し、次いで、酸生成物をスキーム24の工程2に示されるように塩基性条件下にて臭化 α -ブチルで α -ブチル化することができる。得られた α -ブチルエステル生成物をスキーム24の工程3におけるように還元条件下で脱保護してアミノエステル生成物を得ることができ、次いで、スキーム24の工程4におけるように適切なハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリールとパラジウム触媒交差カップリングさせてエステル生成物を得ることができ、これをスキーム24の工程5におけるように酸に曝露して最終化合物を得ることができる。

【0354】

例えば、(S)-4-((2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸(化合物624)は、スキーム1の手順をわずかに変更することにより調製することができる。工程1において、シクロプロピルアミンの代わりに2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エタン-1-アミンを用いて、類似のアミン生成物を得ることができる。次いで、このアミン生成物を工程2におけるようにBoc脱保護し、次いで、工程3におけるように還元アミノ化して類似の第3級アミン生成物を得ることができる。第3級アミン生成物をスキーム24の工程1に示されるように加水分解し、次いで、酸生成物をスキーム24の工程2に示されるように塩基性条件下にて臭化 α -ブチルで α -ブチル化することができる。得られた α -ブチルエステル生成物をスキーム24の工程3におけるように還元条件下で脱保護してアミノエステル生成物を得ることができ、次いで、スキーム24の工程4において6-クロロ-N,N-ジメチルピリミジン-4-アミンの代わりに3-ブromo-1-メチル-1H-インダゾールを用いてパラジウム触媒交差カップリングしてエステル生成物を得ることができ、これを酸に曝露して記載の化合物を得ることができる。

【0355】

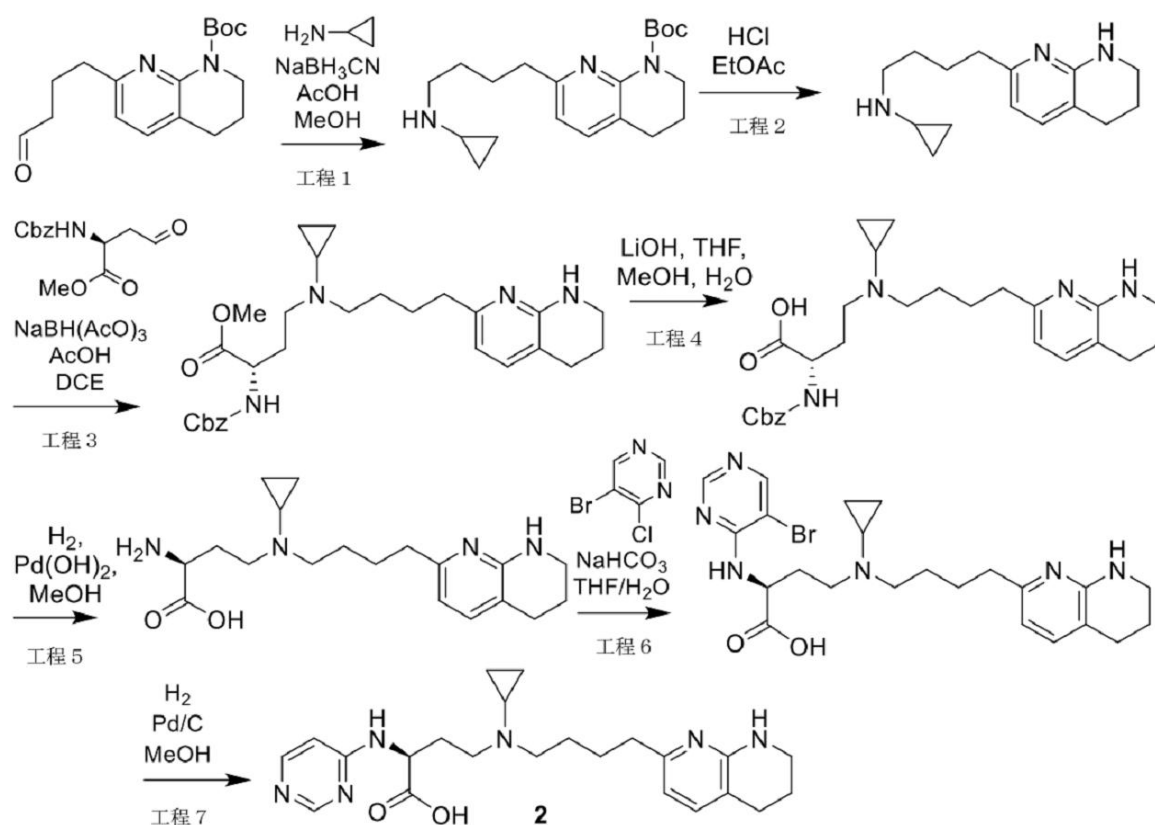
化合物 1：(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキーム A に従って、シクロプロピルアミンを用いて手順 A、および 4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリミジンを用いて手順 H を使用して調製した。LCMS 理論的 $m/z = 475.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 475.2。

【0356】

化合物 1：(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキーム A に従って、シクロプロピルアミンを用いて手順 A、および 4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリミジンを用いて手順 H を使用して調製した。LCMS 理論的 $m/z = 475.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 475.2。

【化103】

スキーム 1、化合物 2：



【0357】

工程 1：7-(4-(シクロプロピルアミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル。0℃でのシクロプロパンアミン(22.8 mL、328.5 mmol)、AcOH(18.8 mL、328.5 mmol)および NaBH₃CN(4.13 g、65.7 mmol)の MeOH(100 mL)中溶液に 7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(10.0 g、32.9 mmol)の MeOH(100 mL)中溶液を添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃で希釈し、ガスの発生が止むまで攪拌し、次いで、真空濃縮して、揮発物質を除去した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS 理論的 $m/z = 346.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 346.5。

【0358】

工程2：N-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)シクロプロパンアミン。7-(4-(シクロプロピルアミノ)ブチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2.5 g、7.24 mmol)のEtOAc(10 mL)中溶液にEtOAc中4 MのHCl(1.8 mL)を添加し、得られた混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物をさらに精製することなく使用した。LCMS理論的 $m/z = 246.2$ 。[M+H]⁺、実測値246.0。

【0359】

工程3：(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル。(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸メチル(2.59 g、9.8 mmol)およびN-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)シクロプロパンアミン・塩酸塩(2.5 g、8.9 mmol)のDCE(40 mL)中混合物にAcOH(761 μ L、13.3 mmol)を0℃で添加し、NaBH(OAc)₃(2.82 g、13.3 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液で希釈し、ガスの発生が止むまで攪拌し、次いで、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS理論的 $m/z = 495.3$ 。[M+H]⁺、実測値495.4。

【0360】

工程4：(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(4 g、7.9 mmol)のTHF/MeOH/H₂O(1:1:1)(36 mL)中溶液にLiOH·H₂O(664 mg、15.8 mmol)を0℃で添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を1N HClを注意して添加することによりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得た。LCMS理論的 $m/z = 480.3$ [M]⁺、実測値480.1。

【0361】

工程5：(S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(4.5 g、9.4 mmol)が入っているフラスコに20 wt%のPd(OH)₂/C(4.5 g)を添加し、次いで、i-PrOH(300 mL)で希釈し、50 psiのH₂雰囲気下にて室温で48時間攪拌した。反応混合物をCELITE(登録商標)のパッドで濾過し、MeOHですすぎ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS理論的 $m/z = 347.2$ 。[M+H]⁺、実測値347.2。

【0362】

工程6：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩(150 mg、0.3 mmol)のTHF/H₂O(4:1)(3 mL)中溶液に5-ブロモ-4-クロロピリミジン(69 mg、0.4 mmol)およびNaHCO₃(137 mg、1.63 mmol)を添加し、次いで、70℃で2時間攪拌

し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物をさらに精製することなく使用した。

【0363】

工程7：(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(157mg、0.3mmol)が入っているフラスコに20wt%のPd/C(200mg)を添加し、次いで、MeOH(20mL)で希釈し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて室温で4時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：
m/z=425.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)：δ ppm 8.34(s,1H)7.96(br s,1H)7.18(d,J=7.21Hz,1H)6.52(br s,1H)6.39(d,J=7.21Hz,1H)3.87-4.65(m,1H)3.34-3.42(m,2H)2.76-2.96(m,2H)2.70(br t,J=6.11Hz,4H)2.54(br t,J=7.03Hz,2H)2.14-2.26(m,1H)1.96-2.08(m,1H)1.87(q,J=5.87Hz,3H)1.62(br d,J=4.40Hz,4H)0.37-0.59(m,4H)。LCMS理論的m/z=425.3。[M+H]⁺, 実測値425.2。

10

【0364】

化合物3：(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(170mg、0.4mmol)のTHF/H₂O(4:1)(2.5mL)中混合物に4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(75mg、0.4mmol)およびNaHCO₃(112mg、1.33mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。¹H NMR(400MHz,D₂O)：δ ppm 8.32-8.47(m,2H)7.51(br d,J=6.60Hz,1H)6.56(br s,1H)4.85(br s,1H)4.03(br s,3H)3.29-3.63(m,6H)2.38-2.91(m,7H)1.64-1.95(m,6H)0.90-1.09(m,4H)。LCMS理論的m/z=479.3。[M+H]⁺, 実測値479.2。

20

30

【0365】

化合物4：(S)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを用いて手順A、4-クロロピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的m/z=457.3。[M+H]⁺, 実測値457.2。

40

【0366】

化合物5：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的m/z=493.1。[M+H]⁺, 実測値493.1。

【0367】

化合物6：(S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1

50

， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸。スキームAに従って、シクロプロピルアミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 475.3$ 。[M+H]⁺，実測値475.3

【0368】

化合物7：(S)-2-((7-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 511.3$ 。[M+H]⁺，実測値511.3。

10

【0369】

化合物8：(S)-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸。スキームAに従って、2, 2-ジフルオロエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 499.3$ 。[M+H]⁺，実測値499.3。

【0370】

化合物9：(S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸。スキームAに従って、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 523.3$ 。[M+H]⁺，実測値525.3。

20

【0371】

化合物10：(S)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2- ((2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 507.3$ 。[M+H]⁺，実測値507.3。

30

【0372】

化合物11：(S)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2- (ピリド[2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロピリド[2, 3-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 494.3$ 。[M+H]⁺，実測値494.3。

【0373】

化合物12：(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺，実測値525.3。

40

【0374】

化合物13：(S)-4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2- ((7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-(トリフルオロメチル) キナ

50

ゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 561.3$ 。[M+H]⁺、実測値561.3。

【0375】

化合物14：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 561.3$ 。[M+H]⁺、実測値561.3。

【0376】

化合物15：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 561.3$ 。[M+H]⁺、実測値561.3。

【0377】

化合物16：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 494.3$ 。[M+H]⁺、実測値494.3。

【0378】

化合物17：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロピリド[3,4-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 494.3$ 。[M+H]⁺、実測値494.3。

【0379】

化合物18：(S)-2-((5-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-5-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 511.3$ 。[M+H]⁺、実測値511.3。

【0380】

化合物19：(S)-2-((6-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 511.3$ 。[M+H]⁺、実測値511.3。

【0381】

化合物20：(S)-2-((8-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-8-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 511.3$ 。[M+H]⁺、実測値

10

20

30

40

50

511.3。

【0382】

化合物21：(S)-2-((6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6,7-ジフルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 529.3$ 。[M+H]⁺、実測値529.3。

【0383】

化合物22：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺、実測値525.3。

【0384】

化合物23：(S)-2-((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 493.3$ 。[M+H]⁺、実測値493.3。

【0385】

化合物24：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 511.3$ 。[M+H]⁺、実測値511.3。

【0386】

化合物25：(S)-4-(((S)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-(S)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 507.3$ 。[M+H]⁺、実測値507.4。

【0387】

化合物26：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺、実測値525.3。

【0388】

化合物27：(S)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-(メチルスルホニル)エタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 541.3$ 。[M+H]⁺、実測値541.3。

【0389】

化合物28：(S)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームDに従って、(2-ブロモエトキシ)ベンゼンを用いて手順C、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 555.3$ 。[M+H]⁺、実測値555.3。

【0390】

化合物29：(S)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、3,3-ジフルオロプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 513.3$ 。[M+H]⁺、実測値513.4。

【0391】

化合物30：(S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-3-フルオロプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 495.3$ 。[M+H]⁺、実測値495.3。

【0392】

化合物31：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺、実測値525.3。

【0393】

化合物32：(S)-2-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 557.3$ 。[M+H]⁺、実測値557.4。

【0394】

化合物33：(S)-4-(((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームDに従って、3-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロブタンを用いて手順C、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 571.3$ 。[M+H]⁺、実測値571.3。

10

20

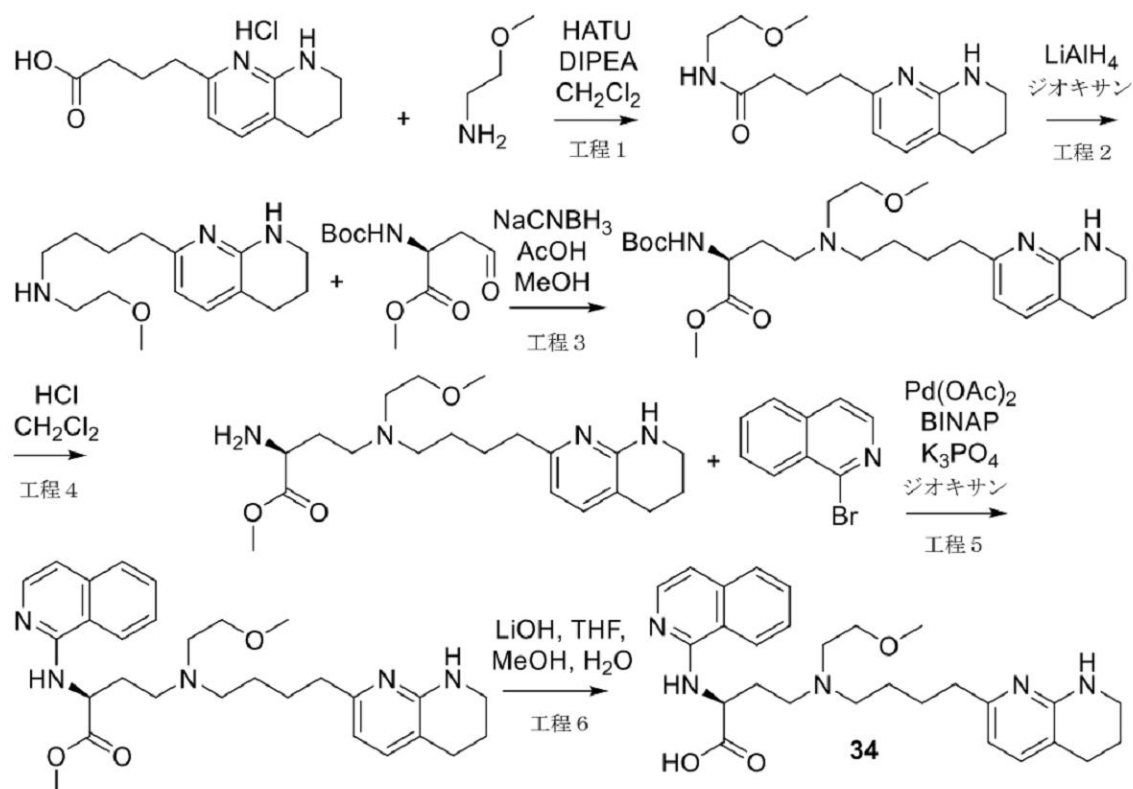
30

40

50

【化 1 0 4】

スキーム 2、化合物 3 4 :



10

20

【0 3 9 5】

工程 1 : N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブタンアミド。4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブタン酸・塩酸塩 (2 . 6 g 、 1 0 . 2 9 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 6 m L) 中溶液に 2 - メトキシエタン - 1 - アミン (1 . 3 m L 、 1 5 . 4 4 m m o l) 、 D I P E A (5 . 4 m L 、 3 0 . 8 7 m m o l) を添加し、次いで、H A T U (5 . 6 7 g 、 1 4 . 9 2 m m o l) を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を、順相シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、標記化合物を得た。

30

【0 3 9 6】

工程 2 : N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン。N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブタンアミド (1 . 1 g 、 4 . 0 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 1 m L) 中溶液に T H F 中 2 . 0 M の L i A l H ₄ (4 m L 、 8 . 0 m m o l) を添加し、得られた混合物を一夜還流し、次いで、室温に冷却させた。溶液を、H ₂ O (3 1 0 μ L) 、次いで、1 N N a O H (3 1 0 μ L) 、次いで、さらなる H ₂ O (3 1 0 μ L) を注意深く添加することにより注意深く中和し、混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた粗残留物をさらに精製することなく使用した。

40

【0 3 9 7】

工程 3 : (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸メチル。室温での N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン (9 2 7 m g 、 3 . 5 2 m m o l) および (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸メチル (8 9 5 m g 、 3 . 8 7 m m o l) の M e O H (

50

10 mL) 中溶液に AcOH (222 μ L、3.87 mmol) を添加し、次いで、NaCNBH₃ (243 mg、3.87 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0398】

工程4: (S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル。

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (700 mg、1.46 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 中溶液にジオキサン (5 mL) 中 4 N HCl を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、真空濃縮した。得られた粗残留物をさらに精製することなく使用した。

【0399】

工程5: (S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル。(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (125 mg、0.3 mmol) が入っているマイクロ波バイアルに1-プロモイソキノリン (65 mg、0.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (6.3 mg、0.03 mmol)、rac-BINAP (35 mg、0.6 mmol)、および K₃PO₄ (210 mg、1.0 mmol) を添加し、次いで、ジオキサン (2 mL) で希釈した。混合物を脱気し、次いで、密封し、100 °C に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

【0400】

工程6: (S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-(イソキノリン-1-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (20 mg、0.04 mmol) の THF/MeOH/H₂O (4:1:1) (1.5 mL) 中溶液に LiOH (5 mg、0.20 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、AcOH で中和し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS 理論的 m/z = 492.3。[M+H]⁺、実測値 492.4。

【0401】

化合物35: (S)-4-((2-(ジフルオロメトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-(ジフルオロメトキシ)エタン-1-アミンを用いて手順A、手順D、手順F、手順G、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS 理論的 m/z = 529.3。[M+H]⁺、実測値 529.3。

10

20

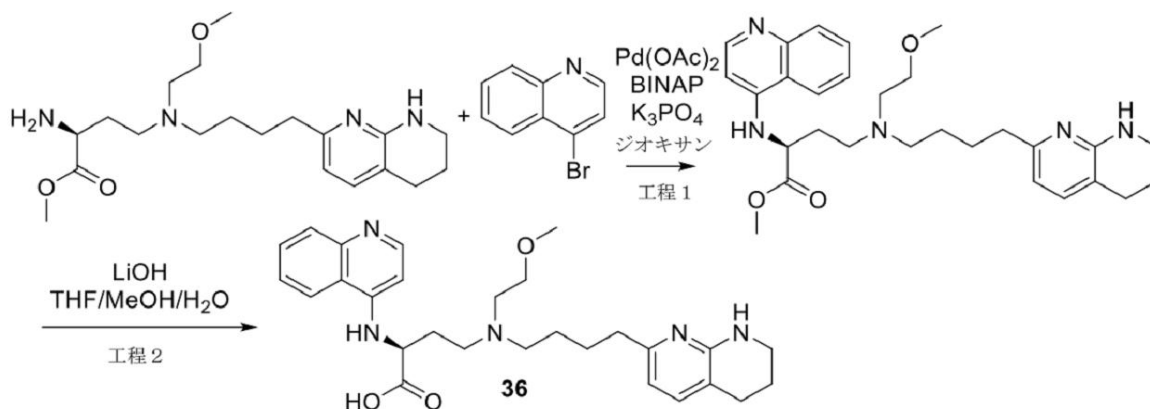
30

40

50

【化105】

スキーム3、化合物36：



10

【0402】

工程1：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸メチル。(S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(125mg、0.3mmol)が入っているマイクロ波バイアルに4-ブロモキノリン(65mg、0.3mmol)、Pd(OAc)₂(6mg、0.03mmol)、rac-BINAP(35mg、0.6mmol)、およびK₃PO₄(210mg、1.0mmol)を添加し、次いで、ジオキサン(2mL)で希釈した。混合物を脱気し、次いで、密封し、100℃に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸メチルを得た。

20

【0403】

工程2：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸。(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノリン-4-イルアミノ)ブタン酸メチル(54mg、0.11mmol)のTHF/MeOH/H₂O(4:1:1)(3mL)中溶液にLiOH(25.5mg、1.1mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、AcOHで中和し、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS理論的m/z=492.3。[M+H]⁺、実測値492.3。

30

【0404】

化合物37：(S)-2-((7-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4,7-ジクロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的m/z=527.3。[M+H]⁺、実測値527.3。

40

【0405】

化合物38：(S)-2-((8-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4,8-ジクロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使

50

用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 527.3$ 。[M+H]⁺，実測値527.3。
【0406】

化合物39：(S)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 561.3$ 。[M+H]⁺，実測値561.3。

【0407】

化合物40：(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームDに従って、1-(2-ブロモエトキシ)-4-フルオロベンゼンを用いて手順C、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 605.3$ 。[M+H]⁺，実測値605.3。

【0408】

化合物41：(S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、3-フルオロプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-メトキシキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺，実測値525.3。

【0409】

化合物42：(2S)-4-((2-(2,2-ジフルオロシクロプロポキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームDに従って、2-(2-ブロモエトキシ)-1,1-ジフルオロシクロプロパンを用いて手順C、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 587.3$ 。[M+H]⁺，実測値587.3。

【0410】

化合物43：(S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、3-フルオロプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-8-メトキシキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺，実測値525.3。

【0411】

化合物44：(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 509.3$ 。[M+H]⁺，実測値509.3。

【0412】

化合物45：(S)-4-((2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームDに従って、1-(2-ブロモエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールを用いて手順C、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的

10

20

30

40

50

$m/z = 557.3$ 。[M+H]⁺，実測値557.3。

【0413】

化合物46：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 539.3$ 。[M+H]⁺，実測値539.3。

【0414】

化合物47：(S)-4-((2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 591.3$ 。[M+H]⁺，実測値591.3。

【0415】

化合物48：(S)-2-((8-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-(ピリジン-2-イルオキシ)酢酸を用いて手順B、4,8-ジクロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 590.3$ 。[M+H]⁺，実測値590.3。

【0416】

化合物49：(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-(ピリジン-2-イルオキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 556.3$ 。[M+H]⁺，実測値556.3。

【0417】

化合物50：(S)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-(2,2-ジフルオロエトキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 543.3$ 。[M+H]⁺，実測値543.3。

【0418】

化合物51：(S)-2-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エタン-1-アミンを用いて手順A、手順G、4-クロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 562.3$ 。[M+H]⁺，実測値562.3。

【0419】

化合物52：(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 570.3$ 。

3. $[M+H]^+$, 実測値 570.3。

【0420】

化合物53: (S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 602.3$ 。 $[M+H]^+$, 実測値 602.3。

【0421】

化合物54: (S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 571.3$ 。 $[M+H]^+$, 実測値 571.3。

【0422】

化合物55: (S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-エトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 507.3$ 。 $[M+H]^+$, 実測値 507.3。

【0423】

化合物56: (S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 602.3$ 。 $[M+H]^+$, 実測値 602.3。

【0424】

化合物57: (S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 571.3$ 。 $[M+H]^+$, 実測値 571.3。

【0425】

化合物58: (S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 574.3$ 。 $[M+H]^+$, 574.3。

【0426】

化合物59: (S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 570.3$ 。 $[M+H]^+$, 570.3。

10

20

30

40

50

3. [M+H]⁺, 実測値 570.3。

【0427】

化合物60: (S)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 575.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 575.3。

【0428】

化合物61: (S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームCに従って、2-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)酢酸を用いて手順B、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 606.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 606.3。

【0429】

化合物62: (S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームCに従って、(R)-2-メトキシプロパン酸を用いて手順B、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 507.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 507.3。

【0430】

化合物63: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、N-(2-アミノエチル)アセトアミドを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 520.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 520.3。

【0431】

化合物64: (S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、2-アミノ-N,N-ジメチルアセトアミドを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 520.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 520.3。

【0432】

化合物65: (S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームCに従って、(R)-2-メトキシプロパン酸を用いて手順B、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 539.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 539.3。

【0433】

化合物66: (S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームCに従って、(R)-2-メトキシプロパン酸を用いて手順B、4-クロロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 521.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 521.3。

【0434】

10

20

30

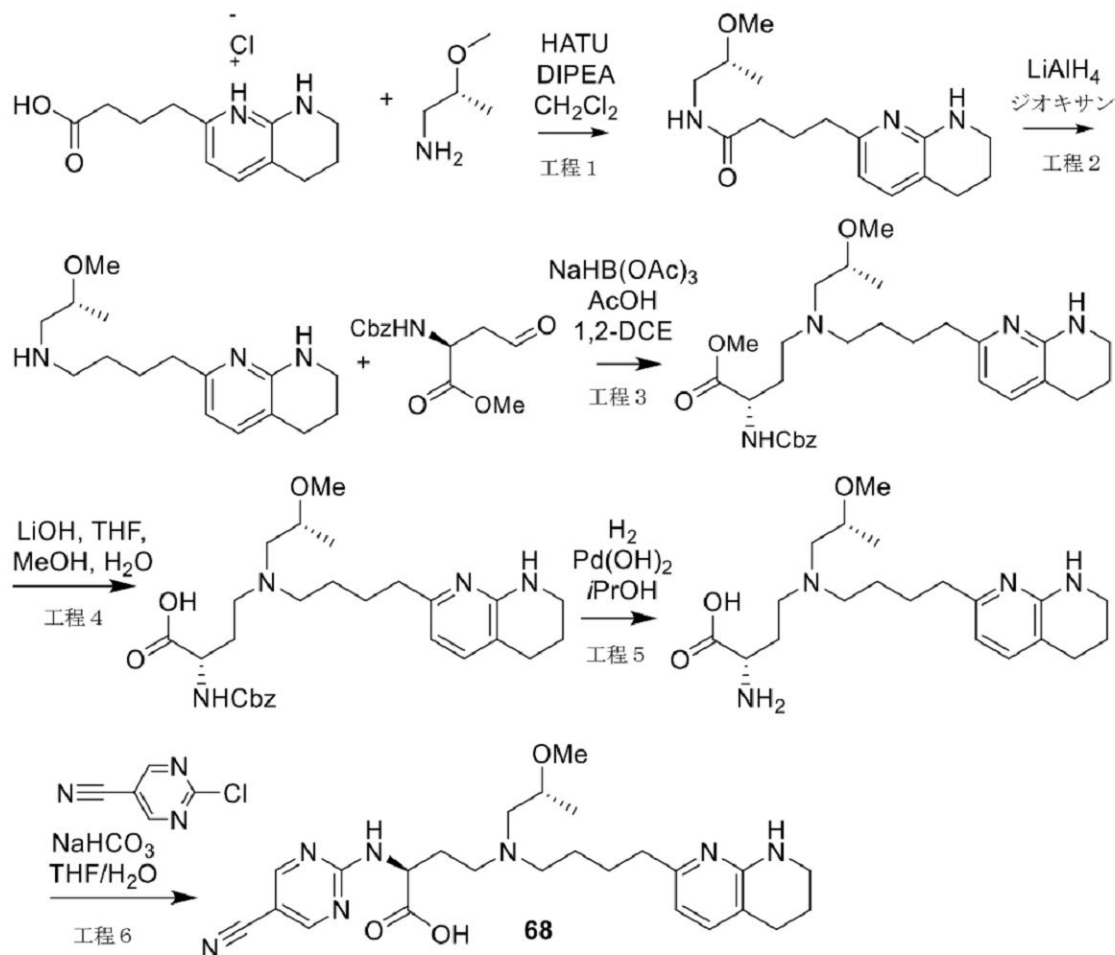
40

50

化合物 67: (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキーム A に従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順 A、3-クロロピラジン-2-カルボニトリルを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 $m/z = 468.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 468.3。

【化 106】

スキーム 4、化合物 68:



【0435】

工程 1: (R)-N-(2-メトキシプロピル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド。4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸・塩酸塩 (2.6 g、10.29 mmol) の CH₂Cl₂ (26 mL) 中溶液に (R)-2-メトキシプロパン-1-アミン (1.38 g、15.44 mmol)、DIPEA (5.4 mL、30.87 mmol) を添加し、次いで、HATU (5.67 g、14.92 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を、順相シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、標記化合物を得た。

【0436】

工程 2: (R)-N-(2-メトキシプロピル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン。(R)-N-(2-メトキシプロピル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド (1.2 g、4.0 mmol) の 1,4-ジオキサン (11 mL) 中溶液に THF 中 2.0 M の LiAlH₄ (4 mL、8.0 mmol) を添加し、得られた混合

物を一夜還流し、次いで、室温に冷却させた。溶液を、 H_2O ($310\ \mu\text{L}$)、次いで、 $1\ \text{N}\ \text{NaOH}$ ($310\ \mu\text{L}$)、次いで、さらなる H_2O ($310\ \mu\text{L}$)を注意深く添加することにより注意深く中和し、混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた粗残留物をさらに精製することなく使用した。
【0437】

工程3：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル：0℃での(R)-N-(2-メトキシプロピル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン(10g、36.05mmol)および(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-オキソブタン酸メチル(10.52g、39.65mmol)の1,2-DCE(100mL)中混合物にAcOH(3.09mL、54.07mmol)を添加し、次いで、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (11.46g、54.07mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物をMeOHで希釈し、次いで、真空濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 および NaHCO_3 飽和水溶液中に戻して取り込み、次いで、層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z = 527.5\ (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0438】

工程4：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(6g、11.39mmol)のTHF/MeOH/ H_2O (1:1:1)(60mL)中混合物に $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (956mg、22.78mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物をAcOHの添加により $\text{pH}=6$ に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を酢酸塩として得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)： $m/z = 513.2\ (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0439】

工程5：(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩(8g、13.97mmol)のi-PrOH(50mL)中溶液に20wt%の $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1.96g)を添加し、得られた懸濁液に対して排気および H_2 の充填を数回行った。得られた混合物を H_2 雰囲気下にて室温で2時間攪拌し、次いで、混合物を濾過し、減圧濃縮して、標記化合物を酢酸塩として得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)： $m/z = 379.2\ (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0440】

工程6：(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩(100mg、228 μmol)のTHF/ H_2O (4:1)(2.5mL)中溶液に固体 NaHCO_3 (57mg、684 μmol)を添加し、次いで、2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(33mg、239 μmol)を添加した。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却さ

せた。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 482.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.48-8.64 (m, 2H) 7.21 (d, J=7.28Hz, 1H) 6.42 (d, J=7.28Hz, 1H) 4.41 (dd, J=6.62, 4.85Hz, 1H) 3.71 (ddd, J=9.26, 6.06, 3.20Hz, 1H) 3.36-3.41 (m, 2H) 3.32-3.34 (m, 1H) 3.33 (s, 2H) 3.26 (br dd, J=13.78, 6.73Hz, 1H) 3.02-3.12 (m, 2H) 2.87-3.01 (m, 3H) 2.71 (t, J=6.06Hz, 2H) 2.59 (br t, J=7.06Hz, 2H) 2.22-2.32 (m, 1H) 2.06-2.16 (m, 1H) 1.88 (dt, J=11.52, 6.04Hz, 2H) 1.72 (br s, 4H) 1.17 (d, J=6.17Hz, 3H)。

【0441】

化合物69 : (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。THF/H₂O (4:1) (2.5mL) 中の (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (100mg、228μmol) に固体NaHCO₃ (38mg、456μmol) を添加し、次いで、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (44mg、239.42μmol) を添加した。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、1M HClの添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 525.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.72-10.42 (m, 1H) 8.65 (s, 2H) 8.05-8.33 (m, 2H) 7.59 (d, J=7.34Hz, 1H) 6.62 (d, J=7.34Hz, 1H) 4.57 (br s, 1H) 3.88 (ddd, J=8.99, 6.11, 3.12Hz, 1H) 3.45 (t, J=5.56Hz, 2H) 3.24-3.38 (m, 4H) 3.06-3.23 (m, 5H) 2.69-2.80 (m, 4H) 2.23-2.43 (m, 3H) 1.81-1.90 (m, 2H) 1.70-1.80 (m, 4H) 1.14 (d, J=6.24Hz, 3H)。

【0442】

化合物70 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。THF/H₂O (4:1) (2.5mL) 中の (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (100mg、228μmol) に固体NaHCO₃ (57mg、684μmol) を添加し、次いで、5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン (46mg、239μmol) を添加した。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させた。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 535.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.47-8.55 (m, 2H) 7.59 (d, J=7.28Hz, 1H) 6.65 (d, J=7.50Hz, 1H) 4.70 (dt, J=8.49, 4.35Hz, 1H) 3.82 (br s, 1H) 3.49-3.53 (m, 2H) 3.37 (d, J=12.13Hz, 4H) 3.13-3.29 (m, 4H) 2.76-2.85 (m, 4H) 2.41-2.51 (m, 2H) 2.30 (br d, J=10.80Hz, 1H) 1.90-2.00 (m, 2H) 1.79 (br s, 4H) 1.21 (t, J=5.29Hz, 3H)。

10

20

30

40

50

【0443】

化合物71：(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。THF/H₂O(4:1)(2.5mL)中の(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩(150mg、342μmol)にNaHCO₃(86mg、1.03mmol)を添加し、次いで、4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(56mg、359μmol)を添加した。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させた。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=497.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.34(br s, 1H) 9.83-10.11(m, 1H) 8.93(br s, 1H) 8.54(br s, 1H) 8.11(br s, 1H) 7.60(d, J=7.28Hz, 1H) 6.63(d, J=7.50Hz, 1H) 4.93(br s, 1H) 3.88(br s, 1H) 3.42(br s, 2H) 3.26-3.39(m, 2H) 3.24(s, 3H) 3.17(br s, 4H) 2.72(br d, J=5.95Hz, 4H) 2.42(br s, 2H) 1.64-1.86(m, 6H) 1.11(d, J=5.95Hz, 3H)。

10

【0444】

化合物72：(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。THF/H₂O(4:1)(2.5mL)中の(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩(100mg、228μmol)にNaHCO₃(57mg、684μmol)を添加し、次いで、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(44mg、239μmol)を添加した。得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させた。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=525.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.27(br d, J=5.51Hz, 1H) 7.60(d, J=7.28Hz, 1H) 6.96(d, J=6.39Hz, 1H) 6.65(d, J=7.28Hz, 1H) 4.86(br s, 1H) 3.82(br d, J=5.95Hz, 1H) 3.42-3.55(m, 3H) 3.37(d, J=8.38Hz, 4H) 3.12-3.30(m, 4H) 2.72-2.86(m, 4H) 2.48(dt, J=11.85, 5.87Hz, 1H) 2.26-2.39(m, 1H) 1.95(q, J=5.90Hz, 2H) 1.73-1.90(m, 4H) 1.22(dd, J=6.06, 1.87Hz, 3H)。

20

30

【0445】

化合物73：(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。DMA(2mL)中の(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩(150mg、342μmol)、4-クロロ-2-フェニルピリミジン(65mg、342μmol)にDIPEA(179μL、1.03mmol)を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1M HCl水溶液によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=533.3(M+H)⁺。¹H N

40

50

MR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.24 (br d, $J=5.95$ Hz, 2H) 8.11 (br s, 1H) 7.37–7.48 (m, 3H) 7.16 (br d, $J=5.51$ Hz, 1H) 6.49 (br s, 1H) 6.38 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 4.65 (br s, 1H) 3.68 (br d, $J=5.95$ Hz, 1H) 3.36 (br s, 1H) 3.23–3.30 (m, 5H) 2.82–3.18 (m, 5H) 2.52–2.69 (m, 4H) 2.35 (br s, 1H) 2.13–2.21 (m, 1H) 1.62–1.86 (m, 6H) 1.14 (d, $J=6.17$ Hz, 3H)。
【0446】

化合物74: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。THF/H₂O (4:1) (2.5 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (100 mg、228 μ mol) に NaHCO₃ (57 mg、684 μ mol) を添加し、次いで、4-クロロ-1-メチル-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (40 mg、239 μ mol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1 M HCl 水溶液により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 511.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.60 (br d, $J=16.54$ Hz, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.59 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 5.07 (br dd, $J=8.05, 5.62$ Hz, 1H) 4.09 (s, 3H) 3.87 (br s, 1H) 3.59 (br d, $J=16.76$ Hz, 1H) 3.43–3.53 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.33–3.36 (m, 1H) 3.15–3.29 (m, 2H) 2.77–2.85 (m, 4H) 2.51–2.68 (m, 2H) 1.78–1.98 (m, 6H) 1.23 (d, $J=5.95$ Hz, 3H)。
【0447】

化合物75: (S)-4-((2-ヒドロキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキーム A に従って、2-アミノエタン-1-オールを用いて手順 A、4-クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 m/z = 479.3。[M+H]⁺, 実測値 479.3。
【0448】

化合物76: (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。i-PrOH (2 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (100 mg、228 μ mol) に DPIEA (199 μ L、1.14 mmol) および 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (35 mg、250.82 μ mol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 12 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1 M HCl 水溶液により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 482.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.23 (d, $J=2.32$ Hz, 1H) 7.87 (d, $J=2.32$ Hz, 1H) 7.15 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.38 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 4.40 (t, $J=5.50$ Hz, 1H) 3.63–3.73 (m, 1H) 3.35–3.39 (m, 2H) 3.31–3.32 (m, 3H) 3.12–3.22 (m, 1H) 2.81–3.03 (m, 5H) 2.69 (t, $J=6.17$ Hz, 2H) 2.51–2.60 (m, 2H) 2.2

10

20

30

40

50

6 (d q, $J=14.35, 6.99$ Hz, 1H) 2.06–2.16 (m, 1H) 1.86 (q, $J=5.90$ Hz, 2H) 1.67 (br s, 4H) 1.15 (d, $J=5.99$ Hz, 3H)。

【0449】

化合物77：(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。DMA (2 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (100 mg、228 μ mol) に DIPEA (119 μ L、684 μ mol) を添加し、次いで、4-クロロ-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン (45 mg、251 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1M HCl により pH=6 に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z=523.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.51 (d, $J=2.21$ Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.16 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 7.00 (br s, 1H) 6.52 (d, $J=1.76$ Hz, 1H) 6.39 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.49 (br s, 1H) 3.75 (br s, 1H) 3.33–3.42 (m, 6H) 3.00–3.15 (m, 3H) 2.86–2.98 (m, 2H) 2.67 (br t, $J=6.17$ Hz, 2H) 2.56–2.62 (m, 2H) 2.23–2.35 (m, 1H) 2.11 (br dd, $J=14.44, 5.40$ Hz, 1H) 1.85 (q, $J=5.95$ Hz, 2H) 1.72 (br d, $J=3.75$ Hz, 4H) 1.18 (d, $J=5.95$ Hz, 3H)。

【0450】

化合物78：(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。DMA (2 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (150 mg、342 μ mol)、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (50 mg、376 μ mol) に DIPEA (179 μ L、1.03 mmol) を添加し、得られた混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1M HCl 水溶液により pH=6 に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z=475.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.33 (s, 2H) 7.60 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.61–6.67 (m, 1H) 4.57–4.66 (m, 1H) 3.74–3.87 (m, 1H) 3.48–3.53 (m, 2H) 3.39–3.48 (m, 1H) 3.32–3.39 (m, 4H) 3.12–3.29 (m, 4H) 2.80 (dt, $J=17.81, 6.64$ Hz, 4H) 2.37–2.50 (m, 1H) 2.25 (br dd, $J=9.04, 3.53$ Hz, 1H) 1.95 (dt, $J=11.91, 5.95$ Hz, 2H) 1.79 (br d, $J=5.73$ Hz, 4H) 1.21 (t, $J=6.28$ Hz, 3H)。

【0451】

化合物79：(S)-2-((1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：THF/H₂O (4:1) (2.5 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (100 mg、241 μ mol) に NaHCO₃ (57 mg

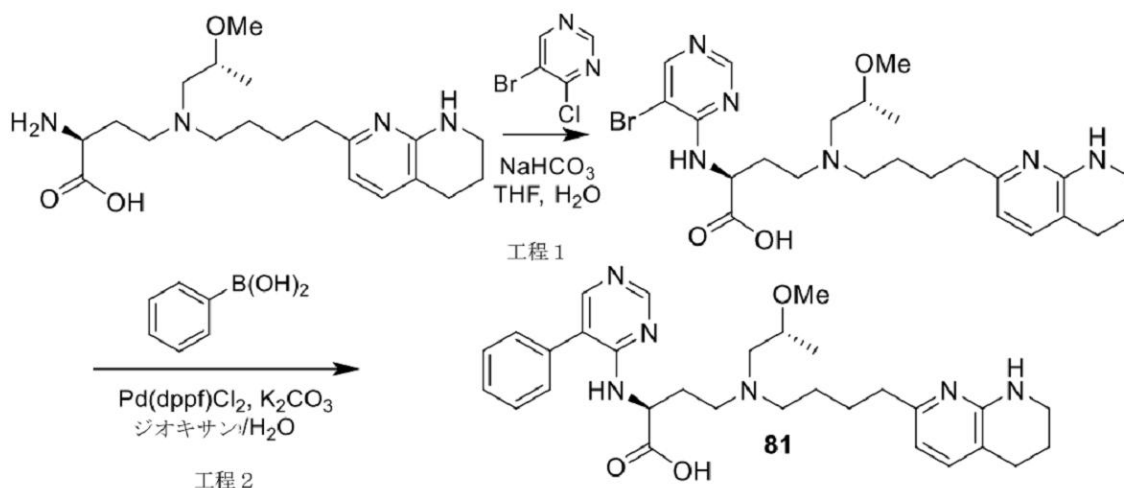
、684 μmol) を添加し、次いで、7-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン(45mg、289 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1M HCl水溶液によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : $m/z = 497.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.18–8.48 (m, 2H) 7.60 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 6.59 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 4.87 (br s, 1H) 3.73 (br s, 1H) 3.41 (br s, 2H) 3.25–3.37 (m, 1H) 3.19–3.24 (m, 3H) 3.02–3.19 (m, 5H) 2.63–2.77 (m, 4H) 2.33 (br s, 1H) 2.20 (br d, $J=10.15$ Hz, 1H) 1.59–1.87 (m, 6H) 1.10 (br d, $J=5.87$ Hz, 3H)。

【0452】

化合物80 : (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100mg、241 μmol) および4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン(51mg、265 μmol) のTHF/H₂O(4:1)(2.5mL)中溶液にNaHCO₃(61mg、723 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1M HCl水溶液によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : $m/z = 533.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.47 (s, 1H) 7.81–7.92 (m, 2H) 7.44–7.53 (m, 3H) 7.15 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 6.93–7.05 (m, 1H) 6.39 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 4.47 (br s, 1H) 3.75 (br s, 1H) 3.32–3.39 (m, 6H) 2.84–3.21 (m, 5H) 2.66 (t, $J=6.17$ Hz, 2H) 2.56–2.62 (m, 2H) 2.24–2.35 (m, 1H) 2.05–2.17 (m, 1H) 1.84 (q, $J=5.90$ Hz, 2H) 1.72 (br s, 4H) 1.18 (d, $J=6.17$ Hz, 3H)。

【化107】

スキーム5、化合物81 :



【0453】

工程1 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリ

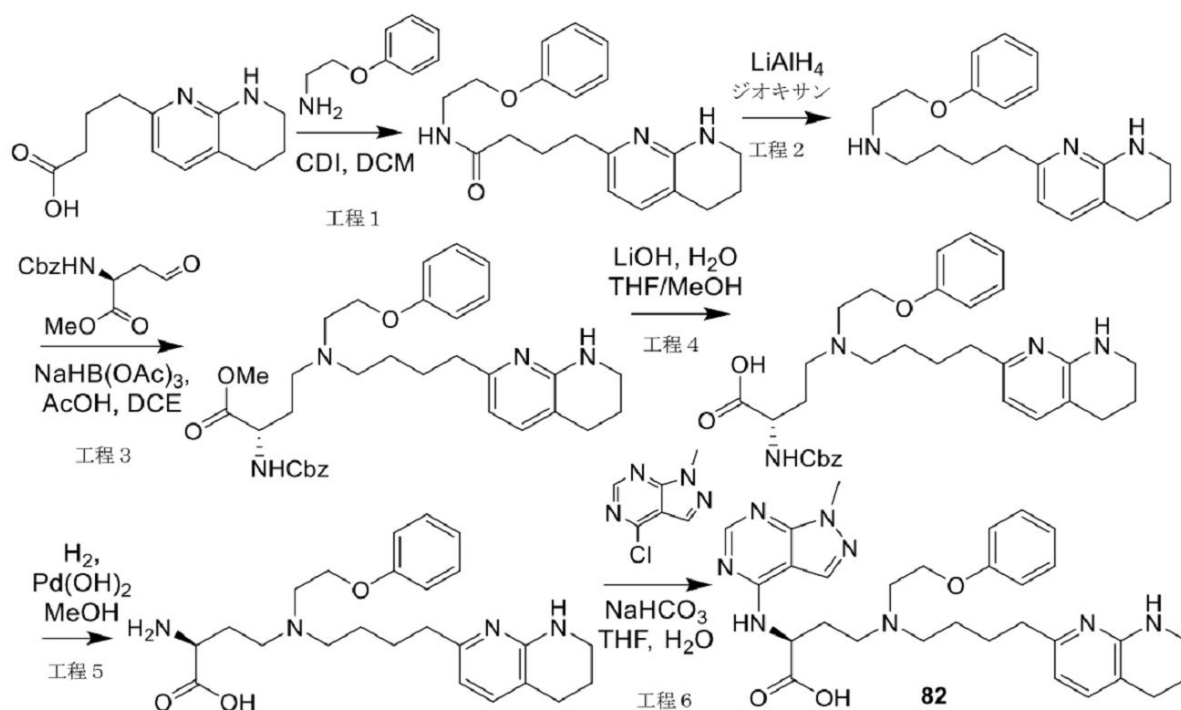
ジーン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100mg、241 μ mol)および5-ブロモ-4-クロロピリミジン(51mg、265 μ mol)のTHF/H₂O(4:1)(2.5mL)中溶液にNaHCO₃(101mg、1.20mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、1M HCl水溶液によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+):m/z=535.3(M+H)⁺。

【0454】

工程2：(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(30mg、56 μ mol)、フェニルボロン酸(8mg、67 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(4mg、6 μ mol)およびK₂CO₃(15mg、112 μ mol)の混合物をジオキサン/H₂O(4:1)(1.25mL)で希釈し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=533.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.86(s,1H)8.22(s,1H)7.53-7.66(m,6H)6.66(br d,J=6.84Hz,1H)5.11(br s,1H)3.84(br s,1H)3.48-3.54(m,2H)3.46(br s,1H)3.34-3.39(m,3H)3.08-3.29(m,4H)2.74-2.86(m,5H)2.56(br s,1H)2.37(br s,1H)1.76-2.00(m,6H)1.21(br d,J=5.29Hz,3H)。

【化108】

スキーム6、化合物82：



【0455】

工程1：N-(2-フェノキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,

8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド: 4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸 (5 g、15.89 mmol) のDCM (70 mL) 中混合物にCDI (2.83 g、17.48 mmol) を0℃で添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、その時点で、2-フェノキシエタンアミン (2.40 g、17.48 mmol) を添加し、室温でさらに1時間攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、層を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI⁺): m/z = 339.9 (M+H)⁺。

【0456】

工程2: N-(2-フェノキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン: 室温でのLiAlH₄ (1.21 g、31.79 mmol) の1, 4-ジオキサン (50 mL) 中混合物にN-(2-フェノキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド (5 g、14.45 mmol) を添加し、得られた混合物を30分間加熱還流し、次いで、室温に冷却させた。混合物を、H₂O (1.2 mL)、次いで、1M NaOH水溶液 (1.2 mL)、次いで、再度H₂O (3.6 mL) を滴加することにより注意深く中和し、次いで、MgSO₄で乾燥させた。混合物を濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI⁺): m/z = 326.1 (M+H)⁺。

【0457】

工程3: (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル: 0℃でのN-(2-フェノキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン (5 g、12.84 mmol) および(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸メチル (3.75 g、14.12 mmol) のDCE (75 mL) 中混合物にAcOH (1.10 mL、19.26 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (4.08 g、19.26 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をMeOH (50 mL) で希釈し、混合物を真空濃縮した。粗生成物をDCM中に取り込み、NaHCO₃飽和水溶液を添加した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 575.1 (M+H)⁺。

【0458】

工程4: (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (1 g、1.74 mmol) のTHF/MeOH/H₂O (1:1:1) (9 mL) 中溶液にLiOH·H₂O (146 mg、3.48 mmol) を0℃で添加し、得られた混合物を室温で40分間攪拌した。混合物をAcOHの添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI⁺): m/z = 561.1 (M+H)⁺。

【0459】

工程5: (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (3.78 g、6.74 mmol) のMeOH (300 mL) 中溶液に

20 wt %のPd(OH)₂/C(2.9 g)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+) : m/z = 427.2 (M+H)⁺。

【0460】

工程6 : (S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : 4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(43 mg、258 μmol)のTHF/H₂O(4:1)(2 mL)中溶液に(S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100 mg、234 μmol)およびNaHCO₃(59 mg、703 μmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 559.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.37(br s, 1H) 10.79-11.21(m, 1H) 9.88-10.34(m, 1H) 8.64(s, 1H) 8.40(s, 1H) 8.14(br s, 1H) 7.58(d, J=7.45 Hz, 1H) 7.20-7.32(m, 2H) 6.87-7.03(m, 3H) 6.62(d, J=7.45 Hz, 1H) 5.01(br s, 1H) 4.37-4.51(m, 2H) 3.96(s, 3H) 3.34-3.72(m, 5H) 3.26(br s, 2H) 2.71(br t, J=6.14 Hz, 4H) 2.50(br s, 3H) 1.64-1.94(m, 5H)。

【0461】

化合物83 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100 mg、234 μmol)のTHF/H₂O(4:1)(2 mL)中混合物に5-ブロモ-2-フルオロピリミジン(46 mg、258 μmol)およびNaHCO₃(59 mg、703 μmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 583.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.16(s, 2H) 7.29(d, J=7.45 Hz, 1H) 7.16-7.25(m, 2H) 6.90(t, J=7.24 Hz, 1H) 6.84(d, J=7.89 Hz, 2H) 6.46(d, J=7.45 Hz, 1H) 4.32(t, J=6.14 Hz, 1H) 4.18(t, J=5.26 Hz, 2H) 3.33-3.43(m, 2H) 3.05-3.27(m, 4H) 2.94(br s, 2H) 2.59-2.75(m, 4H) 2.05-2.27(m, 2H) 1.69-1.93(m, 6H)。

10

20

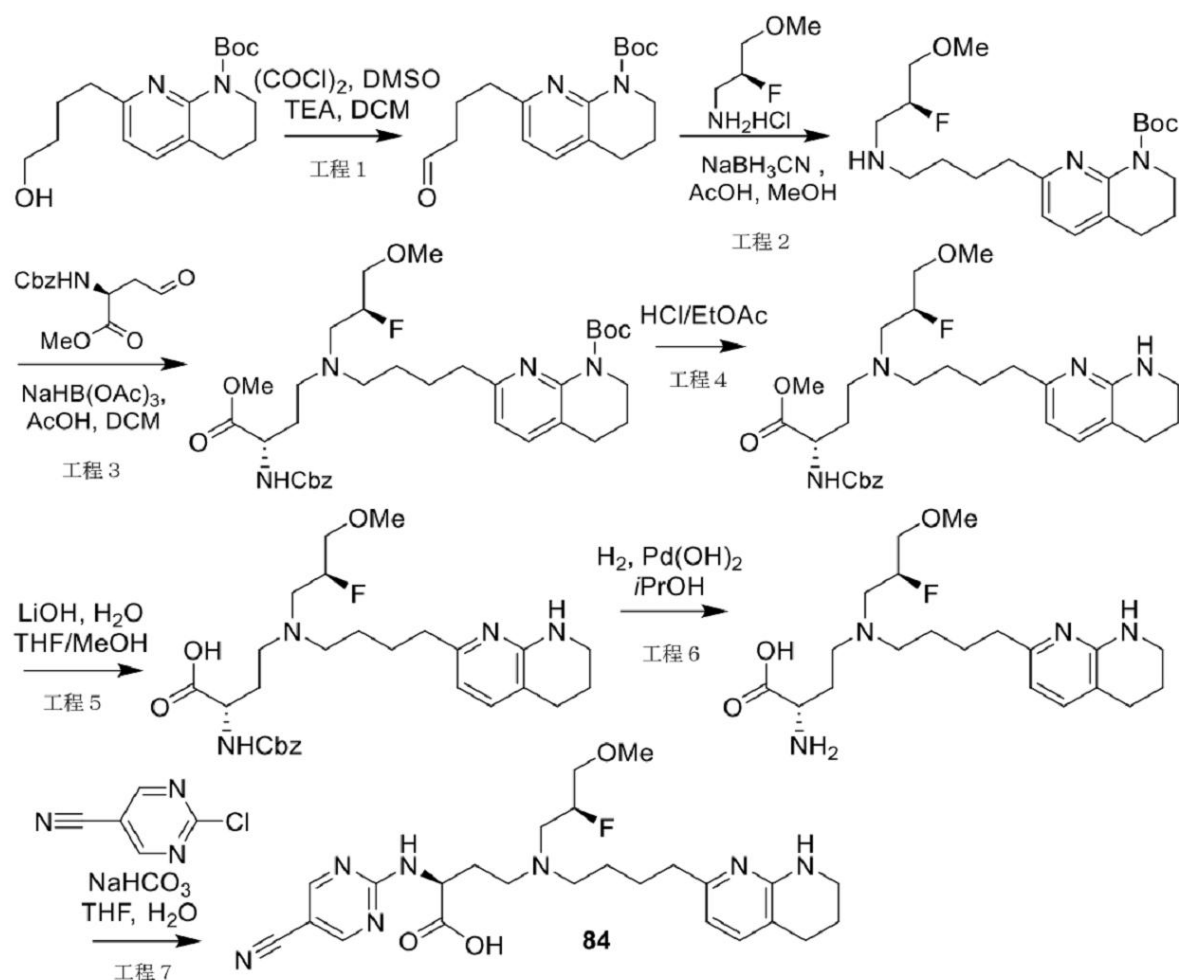
30

40

50

【化109】

スキーム7、化合物84：



【0462】

工程1：7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：塩化オキサリル(16.00g、126.04mmol)のDCM(200mL)中混合物にDMSO(15.15g、193.91mmol)を -78°C で添加し、得られた混合物を -78°C で30分間攪拌し、その時点で、7-(4-ヒドロキシブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(29.71g、96.95mmol)のDCM(100mL)中溶液を添加した。反応混合物を -78°C で1時間攪拌し、次いで、トリエチルアミン(67.5mL、484.77mmol)を添加し、混合物を -78°C でさらに30分間攪拌し、次いで、ゆっくりと -40°C に加熱し、次いで、 H_2O で希釈し、室温に加熱した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。

【0463】

工程2：(S)-7-(4-(2-フルオロ-3-メトキシプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(15g、49.28mmol)のMeOH(50mL)中溶液に(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミン・塩酸塩(10.61g、73.92mmol)、AcOH(2.82mL、49.28mmol)および NaBH_3CN (6.19g、98.56mmol)を 0°C で添加し、室温で12時間攪

拌した。得られた混合物を真空濃縮し、次いで、 NaHCO_3 飽和水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺) : $m/z = 396.2$ (M+H)⁺。

【0464】

工程3：7-((S)-3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：((S)-7-((2-フルオロ-3-メトキシプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2.00g、6.77mmol)および((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸メチル(1.98g、7.45mmol)のDCE(20mL)中混合物にAcOH(581μL、10.16mmol)およびNaBH(OAc)₃(2.15g、10.16mmol)を0℃で添加し、得られた混合物を室温で1時間撹拌した。混合物をMeOHで希釈し、次いで、真空濃縮した。粗残留物をDCMおよびNaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、層を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺) : $m/z = 645.5$ (M+H)⁺。

【0465】

工程4：((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル：7-((4-((S)-3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.8g、2.79mmol)をEtOAc中4MのHCl(20mL)中に取り込み、混合物を室温で15時間撹拌し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI⁺) : $m/z = 545.4$ (M+H)⁺。

【0466】

工程5：((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル・塩酸塩(500mg、860μmol)のTHF/H₂O/MeOH(1:1:1)(3mL)中混合物にLiOH・H₂O(72mg、1.72mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、MeOHで希釈し、AcOHの添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI⁺) : $m/z = 531.4$ (M+H)⁺。

【0467】

工程6：((S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：((S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩(1g、1.69mmol)のi-PrOH(10mL)中溶液に20wt%のPd(OH)₂/C(238mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて2時間撹拌した。混合物を濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺) : $m/z = 397.2$ (M+H)⁺。

【0468】

工程7：(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(120mg、277 μ mol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中溶液にNaHCO₃(70mg、831 μ mol)を添加し、次いで、2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(43mg、305 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させた。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=500.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.56(br s, 1H) 8.45(br s, 1H) 7.42(br d, J=7.28Hz, 1H) 6.52(d, J=7.50Hz, 1H) 4.75(br d, J=3.31Hz, 1H) 4.51(t, J=5.84Hz, 1H) 3.57(d, J=3.97Hz, 1H) 3.49-3.53(m, 1H) 3.37-3.46(m, 2H) 3.33-3.37(m, 3H) 2.84-2.96(m, 2H) 2.65-2.83(m, 8H) 2.15-2.24(m, 1H) 2.04-2.14(m, 1H) 1.87-1.94(m, 2H) 1.81(br dd, J=13.78, 6.73Hz, 2H) 1.58-1.69(m, 2H)。

10

20

【0469】

化合物85：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、252 μ mol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中溶液にNaHCO₃(64mg、757 μ mol)を添加し、次いで、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(51mg、277 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=543.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.64(s, 2H) 7.59(d, J=7.46Hz, 1H) 6.65(d, J=7.34Hz, 1H) 5.10-5.28(m, 1H) 4.79(br s, 1H) 3.54-3.74(m, 4H) 3.42-3.54(m, 4H) 3.40(s, 3H) 3.33-3.39(m, 2H) 2.75-2.86(m, 4H) 2.43-2.57(m, 1H) 2.35(br s, 1H) 1.74-2.00(m, 6H)。

30

【0470】

化合物86：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：THF(1mL)およびH₂O(0.25mL)中の(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100mg、231 μ mol)にNaHCO₃(58mg、693 μ mol)および5-ブロモ-2-フルオロピリミジン(49mg、277 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させた。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=553.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.64(s, 2H) 7.59(d, J=7.46Hz, 1H) 6.65(d, J=7.34Hz, 1H) 5.10-5.28(m, 1H) 4.79(br s, 1H) 3.54-3.74(m, 4H) 3.42-3.54(m, 4H) 3.40(s, 3H) 3.33-3.39(m, 2H) 2.75-2.86(m, 4H) 2.43-2.57(m, 1H) 2.35(br s, 1H) 1.74-2.00(m, 6H)。

40

50

ール- d_4) δ ppm 8.24 (s, 2H) 7.40 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 6.52 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.77 (br d, $J=3.53$ Hz, 1H) 4.36 (t, $J=6.17$ Hz, 1H) 3.58 (d, $J=4.41$ Hz, 1H) 3.52 (d, $J=4.19$ Hz, 1H) 3.35-3.44 (m, 2H) 3.33 (s, 3H) 2.83-2.95 (m, 4H) 2.66-2.76 (m, 6H) 2.05-2.18 (m, 2H) 1.84-1.91 (m, 3H) 1.75-1.83 (m, 1H) 1.61-1.71 (m, 2H)。

【0471】

化合物87: (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (100 mg、231 μmol) に $NaHCO_3$ (58 mg、693 μmol) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (46 mg、254 μmol) を添加し、得られた混合物を 70 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を 1 M HCl 水溶液の添加により pH=6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=543.2$ (M+H) $^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.06 (br d, $J=5.26$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.66 (br d, $J=5.62$ Hz, 1H) 6.51 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 4.71-4.78 (m, 1H) 4.68 (br s, 1H) 3.46-3.61 (m, 2H) 3.36-3.44 (m, 2H) 3.31 (s, 3H) 2.95 (br d, $J=4.89$ Hz, 2H) 2.54-2.85 (m, 8H) 2.23 (br s, 1H) 2.06 (br d, $J=4.52$ Hz, 1H) 1.73-1.94 (m, 4H) 1.51-1.73 (m, 2H)。

10

20

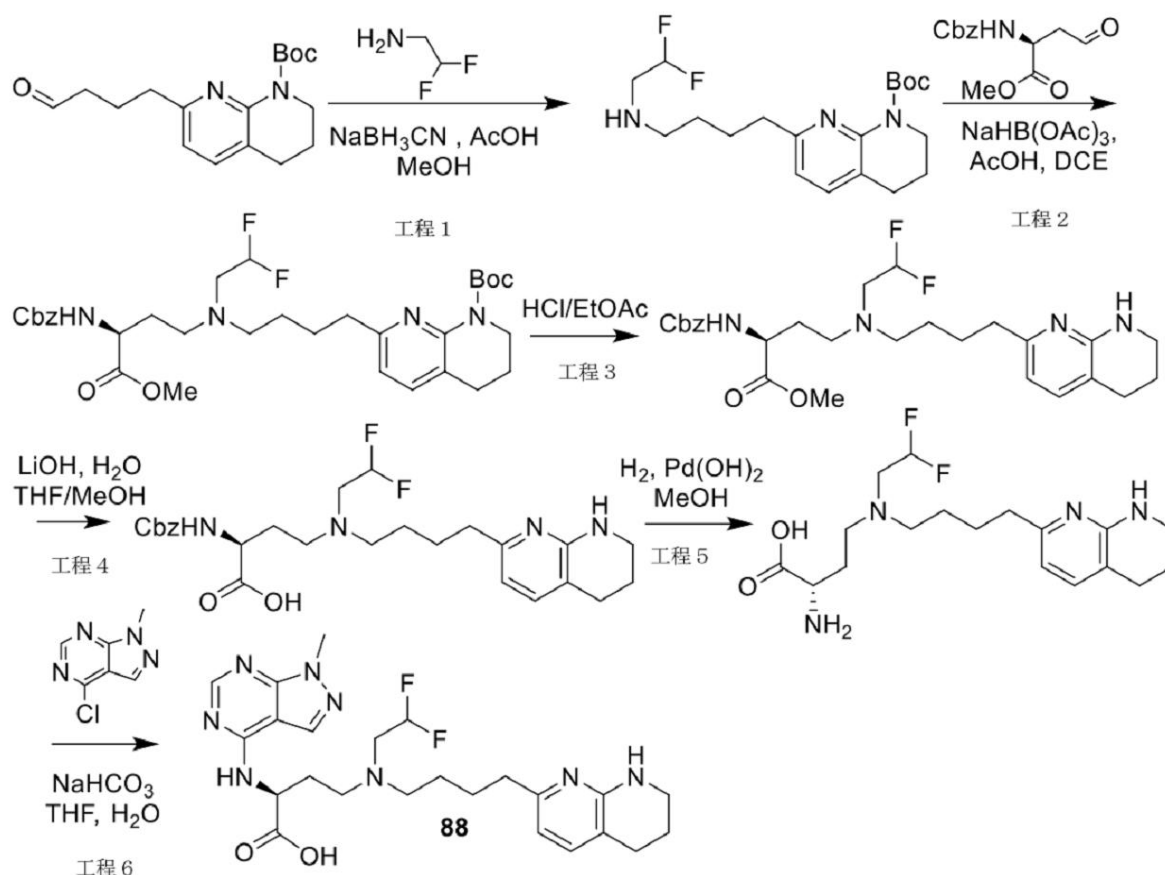
30

40

50

【化 1 1 0】

スキーム 8、化合物 88 :



【 0 4 7 2】

工程 1 : 7 - (4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル : 2 , 2 - ジフルオロエタンアミン (3 . 99 g、49 . 28 mmol、1 . 5 当量) の MeOH (80 mL) 中混合物に AcOH (1 . 88 mL、32 . 85 mmol)、NaBH₃CN (4 . 13 g、65 . 71 mmol) を添加し、次いで、7 - (4 - オキソブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (10 g、32 . 85 mmol) の MeOH (30 mL) 中溶液を 0 °C で添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、真空濃縮して、揮発物質を除去した。残存する水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 370 . 2。

【 0 4 7 3】

工程 2 : (S) - 7 - (4 - ((3 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル : 7 - (4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (5 . 7 g、15 . 43 mmol) および (S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸メチル (4 . 50 g、16 . 97 mmol) の DCE (60 mL) 中混合物に AcOH (1 . 32 mL、23 . 14 mmol)、NaBH(OAc)₃ (4 . 90 g、23 . 14 mmol) を 0 °C で添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液および DCM で希釈し、層を分離した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シ

リカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 619.2$ 。

【0474】

工程3 : (S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸メチル : (S) - 7 - (4 - ((3 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ブチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (3 g、4.85 mmol) を EtOAc 中 4 M の HCl (5 mL) で希釈し、室温で 16 時間攪拌し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 519.2$ 。

10

【0475】

工程4 : (S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸メチル・塩酸塩 (2.7 g、4.86 mmol) の THF / H₂O / MeOH (1 : 1 : 1) (25 mL) 中混合物に LiOH · H₂O (408 mg、9.73 mmol) を 0℃ で添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 505.3$ 。

20

【0476】

工程5 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (2.9 g、5.75 mmol) の MeOH (20 mL) 中溶液に 20 wt % の Pd (OH)₂ / C (1.29 g) を添加し、得られた混合物を H₂ 雰囲気下にて 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 371.4$ 。

30

【0477】

工程6 : (S) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (110 mg、297 μmol) および 4 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (55 mg、327 μmol) の THF (2 mL) および H₂O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO₃ (50 mg、594 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 503.3$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ ppm 8.63 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 7.59 (br d, J = 6.61 Hz, 1H) 6.37 - 6.71 (m, 2H) 5.10 (br s, 1H) 4.09 (s, 3H) 3.86 (br t, J = 14.22 Hz, 2H) 3.55 - 3.76 (m, 2H) 3.36 - 3.54 (m, 4H) 2.82 (br d, J = 5.95 Hz, 4H) 2.54 - 2.75 (m, 2H) 1.76 - 2.00 (m, 6H)。

40

【0478】

化合物 89 : (S) - 4 - ((2 - フェノキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフ

50

ルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸: THF/H₂O (4:1) (2 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (100 mg、234 μmol) に 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン (47 mg、258 μmol) および NaHCO₃ (59 mg、703 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 573.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.57 (s, 2H) 7.58 (d, J=7.34 Hz, 1H) 7.30 (br t, J=7.15 Hz, 2H) 6.93-7.05 (m, 3H) 6.63 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.79 (dd, J=8.38, 5.07 Hz, 1H) 4.38 (br s, 2H) 3.63-3.78 (m, 2H) 3.46 (br s, 3H) 3.42-3.60 (m, 1H) 3.37 (br d, J=8.80 Hz, 2H) 2.74-2.85 (m, 4H) 2.51-2.62 (m, 1H) 2.37 (br s, 1H) 1.75-1.99 (m, 6H)。

【0479】

化合物 90: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (100 mg、234 μmol) の THF/H₂O (4:1) (2 mL) 中混合物に 4-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (40 mg、258 μmol) および NaHCO₃ (59 mg、703 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 545.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.78 (br d, J=19.07 Hz, 1H) 8.59 (s, 1H) 7.58 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.25 (br t, J=7.89 Hz, 2H) 6.90-7.02 (m, 3H) 6.64 (d, J=7.34 Hz, 1H) 5.29 (br s, 1H) 4.40 (br d, J=5.01 Hz, 2H) 3.73 (br s, 2H) 3.48-3.68 (m, 4H) 3.42 (br t, J=7.76 Hz, 2H) 2.75-2.85 (m, 4H) 2.71 (br s, 1H) 2.54 (br s, 1H) 1.88-2.03 (m, 4H) 1.71-1.87 (m, 2H)。

【0480】

化合物 91: (S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (100 mg、216 μmol) の DMA (2 mL) 中溶液に DIPEA (188 μL、1.08 mmol) を添加し、次いで、4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン (43 mg、238 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 571.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.46 (d, J=2.44 Hz, 1H) 8.23 (br s, 1H) 7.72 (d, J=0.98 Hz, 1H) 7.24 (br s, 1H) 7.12 (dd, J=8.56, 7.46 Hz, 2H) 6.78-6.89 (m, 4H) 6.51 (dd, J=2.57, 1.71 Hz, 1H) 6.46 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.56 (br s, 1H) 4.12-4.22 (m, 2H) 3.08-3.29 (m, 7H) 2.54-2.74 (m, 5H) 2.20-2.35 (m, 1H) 2.04-2

10

20

30

40

50

． 1 6 (m, 1 H) 1. 7 3 – 1. 8 8 (m, 6 H)。

【 0 4 8 1 】

化合物 9 2 : (S) – 4 – ((2 – フェノキシエチル) (4 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 2 – イル) ブチル) アミノ) – 2 – ((2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) アミノ) ブタン酸 : (S) – 2 – アミノ – 4 – ((2 – フェノキシエチル) (4 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 2 – イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (1 0 0 mg、2 3 4 μ mol) の THF / H₂O (4 : 1) (2 mL) 中混合物に 4 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン (4 7 mg、2 5 8 μ mol) および NaHCO₃ (5 9 mg、7 0 3 μ mol) を添加し、得られた混合物を 7 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 5 7 3. 2 (M+H)⁺。¹H NMR (4 0 0 MHz, メタノール – d₄) δ ppm 8. 2 1 (br d, J = 5. 7 5 Hz, 1 H) 7. 5 7 (d, J = 7. 3 4 Hz, 1 H) 7. 3 0 (t, J = 7. 8 9 Hz, 2 H) 6. 9 2 – 7. 0 7 (m, 3 H) 6. 8 1 (d, J = 6. 1 1 Hz, 1 H) 6. 6 3 (d, J = 7. 2 1 Hz, 1 H) 4. 8 1 – 4. 8 5 (m, 1 H) 4. 3 8 (br t, J = 4. 2 2 Hz, 2 H) 3. 7 0 (br d, J = 3. 9 1 Hz, 2 H) 3. 3 4 – 3. 6 0 (m, 6 H) 2. 7 2 – 2. 8 7 (m, 4 H) 2. 4 9 – 2. 6 3 (m, 1 H) 2. 2 8 – 2. 4 4 (m, 1 H) 1. 7 2 – 2. 0 3 (m, 6 H)。

【 0 4 8 2 】

化合物 9 3 : (S) – 4 – ((2 – フェノキシエチル) (4 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 2 – イル) ブチル) アミノ) – 2 – ((6 – フェニルピリミジン – 4 – イル) アミノ) ブタン酸 : (S) – 2 – アミノ – 4 – ((2 – フェノキシエチル) (4 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 2 – イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (1 0 0 mg、2 3 4 μ mol) の THF / H₂O (4 : 1) (2 mL) 中混合物に 4 – クロロ – 6 – フェニルピリミジン (4 9 mg、2 5 8 μ mol) および NaHCO₃ (5 9 mg、7 0 3 μ mol) を添加し、得られた混合物を 7 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 5 8 1. 3 (M+H)⁺。¹H NMR (4 0 0 MHz, メタノール – d₄) δ ppm 8. 7 4 (s, 1 H) 7. 8 3 (br d, J = 7. 2 1 Hz, 2 H) 7. 6 2 – 7. 7 4 (m, 3 H) 7. 5 7 (d, J = 7. 3 4 Hz, 1 H) 7. 1 8 – 7. 3 1 (m, 3 H) 6. 9 3 – 7. 0 3 (m, 3 H) 6. 6 4 (d, J = 7. 3 4 Hz, 1 H) 5. 0 9 (br s, 1 H) 4. 4 0 (br s, 2 H) 3. 4 7 – 3. 7 3 (m, 4 H) 3. 3 8 – 3. 4 6 (m, 2 H) 2. 8 0 (q, J = 5. 8 7 Hz, 4 H) 2. 6 5 (br s, 1 H) 2. 4 5 (br s, 1 H) 1. 8 7 – 2. 0 0 (m, 4 H)。

【 0 4 8 3 】

化合物 9 4 : (S) – 4 – ((2 – フェノキシエチル) (4 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 2 – イル) ブチル) アミノ) – 2 – ((2 – (ピリジン – 3 – イル) キナゾリン – 4 – イル) アミノ) ブタン酸 : (S) – 2 – アミノ – 4 – ((2 – フェノキシエチル) (4 – (5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 2 – イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (1 0 0 mg、2 1 6 μ mol) の DMA (2 mL) 中溶液に DIPEA (1 8 8 μ L、1. 0 8 mmol) を添加し、次いで、4 – クロロ – 2 – (ピリジン – 3 – イル) キナゾリン (5 7 mg、2 3 8 μ mol) を添加し、得られた混合物を 7 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 6 3 2. 3 (M+H)⁺。¹H NMR (4 0 0 MHz, メタノール – d₄) δ ppm 9. 5 2 (d, J = 1. 3 5 Hz, 1 H) 8. 7 8 (dt, J = 7. 9 8, 1. 8 8 Hz, 1 H) 8. 5 8 (dd, J = 4. 8 9, 1. 7 1 Hz, 1 H) 8. 0 3 (d, J = 8. 4 4 Hz, 1 H) 7. 7 7 – 7. 8 4 (m, 1 H) 7. 6 8 – 7. 7 6 (m

, 1H) 7.46 (dd, J=7.58, 4.52 Hz, 1H) 7.35 (t, J=8.13 Hz, 1H) 7.19 (d, J=6.97 Hz, 1H) 7.01-7.09 (m, 2H) 6.79 (t, J=7.34 Hz, 1H) 6.71 (d, J=7.82 Hz, 2H) 6.36 (d, J=7.21 Hz, 1H) 5.00 (t, J=5.93 Hz, 1H) 4.10-4.21 (m, 2H) 2.81-3.27 (m, 8H) 2.60 (br d, J=6.72 Hz, 4H) 2.46 (br s, 1H) 2.29 (br dd, J=15.04, 4.89 Hz, 1H) 1.70-1.90 (m, 6H)。

【0484】

化合物95: (S)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (160mg、432 μmol) および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (87mg、475 μmol) のH₂O (0.5mL) およびTHF (2mL) 中混合物にNaHCO₃ (73mg、864 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): m/z=517.2。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.62 (s, 2H) 7.60 (d, J=7.50 Hz, 1H) 6.65 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.33-6.64 (m, 1H) 4.78 (dd, J=8.49, 5.18 Hz, 1H) 3.83 (td, J=15.05, 3.42 Hz, 2H) 3.35-3.62 (m, 6H) 2.76-2.88 (m, 4H) 2.46-2.59 (m, 1H) 2.30-2.43 (m, 1H) 1.74-2.02 (m, 6H)。

【0485】

化合物96: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (160mg、432 μmol) および5-ブロモ-2-クロロピリミジン (84mg、475 μmol) のTHF (2mL)、H₂O (0.5mL) 中混合物にNaHCO₃ (73mg、864 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): m/z=527.1。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.55 (s, 2H) 7.59 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.32-6.71 (m, 2H) 4.73 (dd, J=8.38, 5.07 Hz, 1H) 3.82 (td, J=14.88, 3.31 Hz, 2H) 3.35-3.60 (m, 6H) 2.75-2.85 (m, 4H) 2.46-2.60 (m, 1H) 2.29-2.43 (m, 1H) 1.74-2.00 (m, 6H)。

【0486】

化合物97: (S)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (160mg、432 μmol) および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (87mg、475 μmol) のTHF (2mL)、H₂O (0.5mL) 中混合物にNaHCO₃ (73mg、864 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): m/z=517.2。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.29 (br d, J=6.39 Hz, 1H) 7.60 (d, J=7.50

H z, 1 H) 6.98–7.09 (m, 1 H) 6.31–6.70 (m, 2 H) 4.85–4.91 (m, 1 H) 3.83 (td, $J=14.94$, 3.20 Hz, 2 H) 3.36–3.64 (m, 6 H) 2.76–2.85 (m, 4 H) 2.49–2.62 (m, 1 H) 2.33–2.46 (m, 1 H) 1.75–1.99 (m, 6 H)。

【0487】

化合物98：(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、270 μ mol)および4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(54mg、297 μ mol)のDMA(2mL)中混合物にDIPEA(235 μ L、1.35mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=515.2$ 。 ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.61(br s, 2H) 7.93(s, 1H) 7.59(d, $J=7.28$ Hz, 1H) 7.31(br s, 1H) 6.35–6.74(m, 3H) 4.98(br s, 1H) 3.85(td, $J=14.99$, 3.31 Hz, 2H) 3.39–3.66(m, 6H) 2.75–2.87(m, 4H) 2.36–2.70(m, 2H) 1.75–2.01(m, 6H)。

【0488】

化合物99：(S)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、270 μ mol)および4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン(72mg、297 μ mol)のDMA(2mL)中混合物にDIPEA(235 μ L、1.35mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=576.3$ 。 ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 9.88(d, $J=1.76$ Hz, 1H) 9.52(d, $J=8.38$ Hz, 1H) 9.16(d, $J=5.51$ Hz, 1H) 8.73(d, $J=8.38$ Hz, 1H) 8.35(dd, $J=8.27$, 5.84 Hz, 1H) 8.12–8.21(m, 2H) 7.88–7.96(m, 1H) 7.59(d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.36–6.69(m, 2H) 5.54(dd, $J=8.60$, 5.51 Hz, 1H) 3.59–3.93(m, 4H) 3.40–3.54(m, 4H) 2.65–2.88(m, 6H) 1.75–2.01(m, 6H)。

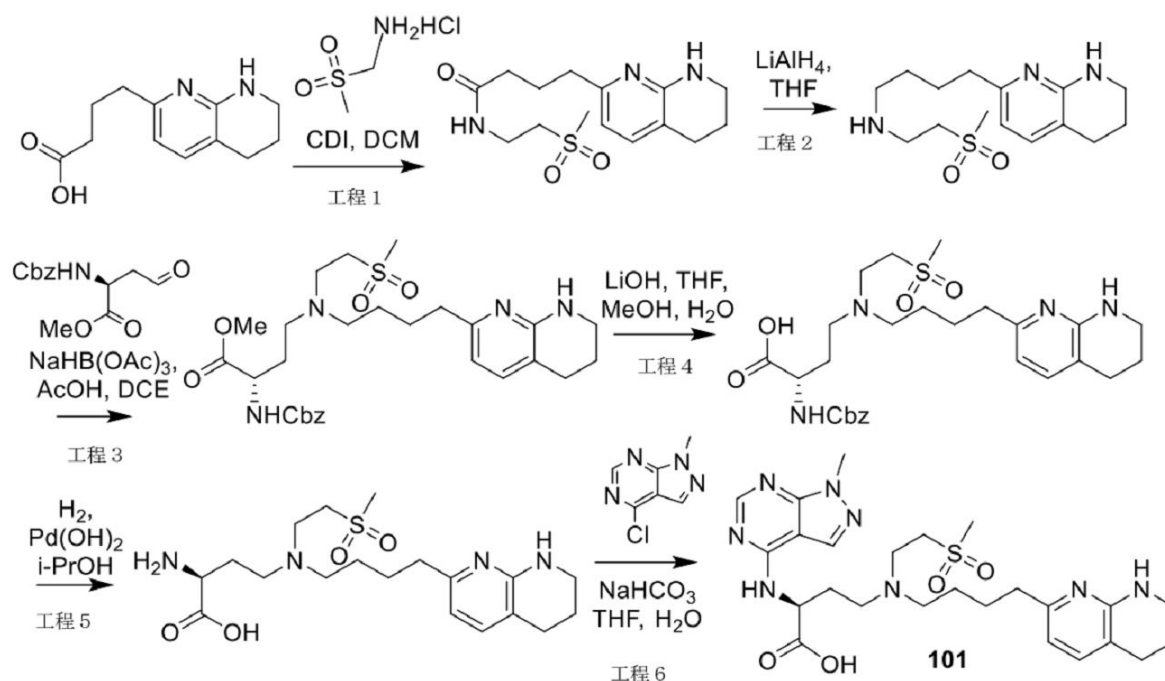
【0489】

化合物100：(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、264 μ mol)のDMA(2mL)中混合物にDIPEA(171mg、1.32mmol)および4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン(70mg、291 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=584.3$ (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 9.57(s, 1H) 8.85(br d, $J=7.95$ Hz,

1 H) 8.63 (d, $J=4.40$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H) 7.77–7.90 (m, 2 H) 7.51–7.59 (m, 2 H) 7.12 (br d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 6.32 (d, $J=7.21$ Hz, 1 H) 3.75 (br s, 1 H) 3.37–3.49 (m, 1 H) 3.27 (s, 5 H) 2.88–3.25 (m, 6 H) 2.64 (br t, $J=5.93$ Hz, 2 H) 2.45–2.57 (m, 3 H) 2.32 (br dd, $J=14.79, 5.14$ Hz, 1 H) 1.77–1.86 (m, 2 H) 1.71 (br s, 4 H) 1.10–1.20 (m, 3 H)。

【化111】

スキーム9、化合物101：



【0490】

工程1：N-（2-（メチルスルホニル）エチル）-4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブタンアミド：4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブタン酸（20 g、63.56 mmol）のDCM（400 mL）中混合物にCDI（11.34 g、69.92 mmol）を0℃で添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、その時点で、2-（メチルスルホニル）エタンアミン・塩酸塩（11.16 g、69.92 mmol）を添加し、室温でさらに2時間攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、層を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物をEtOAc（80 mL）に再溶解し、次いで、加熱還流し、その時点で、ヘキサン（20 mL）を添加し、混合物を室温に冷却することにより沈殿物が形成された。固体を濾過し、濾液を真空濃縮して、標記化合物を得た。LCMS（ESI⁺）： $m/z=325.9$ （M+H）⁺。

【0491】

工程2：N-（2-（メチルスルホニル）エチル）-4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブタン-1-アミン：0℃でのLiAlH₄（1.28 g、33.80 mmol）のTHF（20 mL）中溶液にN-（2-（メチルスルホニル）エチル）-4-（5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル）ブタンアミド（5 g、15.36 mmol）を添加し、得られた混合物を12時間加熱還流し、次いで、室温に冷却した。混合物を、H₂O（1.3 mL）、1 M NaOH水溶液（1.3 mL）、次いで、再度H₂O（1.3 mL）を添加することにより注

意深く中和し、次いで、 MgSO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、減圧濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 311.9$ (M+H)⁺。

【0492】

工程3 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル : 0℃でのN-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン (3 g、9.63 mmol) および (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-オキソブタン酸メチル (2.56 g、9.63 mmol) のDCE (30 mL) 中混合物にAcOH (862 μL 、14.45 mmol) を添加し、次いで、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.06 g、14.45 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をMeOHで希釈し、次いで、減圧濃縮した。粗残留物をDCMおよび NaHCO_3 飽和水溶液中に取り込み、層を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 561.4$ (M+H)⁺。

【0493】

工程4 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (1 g、1.78 mmol) のTHF/MeOH/ H_2O (1:1:1) (9 mL) 中混合物に $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (150 mg、3.57 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 547.2$ (M+H)⁺。

【0494】

工程5 : (S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (1 g、1.71 mmol) のi-PrOH (20 mL) 中溶液に20 wt%の $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (241 mg) を添加し、得られた混合物を H_2 雰囲気下にて12時間攪拌した。混合物を濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 413.1$ (M+H)⁺。

【0495】

工程6 : (S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100 mg、242) のTHF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO_3 (61 mg、727) を添加し、次いで、4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (49 mg、291 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 545.2$ (M+H)⁺。¹H NMR

(400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.61 (s, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.59 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.67 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 5.10 (br dd, $J=8.05$, 5.18 Hz, 1H) 4.10 (s, 3H) 3.70–3.90 (m, 4H) 3.53–3.68 (m, 2H) 3.49–3.53 (m, 2H) 3.35–3.43 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 2.77–2.86 (m, 4H) 2.53–2.77 (m, 2H) 1.77–2.00 (m, 6H)。

【0496】

化合物102: (S)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100 mg、242 μ mol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中溶液に $NaHCO_3$ (61 mg、727 μ mol) を添加し、次いで、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (53 mg、291 μ mol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 18 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 559.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.60 (s, 2H) 7.59 (br d, $J=7.21$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 4.77 (br dd, $J=8.01$, 4.95 Hz, 1H) 3.67–3.82 (m, 4H) 3.49–3.54 (m, 2H) 3.32–3.49 (m, 4H) 3.13 (s, 3H) 2.75–2.86 (m, 4H) 2.46–2.58 (m, 1H) 2.36 (br s, 1H) 1.92–1.99 (m, 2H) 1.84 (br s, 4H)。

【0497】

化合物103: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100 mg、242 μ mol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に $NaHCO_3$ (61 mg、727 μ mol) を添加し、次いで、5-ブロモ-2-クロロピリミジン (51 mg、291 μ mol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 18 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 569.0$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.44–8.56 (m, 2H) 7.59 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.68–4.77 (m, 1H) 3.68–3.82 (m, 4H) 3.49–3.55 (m, 2H) 3.32–3.49 (m, 4H) 3.13 (s, 3H) 2.76–2.87 (m, 4H) 2.46–2.58 (m, 1H) 2.28–2.43 (m, 1H) 1.96 (q, $J=5.90$ Hz, 2H) 1.83 (br s, 4H)。

【0498】

化合物104: (S)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100 mg、242 μ mol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に $NaHCO_3$ (61 mg、727 μ mol) を添加し、次いで、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)

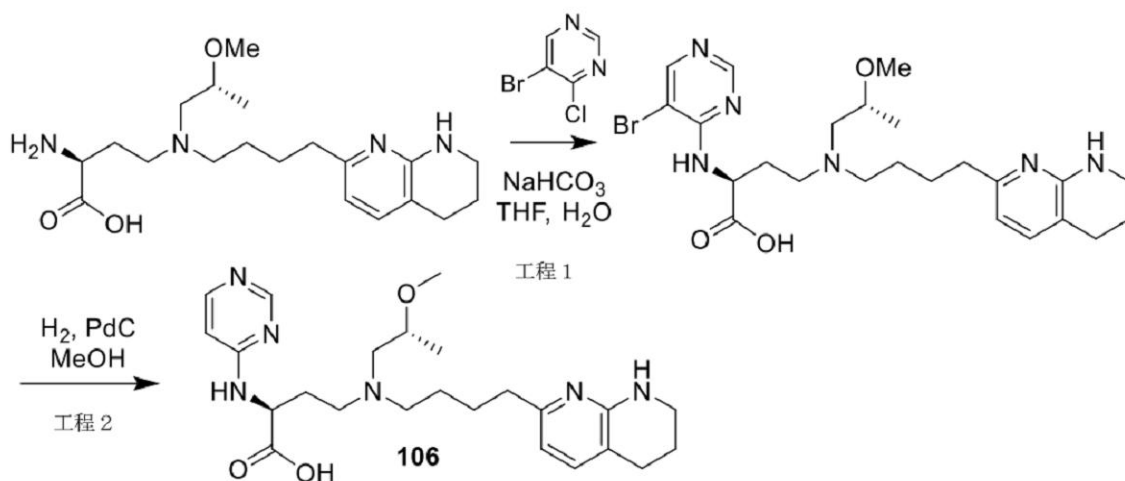
ピリミジン (53 mg、291 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で 18 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 559.1$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.26 (br d, $J = 5.95$ Hz, 1H) 7.59 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.92 (d, $J = 6.39$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H) 4.83–4.87 (m, 1H) 3.69–3.80 (m, 4H) 3.49–3.53 (m, 2H) 3.32–3.49 (m, 4H) 3.12 (s, 3H) 2.81 (dt, $J = 12.29$, 6.31 Hz, 4H) 2.48–2.59 (m, 1H) 2.30–2.42 (m, 1H) 1.92–2.00 (m, 2H) 1.83 (br s, 4H)。

【0499】

化合物 105 : (S) - 4 - ((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (100 mg、231 μmol) の THF (2 mL) および H₂O (0.5 mL) 中溶液に NaHCO₃ (58 mg、693 μmol) を添加し、次いで、4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (43 mg、254 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させた。混合物を 1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 529.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.63 (s, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.59 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.67 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H) 5.15–5.34 (m, 1H) 5.08 (br dd, $J = 8.49$, 5.40 Hz, 1H) 4.10 (s, 3H) 3.63–3.74 (m, 4H) 3.49–3.63 (m, 4H) 3.41 (s, 5H) 2.76–2.88 (m, 4H) 2.55–2.73 (m, 2H) 1.75–2.02 (m, 6H)。

【化 112】

スキーム 10、化合物 106 :



【0500】

工程 1 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (((R) - 2 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリ

ジーン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸:(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(200mg、482 μ mol)および5-ブロモ-4-クロロピリミジン(102mg、530 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中溶液にNaHCO₃(202mg、2.4mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+):m/z=535.3(M+H)⁺。

【0501】

工程2:(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸:(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、280 μ mol)のMeOH(2mL)中溶液に10wt%のPd/C(297mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて15時間攪拌した。混合物を濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=457.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.41(s,1H)8.03(br d,J=6.11Hz,1H)7.21(d,d,J=7.34Hz,1H)6.63(br d,J=5.99Hz,1H)6.43(d,d,J=7.34Hz,1H)4.43(br s,1H)3.76(br s,1H)3.37-3.42(m,3H)3.35(s,3H)2.91-3.18(m,5H)2.72(t,J=6.11Hz,2H)2.60(br s,2H)2.21-2.34(m,1H)2.03-2.15(m,1H)1.89(dt,J=11.74,5.99Hz,2H)1.73(br s,4H)1.20(d,J=6.11Hz,3H)。

【0502】

化合物107:(S)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸:(S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、242 μ mol)のDMA(2mL)中溶液にDIPEA(210 μ L、1.21mmol)および4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン(59mg、242 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=618.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 9.57(d,J=1.47Hz,1H)8.84(dt,J=8.04,1.85Hz,1H)8.61(dd,J=4.89,1.71Hz,1H)8.12(d,J=7.70Hz,1H)7.83-7.88(m,1H)7.76-7.82(m,1H)7.48-7.55(m,2H)7.34(d,J=7.34Hz,1H)6.45(d,J=7.34Hz,1H)5.05(t,J=6.05Hz,1H)3.26-3.31(m,2H)3.24(t,J=5.56Hz,2H)3.01-3.17(m,2H)2.84-2.93(m,4H)2.61-2.77(m,7H)2.36-2.46(m,1H)2.22-2.32(m,1H)1.76-1.91(m,4H)1.57-1.72(m,2H)。

【0503】

化合物108:(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸:4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(50mg、277

μmol) のDMA (2 mL) 中混合物にDIPEA (201 μL 、1.15 mmol) を添加し、次いで、(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100 mg、231 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 541.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.49 (br s, 1H) 8.28 (br s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.26 (br s, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.42-6.53 (m, 2H) 4.76 (br s, 1H) 4.66 (br s, 1H) 3.46-3.59 (m, 2H) 3.32-3.32 (m, 3H) 2.90 (br s, 2H) 2.65 (br d, J=6.60 Hz, 10H) 2.19 (br s, 1H) 2.09 (br d, J=5.01 Hz, 1H) 1.82 (br s, 4H) 1.62 (br d, J=6.72 Hz, 2H)。

【0504】

化合物109: (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸: 4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン(67 mg、277 μmol) のDMA (2 mL) 中混合物にDIPEA (201 μL 、1.15 mmol) を添加し、次いで、(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100 mg、231 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 602.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 9.56 (d, J=1.47 Hz, 1H) 8.83 (dt, J=8.04, 1.85 Hz, 1H) 8.60 (dd, J=4.89, 1.59 Hz, 1H) 8.07 (d, J=8.19 Hz, 1H) 7.81-7.85 (m, 1H) 7.73-7.79 (m, 1H) 7.44-7.52 (m, 2H) 7.25 (d, J=7.21 Hz, 1H) 6.39 (d, J=7.34 Hz, 1H) 5.09 (br t, J=5.69 Hz, 1H) 4.79 (br s, 1H) 3.40-3.59 (m, 2H) 3.22 (s, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.03 (dt, J=14.03, 9.00 Hz, 2H) 2.80-2.89 (m, 1H) 2.67-2.76 (m, 2H) 2.58-2.66 (m, 5H) 2.37-2.45 (m, 1H) 2.21-2.29 (m, 1H) 1.79-1.92 (m, 2H) 1.74 (br dd, J=12.53, 5.81 Hz, 3H) 1.59-1.66 (m, 1H)。

【0505】

化合物110: (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-((5-プロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(200 mg、361 μmol) およびフェニルボロン酸(53 mg、434 μmol) の1, 4-ジオキサン(2 mL) およびH₂O (1 mL) 中溶液にPd(dppf)Cl₂ (26 mg、36 μmol) およびK₂CO₃ (50 mg、361 μmol) を添加し、得られた混合物を100℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 551.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.84 (s, 1H) 8.21 (s, 1H)

) 7.56–7.63 (m, 6H) 6.65 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 5.09–5.28 (m, 2H) 3.70 (br d, $J=3.42$ Hz, 1H) 3.54–3.68 (m, 3H) 3.48–3.53 (m, 3H) 3.39 (s, 3H) 3.34 (br s, 3H) 2.80 (dt, $J=12.81, 6.37$ Hz, 4H) 2.58 (br t, $J=11.98$ Hz, 1H) 2.39 (br d, $J=6.24$ Hz, 1H) 1.94 (q, $J=5.90$ Hz, 2H) 1.80 (br s, 4H)。

【0506】

化合物111: (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100mg、234 μ mol) のTHF/H₂O (4:1) (2mL) 中混合物に2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (36mg、258 μ mol) およびNaHCO₃ (59mg、703 μ mol) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): $m/z=530.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.43 (br s, 1H) 8.35 (br s, 1H) 7.33 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 7.16–7.24 (m, 2H) 6.87–6.97 (m, 1H) 6.78–6.85 (m, 2H) 6.48 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 4.47 (t, $J=6.17$ Hz, 1H) 4.15 (t, $J=5.26$ Hz, 2H) 3.35–3.43 (m, 2H) 2.99–3.24 (m, 4H) 2.97–2.99 (m, 1H) 2.92 (br d, $J=5.75$ Hz, 2H) 2.63–2.76 (m, 4H) 2.20–2.33 (m, 1H) 2.04–2.15 (m, 1H) 1.70–1.91 (m, 6H)。

【0507】

化合物112: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2, 2-ジフルオロエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100mg、270 μ mol) および4-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (46mg、297.5 μ mol) のH₂O (0.5mL) およびTHF (2mL) 中混合物にNaHCO₃ (45mg、540 μ mol) を添加し、得られた混合物を70℃で15時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): $m/z=489.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.18 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.42 (br d, $J=7.50$ Hz, 1H) 6.50 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 5.68–6.13 (m, 1H) 4.89–4.98 (m, 1H) 3.38 (br d, $J=5.51$ Hz, 2H) 2.82–2.95 (m, 2H) 2.56–2.77 (m, 8H) 2.24 (br s, 1H) 2.13 (br d, $J=6.17$ Hz, 1H) 1.78–1.97 (m, 4H) 1.49–1.75 (m, 2H)。

【0508】

化合物113: (S)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (170mg、444 μ mol) のTHF/H₂O (4:1) (2.5mL) 中混合物に4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ

[3, 4-d] ピリミジン (75 mg、444 μmol) および NaHCO_3 (112 mg、1.33 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を塩酸塩として得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 479.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, D₂O) : δ ppm 8.32–8.47 (m, 2H) 7.51 (br d, $J=6.60$ Hz, 1H) 6.56 (br s, 1H) 4.85 (br s, 1H) 4.03 (br s, 3H) 3.29–3.63 (m, 6H) 2.38–2.91 (m, 7H) 1.64–1.95 (m, 6H) 0.90–1.09 (m, 4H)。

【0509】

化合物 114 : (S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (170 mg、444 μmol) の THF/H₂O (4 : 1) (2 mL) 中混合物に 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (89 mg、488 μmol) および NaHCO_3 (112 mg、1.33 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 493.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, D₂O) : δ ppm 8.61 (br s, 2H) 7.49 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.53 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 4.56–4.68 (m, 1H) 3.24–3.58 (m, 6H) 2.61–2.93 (m, 5H) 2.50 (br s, 1H) 2.35 (br s, 1H) 1.63–1.95 (m, 6H) 0.96 (br dd, $J=12.59, 7.58$ Hz, 4H)。

【0510】

化合物 115 : (S) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (170 mg、444 μmol) の THF/H₂O (4 : 1) (2 mL) 中混合物に 4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (89 mg、488 μmol) および NaHCO_3 (112 mg、1.33 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 493.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) : δ ppm 8.09 (br s, 1H) 7.34 (br d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.71 (br s, 1H) 6.48 (br d, $J=6.84$ Hz, 1H) 6.41–6.41 (m, 1H) 4.56 (br s, 1H) 3.39 (br s, 2H) 2.82–3.16 (m, 4H) 2.58–2.73 (m, 4H) 2.25 (br d, $J=5.95$ Hz, 1H) 2.09 (br d, $J=11.47$ Hz, 2H) 1.65–1.89 (m, 6H) 0.44–0.76 (m, 4H)。

【0511】

化合物 116 : (S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - (シクロプロピル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (170 mg、491 μmol) の THF/H₂O (4 : 1) (2 mL) 中混合物に 4 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (83 mg、540 μmol) および NaHCO_3 (124 mg、1.47 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。

粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 465.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ ppm 8.65 (s, 1H) 8.56 (s, 1H) 7.52 (br d, J=7.34Hz, 1H) 6.56 (br d, J=7.34Hz, 1H) 5.02 (br s, 1H) 3.30–3.60 (m, 6H) 2.37–2.88 (m, 7H) 1.68–1.94 (m, 6H) 0.91–1.07 (m, 4H)。

【0512】

化合物117 : (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100mg、234 μ mol) のTHF/H₂O (4:1) (2mL) 中混合物に5-シクロプロピル-2-フルオロピリミジン (36mg、258 μ mol) およびNaHCO₃ (59mg、703 μ mol) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 545.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 酸化重水素) δ ppm 8.27 (br s, 2H) 7.48 (br d, J=7.21Hz, 1H) 7.28–7.39 (m, 2H) 7.02–7.12 (m, 1H) 6.91 (br d, J=7.95Hz, 2H) 6.52 (d, J=7.34Hz, 1H) 4.63–4.72 (m, 1H) 4.33 (br s, 2H) 3.65 (br s, 2H) 3.28–3.54 (m, 6H) 2.65–2.80 (m, 4H) 2.53 (br s, 1H) 2.31 (br d, J=7.70Hz, 1H) 1.70–1.94 (m, 7H) 0.98–1.09 (m, 2H) 0.67 (q, J=5.09Hz, 2H)。

【0513】

化合物118 : (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100mg、270 μ mol、1当量) および2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (41mg、297 μ mol) のH₂O (0.5mL) およびTHF (2mL) 中混合物にNaHCO₃ (45mg、540 μ mol) を添加し、得られた混合物を50℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 474.3$ 。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.64 (br, s, 2H) 7.60 (d, J=7.34Hz, 1H) 6.25–6.74 (m, 2H) 4.78 (dd, J=8.56, 5.26Hz, 1H) 3.82 (td, J=15.07, 3.36Hz, 2H) 3.35–3.62 (m, 6H) 2.73–2.89 (m, 4H) 2.45–2.59 (m, 1H) 2.26–2.41 (m, 1H) 1.72–2.02 (m, 6H))。

10

20

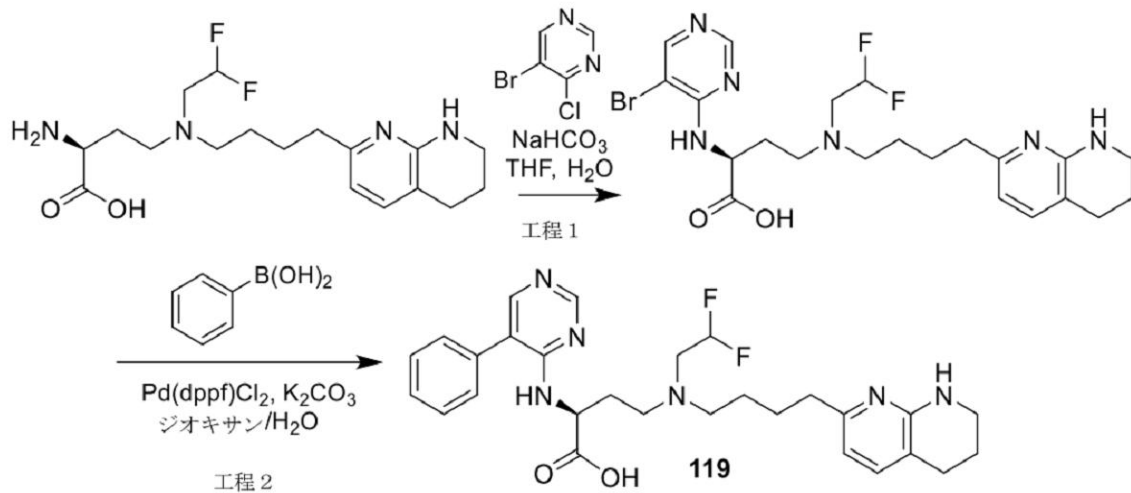
30

40

50

【化 1 1 3】

スキーム 11、化合物 119：



10

【0 5 1 4】

工程 1：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (150 mg、405 μmol) および 5-ブロモ-4-クロロピリミジン (94 mg、486 μmol) の THF (1.2 mL) および H_2O (0.3 mL) 中溶液に NaHCO_3 (170 mg、2.02 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 527.2$ ($M+H$)⁺。

20

【0 5 1 5】

工程 2：(S)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (213 mg、404 μmol) および フェニルボロン酸 (59 mg、485 μmol) の 1,4-ジオキサン (1 mL) および H_2O (0.25 mL) 中溶液に Pd(dppf)Cl_2 (30 mg、40 μmol) および K_2CO_3 (112 mg、808 μmol) を添加し、得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 525.3$ ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.85 (s, 1H) 8.22 (s, 1H) 7.61 (s, 3H) 7.60-7.68 (m, 1H) 7.59 (br s, 2H) 6.63-6.69 (m, 1H) 6.30-6.62 (m, 1H) 5.13 (br t, $J = 6.05$ Hz, 1H) 3.78 (br t, $J = 13.75$ Hz, 2H) 3.47-3.60 (m, 3H) 3.35-3.44 (m, 3H) 2.71-2.92 (m, 4H) 2.53-2.68 (m, 1H) 2.40 (br s, 1H) 1.92-2.06 (m, 1H) 1.92-2.01 (m, 1H) 1.67-1.92 (m, 4H)。

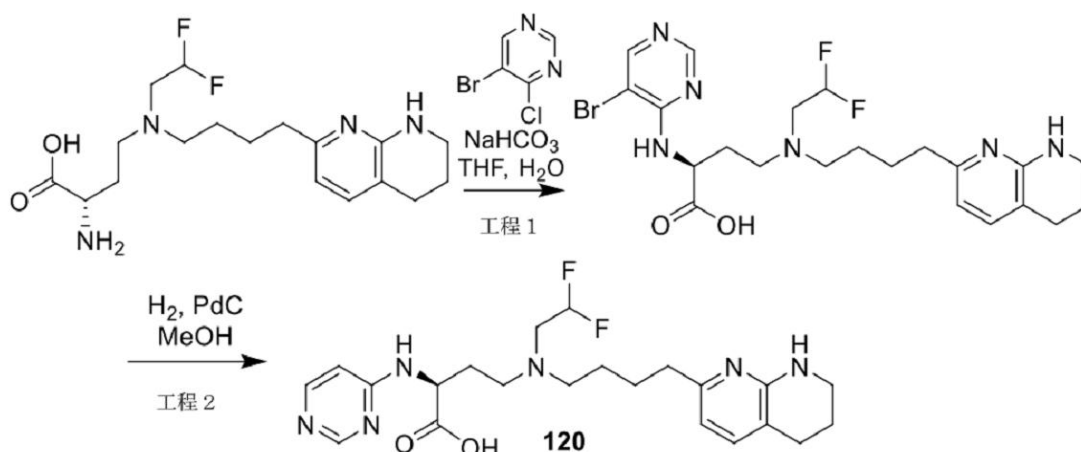
30

40

50

【化 1 1 4】

スキーム 1 2、化合物 1 2 0 :



10

【0 5 1 6】

工程 1 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (1 5 0 m g , 4 0 5 μ m o l) および 5 - ブロモ - 4 - クロロピリミジン (9 4 m g , 4 8 6 μ m o l) の T H F (1 . 2 m L) および H ₂ O (0 . 3 m L) 中溶液に N a H C O ₃ (1 7 0 m g , 2 . 0 2 m m o l) を添加し、得られた混合物を 7 0 ° C で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M H C l 水溶液の添加により p H = 6 に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。L C M S (E S I +) : m / z = 5 2 7 . 2 (M + H) ⁺。

20

【0 5 1 7】

工程 2 : (S) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (2 1 3 m g , 4 0 4 μ m o l) の M e O H (3 m L) 中溶液に 1 0 w t % の P d / C (6 0 m g) を添加し、得られた混合物を H ₂ 雰囲気下にて 5 時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 H P L C により精製して、標記化合物を得た。L C M S (E S I +) : m / z = 4 4 9 . 2 (M + H) ⁺。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) δ p p m 8 . 7 8 (s , 1 H) 8 . 2 1 (d d , J = 7 . 3 4 , 1 . 3 5 H z , 1 H) 7 . 6 0 (d , J = 7 . 3 4 H z , 1 H) 7 . 0 0 - 7 . 0 8 (m , 1 H) 6 . 2 8 - 6 . 7 3 (m , 2 H) 4 . 9 9 - 5 . 0 9 (m , 1 H) 3 . 8 3 (t d , J = 1 5 . 0 7 , 3 . 3 6 H z , 2 H) 3 . 3 6 - 3 . 6 5 (m , 6 H) 2 . 7 5 - 2 . 8 9 (m , 4 H) 2 . 5 1 - 2 . 6 4 (m , 1 H) 2 . 3 4 - 2 . 4 8 (m , 1 H) 1 . 7 3 - 2 . 0 5 (m , 6 H) 。

30

【0 5 1 8】

化合物 1 2 1 : (S) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (2 0 0 m g , 5 4 0 μ m o l) および 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (7 4 μ L , 5 9 4 μ m o l) の D M A (3 m L) 中溶液に D I P E A (4 7 0 μ L , 2 . 7 0 m m o l) を添加し、得られた混合物を 7 0 ° C で 1 5 時

40

50

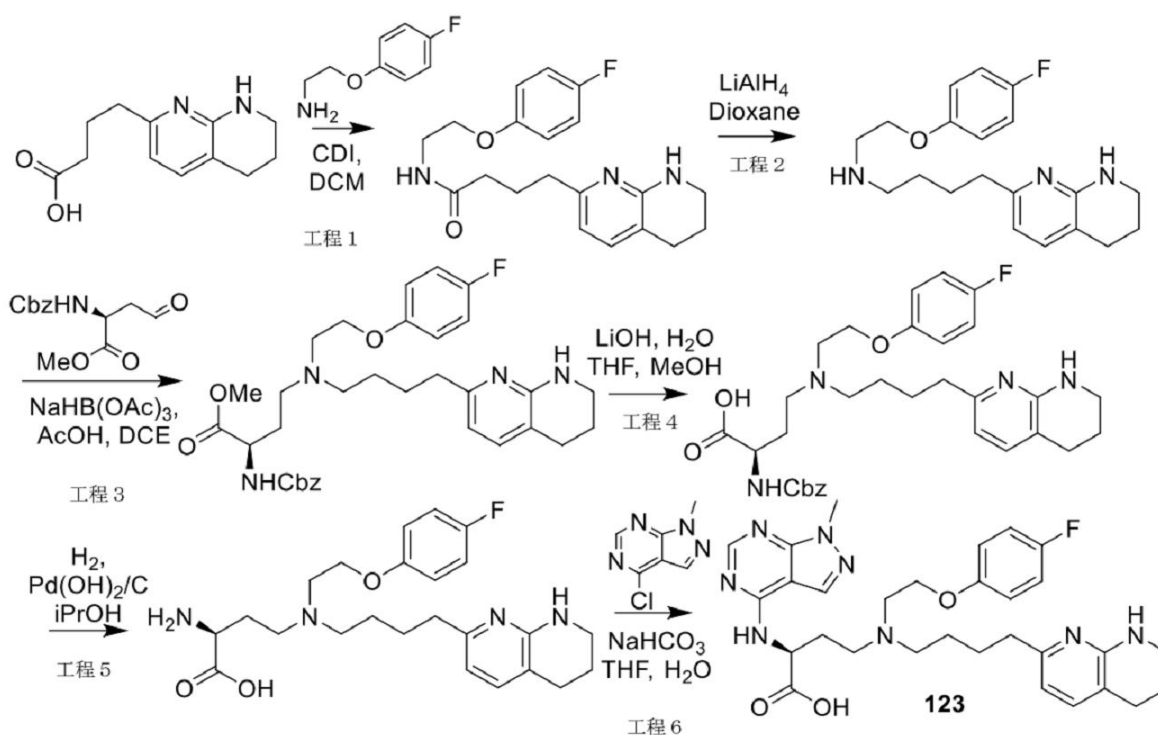
間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 467.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.16 (s, 2H) 7.46 (d, J=7.34 Hz, 1H) 6.54 (d, J=7.34 Hz, 1H) 5.68–6.08 (m, 1H) 4.34–4.49 (m, 1H) 3.36–3.50 (m, 2H) 2.65–2.82 (m, 9H) 2.51–2.60 (m, 1H) 1.98–2.17 (m, 2H) 1.76–1.96 (m, 4H) 1.58 (q, J=6.60 Hz, 2H)。

【0519】

化合物122 : (S)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (150 mg、405 μ mol) および4-クロロ-6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン (92 mg、445 μ mol) のDMA (2 mL) 中溶液にDIPEA (71 μ L、405 μ mol) を添加し、得られた混合物を70℃で12時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 540.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.54 (br d, J=4.85 Hz, 2H) 8.23 (br s, 2H) 7.43 (br s, 1H) 6.44–6.65 (m, 1H) 6.24 (s, 1H) 5.63–6.12 (m, 1H) 4.61–4.83 (m, 1H) 4.73 (br s, 1H) 2.92–3.26 (m, 2H) 2.51–2.67 (m, 3H) 2.51–2.91 (m, 7H) 2.24–2.50 (m, 3H) 2.17 (br s, 1H) 2.06 (br s, 1H) 1.92 (br d, J=5.95 Hz, 2H) 1.60–1.79 (m, 3H)。

【化115】

スキーム13、化合物123 :



【0520】

工程1：N-（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）-4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブタンアミド：4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブタン酸（5 g、15.89 mmol）のDCM（75 mL）中混合物にCDI（2.83 g、17.48 mmol）を0℃で添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。次いで、これに2-（4-フルオロフェノキシ）エタンアミン・塩酸塩（11.4 mL、17.48 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、H₂Oで希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物をEtOAc（40 mL）に再溶解し、次いで、加熱還流した。次いで、ヘキサン（15 mL）を添加し、溶液を室温に冷却することにより沈殿物が形成された。固体を濾過し、濾液を真空濃縮して、標記化合物を得た。LCMS（ESI⁺）：m/z = 358.0（M+H）⁺。

10

【0521】

工程2：N-（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）-4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブタン-1-アミン：LiAlH₄（590 mg、15.56 mmol）の1，4-ジオキサン（30 mL）中混合物にN-（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）-4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブタンアミド（2.78 g、7.78 mmol）を添加し、得られた混合物を30分間加熱還流し、次いで、室温に冷却させた。混合物を10℃に冷却し、次いで、H₂O（0.6 mL）、1 M NaOH（0.6 mL）、次いでH₂O（0.6 mL）を注意深く添加することにより中和し、次いで、MgSO₄で乾燥させた。混合物を濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z = 344.2（M+H）⁺。

20

【0522】

工程3：（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-4-（（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）ブタン酸メチル：0℃でのN-（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）-4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブタン-1-アミン（2.67 g、7.77 mmol）および（2S）-2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-4-オキソブタン酸メチル（2.17 g、8.16 mmol）のDCE（50 mL）中混合物にAcOH（667 μL、11.66 mmol）と添加し、次いで、NaBH（OAc）₃（2.47 g、11.66 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液で希釈し、次いで、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI⁺）：m/z = 593.4（M+H）⁺。

30

【0523】

工程4：（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-4-（（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）ブタン酸：（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-4-（（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）ブタン酸メチル（4 g、6.75 mmol）のTHF/MeOH/H₂O（1：1：1）（37.5 mL）中混合物にLiOH・H₂O（566 mg、13.50 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1 M HCl水溶液の添加によりpH = 6に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z = 579.5（M+H）⁺。

40

【0524】

工程5：（S）-2-アミノ-4-（（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ

50

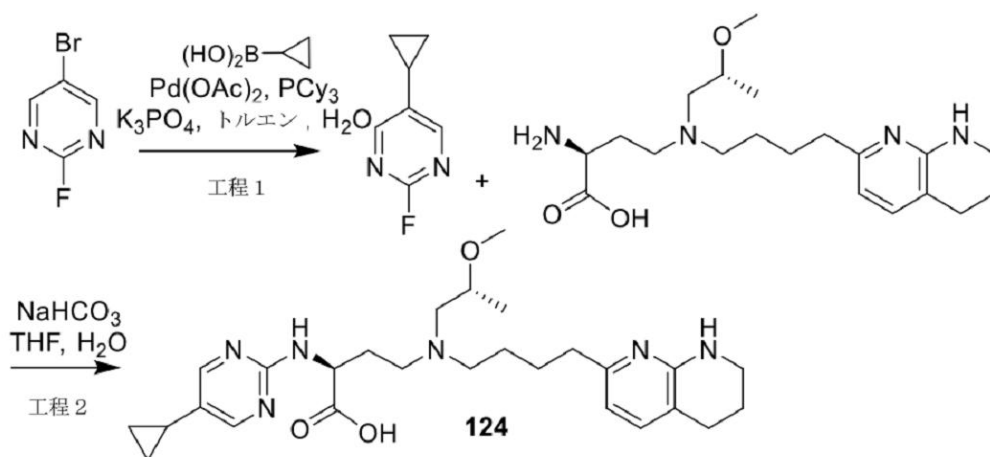
）ブタン酸：（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-4-（（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（4 g、6.91 mmol）のi-PrOH（30 mL）中溶液に10 wt%のPd（OH）₂/C（1.9 g）を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて48時間撹拌した。混合物を濾過し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS（ESI+）：m/z = 445.4（M+H）⁺。

【0525】

工程6：（S）-4-（（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）-2-（（1-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-4-イル）アミノ）ブタン酸：（S）-2-アミノ-4-（（2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）（4-（5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（80 mg、180 μmol）および4-クロロ-1-メチル-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン（33 mg、198 μmol）のH₂O（0.5 mL）およびTHF（2 mL）中溶液にNaHCO₃（76 mg、900 μmol）を添加し、得られた混合物を70℃で1時間撹拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI+）：m/z = 577.2（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ ppm 8.15（s，1H）7.97（s，1H）7.21-7.46（m，1H）6.76-6.90（m，2H）6.71（br s，2H）6.46（br d，J = 7.02 Hz，1H）4.61-4.82（m，1H）4.09（br s，2H）3.92（s，3H）3.38（br s，2H）3.21-3.30（m，4H）2.90-3.11（m，3H）2.86（br s，1H）2.63-2.75（m，4H）2.36（br s，1H）2.07-2.18（m，1H）1.68-1.90（m，6H）。

【化116】

スキーム14、化合物124：



【0526】

工程1：5-シクロプロピル-2-フルオロピリミジン：5-ブロモ-2-フルオロピリミジン（5 g、28.25 mmol）およびシクロプロピルボロン酸（2.91 g、33.90 mmol）のトルエン（100 mL）中溶液にK₃PO₄（17.99 g、84.76 mmol）、PCy₃（916 μL、2.83 mmol）およびPd（OAc）₂（317 mg、1.41 mmol）を添加し、得られた混合物を100℃で10時間撹拌し、次いで、室温に冷却した。混合物をH₂O中に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合

物を得た。

【0527】

工程2：(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100mg、241 μ mol)および5-シクロプロピル-2-フルオロピリミジン(36.62mg、265.08 μ mol、1.1当量)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中溶液にNaHCO₃(101mg、1.20mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で12時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=497.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.56(br s, 2H) 7.60(br d, J=6.85Hz, 1H) 6.67(br d, J=7.09Hz, 1H) 4.86-4.92(m, 1H) 3.87(br s, 1H) 3.50-3.54(m, 2H) 3.39(s, 4H) 3.08-3.31(m, 5H) 2.77-2.85(m, 4H) 2.54(br s, 1H) 2.42(br s, 1H) 2.20-2.25(m, 1H) 1.92-2.00(m, 3H) 1.81(br s, 3H) 1.22(br d, J=5.50Hz, 3H) 1.05-1.11(m, 2H) 0.82(br d, J=4.77Hz, 2H)。

10

20

【0528】

化合物125：(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、242 μ mol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(61mg、727 μ mol)を添加し、次いで、4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(45mg、291 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=531.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.84(s, 1H) 8.61(s, 1H) 7.58(d, J=7.34Hz, 1H) 6.66(d, J=7.34Hz, 1H) 5.27(br dd, J=8.31, 5.01Hz, 1H) 3.81(br d, J=6.85Hz, 2H) 3.69-3.77(m, 2H) 3.53-3.58(m, 1H) 3.45-3.53(m, 3H) 3.37(br t, J=7.40Hz, 2H) 3.12(s, 3H) 2.77-2.84(m, 4H) 2.61-2.71(m, 1H) 2.47-2.59(m, 1H) 1.95(q, J=5.90Hz, 2H) 1.85(td, J=13.11, 6.17Hz, 4H)。

30

40

【0529】

化合物126：(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、242 μ mol)のDMA(2mL)中混合物にDIPEA(211 μ L、1.21mmol)を添加し、次いで、4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(48mg、267 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、

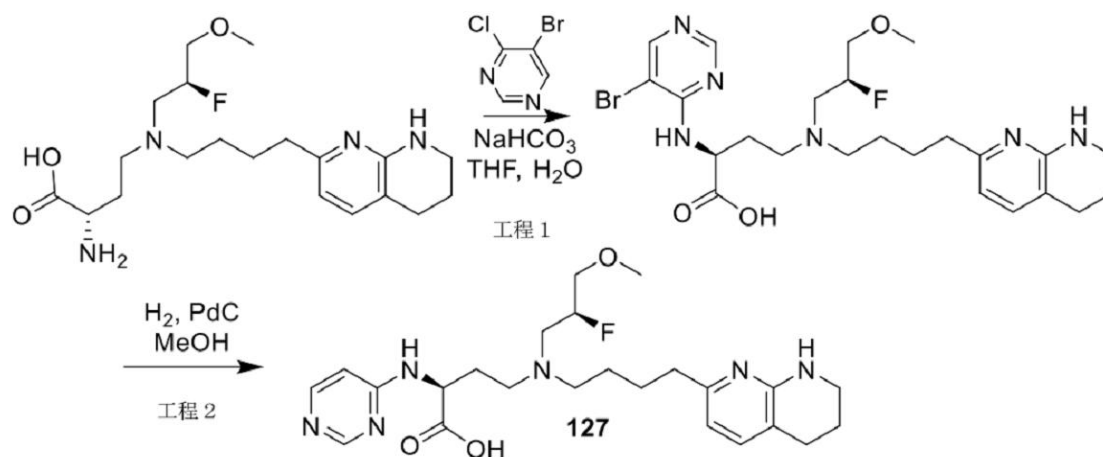
50

真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 557.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.51–8.64 (m, 2H) 7.89 (s, 1H) 7.58 (d, $J=7.06$ Hz, 1H) 7.25 (br s, 1H) 6.65 (br d, $J=7.06$ Hz, 2H) 4.95 (br s, 1H) 3.77 (br dd, $J=19.96, 5.62$ Hz, 4H) 3.47–3.55 (m, 3H) 3.45 (br s, 1H) 3.35 (br d, $J=7.50$ Hz, 2H) 3.13 (s, 3H) 2.76–2.85 (m, 4H) 2.58 (br s, 1H) 2.41 (br s, 1H) 1.77–2.00 (m, 6H)。

【化117】

10

スキーム15、化合物127：



20

【0530】

工程1：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (250 mg、577 μ mol) および5-ブromo-4-クロロピリミジン (134 mg、693 μ mol) のTHF (2 mL) およびH₂O (0.5 mL) 中溶液にNaHCO₃ (243 mg、2.89 mmol) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 554.2$ ($M+H$)⁺。

30

【0531】

工程2：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (200 mg、361 μ mol) のMeOH (5 mL) 中溶液に20 wt %のPd/C (38 mg) を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて5時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 475.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.33 (s, 1H) 7.94 (br s, 1H) 7.40 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.44–6.55 (m, 2H) 4.80–4.83 (m, 1H) 4.55–4.79 (m, 1H) 3.53–3.58 (m, 1H) 3.5

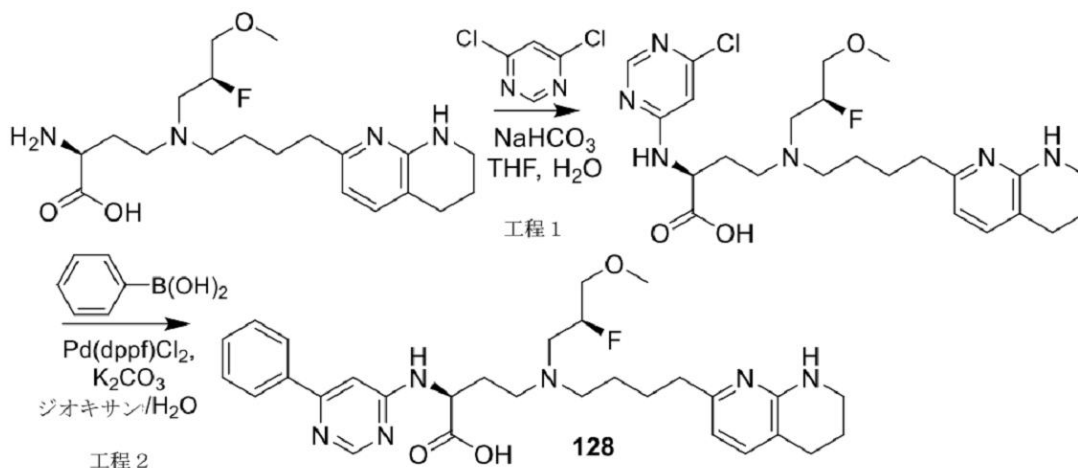
40

50

0 (dd, $J = 6.95, 4.52 \text{ Hz}$, 1H) 3.39 (q, $J = 5.59 \text{ Hz}$, 2H) 3.33 (s, 3H) 2.93 (br s, 2H) 2.63–2.76 (m, 8H) 2.14–2.24 (m, 1H) 2.02–2.11 (m, 1H) 1.76–1.92 (m, 4H) 1.57–1.69 (m, 2H)。

【化118】

スキーム16、化合物128：



【0532】

工程1：(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100mg、231 μmol)および4,6-ジクロロピリミジン(41mg、277 μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中溶液にNaHCO₃(97mg、1.15mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)： $m/z = 510.3 (M+H)^+$ 。

【0533】

工程2：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、196 μmol)およびフェニルボロン酸(29mg、236 μmol)の1,4-ジオキサン(2mL)およびH₂O(1mL)中溶液にPd(dppf)Cl₂(14mg、20 μmol)およびK₂CO₃(81mg、589 μmol)を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を濾過し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z = 551.3 (M+H)^+$ 。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.81(s, 1H) 7.88(br d, $J = 7.46 \text{ Hz}$, 2H) 7.63–7.74(m, 3H) 7.59(br d, $J = 6.97 \text{ Hz}$, 1H) 7.30(br s, 1H) 6.67(br d, $J = 7.21 \text{ Hz}$, 1H) 5.14–5.34(m, 1H) 5.10(br s, 1H) 3.63–3.77(m, 4H) 3.57(br d, $J = 8.68 \text{ Hz}$, 2H) 3.48–3.53(m, 3H) 3.41(s, 4H) 2.81(br d, $J = 4.89 \text{ Hz}$, 4H) 2

・ 40-2.64 (m, 2H) 1.79-1.97 (m, 6H)。

【0534】

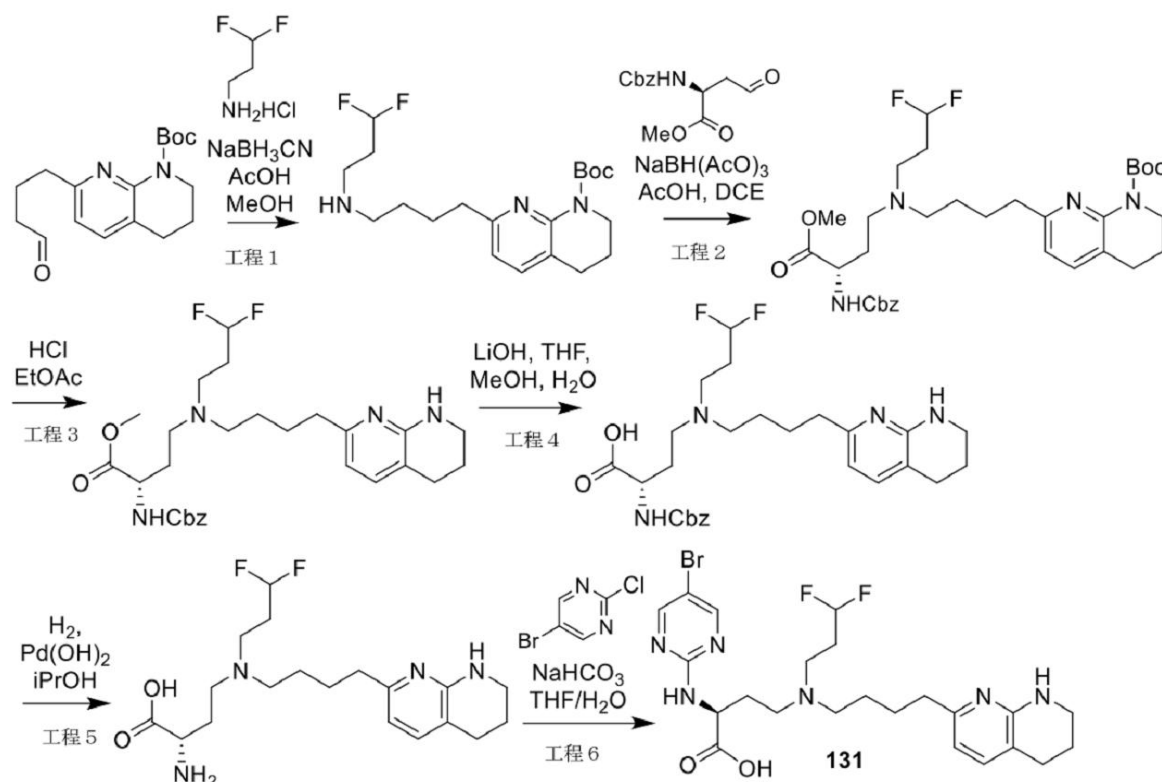
化合物129：(2S)-4-(4-(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、オキセタン-2-イルメタンアミンを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 505.3$ 。[M+H]⁺, 実測値505.3。

【0535】

化合物130：(S)-4-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、2-(アミノメチル)プロパン-1,3-ジオールを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 523.3$ 。

【化119】

スキーム17、化合物131：



【0536】

工程1：7-(4-(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：0℃での3,3-ジフルオロプロパン-1-アミン・塩酸塩(12.04g、82.39mmol)のMeOH(200mL)中溶液にAcOH(3.2mL、56.18mmol)、NaBH₃CN(4.71g、74.90mmol)を添加し、次いで、7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,8-ナフチリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12g、37.45mmol)のMeOH(100mL)中溶液を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(E SI⁺)： $m/z = 384.1$ (M+H)⁺

【0537】

工程2：(S)-7-(4-((3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：0℃での7-(4-((3,3-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(19g、44.59mmol)および(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸メチル(13.70g、49.05mmol)のDCE(200mL)中溶液にAcOH(3.8mL、66.89mmol)を添加し、次いで、NaBH(OAc)₃(14.18g、66.89mmol)を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液中に取り込み、層を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI⁺):m/z=633.3(M+H)⁺

【0538】

工程3：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル：(S)-7-(4-((3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(26g、36.98mmol)のEtOAc中4MのHCl(300mL)中混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を水中に取り込み、次いで、MTBEで洗浄した。水層を1M NaOHの添加によりpH=8に調整し、次いで、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得た。LCMS(ESI⁺):m/z=533.3(M+H)⁺;

【0539】

工程4：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((4-(8-(tert-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(5g、8.45mmol)のTHF/MeOH/H₂O(4:1:1)(60mL)中溶液にLiOH·H₂O(709mg、16.90mmol)を添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI⁺):m/z=519.4(M+H)⁺;

【0540】

工程5：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((4-(8-(tert-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ)ブタン酸(4g、7.33mmol)のi-PrOH(200mL)中溶液に10wt%のPd(OH)₂/C(6.0g)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて(50Psi)2時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI⁺):m/z=385.2(M+H)⁺

【0541】

工程6：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフ

10

20

30

40

50

ルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、327.73 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中溶液に5-ブロモ-2-クロロピリミジン(70mg、361 μ mol)およびNaHCO₃(138mg、1.64mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で5時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI⁺):m/z=541.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ ppm 8.42(s, 2H) 7.51(d, J=7.46Hz, 1H) 6.53(br d, J=7.21Hz, 1H) 5.91-6.26(m, 1H) 4.56(dd, J=5.01, 8.68Hz, 1H) 3.30-3.48(m, 6H) 3.22(br d, J=7.83Hz, 2H) 2.74(t, J=6.11Hz, 2H) 2.67(br s, 2H) 2.21-2.49(m, 4H) 1.88(q, J=5.93Hz, 2H) 1.70(br s, 4H)。

【0542】

化合物132: (S)-4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、328 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中溶液に2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(66mg、361 μ mol)およびNaHCO₃(138mg、1.64mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI⁺):m/z=531.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ ppm 8.66(s, 2H) 7.54(br d, J=7.21Hz, 1H) 6.57(br d, J=7.34Hz, 1H) 5.94-6.28(m, 1H) 4.62-4.69(m, 1H) 3.34-3.52(m, 6H) 3.26(br s, 2H) 2.66-2.82(m, 4H) 2.28-2.53(m, 4H) 1.85-1.96(m, 2H) 1.74(br s, 4H)。

【0543】

化合物133: (S)-4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、328 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中溶液に4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン(55mg、328 μ mol)およびNaHCO₃(138mg、1.64mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI⁺):m/z=517.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, 酸化重水素) δ ppm 8.30-8.48(m, 2H) 7.52(br d, J=6.97Hz, 1H) 6.55(br d, J=6.85Hz, 1H) 5.95-6.28(m, 1H) 4.86(br s, 1H) 4.04(s, 3H) 3.38-3.56(m, 6H) 3.29(br s, 2H) 2.66-2.80(m, 4H) 2.30-2.63(m, 4H) 1.86-1.96(m, 2H) 1.75(br s, 4H)。

【0544】

化合物134: (S)-4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,

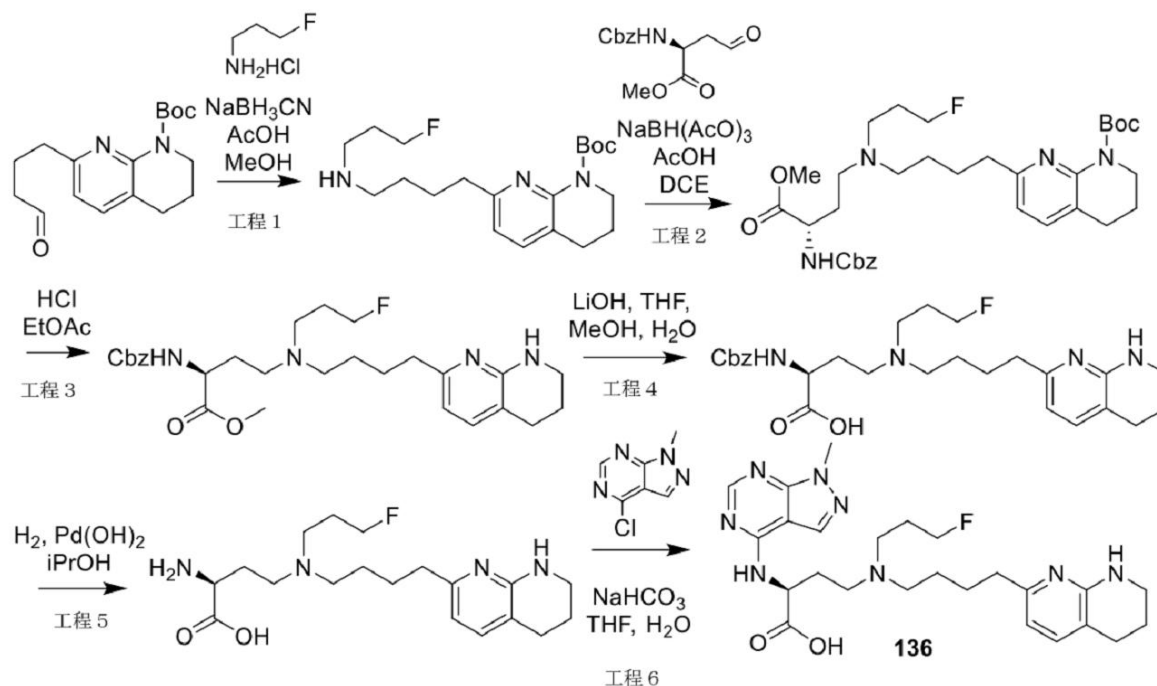
8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、328 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中溶液に4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(66mg、361 μ mol)およびNaHCO₃(138mg、1.64mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=531.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ ppm 8.22(br d, J=5.75Hz, 1H) 7.49(br d, J=7.09Hz, 1H) 6.84(d, J=6.24Hz, 1H) 6.52(br d, J=7.34Hz, 1H) 5.91-6.26(m, 1H) 4.72(br s, 1H) 3.14-3.50(m, 8H) 2.61-2.78(m, 4H) 2.21-2.52(m, 4H) 1.82-1.94(m, 2H) 1.69(br s, 4H)。

【0545】

化合物135: (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、327.73 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中溶液に1-シクロプロピル-4-フルオロベンゼン(50mg、361 μ mol)およびNaHCO₃(138mg、1.64mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で5時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=503.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ ppm 8.40(br s, 2H) 7.52(d, J=7.46Hz, 1H) 6.56(d, J=7.34Hz, 1H) 5.91-6.25(m, 1H) 4.67-4.71(m, 1H) 3.21-3.49(m, 8H) 2.67-2.79(m, 4H) 2.24-2.52(m, 4H) 1.85-1.93(m, 3H) 1.73(br d, J=3.67Hz, 4H) 0.96-1.08(m, 2H) 0.65-0.73(m, 2H)。

【化120】

スキーム18、化合物136:



10

20

30

40

50

【0546】

工程1：7-(4-((3-フルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：3-フルオロプロパン-1-アミン・塩酸塩(6.72g、56.18mmol)およびNaBH₃CN(3.92g、62.42mmol)のMeOH(100mL)中溶液に7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(10g、31.21mmol)のMeOH(80mL)中溶液を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を水中に注ぎ、次いで、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=366.0(M+H)⁺

10

【0547】

工程2：(S)-7-(4-((3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)(3-フルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：0℃での7-(4-((3-フルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(12g、30.53mmol)および(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-オキソブタン酸メチル(11.08g、39.70mmol)のDCE(150mL)中溶液にAcOH(2.62mL、45.80mmol)を添加し、次いで、NaBH(OAc)₃(9.71g、45.80mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、NaHCO₃飽和水溶液で希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=615.5(M+H)⁺

20

【0548】

工程3：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル：(S)-7-(4-((3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)(3-フルオロプロピル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(14g、21.41mmol)をEtOAc中4MのHCl(150mL)中に取り込み、次いで、室温で16時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を水中に取り込み、次いで、MTBEで洗浄し、次いで、1M NaOHの添加によりpH=8に調整し、次いで、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=515.2(M+H)⁺

30

【0549】

工程4：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(4g、7.00mmol)のTHF/MeOH/H₂O(4:1:1)(600mL)中溶液にLiOH·H₂O(881mg、20.99mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=501.2(M+H)⁺

40

【0550】

工程5：(S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,

50

8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(4.8 g、9.01 mmol)のi-PrOH(200 mL)中溶液に10 wt%のPd(OH)₂/C(7.41 g)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて(50 Psi) 38時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+): m/z = 367.3 (M+H)⁺

【0551】

工程6: (S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150 mg、368 μmol)のTHF(4 mL)およびH₂O(1 mL)中溶液に4-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン(68 mg、405 μmol)およびNaHCO₃(155 mg、1.84 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z = 499.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.42(s, 1H) 8.35(s, 1H) 7.49(br d, J=6.97 Hz, 1H) 6.53(br s, 1H) 4.81-4.96(m, 1H) 4.63(t, J=5.20 Hz, 1H) 4.51(t, J=5.26 Hz, 1H) 4.02(s, 3H) 3.18-3.49(m, 8H) 2.62-2.80(m, 4H) 2.33-2.60(m, 2H) 2.05-2.22(m, 2H) 1.83-1.93(m, 2H) 1.73(br s, 4H)。

【0552】

化合物137: (S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150 mg、368 μmol)のTHF(4 mL)およびH₂O(1 mL)中溶液に2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(74 mg、405 μmol)およびNaHCO₃(155 mg、1.84 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z = 513.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ ppm 8.57(s, 2H) 7.44(br d, J=7.34 Hz, 1H) 6.48(dd, J=3.85, 7.27 Hz, 1H) 4.52-4.62(m, 2H) 4.44(br t, J=4.34 Hz, 1H) 3.11-3.42(m, 8H) 2.57-2.72(m, 4H) 2.16-2.46(m, 2H) 1.94-2.12(m, 2H) 1.81(q, J=5.90 Hz, 2H) 1.65(br d, J=2.69 Hz, 4H)。

【0553】

化合物138: (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(120 mg、270 μmol)および2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(41 mg、297 μmol)のTHF(2 mL)およびH₂O(0.5 mL)中溶液にNaHCO₃(113 mg、1.35 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷

却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 548.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.27–8.63 (m, 2H) 7.31 (br d, J=7.21 Hz, 1H) 6.90–7.00 (m, 2H) 6.78–6.88 (m, 2H) 6.47 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.45–4.48 (m, 1H) 4.12 (t, J=5.20 Hz, 2H) 3.33–3.43 (m, 2H) 3.03–3.22 (m, 4H) 2.81–2.92 (m, 2H) 2.72 (br t, J=6.24 Hz, 2H) 2.65 (br t, J=7.76 Hz, 2H) 2.19–2.31 (m, 1H) 2.03–2.17 (m, 1H) 1.67–1.91 (m, 6H)。

【0554】

化合物139 : (S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (120 mg、270 μ mol) および2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (120 mg、270 μ mol) および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (54 mg、297 μ mol) のTHF (2 mL) およびH₂O (0.5 mL) 中溶液にNaHCO₃ (113 mg、1.35 mmol) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 591.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.25–8.61 (m, 2H) 7.34 (d, J=7.45 Hz, 1H) 6.89–6.97 (m, 2H) 6.80–6.88 (m, 2H) 6.46–6.52 (m, 1H) 4.45 (t, J=6.14 Hz, 1H) 4.18 (t, J=5.04 Hz, 2H) 3.32–3.45 (m, 2H) 3.09–3.28 (m, 4H) 2.91–3.08 (m, 2H) 2.60–2.76 (m, 4H) 2.28 (br d, J=3.95 Hz, 1H) 2.15 (br d, J=4.82 Hz, 1H) 1.72–1.93 (m, 6H)。

10

20

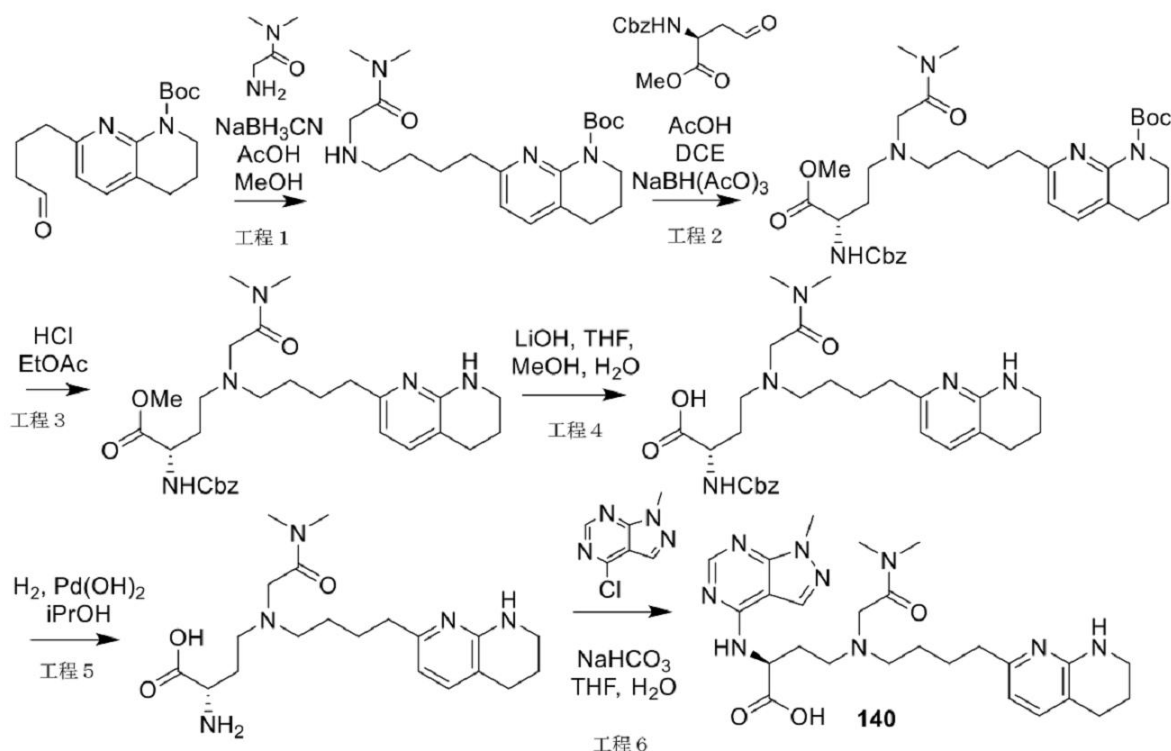
30

40

50

【化 1 2 1】

スキーム 19、化合物 140 :



10

20

【0 5 5 5】

工程 1 : 7 - (4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) ブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル : 0 ° C で 2 - アミノ - N , N - ジメチルアセトアミド (2 . 0 1 g 、 1 9 . 7 1 m m o l) の MeOH (1 0 m L) 中混合物に NaBH₃CN (1 . 2 4 g 、 1 9 . 7 1 m m o l) 、 AcOH (1 . 1 3 m L 、 1 9 . 7 1 m m o l) 、 次いで、7 - (4 - オキソブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (3 g 、 9 . 8 6 m m o l) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液中に注ぎ、層を分離した。得られた水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺) : m/z = 391.0 (M+H)⁺。

30

【0 5 5 6】

工程 2 : (S) - 7 - (4 - ((3 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) ブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル : 0 ° C で 7 - (4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) ブチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 6 8 g 、 4 . 1 0 m m o l) および (S) - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸メチル (1 . 1 4 g 、 4 . 3 0 m m o l) の DCE (1 5 m L) 中混合物に AcOH (3 5 2 μ L 、 6 . 1 5 m m o l) 、 次いで、NaBH(OAc)₃ (1 . 3 0 g 、 6 . 1 5 m m o l) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液中に取り込み、層を分離した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺) : m/z = 640.5 (M+H)⁺。

40

【0 5 5 7】

50

工程3：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル：(S)-7-(4-((3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2.5g、3.91mmol)をEtOAc中4MのHCl(40mL)の中に取り込み、得られた溶液を室温で15時間攪拌し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=540.4(M+H)⁺。

【0558】

工程4：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル(2.11g、3.91mmol)のTHF/MeOH/H₂O(2:2:1)(37.5mL)中混合物にLiOH·H₂O(328mg、7.82mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1MHCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=526.2(M+H)⁺。

【0559】

工程5：(S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(2.06g、3.82mmol)のi-PrOH(50mL)中混合物に20wt%のPd(OH)₂/C(700mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて一夜攪拌し、次いで、反応混合物を濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=392.4(M+H)⁺。

【0560】

工程6：(S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、383μmol)および4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(71mg、421μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(161mg、1.92mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=524.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.27(br d, J=22Hz, 2H) 7.29(br d, J=6.97Hz, 1H) 6.41(d, J=7.21Hz, 1H) 4.47-4.78(m, 1H) 3.93(s, 3H) 3.58-3.69(m, 1H) 3.50(br d, J=15.04Hz, 1H) 3.32-3.41(m, 2H) 3.02(s, 3H) 2.52-2.97(m, 11H) 2.13-2.32(m, 2H) 1.47-1.98(m, 6H)。

【0561】

化合物141：(S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-

10

20

30

40

50

(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (150 mg、383 μmol) および 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン (70 mg、383 μmol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO_3 (161 mg、1.92 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 538.2$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, エタノール- d_4) δ ppm 8.52 (br s, 2H) 7.28 (d, $J = 7.46$ Hz, 1H) 6.45 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 4.49 (t, $J = 5.87$ Hz, 1H) 3.55-3.73 (m, 2H) 3.36-3.45 (m, 2H) 3.06 (s, 3H) 2.85-3.00 (m, 5H) 2.69-2.83 (m, 4H) 2.52-2.67 (m, 2H) 2.23 (dq, $J = 13.68, 6.77$ Hz, 1H) 2.04-2.13 (m, 1H) 1.90 (q, $J = 5.93$ Hz, 2H) 1.69-1.81 (m, 2H) 1.59-1.66 (m, 2H)。

【0562】

化合物 142: (S)-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸: (2S)-2-アミノ-4-[2, 2-ジフルオロエチル- [4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル] アミノ] ブタン酸 (200 mg、486 μmol) および 4-クロロ-6-フェニルピリミジン (111 mg、583 μmol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO_3 (204 mg、2.43 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C で 1 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 525.2$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.41 (br s, 1H) 7.81 (br s, 2H) 7.41-7.50 (m, 3H) 7.38 (br d, $J = 6.62$ Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.53 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 5.76-6.12 (m, 1H) 4.66 (br s, 1H) 3.33-3.47 (m, 2H) 2.78-2.88 (m, 3H) 2.56-2.78 (m, 7H) 2.13-2.25 (m, 1H) 2.09 (br s, 1H) 1.75-1.96 (m, 4H) 1.64 (q, $J = 6.39$ Hz, 2H)。

【0563】

化合物 143: (S)-2-((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (120 mg、270 μmol) および 4-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (50 mg、324 μmol) の THF (1.2 mL) および H_2O (0.3 mL) 中混合物に NaHCO_3 (113 mg、1.35 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 563.3$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.15 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.27 (br d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.79-6.91 (m, 1H) 6.73 (br s, 2H) 6.43 (br d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.38-6.47 (m, 1H) 4.11 (br s, 2H) 3.36 (br s, 2H) 3.27 (br s, 2H) 2.92-3.14 (m, 3H) 2.92

10

20

30

40

50

− 3.14 (m, 1H) 2.87 (br s, 1H) 2.63−2.76 (m, 2H) 2.54−2.76 (m, 1H) 2.54−2.76 (m, 1H) 2.37 (br d, J = 5.73 Hz, 1H) 2.06−2.23 (m, 1H) 1.69−1.92 (m, 6H) 1.63−1.88 (m, 1H)。

【0564】

化合物144：(S)−2−((5−ブロモピリミジン−2−イル)アミノ)−4−((2−(4−フルオロフェノキシ)エチル)(4−(5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−1, 8−ナフチリジン−2−イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)−2−アミノ−4−((2−(4−フルオロフェノキシ)エチル)(4−(5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−1, 8−ナフチリジン−2−イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(120mg、270μmol)および5−ブロモ−2−クロロ−ピリミジン(63mg、324μmol)のTHF(1.2mL)およびH₂O(0.3mL)中混合物にNaHCO₃(113mg、1.35mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z = 601.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール−d₄) δ ppm 8.17 (s, 2H) 7.30 (d, J = 7.50 Hz, 1H) 6.89−6.97 (m, 2H) 6.79−6.87 (m, 2H) 6.47 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 4.32 (t, J = 6.06 Hz, 1H) 4.14 (t, J = 5.18 Hz, 2H) 3.32−3.42 (m, 2H) 3.00−3.25 (m, 4H) 2.82−2.98 (m, 1H) 2.91 (br s, 1H) 2.58−2.75 (m, 4H) 2.16−2.29 (m, 1H) 2.00−2.15 (m, 1H) 1.63−1.96 (m, 1H) 1.63−1.96 (m, 5H)。

【0565】

化合物145：(S)−4−((2−(ジメチルアミノ)−2−オキソエチル)(4−(5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−1, 8−ナフチリジン−2−イル)ブチル)アミノ)−2−((2−(トリフルオロメチル)ピリミジン−4−イル)アミノ)ブタン酸：(S)−2−アミノ−4−((2−(ジメチルアミノ)−2−オキソエチル)(4−(5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−1, 8−ナフチリジン−2−イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、383μmol)および4−クロロ−2−(トリフルオロメチル)ピリミジン(84mg、460μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中溶液にNaHCO₃(161mg、1.92mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z = 538.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, エタノール−d₄) δ ppm 8.02 (br d, J = 5.29 Hz, 1H) 7.37 (br d, J = 7.28 Hz, 1H) 6.74 (br d, J = 5.73 Hz, 1H) 6.48 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 4.66−4.76 (m, 1H) 3.67 (br d, J = 15.88 Hz, 1H) 3.47 (br d, J = 15.21 Hz, 1H) 3.32−3.39 (m, 2H) 2.93−3.05 (m, 4H) 2.87 (s, 3H) 2.67−2.83 (m, 6H) 2.56−2.67 (m, 1H) 2.03−2.27 (m, 2H) 1.82−1.93 (m, 3H) 1.50−1.82 (m, 2H) 1.58 (br s, 1H)。

【0566】

化合物146：(S)−2−((5−シクロプロピルピリミジン−2−イル)アミノ)−4−((2, 2−ジフルオロエチル)(4−(5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−1, 8−ナフチリジン−2−イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)−2−アミノ−4−((2, 2−ジフルオロエチル)(4−(5, 6, 7, 8−テトラヒドロ−1, 8−ナフチリジン−2−イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(200mg、486μmol)および5−シクロプロピル−2−フルオロピリミジン(81mg、583μmol)のTHF(1.6mL)およびH₂O(0.4mL)中混合物にNaHCO₃(204mg、2.43mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗

残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 489.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.02 (s, 2H) 7.47 (d, J=7.50 Hz, 1H) 6.54 (d, J=7.28 Hz, 1H) 5.72-6.07 (m, 1H) 4.44 (t, J=5.84 Hz, 1H) 3.35-3.44 (m, 2H) 2.63-2.85 (m, 9H) 2.51-2.62 (m, 1H) 1.98-2.18 (m, 2H) 1.81-1.93 (m, 4H) 1.69-1.79 (m, 1H) 1.58 (q, J=6.62 Hz, 2H) 0.86-0.97 (m, 2H) 0.53-0.67 (m, 2H)。

【0567】

化合物147: (S)-4-(((3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(3-フルオロオキシタン-3-イル)メタンアミンを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 523.3$ 。

【0568】

化合物148: (S)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0569】

化合物149: (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩(100 mg、217 μ mol)のTHF/H₂O(4:1)(2 mL)中混合物に2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(33 mg、239 μ mol)およびNaHCO₃(55 mg、651 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 450.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : δ ppm 8.58 (br s, 1H) 8.47 (br s, 1H) 7.36 (d, J=7.34 Hz, 1H) 6.50 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.42 (t, J=6.05 Hz, 1H) 3.35-3.45 (m, 2H) 2.93-3.12 (m, 2H) 2.80-2.92 (m, 2H) 2.74 (t, J=6.24 Hz, 2H) 2.64 (br dd, J=7.83, 5.75 Hz, 2H) 2.21-2.32 (m, 1H) 2.00-2.18 (m, 2H) 1.84-1.93 (m, 2H) 1.66-1.82 (m, 4H) 0.56-0.70 (m, 4H)。

【0570】

化合物150: 4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0571】

化合物151: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0572】

化合物152: (S)-2-((5-ブromoピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: 5-ブromo-2-フルオロ-ピリミジン(42 mg、239 μ mol)のTHF/H₂O(4:1)(2 mL)中混合物に(S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-

10

20

30

40

50

2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、217 μ mol)およびNaHCO₃(55mg、651 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 503.1 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) : δ ppm 8.39(s, 2H) 7.49(d, J=7.34Hz, 1H) 6.52(br d, J=6.24Hz, 1H) 4.52(dd, J=8.93, 4.89Hz, 1H) 3.23-3.53(m, 6H) 2.58-2.90(m, 5H) 2.40-2.54(m, 1H) 2.23-2.39(m, 1H) 1.57-1.96(m, 6H) 0.84-1.05(m, 4H)。

【0573】

化合物153 : 2-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0574】

化合物154 : (S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、217 μ mol)をDMA(2mL)中に取り込み、これにDIPEA(189 μ L、1.09mmol)および4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(43mg、239 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で17時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 491.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) : δ ppm 8.34(br s, 2H) 7.81(s, 1H) 7.35(br s, 1H) 6.90(s, 1H) 6.56(br s, 1H) 6.39(br s, 1H) 4.53-4.68(m, 1H) 3.14-3.57(m, 6H) 2.20-2.85(m, 7H) 1.47-1.94(m, 6H) 0.79-1.02(m, 4H)。

【0575】

化合物155 : (S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0576】

化合物156 : (S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、217 μ mol)のTHF/H₂O(4:1)(2mL)中混合物に5-シクロプロピル-2-フルオロ-ピリミジン(33mg、239 μ mol)およびNaHCO₃(55mg、651 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 465.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) : δ ppm 8.36(br s, 2H) 7.50(d, J=7.34Hz, 1H) 6.54(d, J=7.34Hz, 1H) 4.63(br t, J=6.66Hz, 1H) 3.26-3.51(m, 6H) 2.64-2.86(m, 5H) 2.48(br s, 1H) 2.33(br s, 1H) 1.63-1.96(m, 7H) 0.88-1.07(m, 6H) 0.62-0.75(m, 2H)。

【0577】

10

20

30

40

50

化合物157: 4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-2-イルアミノ)ブタン酸。

【0578】

化合物158: (S)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、217 μmol)をTHF/H₂O(4:1)(2mL)中に取り込み、これに4-クロロ-6-フェニルピリミジン(46mg、239 μmol)およびNaHCO₃(55mg、651 μmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z=501.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₄): δ ppm 8.70(s, 1H) 7.76(br d, J=7.50Hz, 2H) 7.57-7.71(m, 3H) 7.48(br d, J=7.28Hz, 1H) 7.12(s, 1H) 6.53(br d, J=7.28Hz, 1H) 4.90(br s, 1H) 3.25-3.57(m, 6H) 2.26-2.87(m, 7H) 1.63-1.98(m, 6H) 0.99(br s, 4H)。

【0579】

化合物159: (S)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(163、324.41 μmol)のジオキサン/H₂O(3:1)(3mL)中混合物にK₂CO₃(90mg、649 μmol)、フェニルボロン酸(99mg、811 μmol)、次いで、Pd(dppf)Cl₂(24mg、32 μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z=501.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄): δ ppm 8.85(s, 1H) 8.22(s, 1H) 7.55-7.71(m, 6H) 6.66(d, J=7.21Hz, 1H) 5.13(br s, 1H) 3.46-3.60(m, 3H) 3.33-3.45(m, 3H) 2.74-3.04(m, 5H) 2.66(br s, 1H) 2.48(br s, 1H) 1.70-2.06(m, 6H) 0.92-1.23(m, 4H)。

【0580】

化合物160: (S)-2-((1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0581】

化合物161: (S)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0582】

化合物162: (S)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (2S)-2-アミノ-4-[シクロプロピル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル]アミノ]ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、217 μmol)のDMA(2mL)中溶液にDIPEA(189 μL 、1.09mmol)、次いで、4-クロ

10

20

30

40

50

ロー 2- (ピリジン-3-イル) キナゾリン (58 mg、239 μmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 552.2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : δ ppm 9.58 (br s, 1H) 8.84 (br d, J = 7.70 Hz, 1H) 8.62 (br s, 1H) 8.00 (d, J = 8.07 Hz, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 7.73-7.80 (m, 1H) 7.54 (br s, 1H) 7.42-7.49 (m, 1H) 7.21 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 6.36 (br d, J = 7.21 Hz, 1H) 4.93 (br s, 1H) 3.12-3.29 (m, 3H) 2.82-3.08 (m, 3H) 2.46-2.66 (m, 5H) 2.24-2.36 (m, 1H) 2.06 (br s, 1H) 1.75 (br dd, J = 11.37, 5.50 Hz, 6H) 0.43-0.87 (m, 4H)。

【0583】

化合物 163 : (S)-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-(シクロプロピル(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・トリフルオロ酢酸塩 (100 mg、217 μmol) の THF/H₂O (4:1) (2 mL) 中混合物に 7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン (40 mg、239 μmol) および NaHCO₃ (55 mg、651 μmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 479.2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : δ ppm 8.59 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 7.59 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 6.67 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 5.07 (br dd, J = 8.25, 5.20 Hz, 1H) 4.09 (s, 3H) 3.36-3.74 (m, 6H) 2.48-3.05 (m, 7H) 1.66-2.12 (m, 6H) 0.94-1.31 (m, 4H)。

【0584】

化合物 164 : 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0585】

化合物 165 : 2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0586】

化合物 166 : 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0587】

化合物 167 : 2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0588】

化合物 168 : 2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0589】

10

20

30

40

50

化合物 169: 2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0590】

化合物 170: 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0591】

化合物 171: 2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

10

【0592】

化合物 172: (S)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-アミノ-4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、405 μmol)および7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン(75mg、445 μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(170mg、2.02mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z = 503.2。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.38-8.68(m, 2H) 7.59(d, J=7.45Hz, 1H) 6.24-6.72(m, 2H) 5.02-5.17(m, 1H) 4.08(s, 3H) 3.84(br s, 2H) 3.56-3.73(m, 2H) 3.49-3.53(m, 2H) 3.38-3.47(m, 2H) 2.78-2.87(m, 4H) 2.48-2.74(m, 2H) 1.75-2.01(m, 6H)。

20

【0593】

化合物 173: 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

30

【0594】

化合物 174: 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0595】

化合物 175: 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

40

【0596】

化合物 176: 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0597】

化合物 177: 4-((2,2-ジフルオロエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0598】

化合物 178: (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((

50

2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (200 mg、540 μ mol) および 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (83 mg、594 μ mol) の i-PrOH (4 mL) 中混合物に DIPEA (470 μ L、2.70 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 12 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 474.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.22 (d, J=2.20 Hz, 1H) 7.84 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.49 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.55 (d, J=7.28 Hz, 1H) 5.78-6.18 (m, 1H) 4.62 (t, J=5.07 Hz, 1H) 3.34-3.47 (m, 2H) 2.54-2.92 (m, 1H) 2.54-2.92 (m, 9H) 2.10-2.27 (m, 2H) 1.85-1.96 (m, 3H) 1.79 (td, J=14.72, 6.50 Hz, 1H) 1.46-1.68 (m, 2H)。

【0599】

化合物 179: 4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸。

【0600】

化合物 180: 4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

【0601】

化合物 181: (S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (140 mg、247 μ mol) の THF (4 mL) および H₂O (1 mL) 中混合物に 4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (42 mg、247 μ mol) および NaHCO₃ (104 mg、1.24 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 529.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (d, J=7.70 Hz, 1H) 8.22 (d, J=19.93 Hz, 2H) 7.01 (d, J=7.21 Hz, 1H) 6.48 (br s, 1H) 6.20 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.71-4.83 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.18-3.27 (m, 2H) 2.96-3.07 (m, 1H) 2.55-2.67 (m, 5H) 2.13-2.44 (m, 7H) 1.81-2.07 (m, 2H) 1.74 (q, J=5.81 Hz, 2H) 1.51 (q, J=7.34 Hz, 2H) 1.28-1.42 (m, 2H)。注記: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸は、化合物 140 と類似の方法で調製した。

【0602】

化合物 182: (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (400 mg、706 μ mol) および

10

20

30

40

50

2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (99 mg、706 μmol) の THF (4 mL) および H_2O (1 mL) 中混合物に NaHCO_3 (59 mg、706 μmol) を添加し、得られた混合物を 50°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 500.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.65–8.78 (m, 2H) 8.52 (br d, $J = 7.46$ Hz, 1H) 7.04 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.48 (br s, 1H) 6.23 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H) 4.39–4.48 (m, 1H) 3.24 (br s, 2H) 3.01 (br d, $J = 7.09$ Hz, 1H) 2.54–2.69 (m, 5H) 2.14–2.44 (m, 7H) 1.90–2.00 (m, 1H) 1.83 (br d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 1.75 (q, $J = 5.84$ Hz, 2H) 1.51 (q, $J = 7.37$ Hz, 2H) 1.34 (br d, $J = 4.40$ Hz, 2H)。

【0603】

化合物 183 : (S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、247 μmol) の THF (4 mL) および H_2O (1 mL) 中混合物に 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (50 mg、272 μmol) および NaHCO_3 (104 mg、1.24 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 543.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.53 (br s, 2H) 7.48 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H) 6.55 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 4.52 (dd, $J = 6.60, 5.26$ Hz, 1H) 3.38–3.53 (m, 2H) 3.07–3.21 (m, 1H) 2.41–2.80 (m, 12H) 2.00–2.23 (m, 2H) 1.87–1.98 (m, 2H) 1.70–1.85 (m, 2H) 1.58 (q, $J = 7.00$ Hz, 2H)。

【0604】

化合物 184 : (S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0605】

化合物 185 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、247 μmol) の THF (4 mL) および H_2O (1 mL) 中混合物に 5-ブロモ-2-クロロピリミジン (53 mg、272 μmol) および NaHCO_3 (104 mg、1.24 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 553.1$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.39 (s, 2H) 7.71 (d, $J = 7.70$ Hz, 1H) 7.02 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H) 6.42 (br s, 1H) 6.22 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H) 4.27–4.37 (m, 1H) 3.23 (br t, $J = 5.32$ Hz, 2H) 3.01 (br d, $J = 6.72$ Hz, 1H) 2.53–2.70 (m, 5H) 2.14–2.47 (m, 7H) 1.67–1.98 (m, 4H) 1.51 (q, $J = 7.46$ Hz, 2H) 1.26–1.41 (m, 2H)。

10

20

30

40

50

【0606】

化合物186：(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(200mg、353 μmol)のDMA(3mL)中混合物に4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(70mg、388 μmol)およびDIPEA(308 μL 、1.77mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=541.3$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 8.51(d, J=2.32Hz, 1H) 8.31(s, 1H) 7.76(d, J=1.22Hz, 1H) 7.43(d, J=7.34Hz, 1H) 6.99(br s, 1H) 6.49-6.57(m, 2H) 4.64(br s, 1H) 3.43(br s, 2H) 3.06-3.20(m, 1H) 2.57-2.82(m, 10H) 2.47(br s, 2H) 1.98-2.25(m, 2H) 1.72-1.94(m, 4H) 1.50-1.64(m, 2H)。

10

【0607】

化合物187：(S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、247 μmol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物に4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(50mg、272 μmol)およびNaHCO₃(104mg、1.24mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=543.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 8.11(br d, J=6.24Hz, 1H) 7.49(d, J=7.34Hz, 1H) 6.74(br d, J=5.50Hz, 1H) 6.56(d, J=7.34Hz, 1H) 4.70(br s, 1H) 3.46(br s, 2H) 3.06-3.19(m, 1H) 2.55-2.84(m, 10H) 2.41(br s, 2H) 2.18(br s, 1H) 1.65-2.05(m, 5H) 1.47-1.62(m, 2H)。

20

30

【0608】

化合物188：(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、247 μmol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物に1-シクロプロピル-4-フルオロベンゼン(38mg、272 μmol)およびNaHCO₃(104mg、1.24mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に6時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=515.3$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 8.09(s, 2H) 7.45(d, J=7.46Hz, 1H) 6.54(d, J=7.34Hz, 1H) 4.42(t, J=5.75Hz, 1H) 3.42-3.47(m, 2H) 3.09-3.19(m, 1H) 2.45-2.82(m, 12H) 2.00-2.17(m, 2H) 1.86-1.96(m, 2H) 1.69-1.85(m, 3H) 1.52-1.62(m, 2H) 0.88-1.00(m, 2H) 0.5

40

50

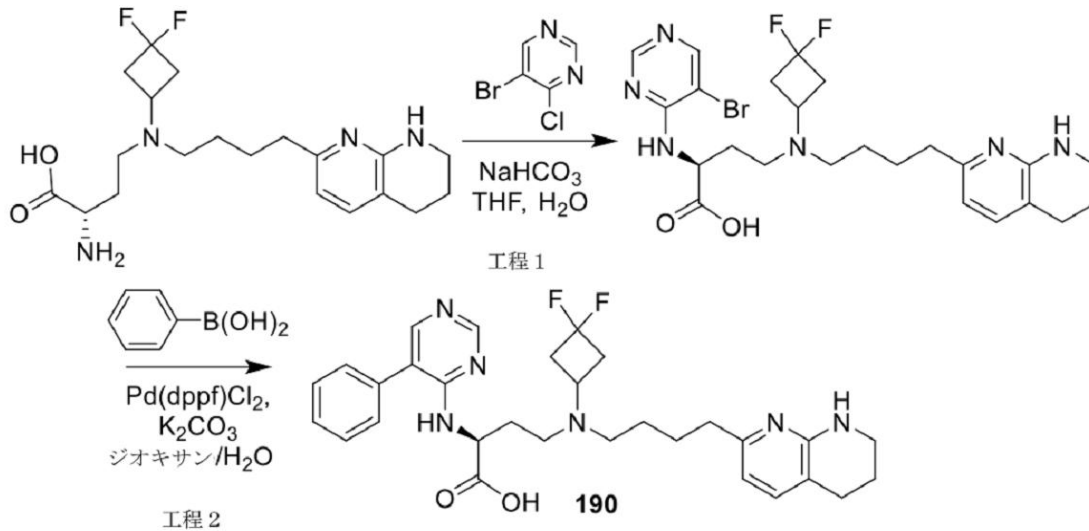
7-0.67 (m, 2H)。

【0609】

化合物189：(S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【化122】

スキーム20、化合物190：



【0610】

工程1：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、247 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物に5-ブロモ-4-クロロピリミジン(53mg、272 μ mol)およびNaHCO₃(104mg、1.24mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=553.0 (M+H)⁺。

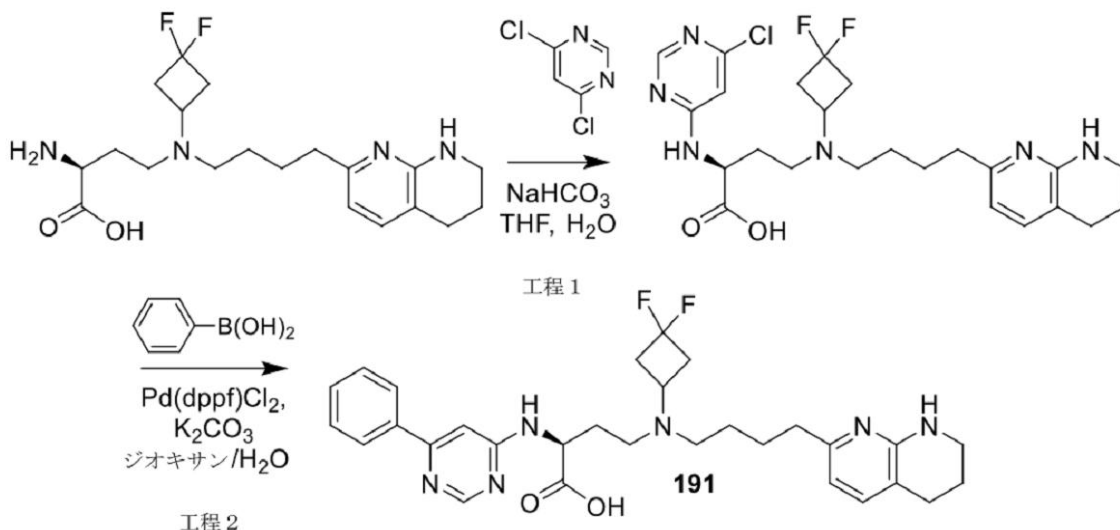
【0611】

工程2：(S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(136mg、246 μ mol)のジオキサン(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物にフェニルボロン酸(45mg、369 μ mol)、K₂CO₃(68mg、491 μ mol)およびPd(dppf)Cl₂(18mg、25 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=551.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.46(s,1H) 7.96(s,1H) 7.43-7.56(m,6H) 6.53(d,J=7.34Hz,1H) 4.64(br t,J=4.95Hz,1H) 3.39-3.48(m,2H) 3.02-3.13(m,1H) 2.47-2.81(m,10H) 2.06-2.43(m,4H) 1.92(q,J=5.90Hz,2H) 1.64(tq,

$J = 14.24, 6.89 \text{ Hz}, 2\text{H}) 1.45 (\text{q}, J = 7.12 \text{ Hz}, 2\text{H})$ 。

【化123】

スキーム21、化合物191：



10

【0612】

工程1：(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、247 μmol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物に4,6-ジクロロピリミジン(41mg、272 μmol)およびNaHCO₃(104mg、1.24mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=509.0(M+H)⁺。

20

【0613】

工程2：(S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(125mg、246 μmol)のジオキサン(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物にフェニルボロン酸(45mg、368 μmol)、K₂CO₃(68mg、491 μmol)およびPd(dppf)Cl₂(18mg、25 μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=551.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.44(d, J=0.73Hz, 1H) 7.88(br s, 2H) 7.42-7.52(m, 4H) 6.97(br s, 1H) 6.52(d, J=7.34Hz, 1H) 4.45-4.72(m, 1H) 3.36-3.51(m, 2H) 3.15(br dd, J=3.30, 1.71Hz, 1H) 2.58-2.84(m, 10H) 2.34-2.53(m, 2H) 2.00-2.28(m, 2H) 1.72-1.94(m, 4H) 1.48-1.62(m, 2H)。

30

40

【0614】

化合物192：(S)-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5,6,

50

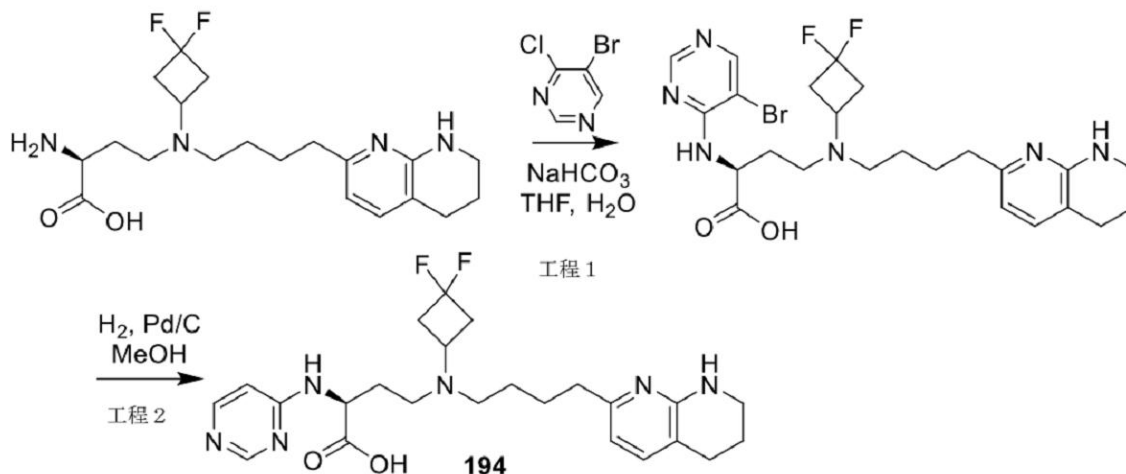
7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (200mg、353 μmol) のDMA (3mL) 中混合物に4-クロロ-2-フェニルピリミジン (82mg、388 μmol) およびDIPEA (308 μL 、1.77mmol) を添加し、得られた混合物を70°Cに16時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 551.3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.09-8.28 (m, 3H) 7.36-7.47 (m, 4H) 6.49 (br d, $J=7.21\text{Hz}$, 2H) 4.78 (br s, 1H) 3.29 (br d, $J=5.26\text{Hz}$, 2H) 3.10-3.19 (m, 1H) 2.57-2.84 (m, 10H) 2.46 (br s, 2H) 2.23 (br s, 1H) 2.05 (br d, $J=4.89\text{Hz}$, 1H) 1.71-1.90 (m, 4H) 1.51-1.66 (m, 2H)。

【0615】

化合物193: (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (200mg、353 μmol) のi-PrOH (3mL) 中混合物に3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (54mg、388 μmol) およびDIPEA (308 μL 、1.77mmol) を添加し、得られた混合物を70°Cに1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 500.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.26 (d, $J=2.32\text{Hz}$, 1H) 7.88 (d, $J=2.45\text{Hz}$, 1H) 7.48 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H) 6.56 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H) 4.58 (t, $J=5.26\text{Hz}$, 1H) 3.38-3.49 (m, 2H) 3.08-3.20 (m, 1H) 2.55-2.84 (m, 12H) 2.08-2.27 (m, 2H) 1.74-1.97 (m, 4H) 1.59 (q, $J=7.31\text{Hz}$, 2H)。

【化124】

スキーム22、化合物194:



【0616】

工程1: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル) アミノ) -4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3, 3-

ジフルオロプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(300mg、530 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物に5-ブロモ-4-クロロピリミジン(113mg、583 μ mol)およびNaHCO₃(222mg、2.65mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+) : m/z = 552.9 (M+H)⁺。

【0617】

工程2 : (S)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(293mg、529 μ mol)のMeOH(10mL)中混合物に10wt%のPd/C(200mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて3時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 475.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.39(s, 1H) 8.05(br d, J=5.50Hz, 1H) 7.61(br s, 1H) 7.04(d, J=7.34Hz, 1H) 6.55(br d, J=13.57Hz, 2H) 6.24(d, J=7.34Hz, 1H) 4.48(br s, 1H) 3.21-3.29(m, 2H) 3.01(br d, J=6.11Hz, 1H) 2.60(br t, J=6.05Hz, 4H) 2.17-2.48(m, 8H) 1.93(br dd, J=13.27, 4.95Hz, 1H) 1.68-1.83(m, 3H) 1.52(q, J=7.37Hz, 2H) 1.28-1.42(m, 2H)。

【0618】

化合物195 : (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(100mg、230 μ mol)および2-クロロ-5-メチル-ピリミジン(25mg、192 μ mol)のt-AmOH(2mL)中溶液にTHF中2.0Mのt-BuONa(192 μ L、384 μ mol)およびtBuXPhos-Pd-G3(15mg、19 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に14時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((S)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(80mg、152 μ mol)をDCM(2mL)中に取り込み、TFA(165 μ L)を添加し、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 471.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.57(br s, 2H) 7.60(d, J=7.28Hz, 1H) 6.67(d, J=7.28Hz, 1H) 4.81-4.86(m, 1H) 3.86(br s, 1H) 3.41-3.59(m, 4H) 3.39(s, 3H) 3.33-3.38(m, 1H) 3.12-3.30(m, 3H) 2.76-2.86(m, 4H) 2.54(br s, 1H) 2.39(br d, J=8.82Hz, 1H) 2.30(s, 3H) 1.76-1.99(m, 6H) 1.22(d, J=5.95Hz, 3H)。

【0619】

化合物196 : (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリ

10

20

30

40

50

ジーン-3-イルアミノ)ブタン酸:(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(100mg、230.09 μ mol)および3-ブロモピリジン(30mg、192 μ mol)のt-AmOH(2mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(192 μ L、384 μ mol)およびtBuXPhos-Pd-G3(15mg、19 μ mol)およびtBuXPhos-Pd-G3(15mg、19 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に14時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体(LCMS(ESI+):m/z=512.3(M+H)⁺)を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(80mg、156 μ mol)をDCM(2mL)およびTFA(200 μ L)中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=456.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 7.93(dd, J=11.03, 2.65Hz, 1H) 7.79(d, J=4.63Hz, 1H) 7.13-7.24(m, 2H) 7.03(td, J=8.99, 1.43Hz, 1H) 6.42(dd, J=7.39, 1.87Hz, 1H) 3.90(t, J=5.84Hz, 1H) 3.66-3.76(m, 1H) 3.36(br dd, J=11.03, 5.95Hz, 3H) 3.27-3.31(m, 3H) 3.08-3.25(m, 2H) 2.94-3.06(m, 3H) 2.69(q, J=6.10Hz, 2H) 2.60(br s, 2H) 2.05-2.23(m, 2H) 1.81-1.90(m, 2H) 1.67-1.79(m, 4H) 1.16(dd, J=9.92, 5.95Hz, 3H)。

【0620】

化合物197:4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0621】

化合物198:2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0622】

化合物199:4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

10

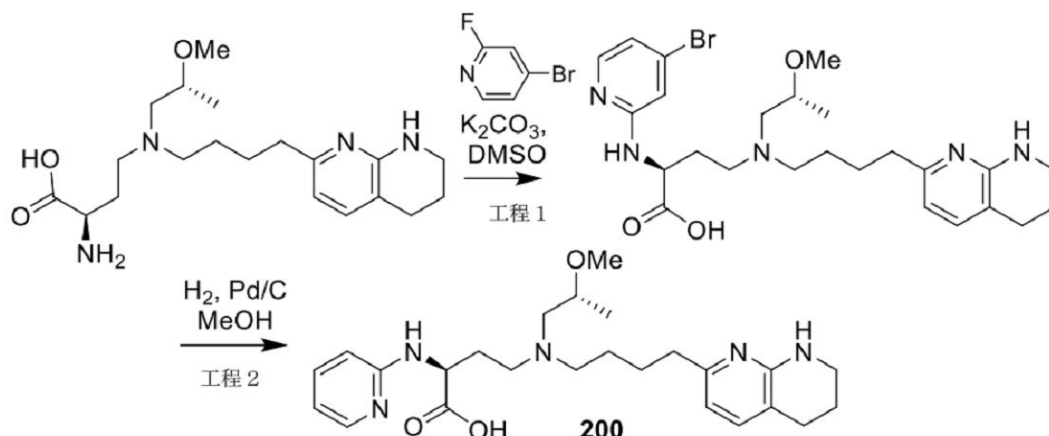
20

30

40

50

スキーム 23、化合物 200 :



10

工程1：(S)-2-((4-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(300mg、723 μmol)および4-ブロモ-2-フルオロピリジン(140mg、795 μmol)のDMSO(4mL)中溶液にK₂CO₃(500mg、3.61mmol)を添加し、得られた混合物を130℃で3時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=534.3(M+H)⁺。

20

工程2：(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸：(S)-2-((4-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(200 mg、374 μ mol)のMeOH(5 mL)中混合物に10 wt%のPd/C(39 mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて12時間攪拌した。混合物を濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=456.2(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.92(d, J=5.07 Hz, 1H) 7.43-7.49(m, 1H) 7.15(d, J=7.28 Hz, 1H) 6.58-6.67(m, 2H) 6.37(d, J=7.28 Hz, 1H) 4.19(t, J=6.28 Hz, 1H) 3.79(ddd, J=9.65, 6.23, 3.09 Hz, 1H) 3.35-3.40(m, 2H) 3.34(s, 3H) 3.28(br d, J=5.29 Hz, 1H) 3.08-3.23(m, 3H) 2.97-3.06(m, 2H) 2.70(t, J=6.17 Hz, 2H) 2.55(br t, J=6.84 Hz, 2H) 2.28-2.39(m, 1H) 1.93-2.04(m, 1H) 1.87(q, J=5.95 Hz, 2H) 1.63-1.74(m, 4H) 1.21(d, J=6.17 Hz, 3H)。

30

40

化合物 201: 2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

50

【0626】

化合物202：2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0627】

化合物203：2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0628】

化合物204：(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(101mg、232μmol)および4-クロロ-2-メトキシピリミジン(28mg、194μmol)のt-AmOH(2mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(194μL、388μL)およびtBuXPhos-Pd-G3(15mg、19μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、((S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体(LCMS(ESI+):m/z=543.4(M+H)⁺)を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(100mg、184μmol)をDCM(2mL)中に取り込み、TFA(333μL)を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=487.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.81(br s, 1H) 7.47-7.62(m, 1H) 7.01(br d, J=7.21Hz, 1H) 6.35(br d, J=13.57Hz, 1H) 6.18-6.28(m, 2H) 4.31(br s, 1H) 3.73(s, 3H) 3.23(br s, 2H) 3.19(s, 4H) 2.67(br s, 1H) 2.59(br t, J=6.11Hz, 4H) 2.31-2.43(m, 5H) 1.86-1.97(m, 1H) 1.71-1.78(m, 3H) 1.54(br dd, J=14.73, 7.40Hz, 2H) 1.41(br d, J=7.21Hz, 2H) 1.03(t, J=5.50Hz, 3H)。

【0629】

化合物205：(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(203mg、467μmol)、2-クロロ-6-メチルピラジン(50mg、389μmol)のt-AmOH(3mL)中混合物に2.0M NaO-tBu(389μL、778μmol)、次いでtBuXPhos-Pd-G3(31mg、39μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体(LCMS(ESI+):m/z=527.3(M+H)⁺)を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(260mg、494μmol)をDCM(2mL)およびTFA(1.5mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCに

10

20

30

40

50

より精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 471.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.11 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.60 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.67 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 4.80–4.87 (m, 1H) 3.85 (br d, $J = 2.87$ Hz, 1H) 3.41–3.56 (m, 4H) 3.39 (dd, $J = 2.65, 1.76$ Hz, 3H) 3.32–3.38 (m, 1H) 3.13–3.30 (m, 3H) 2.77–2.85 (m, 4H) 2.54–2.58 (m, 3H) 2.44–2.54 (m, 1H) 2.29–2.42 (m, 1H) 1.95 (q, $J = 5.84$ Hz, 2H) 1.81 (br d, $J = 4.63$ Hz, 4H) 1.23 (d, $J = 5.95$ Hz, 3H)。

10

【0630】

化合物206：2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0631】

化合物207：4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。

【0632】

化合物208：2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

20

【0633】

化合物209：(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (149 mg, 344 μ mol) および 4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (48 mg, 286.40 μ mol) の t-AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (286 μ L, 572 μ mol) および tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 15 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル 中間体 (LCMS (ESI+) : $m/z = 566.5$ (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (80 mg, 141 μ mol) を DCM (1 mL) および TFA (400 μ L) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物をキラル SFC により精製して、標記化合物を含有する第 1 分画を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 510.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.18 (s, 1H) 7.19 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 7.08 (d, $J = 3.53$ Hz, 1H) 6.59 (d, $J = 3.53$ Hz, 1H) 6.40 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 4.61 (t, $J = 6.17$ Hz, 1H) 3.76 (s, 4H) 3.34–3.40 (m, 3H) 3.33 (s, 3H) 3.22–3.29 (m, 1H) 2.99–3.19 (m, 4H) 2.69 (t, $J = 6.17$ Hz, 2H) 2.58 (br s, 2H) 2.32–2.43 (m, 1H) 2.11–2.21 (m, 1H) 1.86 (dt, $J = 11.52, 6.04$ Hz, 2H) 1.74 (br s, 4H) 1.16 (d, $J = 5.95$ Hz, 3H)。

30

40

【0634】

50

化合物 210: (R)-2-((6-(tert-butyl)pyrimidin-4-yl)amino)-4-(((R)-2-methoxypropyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid: (S)-2-amino-4-(((R)-2-methoxypropyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid tert-butyl (153 mg, 352 μmol) および 4-tert-butyl-6-chloropyrimidin (50 mg, 293 μmol) の t-AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (293 μL , 586 mmol)、次いで、tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol) を添加し、得られた混合物を 100°C に 15 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-2-((6-(tert-butyl)pyrimidin-4-yl)amino)-4-(((R)-2-methoxypropyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid tert-butyl 中間体 (LCMS (ESI+): $m/z = 569.6$ (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (75 mg, 132 μmol) を DCM (1 mL) および TFA (400 μL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物をキラル SFC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 513.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.35 (s, 1H) 7.20 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.60 (s, 1H) 6.41 (d, J=7.28 Hz, 1H) 4.42 (br s, 1H) 3.70 (br s, 1H) 3.35-3.40 (m, 2H) 3.33 (s, 3H) 3.25 (br s, 1H) 3.11-3.20 (m, 1H) 2.92-3.10 (m, 4H) 2.70 (t, J=6.17 Hz, 2H) 2.59 (br t, J=6.95 Hz, 2H) 2.24 (dq, J=14.22, 7.09 Hz, 1H) 2.06 (br dd, J=14.22, 5.62 Hz, 1H) 1.83-1.91 (m, 2H) 1.73 (br s, 4H) 1.26 (s, 9H) 1.16 (d, J=6.17 Hz, 3H)。

【0635】

化合物 211: 2-((5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)amino)-4-(((R)-2-methoxypropyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid。

【0636】

化合物 212: (S)-4-(((R)-2-methoxypropyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)-2-((6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)amino)butanoic acid。

10

20

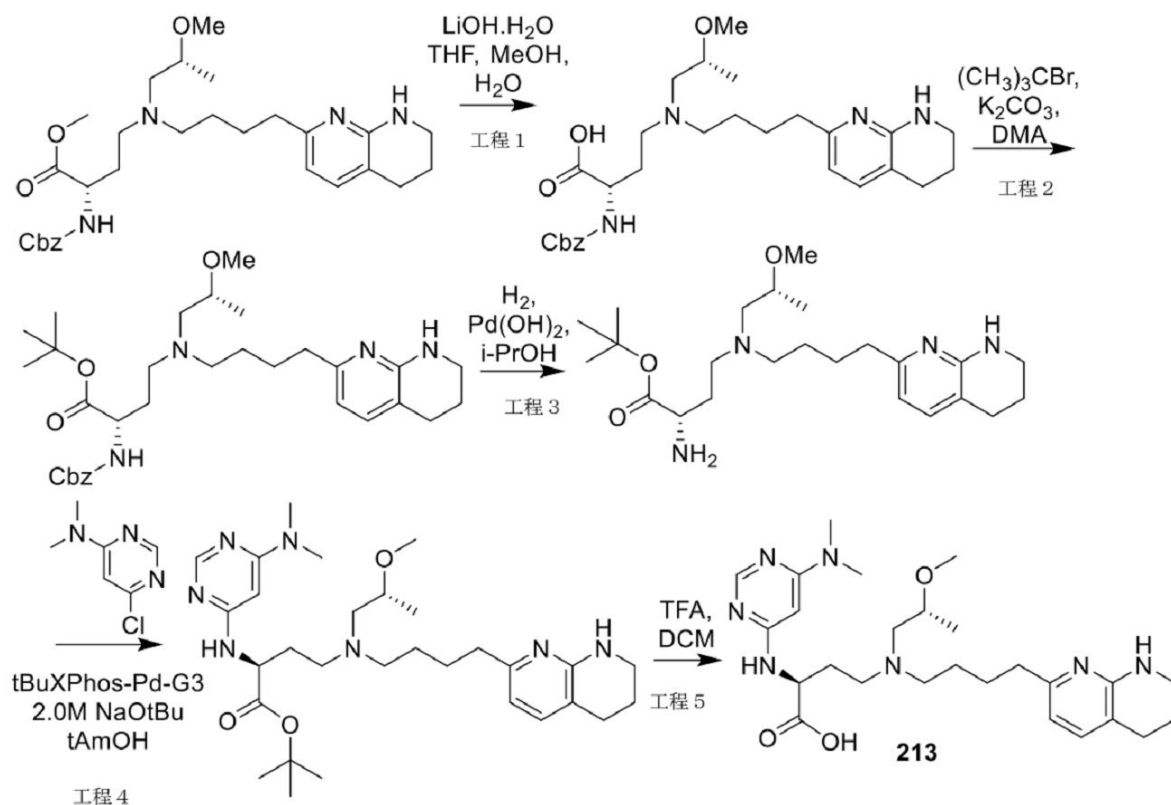
30

40

50

【化 1 2 6】

スキーム 2 4、化合物 2 1 3：



10

20

【0 6 3 7】

工程 1: (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (1 g、1.90 mmol) の $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (1:1:1) (9 mL) 中混合物に $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (159 mg、3.80 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、 AcOH の添加により $\text{pH} = 6$ に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI⁺): $m/z = 513.5$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【0 6 3 8】

工程 2: (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル: (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・酢酸塩 (300 mg、524 μmol) の DMA (4 mL) 中溶液にベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (119 mg、524 μmol)、 K_2CO_3 (1.88 g、13.62 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロパン (2.92 mL、25.14 mmol) を添加し、得られた混合物を 55℃で 18 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させた。反応混合物を H_2O で希釈し、次いで、 EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): $m/z = 569.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0 6 3 9】

50

工程3：(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(107mg、188μmol)のi-PrOH(2mL)中溶液に20wt%のPd(OH)₂/C(26mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて室温で15時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=435.5(M+H)⁺。

【0640】

工程4：(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(152mg、349μmol)および6-クロロ-N,N-ジメチル-ピリミジン-4-アミン(46mg、291μmol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(291μL、582μmol)、次いで、tBuXPhos-Pd-G3(23mg、29μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=556.6(M+H)⁺。

【0641】

工程5：(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(80mg、144μmol)をDCM(1mL)およびTFA(200μL)中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間撹拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物をキラルSFCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=500.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.00(s, 1H) 7.21(d, J=7.28Hz, 1H) 6.42(d, J=7.28Hz, 1H) 5.58(s, 1H) 4.22(br t, J=5.18Hz, 1H) 3.74(ddd, J=9.37, 6.17, 3.42Hz, 1H) 3.36-3.40(m, 2H) 3.35(s, 3H) 3.16-3.29(m, 2H) 3.04-3.14(m, 3H) 3.02(s, 6H) 2.96-3.01(m, 1H) 2.70(t, J=6.17Hz, 2H) 2.60(br t, J=6.73Hz, 2H) 2.19-2.30(m, 1H) 2.03(br dd, J=14.66, 5.84Hz, 1H) 1.87(q, J=5.95Hz, 2H) 1.73(br s, 4H) 1.17(d, J=5.95Hz, 3H)。

【0642】

化合物214：2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0643】

化合物215：(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(203mg、467μmol)、2-

10

20

30

40

50

クロロキノキサリン (64 mg、389 μmol) の $t\text{-AmOH}$ (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の $t\text{-BuONa}$ (389 μL 、778 μmol)、次いで、 $t\text{BuXPhos-Pd-G3}$ (31 mg、39 μmol) を添加し、得られた混合物を 100°C で 15 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸イソプロピル中間体 (LCMS (ESI+): m/z = 563.3 (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (300 mg、533 μmol) を DCM (2 mL) および TFA (1.60 mL) に、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): m/z = 507.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.33 (d, J = 9.70 Hz, 1H) 7.78 (d, J = 8.16 Hz, 1H) 7.59–7.64 (m, 1H) 7.52–7.59 (m, 1H) 7.33–7.40 (m, 1H) 7.15 (d, J = 7.50 Hz, 1H) 6.36 (t, J = 6.84 Hz, 1H) 4.56 (t, J = 5.73 Hz, 1H) 3.69–3.84 (m, 1H) 3.35–3.45 (m, 1H) 3.32–3.35 (m, 3H) 3.02–3.30 (m, 5H) 2.93–3.02 (m, 2H) 2.65 (q, J = 6.25 Hz, 2H) 2.55 (br d, J = 5.29 Hz, 2H) 2.27–2.44 (m, 1H) 2.18 (td, J = 9.76, 5.18 Hz, 1H) 1.76–1.87 (m, 2H) 1.71 (br d, J = 5.73 Hz, 4H) 1.16 (dd, J = 15.10, 6.06 Hz, 3H)。

【0644】

化合物 216: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0645】

化合物 217: 4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0646】

化合物 218: 4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0647】

化合物 219: 4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0648】

化合物 220: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 $t\text{ert}$ -ブチル (203 mg、467 μmol)、4-クロロ-6-メチル-2-(4-ピリジル)ピリミジン (80 mg、389 μmol) の $t\text{-AmOH}$ (3 mL) 中混合物に 2.0 M $\text{NaO-}t\text{Bu}$ (389 μL 、778 μmol)、次いで、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-メチルスルホニルオキシーパラジウム; ジ $t\text{ert}$ -ブチル-[2-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (31 mg、39 μmol) を添加し、得られた混合物を 100°C に 15 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)-(4-(5, 6,

10

20

30

40

50

7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2- ((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 tert-ブチル中間体 (LCMS (ESI+): $m/z = 604.3$ (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (270 mg、447 μmol) を DCM (2 mL) および TFA (1.4) 中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 548.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.61 (br s, 2H) 8.27 (d, J=5.73 Hz, 2H) 7.52 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.59 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.55 (s, 1H) 4.64 (br s, 1H) 3.88 (br s, 1H) 3.71 (br t, J=10.03 Hz, 1H) 3.60 (br s, 1H) 3.37-3.51 (m, 4H) 3.35 (s, 3H) 3.14-3.28 (m, 2H) 2.72-2.83 (m, 4H) 2.61 (br s, 1H) 2.41 (s, 3H) 2.21 (br d, J=11.69 Hz, 1H) 1.75-2.07 (m, 6H) 1.24 (d, J=5.95 Hz, 3H)。

【0649】

化合物 221: 4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0650】

化合物 222: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((6-(ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 tert-ブチル (199 mg、457 μmol) および 2-クロロ-6-(4-ピリジル) ピラジン (73 mg、381 μmol) の t-AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (381 μL 、762 μmol)、次いで、tBuXPhos-Pd-G3 (30 mg、38 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 15 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((6-(ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 tert-ブチル中間体 (LCMS (ESI+): $m/z = 590.5$ (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (270 mg、458 μmol) を DCM (2 mL) および TFA (1.4 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 534.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.96 (d, J=5.87 Hz, 2H) 8.70-8.82 (m, 3H) 8.33-8.37 (m, 1H) 7.60 (d, J=6.72 Hz, 1H) 6.66 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.80-4.86 (m, 1H) 3.85 (br d, J=2.45 Hz, 1H) 3.44-3.58 (m, 4H) 3.32-3.44 (m, 5H) 3.27 (br d, J=7.46 Hz, 1H) 3.14-3.24 (m, 1H) 2.75-2.86 (m, 4H) 2.47-2.62 (m, 1H) 2.31-2.46 (m, 1H) 1.95 (dt, J=11.68, 6.02 Hz, 2H) 1.74-1.90 (m, 4H) 1.21 (d, J=5.99 Hz, 3H)。

【0651】

化合物 223: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((5-フェニルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

【0652】

化合物 224: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (200mg、460 μ mol) および 2-クロロ-6-フェニル-ピラジン (73mg、383 μ mol) の t-AmOH (3mL) 中混合物に 2.0M NaO-tBu (382 μ L、764 μ mol)、次いで、tBuXPhos-Pd-G3 (30mg、38 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100°C に 15 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル 中間体 (LCMS (ESI+): m/z = 589.5 (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル 中間体 (280mg、476 μ mol) を DCM (2mL)、および TFA (1.1mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): m/z = 533.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.21 (s, 1H) 7.97-8.04 (m, 2H) 7.90 (s, 1H) 7.38-7.47 (m, 3H) 7.23 (d, J=7.28Hz, 1H) 6.43 (d, J=7.28Hz, 1H) 4.54 (dd, J=7.17, 4.74Hz, 1H) 3.69-3.79 (m, 1H) 3.32-3.48 (m, 2H) 3.30 (s, 3H) 3.23-3.29 (m, 2H) 2.98-3.15 (m, 4H) 2.56-2.70 (m, 4H) 2.30-2.42 (m, 1H) 2.13-2.25 (m, 1H) 1.70-1.86 (m, 6H) 1.13 (d, J=6.17Hz, 3H)。

【0653】

化合物 225: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ブタン酸。

【0654】

化合物 226: (S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0655】

化合物 227: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0656】

化合物 228: (S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (150mg、345 μ mol) および 2-クロロベンゾ[d]チアゾール (49mg、288 μ mol) の t-AmOH (3mL) 中混合物に THF 中 2.0M の t-BuONa (288 μ L、576 μ mol)、次いで、tBuXPhos-Pd-G3 (23mg、29 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100°C で 14 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、(S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル 中間体 (LCMS (ESI+): m/z = 568.5 (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中

10

20

30

40

50

間体 (100 mg、176 μmol) を DCM (2 mL) および TFA (200 μL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 512.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.86 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H) 7.62–7.66 (m, 1H) 7.59 (br d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 7.52–7.57 (m, 1H) 7.39–7.45 (m, 1H) 6.66 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H) 4.86–4.88 (m, 1H) 3.83–3.94 (m, 1H) 3.60 (br d, $J = 17.12$ Hz, 1H) 3.49–3.52 (m, 2H) 3.48 (br s, 1H) 3.40 (s, 3H) 3.35 (br s, 2H) 3.23 (br d, $J = 6.97$ Hz, 2H) 2.77–2.85 (m, 4H) 2.55–2.67 (m, 1H) 2.48 (br s, 1H) 1.76–1.98 (m, 6H) 1.23 (d, $J = 5.87$ Hz, 3H)。

【0657】

化合物 229 : (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (100 mg、264 μmol) および 7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン (49 mg、291 μmol) の THF (2 mL) 中混合物に NaHCO₃ (111 mg、1.32 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 511.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.60 (br d, $J = 11.49$ Hz, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.54 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H) 5.03–5.13 (m, 1H) 4.08 (s, 3H) 3.81–3.95 (m, 1H) 3.57 (br s, 1H) 3.49–3.53 (m, 2H) 3.41–3.49 (m, 1H) 3.39 (s, 3H) 3.32–3.38 (m, 2H) 3.15–3.30 (m, 2H) 2.73–2.87 (m, 4H) 2.47–2.72 (m, 2H) 1.76–1.99 (m, 6H) 1.23 (d, $J = 5.75$ Hz, 3H)。

【0658】

化合物 230 : (S)-2-((9H-プリン-6-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (199 mg、458 μmol) および 6-クロロ-9H-プリン (59 mg、382 μmol) の t-AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (382 μL 、764 μmol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3 (30 mg、38 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C で15時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、(S)-2-((9H-プリン-6-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル 中間体 (LCMS (ESI+) : $m/z = 553.5$ ($M+H$)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル 中間体 (270 mg、489 μmol) を DCM (2 mL) および TFA (512 μL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。得られた粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 497.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.26 (d, $J = 2.08$ Hz, 1H) 8.09 (d, $J = 3.06$ Hz, 1H) 7.14–7.2

10

20

30

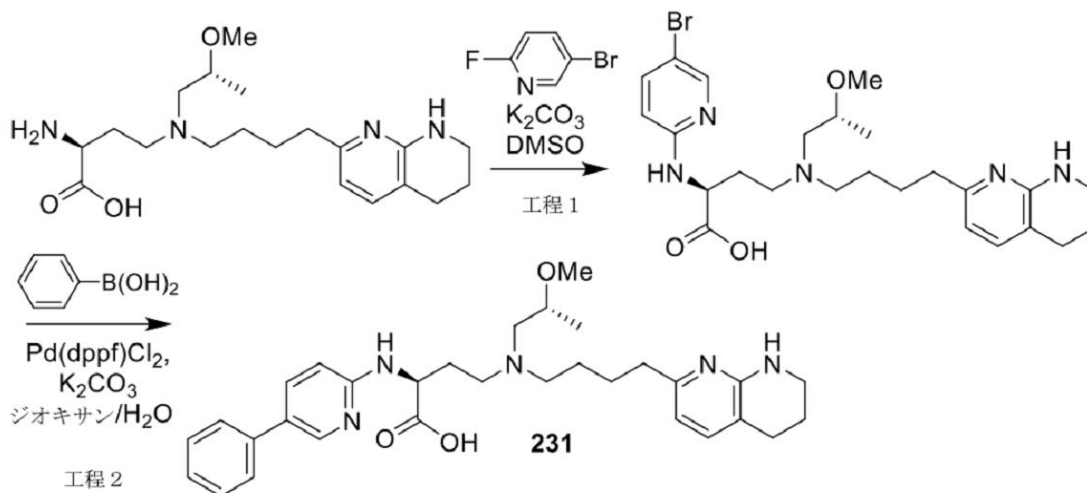
40

50

1 (m, 1H) 6.39 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 4.63 (br s, 1H) 3.67–3.87 (m, 1H) 3.35–3.39 (m, 2H) 3.33 (s, 3H) 3.18–3.29 (m, 2H) 2.99–3.18 (m, 4H) 2.69 (q, $J=5.62$ Hz, 2H) 2.57 (br s, 2H) 2.28–2.49 (m, 1H) 2.14–2.26 (m, 1H) 1.80–1.91 (m, 2H) 1.73 (br s, 4H) 1.18 (dd, $J=15.47$, 6.05 Hz, 3H)。

【化127】

スキーム25、化合物231：



【0659】

工程1：(S)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(300mg、723 μ mol)および5-ブロモ-2-フルオロピリジン(140mg、795 μ mol)のDMSO(4mL)中混合物に K_2CO_3 (500mg、3.61mmol)を添加し、得られた混合物を130℃で3時間攪拌し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=534.3$ (M+H)⁺。

【0660】

工程2：(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。(S)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(100mg、187 μ mol)およびフェニルボロン酸(46mg、374 μ mol)のジオキサン(1mL)および H_2O (0.25mL)中混合物に K_2CO_3 (129mg、936 μ mol)および $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (15mg、19 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=532.3$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.37(dd, $J=9.37$, 2.09 Hz, 1H) 8.18(s, 1H) 7.65(d, $J=7.28$ Hz, 2H) 7.59(d, $J=7.28$ Hz, 1H) 7.48–7.54(m, 2H) 7.42–7.47(m, 1H) 7.40(br d, $J=9.26$ Hz, 1H) 6.67(d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.80–4.85(m,

1 H) 3.89 (br s, 1H) 3.58 (br s, 1H) 3.43–3.54 (m, 3H) 3.41 (s, 3H) 3.35 (br s, 2H) 3.17–3.30 (m, 2H) 2.82 (br d, $J=5.73$ Hz, 4H) 2.53–2.66 (m, 1H) 2.37–2.50 (m, 1H) 1.78–1.98 (m, 6H) 1.24 (d, $J=6.17$ Hz, 3H)。

【0661】

化合物232: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0662】

化合物233: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (104 mg、240 μ mol) および 3-ブromo-1-メチル-1H-インダゾール (42 mg、200 μ mol) の THF (2 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (200 μ L、400 μ mol)、次いで、tBuXPhos-Pd-G3 (16 mg、20 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100℃ に 15 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=509.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73 (d, $J=8.07$ Hz, 1H) 7.24–7.34 (m, 2H) 6.99 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 6.91 (td, $J=7.21, 1.10$ Hz, 1H) 6.30 (br d, $J=11.62$ Hz, 1H) 6.20 (dd, $J=7.27, 5.32$ Hz, 1H) 4.13 (q, $J=6.28$ Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.43 (br d, $J=6.11$ Hz, 1H) 3.20–3.23 (m, 2H) 3.17 (d, $J=9.78$ Hz, 3H) 2.73–2.87 (m, 1H) 2.53–2.73 (m, 5H) 2.31–2.46 (m, 4H) 1.83–2.02 (m, 2H) 1.68–1.78 (m, 2H) 1.36–1.62 (m, 4H) 1.03 (t, $J=6.60$ Hz, 3H)。

【0663】

化合物234: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)アミノ)ブタン酸。

【0664】

化合物235: 2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0665】

化合物236: (S)-2-(5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-(2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (100 mg、223 μ mol) の THF (2 mL) および H₂O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO₃ (94 mg、1.11 mmol)、次いで、2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (37 mg、267 μ mol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=516.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ p

ppm 8.63 (s, 2H) 7.59 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.75–4.82 (m, 1H) 3.66–3.84 (m, 4H) 3.32–3.55 (m, 6H) 3.13 (s, 3H) 2.75–2.85 (m, 4H) 2.30–2.55 (m, 2H) 1.96 (q, $J=5.84$ Hz, 2H) 1.83 (br s, 4H)。

【0666】

化合物237：4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0667】

化合物238：2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0668】

化合物239：2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0669】

化合物240：2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0670】

化合物241：4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0671】

化合物242：(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0672】

化合物243：(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(100mg、223 μ mol)のi-PrOH(2mL)中混合物にDIPEA(194 μ L、1.11mmol)、次いで、3-クロロピラジン-2-カルボニトリル(35mg、251 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=516.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.30 (d, $J=2.20$ Hz, 1H) 8.00 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 7.59 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 4.81–4.85 (m, 1H) 3.65–3.83 (m, 4H) 3.32–3.54 (m, 6H) 3.12 (s, 3H) 2.76–2.86 (m, 4H) 2.51–2.61 (m, 1H) 2.34–2.44 (m, 1H) 1.92–2.00 (m, 2H) 1.82 (br d, $J=6.17$ Hz, 4H)。

【0673】

化合物244：4-((2-(メチルスルホニル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0674】

化合物245: 4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0675】

化合物246: (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (130mg、321 μmol) の THF (4mL) および H_2O (1mL) 中混合物に 2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (49mg、353 μmol) および NaHCO_3 (135mg、1.61mmol) を添加し、得られた混合物を 50℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 488.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm 8.59 (s, 2H) 7.47 (d, $J = 7.34\text{Hz}$, 1H) 6.50 (d, $J = 7.46\text{Hz}$, 1H) 5.86-6.21 (m, 1H) 4.58 (dd, $J = 5.38, 8.07\text{Hz}$, 1H) 3.13-3.46 (m, 8H) 2.56-2.80 (m, 4H) 2.18-2.44 (m, 4H) 1.78-1.88 (m, 2H) 1.57-1.75 (m, 4H)。

【0676】

化合物247: 4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0677】

化合物248: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (130mg、321 μmol) の THF (4mL) および H_2O (1mL) 中混合物に 4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (55mg、353 μmol) および NaHCO_3 (135mg、1.61mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 503.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.21 (s, 1H) 8.14 (s, 1H) 7.37 (br d, $J = 7.09\text{Hz}$, 1H) 6.50 (d, $J = 7.34\text{Hz}$, 1H) 5.78-6.17 (m, 1H) 4.86 (br s, 1H) 3.42 (br s, 2H) 2.63-3.09 (m, 10H) 2.26-2.42 (m, 1H) 1.97-2.20 (m, 3H) 1.57-1.96 (m, 6H)。

【0678】

化合物249: 2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0679】

化合物250: (S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (130mg、321

μmol) の DMA (3 mL) 中混合物に 4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン (64 mg、353 μmol) および DIPEA (280 μL 、1.61 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 16 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 529.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.52 (d, J = 2.57 Hz, 1H) 8.30 (br s, 1H) 7.77 (d, J = 1.10 Hz, 1H) 7.32 (br d, J = 6.60 Hz, 1H) 6.96 (br s, 1H) 6.47–6.58 (m, 2H) 5.83–6.16 (m, 1H) 4.39–4.62 (m, 1H) 3.36–3.45 (m, 2H) 2.65–2.96 (m, 10H) 2.03–2.26 (m, 4H) 1.84 (br d, J = 17.12 Hz, 4H) 1.63–1.74 (m, 2H)。

【0680】

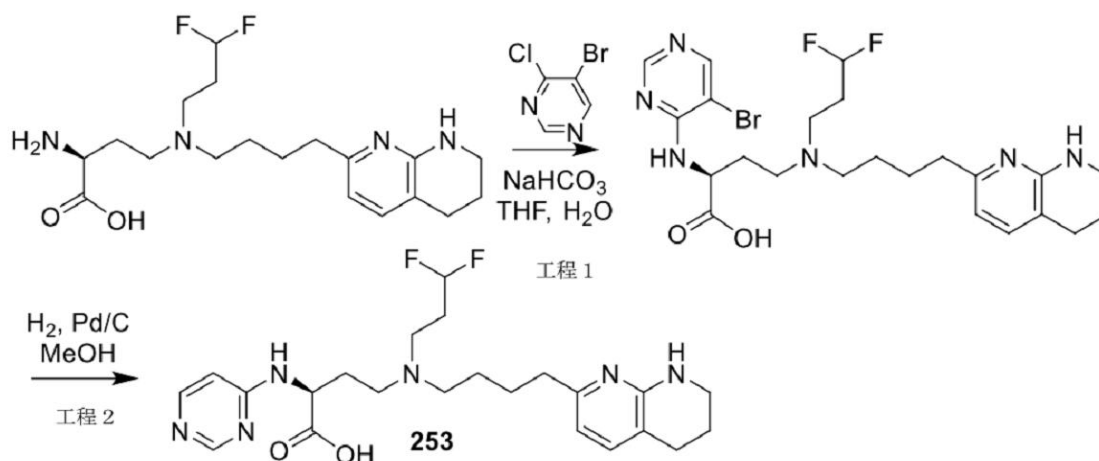
化合物 251 : 4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0681】

化合物 252 : 2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【化128】

スキーム 26、化合物 253 :



【0682】

工程 1 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、344 μmol) の THF (4 mL) および H₂O (1 mL) 中溶液に 5-ブromo-4-クロロピリミジン (73 mg、378 μmol) および NaHCO₃ (144 mg、1.72 mmol) を添加し、得られた混合物を 60°C に 17 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物をさらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 540.9 (M+H)⁺。

【0683】

工程 2 : (S)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-

4-イルアミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(186mg、344 μ mol)のMeOH(10mL)中混合物に10wt%のPd/C(100mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて16時間撹拌した。混合物を濾過し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=463.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.35(s,1H)8.00(br s,1H)7.35(d,J=7.34Hz,1H)6.57(br d,J=4.52Hz,1H)6.49(d,J=7.34Hz,1H)5.80-6.13(m,1H)4.54(br s,1H)3.37-3.47(m,2H)2.58-3.01(m,10H)1.61-2.26(m,10H)。

10

【0684】

化合物254：(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(130mg、321 μ mol)のi-PrOH(3mL)中混合物に3-クロロピラジン-2-カルボニトリル(49mg、353 μ mol)およびDIPEA(280 μ L、1.61mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間撹拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=488.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.25(d,J=2.45Hz,1H)7.88(d,J=2.45Hz,1H)7.39(d,J=7.34Hz,1H)6.52(d,J=7.34Hz,1H)5.81-6.16(m,1H)4.57(t,J=5.38Hz,1H)3.39-3.47(m,1H)3.39-3.47(m,1H)2.90-3.02(m,2H)2.64-2.82(m,8H)2.08-2.30(m,4H)1.74-1.94(m,4H)1.59-1.69(m,2H)。

20

【0685】

化合物255：(S)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(130mg、321 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物に7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン(66mg、353 μ mol)およびNaHCO₃(134.93mg、1.61mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=517.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.21(s,1H)8.04(s,1H)7.38(d,J=7.34Hz,1H)6.50(d,J=7.21Hz,1H)5.73-6.17(m,1H)4.76-4.87(m,1H)3.94(s,3H)3.43(br t,J=5.07Hz,2H)2.59-3.07(m,10H)2.26-2.45(m,1H)1.61-2.19(m,9H)。

30

40

【0686】

化合物256：(S)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ

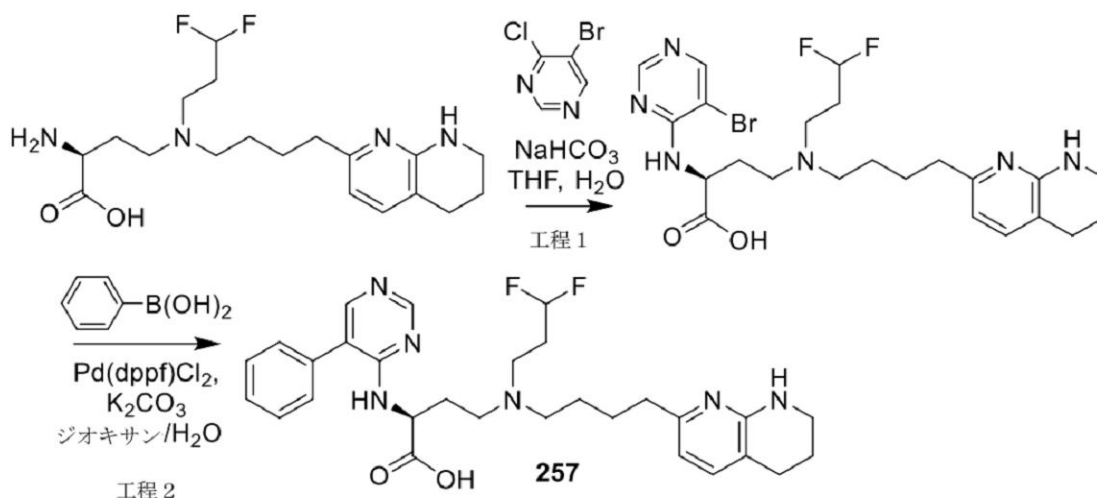
50

－４－（（３，３－ジフルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（１３０ｍｇ、３２１μｍｏｌ）のDMA（３ｍＬ）中混合物に４－クロロ－２－（ピリジン－３－イル）キナゾリン（９５ｍｇ、３５３μｍｏｌ）およびDIPEA（２８０μＬ、１．６１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を７０℃で１６時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、１ＭＨＣｌ水溶液の添加によりｐＨ＝６に調整し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相ＨＰＬＣにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI⁺）： m/z ＝５９０．２（ $M+H$ ）⁺。¹H NMR（４００ＭＨｚ，メタノール－ d_4 ） δ ppm ９．５５（dd， J ＝０．６７，２．０２Ｈｚ，１Ｈ）８．８１（td， J ＝１．９１，８．０４Ｈｚ，１Ｈ）８．６１（dd， J ＝１．７１，４．８９Ｈｚ，１Ｈ）８．１２（d， J ＝７．５８Ｈｚ，１Ｈ）７．７６－７．９２（m，２Ｈ）７．４４－７．５７（m，２Ｈ）７．２７（d， J ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ）６．４２（d， J ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ）５．７７－６．１４（m，１Ｈ）５．００（t， J ＝６．１１Ｈｚ，１Ｈ）３．２４（t， J ＝５．６２Ｈｚ，２Ｈ）２．６０－３．０９（m，１０Ｈ）２．２３－２．５１（m，２Ｈ）２．００－２．１７（m，２Ｈ）１．７４－１．９０（m，４Ｈ）１．５５－１．７２（m，２Ｈ）。

10

【化１２９】

スキーム２７、化合物２５７：



20

30

【０６８７】

工程１：（Ｓ）－２－（（５－ブロモピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（（３，３－ジフルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（３，３－ジフルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（１４０ｍｇ、３４４μｍｏｌ）のTHF（４ｍＬ）およびH₂O（１ｍＬ）中混合物に５－ブロモ－４－クロロピリミジン（７３ｍｇ、３７８μｍｏｌ）およびNaHCO₃（１４４ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を６０℃で１７時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS（ESI⁺）： m/z ＝５４１．０（ $M+H$ ）⁺。

40

【０６８８】

工程２：（Ｓ）－４－（（３，３－ジフルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（５－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸：（Ｓ）－２－（（５－ブロモピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（（３，３－ジフルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（１８６ｍ

50

g、344 μmol) のジオキサン (4 mL) および H_2O (1 mL) 中混合物にフェニルボロン酸 (63 mg、515 μmol)、 K_2CO_3 (95 mg、687 μmol) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 mg、34 μmol) を添加し、混合物を 100°C で 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 539.9$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.45 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.32–7.57 (m, 6H) 6.48 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 5.79–6.12 (m, 1H) 4.61 (t, $J=5.26$ Hz, 1H) 3.36–3.45 (m, 2H) 2.53–2.98 (m, 10H) 1.85–2.25 (m, 6H) 1.45–1.71 (m, 4H)。

【0689】

化合物 258 : (S)–4–((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)–2-アミノ-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (130 mg、321 μmol) の THF (4 mL) および H_2O (1 mL) 中混合物に 4-クロロ-6-フェニルピリミジン (67 mg、353 μmol) および NaHCO_3 (135 mg、1.61 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 17 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物をキラル SFC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 539.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.45 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.32–7.57 (m, 6H) 6.48 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 5.79–6.12 (m, 1H) 4.61 (t, $J=5.26$ Hz, 1H) 3.36–3.45 (m, 2H) 2.53–2.98 (m, 10H) 1.85–2.25 (m, 6H) 1.45–1.71 (m, 4H)。

【0690】

化合物 259 : (S)–4–((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0691】

化合物 260 : 4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0692】

化合物 261 : (S)–2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)–2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、344 μmol) の THF (1 mL) および H_2O (0.25 mL) 中混合物に 2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル (53 mg、378 μmol) および NaHCO_3 (144 mg、1.72 mmol) を添加し、得られた混合物を 50°C で 1 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 470.1$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.50–8.65 (m, 2H) 7.28 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 6.47 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 4.58 (t, $J=5.62$ Hz, 1H) 4.37–4.49 (m, 2H) 3.38–3.45 (m, 2H) 2.90–3.23 (m, 6H) 2.73 (t, $J=6.24$ Hz, 2H) 2.58–2.67 (m, 2H) 1.98–2.31 (m, 4H) 1.88–1.94 (m, 2H) 1.66–1.83 (m, 4H)。

【0693】

化合物 262: 4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0694】

化合物 263: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (100 mg、259 μmol) の THF (1 mL) および H_2O (0.25 mL) 中混合物に 4-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (44 mg、285 μmol) および NaHCO_3 (109 mg、1.30 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 485.3$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.25 (br s, 1H) 8.17 (s, 1H) 7.23 (br d, $J=7.09$ Hz, 1H) 6.43 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 4.78 (br s, 1H) 4.40-4.64 (m, 2H) 3.39 (br s, 2H) 2.88-3.29 (m, 6H) 2.61-2.75 (m, 4H) 2.29-2.43 (m, 1H) 2.18 (td, $J=5.00$, 14.95 Hz, 1H) 1.95-2.11 (m, 2H) 1.68-1.92 (m, 6H)。

【0695】

化合物 264: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、344 μmol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中溶液に 5-ブromo-2-クロロピリミジン (73 mg、378 μmol) NaHCO_3 (144 mg、1.72 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 6 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 523.1$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.38 (d, $J=2.20$ Hz, 2H) 7.45 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.48 (dd, $J=4.59$, 7.27 Hz, 1H) 4.42-4.63 (m, 3H) 3.26-3.40 (m, 6H) 3.16 (br d, $J=7.58$ Hz, 2H) 2.69 (br t, $J=6.11$ Hz, 2H) 2.62 (br d, $J=4.28$ Hz, 2H) 2.38 (qd, $J=5.43$, 18.94 Hz, 1H) 2.17-2.28 (m, 1H) 1.98-2.13 (m, 2H) 1.82 (q, $J=5.93$ Hz, 2H) 1.65 (br d, $J=3.30$ Hz, 4H)。

【0696】

化合物 265: 2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0697】

化合物 266: (S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (150 mg、368 μmol) の THF (4 mL) および H_2O (1 mL) 中溶液に 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (74 mg、405 μmol) および NaHCO_3 (155 mg、1.84 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 1 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留

10

20

30

40

50

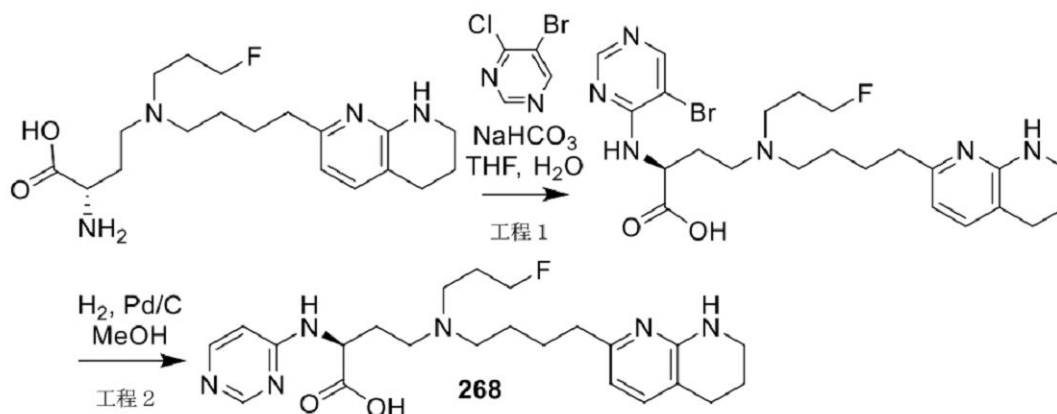
物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 513.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm 8.22 (br d, J=5.75 Hz, 1H) 7.49 (br d, J=7.09 Hz, 1H) 6.84 (d, J=6.24 Hz, 1H) 6.52 (br d, J=7.34 Hz, 1H) 5.91–6.26 (m, 1H) 4.72 (br s, 1H) 3.14–3.50 (m, 8H) 2.61–2.78 (m, 4H) 2.21–2.52 (m, 4H) 1.82–1.94 (m, 2H) 1.69 (br s, 4H)。

【0698】

化合物267 : (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (150mg、368 μ mol) のTHF (4mL) およびH₂O (1mL) 中混合物に1-シクロプロピル-4-フルオロベンゼン (56mg、405 μ mol) およびNaHCO₃ (155mg、1.84mmol) を添加し、得られた混合物を70℃で6時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 485.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm 8.32 (s, 2H) 7.45 (d, J=7.34 Hz, 1H) 6.49 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.54–4.64 (m, 2H) 4.45 (t, J=5.44 Hz, 1H) 3.13–3.40 (m, 8H) 2.60–2.72 (m, 4H) 1.97–2.44 (m, 4H) 1.78–1.86 (m, 3H) 1.66 (br d, J=3.67 Hz, 4H) 0.90–1.00 (m, 2H) 0.57–0.68 (m, 2H)。

【化130】

スキーム28、化合物268 :



【0699】

工程1 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (140mg、344 μ mol) のTHF (4mL) およびH₂O (1mL) 中溶液に5-ブromo-4-クロロピリミジン (73mg、378 μ mol) およびNaHCO₃ (144mg、1.72mmol) を添加し、得られた混合物を60℃で17時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 523.2$ (M+H)⁺。

【0700】

工程2 : (S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒ

ドロー１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（ピリミジン－４－イルアミノ）ブタン酸：（Ｓ）－２－（（５－ブロモピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（（３－フルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（１７０ｍｇ、３２５μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中混合物に１０ｗｔ％のＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を添加し、得られた混合物をＨ₂雰囲気下にて１６時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相ＨＰＬＣにより精製して、標記化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ＝４４５．２（Ｍ＋Ｈ）⁺。¹H NMR（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ₄）δ ppm ８．４０（ｓ，１Ｈ）８．０２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ）７．２４（ｄ，Ｊ＝７．２１Ｈｚ，１Ｈ）６．６１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，１Ｈ）６．４５（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ）４．５４－４．６３（ｍ，１Ｈ）４．３３－４．５１（ｍ，２Ｈ）３．３６－３．４３（ｍ，２Ｈ）２．８９－３．２７（ｍ，６Ｈ）２．７２（ｔ，Ｊ＝６．３０Ｈｚ，２Ｈ）２．５７－２．６６（ｍ，２Ｈ）１．９６－２．２９（ｍ，４Ｈ）１．８５－１．９４（ｍ，２Ｈ）１．６８－１．８１（ｍ，４Ｈ）。

【０７０１】

化合物２６９：（Ｓ）－２－（（３－シアノピラジン－２－イル）アミノ）－４－（（３－フルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（３－フルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（１４０ｍｇ、３４４μｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（３ｍＬ）中混合物に３－クロロピラジン－２－カルボニトリル（５３ｍｇ、３７８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２９９μＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を７０℃で１時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相ＨＰＬＣにより精製して、標記化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ＝４７０．１（Ｍ＋Ｈ）⁺。¹H NMR（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ₄）δ ppm ８．２６（ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ，１Ｈ）７．９０（ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ，１Ｈ）７．２５（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ）６．４５（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ）４．５９（ｔ，Ｊ＝５．６９Ｈｚ，１Ｈ）４．４４－４．４９（ｍ，２Ｈ）３．３７－３．４２（ｍ，２Ｈ）２．８３－３．２３（ｍ，６Ｈ）２．７２（ｔ，Ｊ＝６．１７Ｈｚ，２Ｈ）２．５９－２．６６（ｍ，２Ｈ）１．９８－２．３１（ｍ，４Ｈ）１．８６－１．９３（ｍ，２Ｈ）１．６５－１．８２（ｍ，４Ｈ）。

【０７０２】

化合物２７０：（Ｓ）－４－（（３－フルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｄ〕ピリミジン－７－イル）アミノ）ブタン酸：（Ｓ）－２－アミノ－４－（（３－フルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（１００ｍｇ、２５９μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）およびＨ₂O（０．２５ｍＬ）中溶液に７－クロロ－２－メチル－２Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｄ〕ピリミジン（５３ｍｇ、２８５μｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ₃（１０９ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を７０℃に１時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、標記化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ＋）：ｍ／ｚ＝４９９．３（Ｍ＋Ｈ）⁺。¹H NMR（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ₄）δ ppm ８．２７（ｓ，１Ｈ）８．０７－８．１６（ｍ，１Ｈ）７．２４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．２１Ｈｚ，１Ｈ）６．４４（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ）４．７８（ｂｒ ｓ，１Ｈ）４．４１－４．６２（ｍ，２Ｈ）３．９７（ｓ，３Ｈ）３．３９（ｂｒ ｓ，２Ｈ）２．８４－３．２９（ｍ，６Ｈ）２．５８－２．７８（ｍ，４Ｈ）２．２６－２．４４（ｍ，１Ｈ）１．９５－２．２２（ｍ，３Ｈ）１．６５－１．９３（ｍ，６Ｈ）。

【０７０３】

化合物２７１：４－（（３－フルオロプロピル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（２－（ピリジン－３

10

20

30

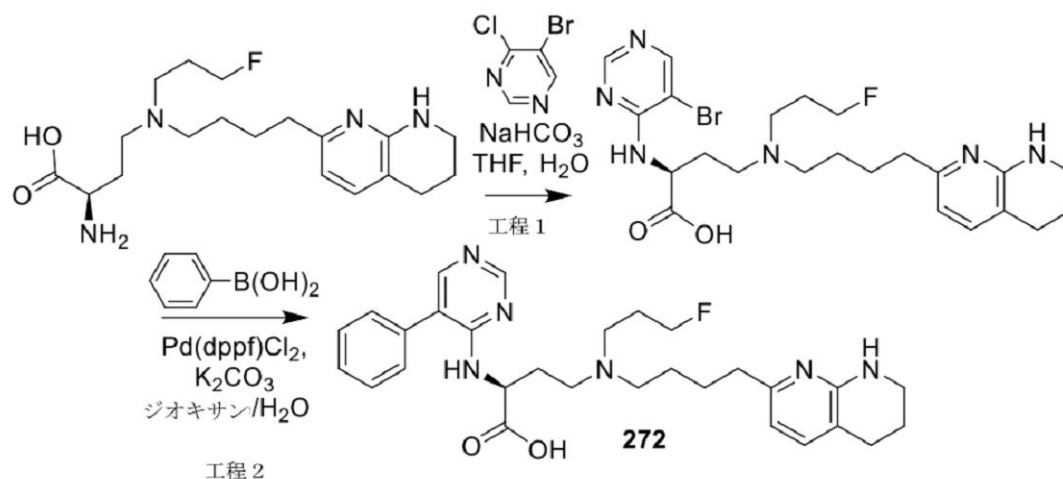
40

50

－イル) キナゾリン－4－イル) アミノ) ブタン酸。

【化131】

スキーム29、化合物272：



10

【0704】

工程1：(S)－2－((5－ブロモピリミジン－4－イル)アミノ)－4－((3－フルオロプロピル)(4－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)－2－アミノ－4－((3－フルオロプロピル)(4－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、344μmol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物に5－ブromo－4－クロロピリミジン(73mg、378μmol)およびNaHCO₃(144mg、1.72mmol)を添加し、得られた混合物を60℃で17時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=523.2(M+H)⁺。

20

【0705】

工程2：(S)－4－((3－フルオロプロピル)(4－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)－2－((5－フェニルピリミジン－4－イル)アミノ)ブタン酸：(S)－2－((5－ブロモピリミジン－4－イル)アミノ)－4－((3－フルオロプロピル)(4－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(170mg、325μmol)のジオキサン(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物にフェニルボロン酸(59mg、487μmol)、K₂CO₃(90mg、650μmol)およびPd(dppf)Cl₂(24mg、32μmol)を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=521.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ ppm 8.47(s,1H) 7.99(s,1H) 7.51－7.58(m,2H) 7.41－7.49(m,3H) 7.19－7.24(m,1H) 6.42(d,J=7.34Hz,1H) 4.56(t,J=5.62Hz,1H) 4.42－4.49(m,2H) 3.37(dd,J=4.83,6.42Hz,2H) 2.84－3.25(m,6H) 2.70(t,J=6.24Hz,2H) 2.57(br t,J=6.72Hz,2H) 2.19(q,J=5.75Hz,2H) 1.83－2.09(m,4H) 1.58－1.77(m,4H)。

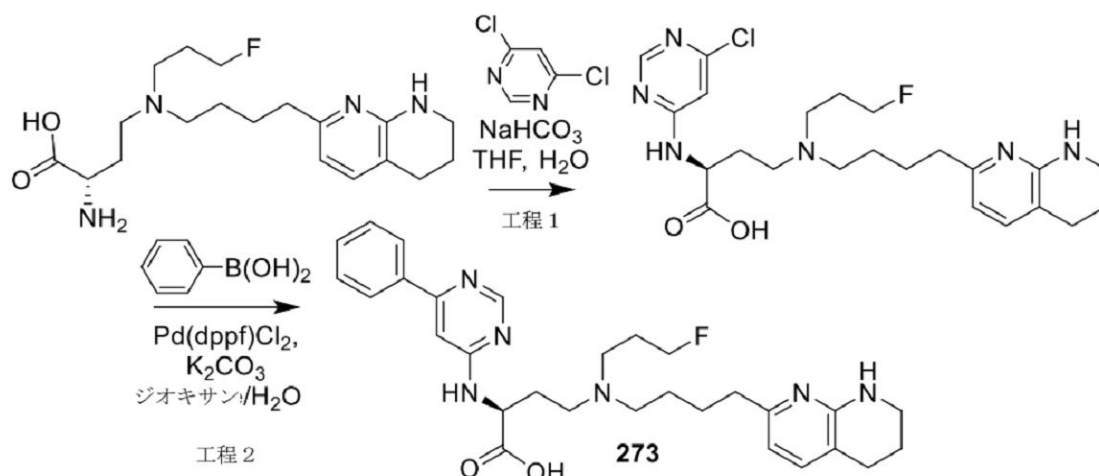
30

40

50

【化 1 3 2】

スキーム 30、化合物 273：



10

【0706】

(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、344 μ mol)のTHF(4mL)およびH₂O(1mL)中溶液に4,6-ジクロロピリミジン(56mg、378 μ mol)およびNaHCO₃(144mg、1.72mmol)を添加し、得られた混合物を60℃で17時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=479.3(M+H)⁺。

20

【0707】

(S)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(164mg、342 μ mol)のジオキサン(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物にフェニルボロン酸(63mg、514 μ mol)、K₂CO₃(95mg、685 μ mol)およびPd(dppf)Cl₂(25mg、34 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=539.9(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.45(s,1H)7.95(s,1H)7.32-7.57(m,6H)6.48(d,J=7.34Hz,1H)5.79-6.12(m,1H)4.61(t,J=5.26Hz,1H)3.36-3.45(m,2H)2.53-2.98(m,10H)1.85-2.25(m,6H)1.45-1.71(m,4H)。

30

40

【0708】

化合物274：4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0709】

化合物275：2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((S)-

50

－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0710】

化合物276: 4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) アミノ) ブタン酸。

【0711】

化合物277: (S)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－(ピリジン－2－イルアミノ) ブタン酸。

10

【0712】

化合物278: (S)－2－((1H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)－2－アミノ－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩(200mg、462μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(116mg、1.39mmol)、次いで、4－クロロ－1H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン(79mg、508μmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z=515.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.93(br s, 1H) 8.65(s, 1H) 7.59(d, J=7.28Hz, 1H) 6.67(d, J=7.28Hz, 1H) 5.15-5.33(m, 2H) 3.72(d, J=3.53Hz, 1H) 3.64-3.70(m, 2H) 3.55-3.63(m, 2H) 3.48-3.54(m, 3H) 3.40(s, 5H) 2.77-2.84(m, 4H) 2.49-2.69(m, 2H) 1.79-1.98(m, 6H)。

20

【0713】

化合物279: 2－((5－ブロモピリミジン－2－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

30

【0714】

化合物280: 2－((6－(1H－ピラゾール－1－イル) ピリミジン－4－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0715】

化合物281: 4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ)－2－((2－(トリフルオロメチル) ピリミジン－4－イル) アミノ) ブタン酸。

40

【0716】

化合物282: (S)－2－((5－シクロプロピルピリミジン－2－イル) アミノ)－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)－2－アミノ－4－((S)－2－フルオロ－3－メトキシプロピル) (4－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩(100mg、252μmol)のTHF(1mL)およびH₂O(0.25mL)中混合物にNaHCO₃(106mg、1.26mmol)、次いで、5－シクロプロピル－2－フルオロピリミジン(38mg、277μmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=

50

6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 515.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.03 (s, 2H) 7.35 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 6.48 (d, J = 7.50 Hz, 1H) 4.75–4.81 (m, 1H) 4.35 (t, J = 5.95 Hz, 1H) 3.57 (d, J = 4.19 Hz, 1H) 3.49–3.53 (m, 1H) 3.37 (dt, J = 8.65, 5.82 Hz, 2H) 3.32 (s, 3H) 2.81–2.95 (m, 4H) 2.76–2.80 (m, 1H) 2.72 (br t, J = 6.28 Hz, 3H) 2.66 (t, J = 7.83 Hz, 2H) 2.02–2.20 (m, 2H) 1.80–1.91 (m, 3H) 1.69–1.79 (m, 2H) 1.57–1.68 (m, 2H) 0.91 (br dd, J = 8.38, 1.54 Hz, 2H) 0.55–0.62 (m, 2H)。

10

【0717】

化合物 283 : 4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。

【0718】

化合物 284 : (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (200 mg、462 μ mol) の i-PrOH (2 mL) 中混合物に DIPEA (402 μ L、2.31 mmol)、次いで、3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (71 mg、508 μ mol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 500.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.30 (d, J = 2.43 Hz, 1H) 8.00 (d, J = 2.43 Hz, 1H) 7.59 (d, J = 7.50 Hz, 1H) 6.64 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 5.09–5.28 (m, 1H) 4.81 (dd, J = 8.82, 5.29 Hz, 1H) 3.62–3.73 (m, 3H) 3.54–3.62 (m, 1H) 3.42–3.54 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.32–3.39 (m, 2H) 2.76–2.85 (m, 4H) 2.49–2.60 (m, 1H) 2.33–2.45 (m, 1H) 1.96 (dt, J = 11.74, 5.93 Hz, 2H) 1.74–1.92 (m, 4H)。

20

30

【0719】

化合物 285 : (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸。

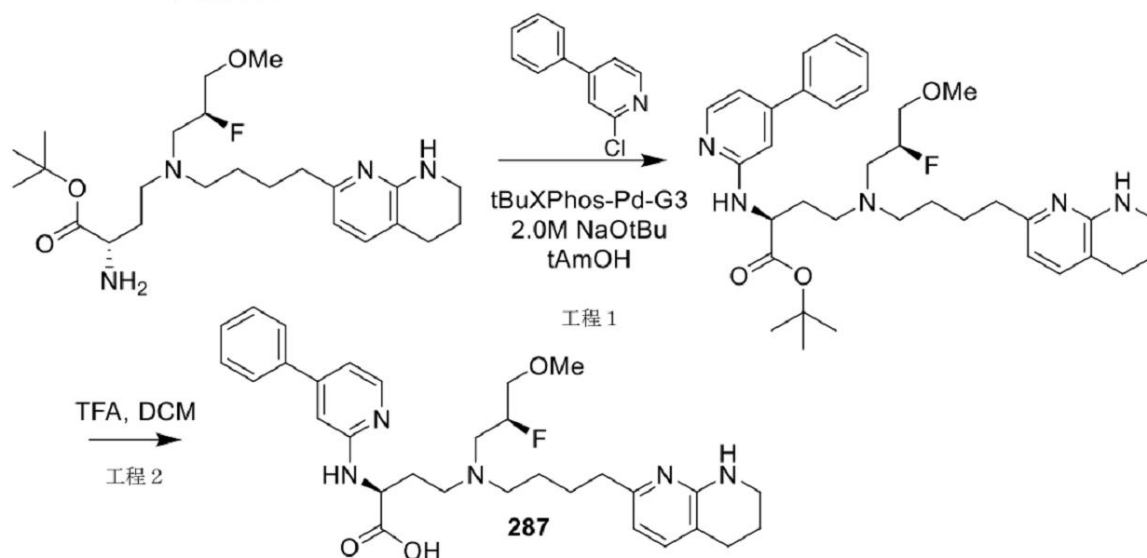
【0720】

化合物 286 : (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

40

【化 1 3 3】

スキーム 31、化合物 287：



10

【0 7 2 1】

工程 1：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル：(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (150 mg、331 μmol) および 2-クロロ-4-フェニルピリジン (52 mg、276 μmol) の t-AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (276 μL 、552 μmol) および t-BuXPhos Pd G3 (22 mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を 100℃ に 5 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+)：m/z = 606.3 (M+H)⁺。注記：tert-ブチルエステルは、化合物 213 と類似の方法で調製した。

20

30

【0 7 2 2】

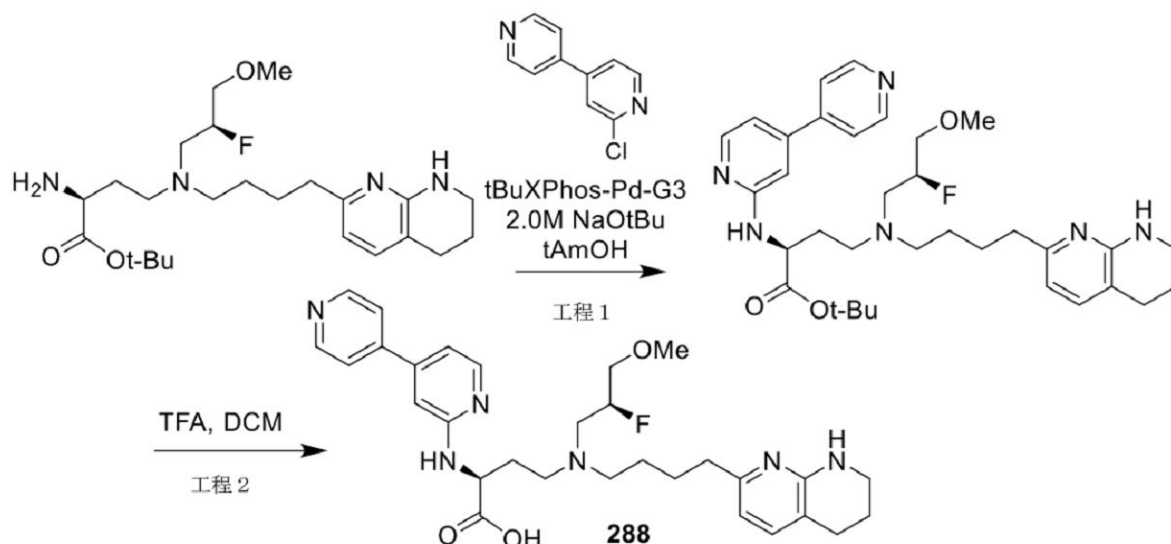
工程 2：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (167 mg、276 μmol) を DCM/TFA (3:1) (4 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+)：m/z = 550.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.06 (br d, J = 6.48 Hz, 1H) 7.82 (br d, J = 3.55 Hz, 2H) 7.54–7.62 (m, 4H) 7.45 (br s, 1H) 7.29 (br d, J = 6.36 Hz, 1H) 6.62 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 5.17–5.40 (m, 1H) 4.81 (br s, 1H) 3.32–3.55 (m, 8H) 3.30 (s, 3H) 3.23 (br s, 2H) 2.70 (br d, J = 6.24 Hz, 4H) 2.44 (br s, 1H) 2.27 (br d, J = 8.93 Hz, 1H) 1.59–1.85 (m, 6H)。

40

50

【化 1 3 4】

スキーム 3 2、化合物 2 8 8 :



10

【0 7 2 3】

工程 1 : (S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル : (S) - 2 - アミノ - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル (150 mg、331 μmol) および 2 - クロロ - 6 - フェニルピラジン (53 mg、276 μmol) の t - AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t - BuONa (276 μL 、552 μmol)、次いで、t - BuXPhos Pd G3 (22 mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 5 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 607.2 (M+H)⁺。

20

30

【0 7 2 4】

工程 2 : (S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル (200 mg、330 μmol) を DCM / TFA (3 : 1) (2 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 551.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.26 (s, 1H) 7.90 - 8.02 (m, 3H) 7.37 - 7.46 (m, 3H) 6.99 (d, J = 7.06 Hz, 1H) 6.18 (dd, J = 7.28, 2.43 Hz, 1H) 4.55 - 4.80 (m, 1H) 4.43 (br d, J = 5.73 Hz, 1H) 3.36 - 3.50 (m, 2H) 3.09 - 3.24 (m, 5H) 2.52 - 2.77 (m, 7H) 2.29 - 2.47 (m, 3H) 2.00 (br dd, J = 13.34, 6.50 Hz, 1H) 1.77 - 1.88 (m, 1H) 1.64 - 1.74 (m, 2H) 1.45 - 1.56 (m, 2H) 1.31 - 1.41 (m, 2H)。

40

【0 7 2 5】

化合物 2 8 9 : 4 - (((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5 ,

50

6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(
(2-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0726】

化合物290: 4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(
(5-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0727】

化合物291: 4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(
(6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

10

【0728】

化合物292: 2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-(
(2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0729】

化合物293: 2-((5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ) -4-(
(2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0730】

化合物294: 4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(
(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

20

【0731】

化合物295: 2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-(
(2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0732】

化合物296: 2-((5-ブromoピリミジン-2-イル) アミノ) -4-(
(2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

30

【0733】

化合物297: 2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-(
(2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0734】

化合物298: 4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(
(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0735】

化合物299: 2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ) -4-(
(2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

40

【0736】

化合物300: (S)-4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(
(ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0737】

化合物301: 4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(
(6-フェニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

50

【0738】

化合物302: (S)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: THF/H₂O (4:1) (2 mL) 中の (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、324 μmol) に5-ブロモ-4-クロロピリミジン (69 mg、356 μmol) および NaHCO₃ (136、1.62 mmol) を添加し、得られた混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸中間体を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸中間体 (189 mg、324 μmol) をジオキサン/H₂O (3:1) (3 mL) 中のフェニルボロン酸 (43 mg、356 μmol) と混合し、これにK₂CO₃ (90 mg、649 μmol)、次いで、Pd(dppf)Cl₂ (24 mg、32 μmol) を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z = 581.3 (M+H)⁺。1H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.42 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.45-7.51 (m, 2H) 7.38-7.45 (m, 3H) 7.20-7.30 (m, 3H) 6.83-7.00 (m, 3H) 6.42 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.52 (dd, J=6.79, 4.22 Hz, 1H) 4.19 (t, J=5.14 Hz, 2H) 3.33-3.41 (m, 3H) 3.20-3.30 (m, 2H) 2.88-3.11 (m, 3H) 2.70 (t, J=6.17 Hz, 2H) 2.57 (br t, J=6.97 Hz, 2H) 2.22-2.32 (m, 1H) 2.12-2.20 (m, 1H) 1.86 (q, J=5.90 Hz, 2H) 1.55-1.72 (m, 4H)。

【0739】

化合物303: 4-((2-フェノキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0740】

化合物304: 4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0741】

化合物305: 2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0742】

化合物306: 4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0743】

化合物307: 2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0744】

化合物308: 2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0745】

化合物309：(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0746】

化合物310：(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(120 mg、270 μ mol)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(59 mg、324 μ mol)のTHF(2 mL) H₂O(0.5 mL)中混合物にNaHCO₃(113 mg、1.35 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=591.3(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.01(br s, 1H) 7.32(br d, J=6.84 Hz, 1H) 6.91(br d, J=7.94 Hz, 2H) 6.81(br s, 2H) 6.60(br s, 1H) 6.47(br d, J=7.50 Hz, 1H) 4.61(br s, 1H) 4.10(br d, J=3.97 Hz, 2H) 3.38(br s, 2H) 3.25(br s, 2H) 3.11(br s, 1H) 3.00(br d, J=5.95 Hz, 2H) 2.88(br s, 1H) 2.59-2.80(m, 4H) 2.28(br s, 1H) 2.06(br s, 2H) 1.67-1.90(m, 5H)。

【0747】

化合物311：(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150 mg、337 μ mol)のTHF/H₂O(4:1)(2 mL)中混合物に5-シクロプロピル-2-フルオロピリミジン(51 mg、371 μ mol)およびNaHCO₃(85 mg、1.01 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=563.2(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.29(s, 2H) 7.58(d, J=7.34 Hz, 1H) 6.94-7.09(m, 4H) 6.64(d, J=7.34 Hz, 1H) 4.76(dd, J=8.38, 5.20 Hz, 1H) 4.35(br t, J=4.52 Hz, 2H) 3.33-3.78(m, 8H) 2.73-2.86(m, 4H) 2.52-2.65(m, 1H) 2.30-2.43(m, 1H) 1.70-2.01(m, 7H) 0.93-1.11(m, 2H) 0.61-0.76(m, 2H)。

【0748】

化合物312：(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(120 mg、270 μ mol)および4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン(62 mg、324 μ mol)のTHF(2 mL)およびH₂O(0.5 mL)中混合物にNaHCO₃(113 mg、1.35 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=599.3(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d

4) δ ppm 8.29–8.45 (m, 1H) 7.70 (br s, 1H) 7.60–7.80 (m, 1H) 7.40–7.47 (m, 3H) 7.19–7.29 (m, 1H) 6.78–6.85 (m, 4H) 6.69 (s, 1H) 6.47 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 4.57 (br s, 1H) 4.10–4.17 (m, 2H) 3.34–3.48 (m, 2H) 3.13 (br s, 2H) 3.08 (br s, 1H) 3.00 (br s, 1H) 2.93–2.94 (m, 1H) 2.80–2.93 (m, 1H) 2.50–2.75 (m, 4H) 2.27 (br s, 1H) 2.14 (br d, $J=5.29$ Hz, 1H) 1.86 (br dd, $J=13.89, 6.84$ Hz, 2H) 1.93 (br s, 1H) 1.78 (br s, 3H)。

【0749】

化合物313：(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(202mg、336 μ mol)のジオキサン/H₂O(3:1)(2mL)中混合物にK₂CO₃(93mg、672 μ mol)、フェニルボロン酸(102mg、840 μ mol)、次いで、Pd(dppf)Cl₂(25mg、34 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=599.3$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.43 (br s, 1H) 7.95 (br s, 1H) 7.38–7.55 (m, 5H) 7.26 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.95–7.04 (m, 2H) 6.83–6.93 (m, 2H) 6.42 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.49–4.58 (m, 1H) 4.16 (t, $J=5.18$ Hz, 2H) 3.34–3.40 (m, 2H) 3.16–3.30 (m, 3H) 2.84–3.11 (m, 3H) 2.71 (t, $J=6.17$ Hz, 2H) 2.49–2.61 (m, 2H) 2.10–2.34 (m, 2H) 1.82–1.94 (m, 2H) 1.49–1.75 (m, 4H)。

【0750】

化合物314：(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(150mg、312 μ mol)のDMA(2mL)中混合物にDIPEA(272 μ L、1.56mmol)、次いで、4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン(83mg、343 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=650.3$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.51 (d, $J=1.59$ Hz, 1H) 8.77 (dt, $J=8.01, 1.86$ Hz, 1H) 8.58 (dd, $J=4.89, 1.59$ Hz, 1H) 8.03 (d, $J=7.70$ Hz, 1H) 7.78–7.85 (m, 1H) 7.68–7.75 (m, 1H) 7.46 (dd, $J=7.95, 4.89$ Hz, 1H) 7.31–7.38 (m, 1H) 7.20 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 6.70–6.78 (m, 2H) 6.62–6.70 (m, 2H) 6.37 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 5.01 (t, $J=5.93$ Hz, 1H) 4.04–4.18 (m, 2H) 3.12–3.29 (m, 4H) 3.09–3.11 (m, 1H) 2.93–3.09 (m, 3H) 2.77–2.87 (m, 1H) 2.57–2.68 (m, 4H) 2.46 (ddt, $J=14.72, 9.77, 5.00, 5.00$ Hz, 1H) 2.22–2.33 (m, 1H) 1.65–1.8

10

20

30

40

50

6 (m, 6 H)。

【0751】

化合物315：(S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150 mg、337 μmol)のTHF/H₂O(4:1)(2 mL)中混合物に7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン(63 mg、371 μmol)およびNaHCO₃(85 mg、1.01 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=577.3(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.46(d, J=19.81 Hz, 2H) 7.58(d, J=7.34 Hz, 1H) 6.93-7.03(m, 4H) 6.65(d, J=7.34 Hz, 1H) 5.11(dd, J=8.62, 5.07 Hz, 1H) 4.32-4.45(m, 2H) 4.06(s, 3H) 3.48-3.77(m, 5H) 3.42(br t, J=7.95 Hz, 2H) 2.66-2.86(m, 5H) 2.49-2.62(m, 1H) 1.77-2.01(m, 1H) 1.68-2.03(m, 6H)。

【0752】

化合物316：(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150 mg、396 μmol)および4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン(73 mg、436 μmol)のTHF(2 mL)およびH₂O(0.5 mL)中混合物にNaHCO₃(166 mg、1.98 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=511.3(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.25(s, 1H) 8.08(s, 1H) 7.18(d, J=7.45 Hz, 1H) 6.38(d, J=7.02 Hz, 1H) 4.77(br s, 1H) 3.95(s, 3H) 3.69(br s, 2H) 3.48(q, J=6.72 Hz, 2H) 3.35(br d, J=5.26 Hz, 3H) 3.25(br d, J=14.47 Hz, 1H) 2.92-3.18(m, 4H) 2.68(t, J=6.14 Hz, 2H) 2.57(br t, J=7.02 Hz, 2H) 2.28-2.44(m, 1H) 2.13(br dd, J=14.69, 5.48 Hz, 1H) 1.85(q, J=5.92 Hz, 2H) 1.72(br s, 4H) 1.13(t, J=7.02 Hz, 3H)。

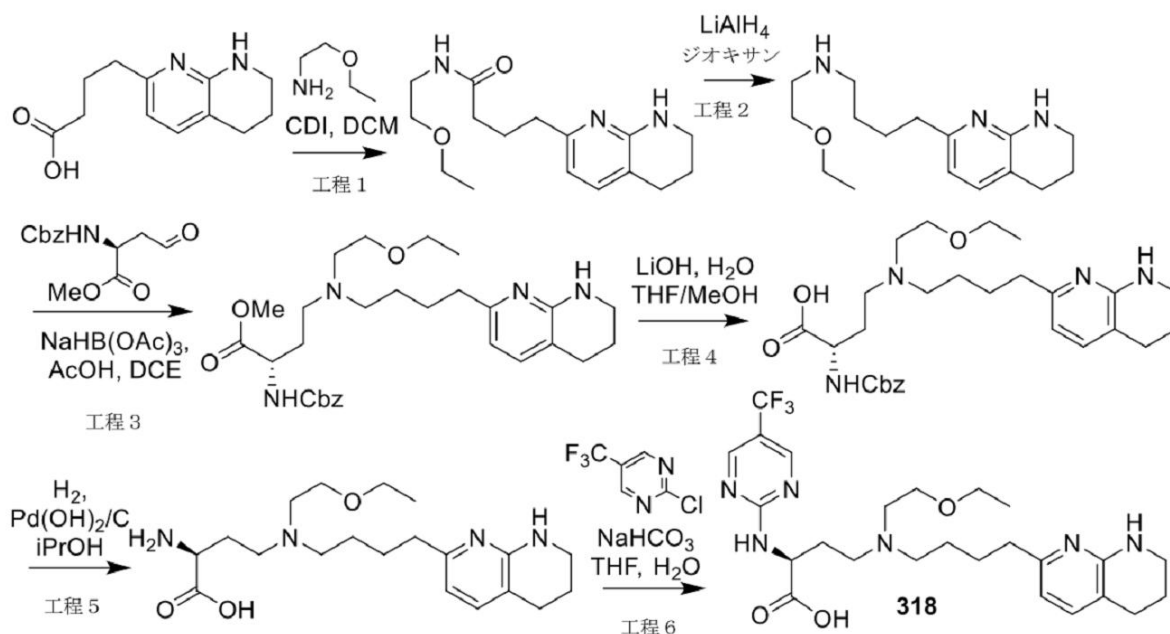
【0753】

化合物317：(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(150 mg、361 μmol)のTHF/H₂O(4:1)(2 mL)中混合物に2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(55 mg、398 μmol)およびNaHCO₃(91 mg、1.08 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=482.2(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.48-

8.63 (m, 2H) 7.19 (d, $J=7.45$ Hz, 1H) 6.40 (d, $J=7.45$ Hz, 1H) 4.42 (t, $J=5.92$ Hz, 1H) 3.66 (t, $J=5.26$ Hz, 2H) 3.49 (q, $J=7.02$ Hz, 2H) 3.34–3.41 (m, 2H) 2.87–3.26 (m, 6H) 2.70 (t, $J=6.14$ Hz, 2H) 2.52–2.62 (m, 2H) 2.23 (dq, $J=14.03, 7.02$ Hz, 1H) 2.02–2.14 (m, 1H) 1.82–1.93 (m, 2H) 1.70 (br s, 4H) 1.11–1.20 (m, 1H) 1.16 (t, $J=7.02$ Hz, 2H)。

【化135】

スキーム33、化合物318：



【0754】

工程1：N-(2-エトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド：0℃での4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン酸(15g、47.67mmol)のDCM(150mL)中溶液にCDI(8.50g、52.44mmol)、次いで、2-エトキシエタンアミン(4.67g、52.44mmol)を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をH₂Oで希釈し、層を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗生成物をMTBEでトリチュレートし、次いで、固体を濾去し、濾液を真空濃縮して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=291.7$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (br s, 1H) 7.07 (d, $J=7.02$ Hz, 1H) 6.34 (d, $J=7.02$ Hz, 1H) 5.14 (br s, 1H) 3.52–3.60 (m, 4H) 3.46–3.52 (m, 2H) 3.36–3.43 (m, 2H) 2.70 (t, $J=6.36$ Hz, 2H) 2.60 (t, $J=6.80$ Hz, 2H) 2.17–2.25 (m, 2H) 1.86–2.04 (m, 4H) 1.17–1.27 (m, 3H)。

【0755】

工程2：N-(2-エトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン：10℃でのLiAlH₄(2.15g、56.63mmol)のジオキサン(120mL)中混合物にN-(2-エトキシエチル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタンアミド(7.5g、25.74mmol)を添加し、得られた混合物を30分間加熱還流

し、次いで、室温に冷却した。次いで、混合物を、 H_2O (2.6 mL)、1 M NaOH 水溶液 (2.6 mL)、次いで、再度 H_2O (2.6 mL) を注意深く添加することにより注意深く中和し、次いで、 MgSO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 277.9$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.05 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.34 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 4.78 (br s, 1H) 3.71 (s, 1H) 3.45–3.56 (m, 4H) 3.36–3.43 (m, 2H) 2.77 (t, $J = 5.18$ Hz, 2H) 2.61–2.71 (m, 4H) 2.55 (t, $J = 7.72$ Hz, 2H) 1.84–1.95 (m, 2H) 1.69 (q, $J = 7.61$ Hz, 2H) 1.51–1.61 (m, 2H) 1.15–1.23 (m, 3H)。

【0756】

工程3: (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル: 0℃でのN-((2-エトキシエチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-アミン (11 g、39.65 mmol) および (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸メチル (11.57 g、43.62 mmol) のDCE (170 mL) 中溶液にAcOH (3.40 mL、59.48 mmol)、次いで、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12.61 g、59.48 mmol) を添加し、得られた混合物を10℃で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、次いで、真空濃縮した。粗残留物をDCMおよび NaHCO_3 飽和水溶液中に取り込み、層を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 527.4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.24–7.39 (m, 5H) 7.07–7.14 (m, 1H) 6.36 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H) 4.99–5.13 (m, 2H) 4.29 (dd, $J = 8.16, 4.41$ Hz, 1H) 3.71 (s, 1H) 3.68–3.73 (m, 1H) 3.39–3.52 (m, 4H) 3.35 (dd, $J = 6.17, 5.07$ Hz, 2H) 2.39–2.75 (m, 10H) 2.02–2.09 (m, 1H) 1.96–2.00 (m, 1H) 1.80–1.88 (m, 2H) 1.78 (br d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 1.55–1.70 (m, 2H) 1.48 (q, $J = 7.50$ Hz, 2H) 1.12 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H)。

【0757】

工程4: (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (7 g、13.29 mmol) のTHF/MeOH (1:1) (50 mL) 中溶液に $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.12 g、26.58 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1 M HCl 水溶液の添加によりpH = 6に調整し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 513.5$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.58 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H) 7.24–7.41 (m, 5H) 6.60–6.68 (m, 1H) 5.05–5.17 (m, 1H) 5.05–5.17 (m, 1H) 4.22–4.36 (m, 1H) 3.75 (br s, 2H) 3.48–3.59 (m, 4H) 3.33–3.45 (m, 3H) 3.27 (br d, $J = 7.28$ Hz, 2H) 2.68–2.89 (m, 4H) 2.26–2.45 (m, 1H) 2.05–2.23 (m, 1H) 1.89–2.03 (m, 3H) 1.79 (br s, 4H) 1.12–1.26 (m, 3H)

)。

【0758】

工程5：(S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(4g、7.80mmol)のi-PrOH(40mL)中溶液に10wt%のPd(OH)₂/C(2g)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=379.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 7.52-7.64(m,1H)6.64(d,J=7.28Hz,1H)4.05(br d,J=7.28Hz,1H)3.80(br s,2H)3.63(br s,1H)3.41-3.60(m,8H)2.69-2.86(m,4H)2.38-2.58(m,1H)2.18-2.35(m,1H)1.86-2.02(m,5H)1.74-1.86(m,2H)1.12-1.21(m,3H)。

10

【0759】

工程6：(S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、396μmol)および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(80mg、436μmol)のTHF/H₂O(4:1)(2mL)中溶液にNaHCO₃(166mg、1.98mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=525.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.53(br s,2H)7.20(d,J=7.28Hz,1H)6.42(d,J=7.28Hz,1H)4.42(dd,J=6.84,4.85Hz,1H)3.69(t,J=5.18Hz,2H)3.50(q,J=6.76Hz,2H)3.37(td,J=5.46,2.32Hz,2H)2.96-3.28(m,6H)2.66-2.76(m,1H)2.70(t,J=6.28Hz,1H)2.55-2.64(m,2H)2.26(dq,J=14.19,7.18Hz,1H)2.06-2.17(m,1H)1.86(q,J=5.95Hz,2H)1.73(br s,4H)1.16(t,J=7.06Hz,3H)。

20

30

【0760】

化合物319：(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、396μmol)および4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(67mg、436μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(166mg、1.98mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=497.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.24(s,1H)8.13-8.17(m,1H)7.12-7.21(m,1H)6.39(d,J=7.50Hz,1H)4.75(br s,1H)3.62-3.77(m,1H)3.69(br s,1H)3.48(q,J=6.84Hz,2H)3.35(br d,J=5.51Hz,3H)3.24

40

50

(b r s, 1H) 3.13 (b r s, 3H) 3.01 (b r s, 1H) 2.68 (t, J=6.17 Hz, 2H) 2.53–2.62 (m, 2H) 2.28–2.44 (m, 1H) 2.14 (b r d d, J=14.66, 5.40 Hz, 1H) 1.85 (q, J=5.84 Hz, 2H) 1.73 (b r s, 4H) 1.12 (t, J=7.06 Hz, 3H)。

【0761】

化合物320：(S)–2–((5–ブロモピリミジン–2–イル)アミノ)–4–((2–エトキシエチル)(4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)–2–アミノ–4–((2–エトキシエチル)(4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、396μmol)および5–ブロモ–2–クロロピリミジン(84mg、436μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(166mg、1.98mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=535.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール–d₄) δ ppm 8.31(s, 2H) 7.15–7.23(m, 1H) 6.40(d, J=7.28 Hz, 1H) 4.28(t, J=5.84 Hz, 1H) 3.67(t, J=5.18 Hz, 2H) 3.46–3.54(m, 2H) 3.33–3.39(m, 2H) 2.92–3.29(m, 6H) 2.70(t, J=6.28 Hz, 2H) 2.50–2.63(m, 2H) 2.15–2.27(m, 1H) 2.02–2.13(m, 1H) 1.81–1.94(m, 2H) 1.62–1.80(m, 4H) 1.16(t, J=7.06 Hz, 3H)。

【0762】

化合物321：(S)–2–((6–(1H–ピラゾール–1–イル)ピリミジン–4–イル)アミノ)–4–((2–エトキシエチル)(4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)–2–アミノ–4–((2–エトキシエチル)(4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(150mg、361μmol)のDMA(2mL)中混合物にDIPEA(315μL、1.81mmol)、次いで、4–クロロ–6–(1H–ピラゾール–1–イル)ピリミジン(72mg、398μmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=523.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール–d₄) δ ppm 8.51(d, J=2.63 Hz, 1H) 8.33(s, 1H) 7.75(d, J=1.32 Hz, 1H) 7.16(d, J=7.02 Hz, 1H) 6.99(b r s, 1H) 6.52(dd, J=2.63, 1.75 Hz, 1H) 6.40(d, J=7.45 Hz, 1H) 4.51(b r s, 1H) 3.69(t, J=5.26 Hz, 2H) 3.51(q, J=6.72 Hz, 2H) 3.33–3.42(m, 2H) 2.92–3.30(m, 6H) 2.54–2.77(m, 4H) 2.22–2.34(m, 1H) 1.99–2.16(m, 1H) 1.67–1.90(m, 6H) 1.15(t, J=7.02 Hz, 3H)。

【0763】

化合物322：(S)–4–((2–エトキシエチル)(4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル)ブチル)アミノ)–2–((2–(トリフルオロメチル)ピリミジン–4–イル)アミノ)ブタン酸：(S)–2–アミノ–4–((2–エトキシエチル)(4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(150mg、361μmol)のTHF/H₂O(4：1)(2mL)中混合物に4–クロロ–2–(トリフルオロメチル)ピリミジン(73mg、398μmol)およびNaHCO₃(91mg、1.08mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃

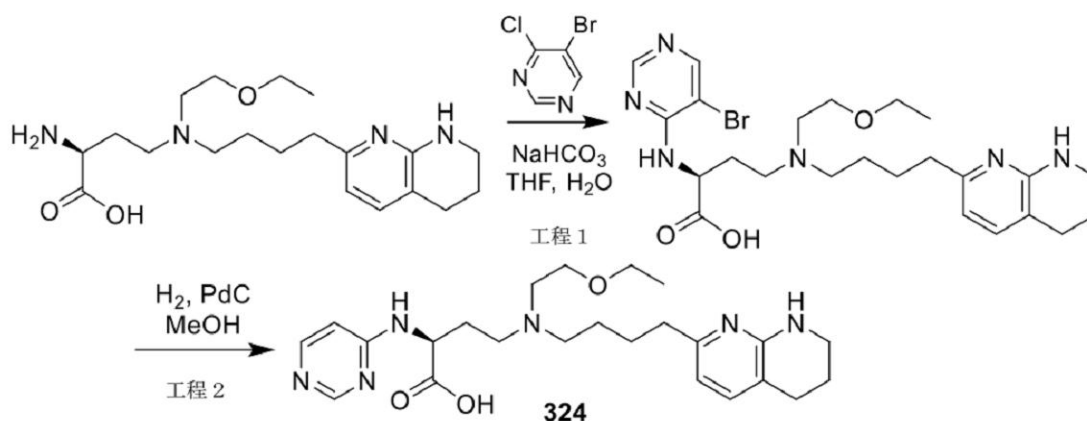
縮した。LCMS (ESI+) : $m/z = 525.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.12 (br s, 1H) 7.21 (br d, $J=7.45$ Hz, 1H) 6.74 (br s, 1H) 6.42 (d, $J=7.45$ Hz, 1H) 4.54 (br s, 1H) 3.68 (br s, 2H) 3.44–3.54 (m, 2H) 3.33–3.42 (m, 3H) 2.90–3.28 (m, 5H) 2.70 (t, $J=6.36$ Hz, 2H) 2.60 (br t, $J=7.24$ Hz, 2H) 2.24 (br s, 1H) 2.02–2.12 (m, 1H) 1.83–1.90 (m, 2H) 1.73 (br s, 4H) 1.15 (t, $J=7.02$ Hz, 3H)。

【0764】

化合物323 : (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、361 μ mol) の THF/H₂O (4:1) (2 mL) 中混合物に 5-シクロプロピル-2-フルオロピリミジン (55 mg、398 μ mol) および NaHCO₃ (91 mg、1.08 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 497.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.32–8.44 (m, 2H) 7.60 (d, $J=7.45$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J=7.45$ Hz, 1H) 4.78 (dd, $J=8.11, 5.04$ Hz, 1H) 3.78 (t, $J=4.60$ Hz, 2H) 3.37–3.64 (m, 8H) 3.30 (br s, 1H) 3.28 (br s, 2H) 2.73–2.87 (m, 4H) 2.47–2.60 (m, 1H) 2.28–2.41 (m, 1H) 1.71–2.01 (m, 6H) 1.19 (t, $J=7.02$ Hz, 3H) 1.00–1.08 (m, 2H) 0.70–0.78 (m, 2H)。

【化136】

スキーム34、化合物324 :



【0765】

工程1 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、361 μ mol) の THF/H₂O (4:1) (3 mL) 中混合物に 5-ブromo-4-クロロピリミジン (77 mg、398 μ mol) および NaHCO₃ (152 mg、1.81 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製す

ることなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 535.0$ ($M+H$)⁺。

【0766】

工程2 : (S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸 : (S)-2-((5-プロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (387 mg、723 μmol) の MeOH (20 mL) 中混合物に 20 wt % の Pd/C (200 mg) を添加し、得られた混合物を H₂ 雰囲気下にて 3 時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 457.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.78 (s, 1H) 8.20 (d, J = 6.17 Hz, 1H) 7.59 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 7.04 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 6.66 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 5.01 (br s, 1H) 3.78 (br d, J = 4.19 Hz, 2H) 3.32-3.63 (m, 10H) 2.75-2.87 (m, 4H) 2.47-2.61 (m, 1H) 2.37 (br s, 1H) 1.74-2.00 (m, 6H) 1.17 (t, J = 7.06 Hz, 3H)。

10

【0767】

化合物 325 : (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、361 μmol) の i-PrOH (3 mL) 中混合物に 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (55 mg、398 μmol) および DIPEA (315 μL 、1.81 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 482.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.25 (d, J = 2.63 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 2.19 Hz, 1H) 7.21 (d, J = 7.02 Hz, 1H) 6.42 (d, J = 7.45 Hz, 1H) 4.45 (dd, J = 7.02, 4.38 Hz, 1H) 3.71 (t, J = 5.26 Hz, 2H) 3.51 (q, J = 7.02 Hz, 2H) 3.33-3.40 (m, 3H) 2.90-3.29 (m, 5H) 2.71 (t, J = 6.14 Hz, 2H) 2.60 (br d, J = 2.63 Hz, 2H) 2.22-2.36 (m, 1H) 2.09-2.19 (m, 1H) 1.83-1.93 (m, 2H) 1.68-1.79 (m, 4H) 1.16 (t, J = 7.02 Hz, 3H)。

20

30

【0768】

化合物 326 : (S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、361 μmol) の THF/H₂O (4 : 1) (2 mL) 中混合物に 4-クロロ-6-フェニルピリミジン (76 mg、398 μmol) および NaHCO₃ (91 mg、1.08 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 533.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.81 (s, 1H) 7.87 (d, J = 7.09 Hz, 2H) 7.63-7.73 (m, 3H) 7.59 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 7.29 (s, 1H) 6.66 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 5.04-5.12 (m, 1H) 3.80 (br s, 2H) 3.44-3.62 (m, 8H) 3.33-3.38 (m, 2H) 2.77-2.86 (m, 4H) 2.

40

50

5.8 (br s, 1H) 2.42 (br d, $J=6.24$ Hz, 1H) 1.78–1.98 (m, 6H) 1.21 (t, $J=6.91$ Hz, 3H)。

【0769】

化合物327: (S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、361 μ mol) の THF/H₂O (4:1) (2 mL) 中混合物に 7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン (67 mg、398 μ mol) および NaHCO₃ (91 mg、1.08 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=511.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.57 (br s, 1H) 8.49 (s, 1H) 7.59 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J=7.46$ Hz, 1H) 5.07 (br s, 1H) 4.09 (s, 3H) 3.81 (br s, 2H) 3.44–3.67 (m, 8H) 3.33–3.40 (m, 2H) 2.76–2.86 (m, 4H) 2.62–2.74 (m, 1H) 2.52 (br d, $J=11.00$ Hz, 1H) 1.72–2.05 (m, 6H) 1.19 (t, $J=6.97$ Hz, 3H)。

【0770】

化合物328: (S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、362 μ mol) の DMA (2 mL) 中混合物に DIPEA (315 μ L、1.81 mmol)、次いで、4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (96 mg、398 μ mol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH=6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=584.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.56 (d, $J=1.32$ Hz, 1H) 8.83 (dt, $J=8.11, 1.86$ Hz, 1H) 8.58–8.66 (m, 1H) 8.13 (d, $J=7.89$ Hz, 1H) 7.72–7.89 (m, 2H) 7.45–7.60 (m, 2H) 7.12 (d, $J=7.45$ Hz, 1H) 6.33 (d, $J=7.45$ Hz, 1H) 4.92 (br s, 1H) 3.70 (t, $J=5.04$ Hz, 2H) 3.44 (q, $J=7.02$ Hz, 3H) 3.09–3.29 (m, 5H) 2.94–3.02 (m, 1H) 2.61 (t, $J=6.14$ Hz, 2H) 2.41–2.57 (m, 3H) 2.26–2.36 (m, 1H) 1.66–1.83 (m, 6H) 1.03–1.08 (m, 1H) 1.06 (t, $J=7.02$ Hz, 2H) 1.02–1.10 (m, 1H)。

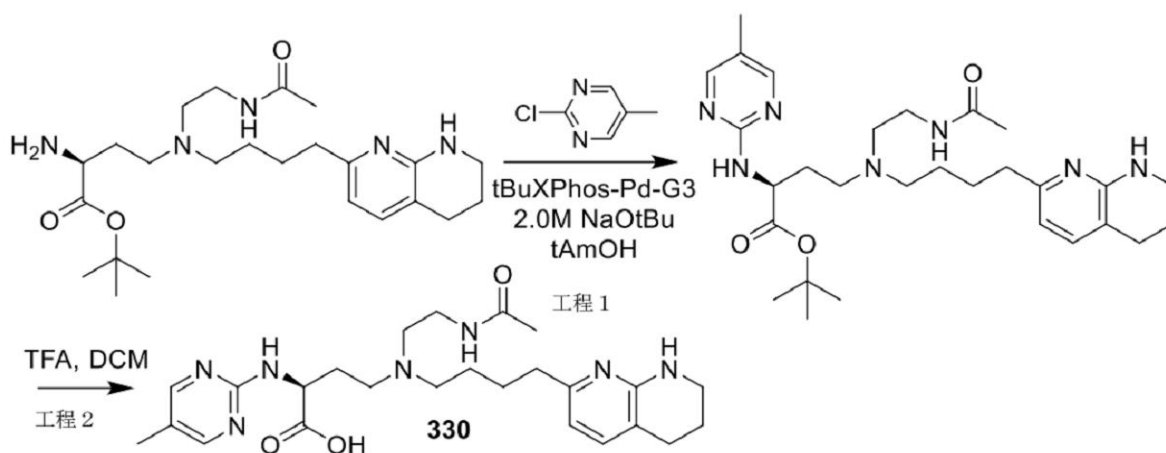
【0771】

化合物329: (S)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-エトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (387 mg、723 μ mol) の ジオキサン/H₂O (3:1) (2 mL) 中混合物に K₂CO₃ (300 mg、2.17 mmol)、フェニルボロン酸 (220 mg、1.81 mmol)、次いで、Pd(dppf)Cl₂ (53 mg、72 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100℃ に 2 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC によ

り精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 533.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 8.46 (br s, 1H) 7.98 (br s, 1H) 7.42–7.57 (m, 5H) 7.10–7.20 (m, 1H) 6.34–6.41 (m, 1H) 4.41–4.48 (m, 1H) 3.66 (t, *J* = 5.18 Hz, 2H) 3.47–3.52 (m, 3H) 3.30 (br s, 2H) 2.88–3.29 (m, 5H) 2.68 (t, *J* = 6.06 Hz, 2H) 2.52–2.60 (m, 2H) 2.08–2.29 (m, 2H) 1.82–1.90 (m, 2H) 1.54–1.79 (m, 4H) 1.13–1.19 (m, *J* = 7.02 Hz, 3H)。

【化137】

スキーム35、化合物330：



【0772】

工程1：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸tert-ブチル (150 mg、335 μ mol) および2-クロロ-5-メチル-ピリミジン (36 mg、279 μ mol) のt-AmOH (2 mL) 中混合物にTHF中2.0 Mのt-BuONa (279 μ L、558 μ mol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg、28 μ mol) を添加し、得られた混合物を100℃に14時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 540.1$ (M+H)⁺。注記：tert-ブチルエステル出発物質は、実施例213と類似の方法で調製した。

【0773】

工程2：(S)-4-(((S)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル (200 mg、371 μ mol) をDCM/TFA (5:1) (2 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 484.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.22 (s, 2H) 7.87 (br s, 1H) 7.14 (br d, *J* = 6.62 Hz, 1H) 7.01 (br d, *J* = 6.39 Hz, 1H) 6.63 (br s, 1H) 6.34 (br

d, $J=7.28\text{ Hz}$, 1H) 4.31 (br s, 1H) 3.33 (br s, 2H) 3.22 (br s, 2H) 2.70 (br s, 4H) 2.60 (br s, 6H) 2.15 (br s, 3H) 1.99 (br d, $J=5.95\text{ Hz}$, 2H) 1.79–1.91 (m, 5H) 1.63 (br s, 2H) 1.48 (br s, 2H)。

【0774】

化合物331: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸。

【0775】

化合物332: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸 (150mg、383 μmol) および 4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (71mg、421 μmol) の THF (2mL) および H_2O (.5mL) 中混合物に NaHCO_3 (161mg、1.92mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=524.3$ ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.24 (br s, 1H) 7.99–8.13 (m, 1H) 7.27 (br d, $J=7.21\text{ Hz}$, 1H) 6.43 (br d, $J=7.34\text{ Hz}$, 1H) 4.56 (br s, 1H) 3.95 (s, 3H) 3.37 (br d, $J=6.60\text{ Hz}$, 4H) 2.94–3.06 (m, 1H) 2.65–2.94 (m, 7H) 2.61 (br t, $J=7.52\text{ Hz}$, 2H) 2.24–2.38 (m, 1H) 2.07–2.22 (m, 1H) 1.55–2.03 (m, 9H)。

【0776】

化合物333: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0777】

化合物334: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸 (150mg、383 μmol) および 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (77mg、421 μmol) の THF (2mL) および H_2O (0.5mL) 中混合物に NaHCO_3 (161mg、1.98mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=538.2$ ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.52 (br s, 2H) 7.34 (d, $J=7.45\text{ Hz}$, 1H) 6.49 (d, $J=7.02\text{ Hz}$, 1H) 4.45 (t, $J=5.48\text{ Hz}$, 1H) 3.32–3.50 (m, 4H) 2.87 (t, $J=5.92\text{ Hz}$, 2H) 2.60–2.82 (m, 8H) 2.10–2.25 (m, 2H) 1.93 (s, 3H) 1.83–1.90 (m, 2H) 1.69–1.82 (m, 2H) 1.56–1.67 (m, 2H)。

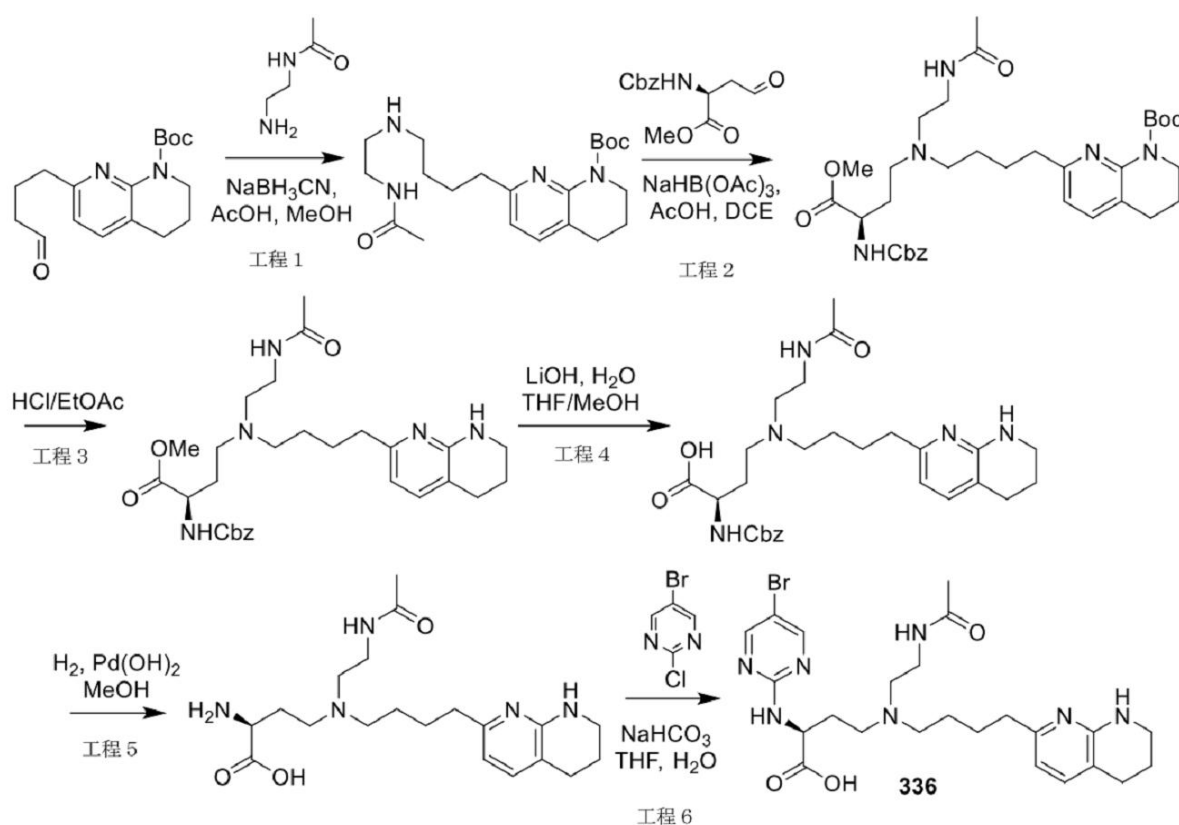
【0778】

化合物335: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸：（S）－4－（（2－アセトアミドエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－アミノブタン酸（150mg、383μmol）および4－クロロ－1H－ピラゾロ[3，4－d]ピリミジン（65mg、421μmol）のTHF（2mL）およびH₂O（0.5mL）中混合物にNaHCO₃（161mg、1.92mmol）を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI⁺）： m/z = 510.2（M+H）⁺。¹H NMR（400MHz，メタノール－d₄）δ ppm 8.06－8.29（m，2H）7.23－7.39（m，1H）6.40－6.54（m，1H）4.76－4.83（m，1H）3.33－3.42（m，4H）3.03（br s，1H）2.78－2.97（m，4H）2.58－2.74（m，5H）2.31（br d，J=5.70Hz，1H）2.11－2.22（m，1H）1.82－1.95（m，5H）1.76（br s，2H）1.65（br d，J=4.82Hz，2H）。

【化138】

スキーム36、化合物336：



【0779】

工程1：7－（4－（（2－アセトアミドエチル）アミノ）ブチル）－3，4－ジヒドロ－1，8－ナフチリジン－1（2H）－カルボン酸tert－ブチル：0℃でのN－（2－アミノエチル）アセトアミド（18.8mL、197.12mmol）およびNaBH₃CN（8.26g、131.41mmol）のMeOH（300mL）中混合物にAcOH（37.6mL、657.07mmol）、次いで、7－（4－オキソブチル）－3，4－ジヒドロ－1，8－ナフチリジン－1（2H）－カルボン酸tert－ブチル（20g、65.71mmol）のMeOH（100mL）中溶液を添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液中に注ぎ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI⁺）： m/z = 391.4（M+H）⁺。

【0780】

工程2：(S)-7-(4-((2-アセトアミドエチル)(3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：0℃での7-(4-((2-アセトアミドエチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(18g、46.09mmol)および(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-オキソブタン酸メチル(13.45g、50.70mmol)のDCE(200mL)中混合物にAcOH(4.0mL、69.14mmol)を添加し、次いで、NaBH(OAc)₃(14.65g、69.14mmol)を少しずつ添加し、得られた混合物を室温で12時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(200mL)中に注ぎ、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=640.5(M+H)⁺。

10

【0781】

工程3：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸メチル：(S)-7-(4-((2-アセトアミドエチル)(3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(3.47g、5.42mmol)をEtOAc中4MのHCl(30mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で1.5時間撹拌し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=540.4(M+H)⁺。

20

【0782】

工程4：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸メチル(3.5g、6.49mmol)のTHF/MeOH/H₂O(2:2:1)(50mL)中混合物にLiOH·H₂O(1.09g、25.94mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、1MHCl水溶液の添加によりpH=4に調整し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=526.4(M+H)⁺。

30

【0783】

工程5：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸(2g、3.80mmol)のi-PrOH(30mL)中混合物に10wt%のPd(OH)₂/C(2g)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=392.2(M+H)⁺。

40

【0784】

工程6：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(2S)-4-[2-アセトアミドエチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル]アミノ

50

] - 2 - アミノ - ブタン酸 (150 mg、383 μmol) および 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン (89 mg、460 μmol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中溶液に NaHCO_3 (161 mg、1.92 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 548$. 2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.28 (s, 2H) 7.34 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.49 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H) 4.32 (t, $J = 5.73$ Hz, 1H) 3.48 (br s, 1H) 3.32 - 3.51 (m, 3H) 2.76 - 2.91 (m, 3H) 2.73 (br t, $J = 6.17$ Hz, 3H) 2.65 (br t, $J = 7.39$ Hz, 2H) 2.60 - 2.68 (m, 1H) 2.60 - 2.92 (m, 1H) 2.15 (br d, $J = 3.09$ Hz, 2H) 1.92 (s, 3H) 1.87 (q, $J = 5.79$ Hz, 2H) 1.69 - 1.84 (m, 2H) 1.58 - 1.69 (m, 1H) 1.58 - 1.69 (m, 1H)。

【0785】

化合物 337 : (S) - 2 - ((7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ - 1, 8-ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0786】

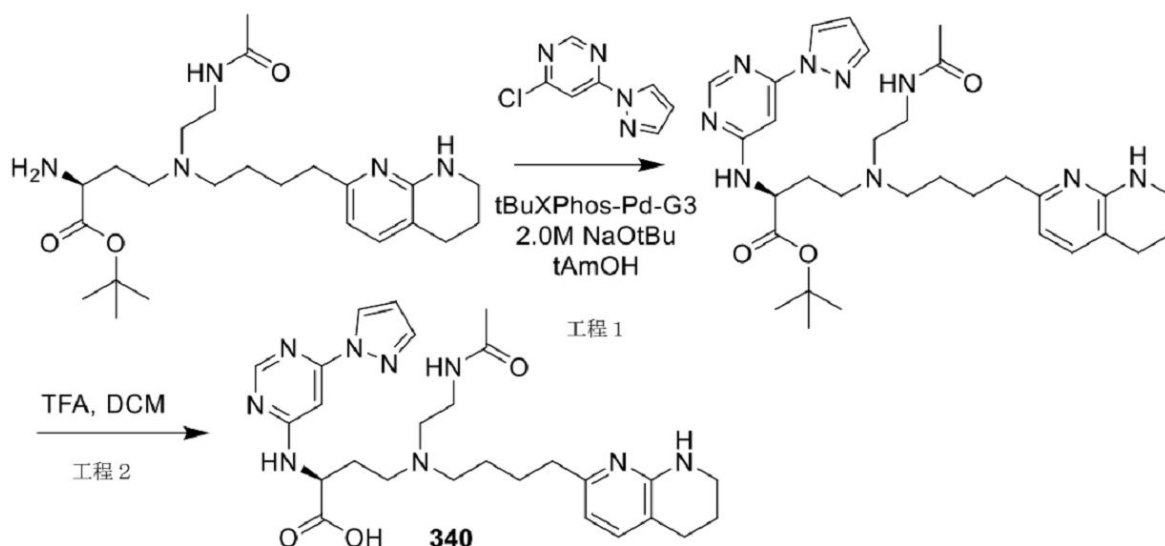
化合物 338 : (S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ - 1, 8-ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0787】

化合物 339 : (S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ - 1, 8-ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2-メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【化139】

スキーム 37、化合物 340 :



【0788】

工程 1 : (S) - 2 - ((6 - (1H-ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ - 1, 8-ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 tert-ブチル : (S) - 4 - ((2-アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ - 1, 8-ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - アミノブタン酸 tert-ブチル (150 mg、335 μmol) および 4-クロロ - 6 - (1H-ピラゾール - 1 - イル)

ピリミジン (50 mg、279 μmol) の $t\text{-BuOH}$ (3 mL) 中混合物に $t\text{-BuONa}$ (279 μL 、558 μmol)、次いで、 $t\text{-BuXPhos-Pd-G3}$ (22 mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 5 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 592.5$ (M+H)⁺。

【0789】

工程 2 : (S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 *tert* - ブチル (148 mg、249 μmol) を DCM / TFA (3 : 1) (2 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 1.5 時間撹拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 536.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.23 (br s, 1H) 10.63 (br s, 1H) 8.55 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 8.41 (d, $J = 0.73$ Hz, 1H) 8.31 (br s, 2H) 8.07 (br s, 1H) 7.86 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H) 7.59 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 7.08 - 7.13 (m, 1H) 6.63 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.57 (dd, $J = 2.57, 1.71$ Hz, 1H) 4.63 (br s, 1H) 3.43 (br d, $J = 4.77$ Hz, 4H) 3.31 (br s, 1H) 3.16 (br s, 5H) 2.63 - 2.78 (m, 4H) 2.32 (br t, $J = 12.29$ Hz, 1H) 2.18 (br s, 1H) 1.78 - 1.86 (m, 5H) 1.66 - 1.76 (m, 4H)。

【0790】

化合物 341 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - アミノブタン酸 *tert* - ブチル (100 mg、223 μmol) および 6 - クロロ - N, N - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (29 mg、186 μmol) の $t\text{-BuOH}$ (2 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の $t\text{-BuONa}$ (186 μL 、372 μL)、次いで、 $t\text{-BuXPhos-Pd-G3}$ (15 mg、19 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 14 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 *tert* - ブチル 中間体 (LCMS (ESI+) : $m/z = 569.6$ (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル 中間体 (130 mg、229 μmol) を DCM (2 mL) 中に取り込み、TFA (400 μL) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間撹拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 513.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (s, 1H) 7.76 (br s, 1H) 6.93 - 7.12 (m, 1H) 6.71 (br s, 1H) 6.55 (br s, 1H) 6.25 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H) 5.55 (br s, 1H) 4.26 (br s, 1H) 3.22 (br d, $J = 5.38$ Hz, 2H) 3.10 - 3.14 (m, 2H) 2.93 (s, 6H) 2.54 - 2.68 (m, 5H) 2.33 - 2.45 (m, 3H) 1.67 - 1.96 (m, 7H) 1.48 - 1.60 (m, 2H) 1.31 - 1.47 (m, 2H)。

【0791】

化合物342: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸(150mg、383 μmol)および4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(76mg、460 μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(161mg、1.92mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z=538.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.09(br s, 1H) 7.24-7.34(m, 1H) 6.71(br s, 1H) 6.45(d, J=7.28Hz, 1H) 4.58(br s, 1H) 3.32-3.43(m, 3H) 3.32-3.44(m, 1H) 2.84(br s, 1H) 2.73(br d, J=5.51Hz, 6H) 2.47-2.66(m, 1H) 2.62(br t, J=7.50Hz, 2H) 2.19(br s, 1H) 2.02-2.14(m, 1H) 1.81-1.94(m, 5H) 1.71(br s, 2H) 1.52-1.65(m, 2H)。

【0792】

化合物343: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸(150mg、383 μmol)および5-シクロプロピル-2-フルオロピリミジン(64mg、460 μmol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(161mg、1.92mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z=510.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06(s, 2H) 7.27(d, J=7.28Hz, 1H) 6.44(d, J=7.28Hz, 1H) 4.32(t, J=5.73Hz, 1H) 3.34-3.44(m, 3H) 3.22-3.30(m, 1H) 2.78-2.86(m, 1H) 2.78-2.89(m, 1H) 2.66-2.77(m, 5H) 2.56-2.65(m, 3H) 2.05-2.25(m, 2H) 1.92(s, 3H) 1.81-1.90(m, 2H) 1.66-1.79(m, 3H) 1.52-1.64(m, 2H) 0.85-0.97(m, 2H) 0.53-0.64(m, 2H)。

【0793】

化合物344: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸tert-ブチル(100mg、223 μmol)および4-(tert-ブチル)-6-クロロピリミジン(32mg、186 μmol)のt-AmOH(2mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(186 μL 、372 μmol)およびtBuXPhos-Pd-G3(15mg、19 μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に14時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体(LCMS(ESI+): m/z=582.5 (M+H)⁺)を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(130mg、223 μmol)をDCM(2mL)中に

10

20

30

40

50

取り込み、TFA (400 μ L) を添加し、得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 526.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.35 (s, 1H) 7.72 (br t, $J = 5.18$ Hz, 1H) 7.36 (br s, 1H) 7.04 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 6.57 (br d, $J = 11.69$ Hz, 2H) 6.24 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 4.38 (br s, 1H) 3.23 (br d, $J = 5.07$ Hz, 3H) 3.05–3.18 (m, 2H) 2.52–2.72 (m, 6H) 2.32–2.49 (m, 4H) 1.67–1.99 (m, 7H) 1.49–1.64 (m, 2H) 1.39 (dt, $J = 13.89, 6.73$ Hz, 2H) 1.20 (s, 9H)。

【0794】

化合物345 : (S)–4–((2–アセトアミドエチル) (4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル) ブチル) アミノ)–2–((7–メチル–7H–ピロロ[2, 3–d]ピリミジン–4–イル) アミノ) ブタン酸 : (S)–4–((2–アセトアミドエチル) (4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル) ブチル) アミノ)–2–アミノブタン酸 tert–ブチル (100 mg、223 μ mol) および4–クロロ–7–メチル–7H–ピロロ[2, 3–d]ピリミジン (31 mg、186 μ mol) の t–AmOH (2 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t–BuONa (186 μ L、372 μ mol)、tBuXPhos–Pd–G3 (15 mg、19 μ mol) を添加し、得られた混合物を100℃に14時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)–4–((2–アセトアミドエチル) (4–(5, 6, 7, 8–テトラヒドロ–1, 8–ナフチリジン–2–イル) ブチル) アミノ)–2–((7–メチル–7H–ピロロ[2, 3–d]ピリミジン–4–イル) アミノ) ブタン酸 tert–ブチル 中間体 (LCMS (ESI+) : $m/z = 579.5$ (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル 中間体 (130 mg、225 μ mol) を DCM (2 mL) および TFA (500 μ L) 中に取り込み、得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 523.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 13.95–14.35 (m, 1H) 10.36–10.81 (m, 1H) 8.22–8.45 (m, 2H) 8.04 (br s, 1H) 7.60 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 7.40 (br s, 1H) 7.00–7.13 (m, 1H) 6.63 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H) 4.94 (br s, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.40–3.47 (m, 6H) 3.10–3.27 (m, 4H) 2.64–2.81 (m, 4H) 2.27–2.46 (m, 2H) 1.63–1.88 (m, 9H)。

10

20

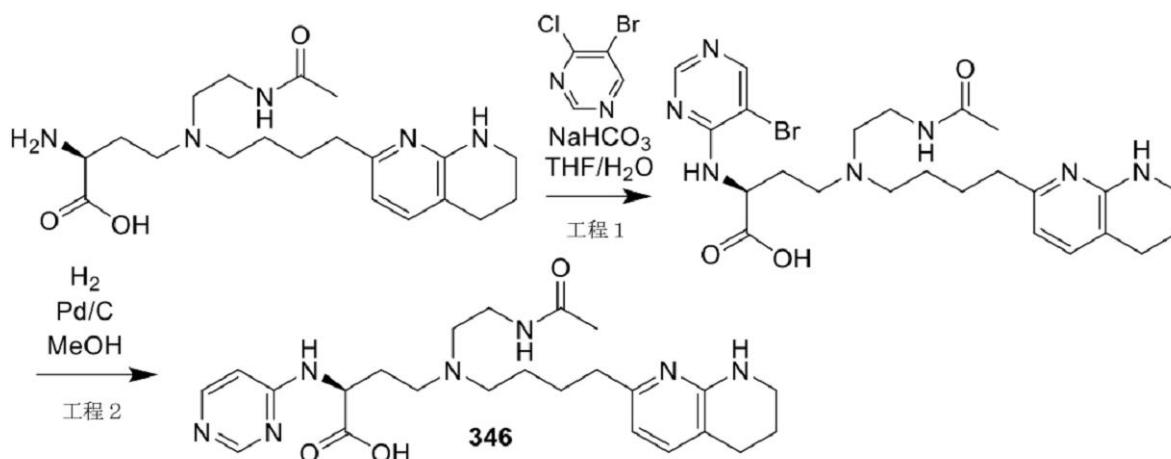
30

40

50

【化 1 4 0】

スキーム 38、化合物 346 :



10

【0 7 9 5】

工程 1 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - アミノブタン酸 (200 mg、511 μmol) および 5 - ブロモ - 4 - クロロピリミジン (109 mg、562 μmol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO_3 (215 mg、2.55 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 $^{\circ}\text{C}$ に 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 548.3$ ($M+H$)⁺。

20

【0 7 9 6】

工程 2 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 (200 mg、364.65 μmol 、1 当量) の MeOH (20 mL) 中混合物に 20 wt % の Pd/C (200 mg) を添加し、得られた混合物を H_2 雰囲気下にて 3 時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 470.2$ ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) δ ppm 8.37 (br s, 1H) 8.04 (br s, 1H) 7.34 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.59 (br s, 1H) 6.48 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 4.49 (br s, 1H) 3.34 - 3.48 (m, 4H) 2.59 - 3.06 (m, 10H) 2.06 - 2.26 (m, 2H) 1.83 - 1.98 (m, 5H) 1.59 - 1.81 (m, 4H)。

30

40

【0 7 9 7】

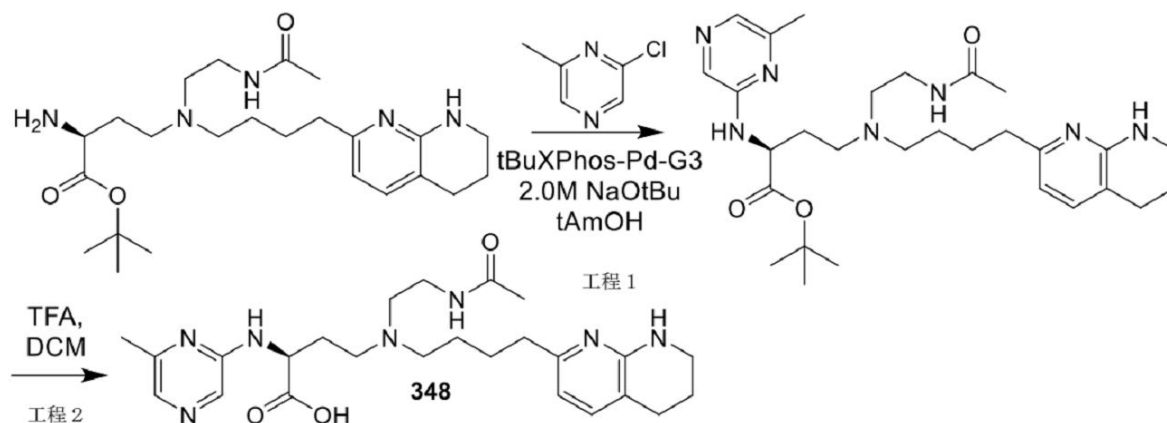
化合物 347 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - アミノブタン酸・塩酸塩 (150 mg、350 μmol) の *i*-PrOH (3 mL) 中混合物に 3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル (54 mg、386 μmol) および DIPEA (305 μL 、1.75 mmol) を添加し、得られた混合物を 7

50

0℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 495.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.25 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 7.87 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 7.37 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.50 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.49 (t, $J=5.07$ Hz, 1H) 3.33–3.49 (m, 4H) 2.64–2.88 (m, 10H) 2.25 (q, $J=5.44$ Hz, 2H) 1.85–1.96 (m, 5H) 1.50–1.81 (m, 4H)。

【化141】

スキーム39、化合物348：



【0798】

工程1：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸tert-ブチル(150mg、335 μ mol)および2-クロロ-6-メチル-ピリミジン(36mg、279 μ mol)のt-AmOH(2mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(279 μ L、558 μ mol)、次いで、t-BuXphos Pd G3(22mg、28 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 540.1$ ($M+H$)⁺。

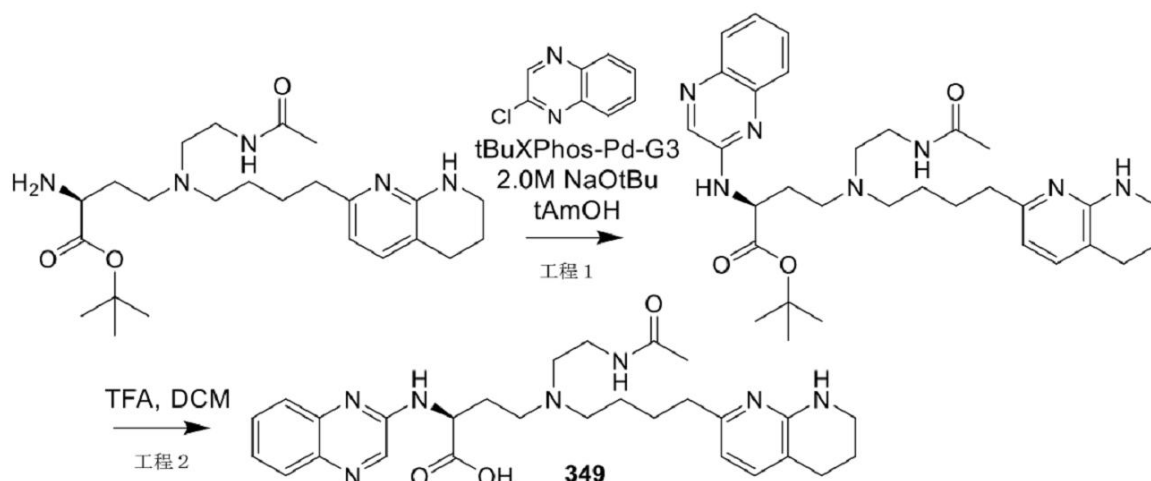
【0799】

工程2：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(200mg、371 μ mol)をDCM/TFA(3:1)(2mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 484.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.81 (s, 1H) 7.74 (br t, $J=5.38$ Hz, 1H) 7.56 (s, 1H) 6.99–7.06 (m, 2H) 6.51 (br s, 1H) 6.24 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 4.27 (q, $J=6.11$ Hz, 1H) 3.22–3.25 (m, 2H) 3.09–3.16 (m, 2H) 2.51–2.84 (m, 7H) 2.44–2.49 (m, 1H) 2.36–2.43 (m, 2H) 2.20 (s, 3H) 1.92 (dt, $J=13.33, 6.$

7.9 Hz, 1H) 1.79–1.85 (m, 1H) 1.71–1.79 (m, 5H) 1.53 (q, J=7.27 Hz, 2H) 1.35–1.45 (m, 2H)。

【化142】

スキーム40、化合物349：



【0800】

工程1：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸tert-ブチル(150mg、335μmol)および2-クロロキノキサリン(46mg、279μmol)のt-AmOH(2mL)中混合物に2.0M t-BuONa(279μL、558μmol)、次いで、t-BuXPhos Pd G3(22mg、28μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=576.1(M+H)⁺。

【0801】

工程2：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸：((S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸tert-ブチル(200mg、347μmol)をDCM/TFA(3：1)(2mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=520.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44(s, 1H) 7.86(br s, 1H) 7.74(d, J=7.72 Hz, 1H) 7.66(br d, J=7.06 Hz, 1H) 7.47–7.53(m, 2H) 7.30(ddd, J=8.16, 5.62, 2.54 Hz, 1H) 6.98(d, J=7.28 Hz, 1H) 6.48(br s, 1H) 6.19(d, J=7.28 Hz, 1H) 4.35–4.43(m, 1H) 3.22(br d, J=5.07 Hz, 2H) 3.10–3.15(m, 2H) 2.52–2.71(m, 7H) 2.33–2.48(m, 3H) 1.86–2.05(m, 2H) 1.71–1.77(m, 5H) 1.48–1.59(m, 2H) 1.34–1.46(m, 2H)。

10

20

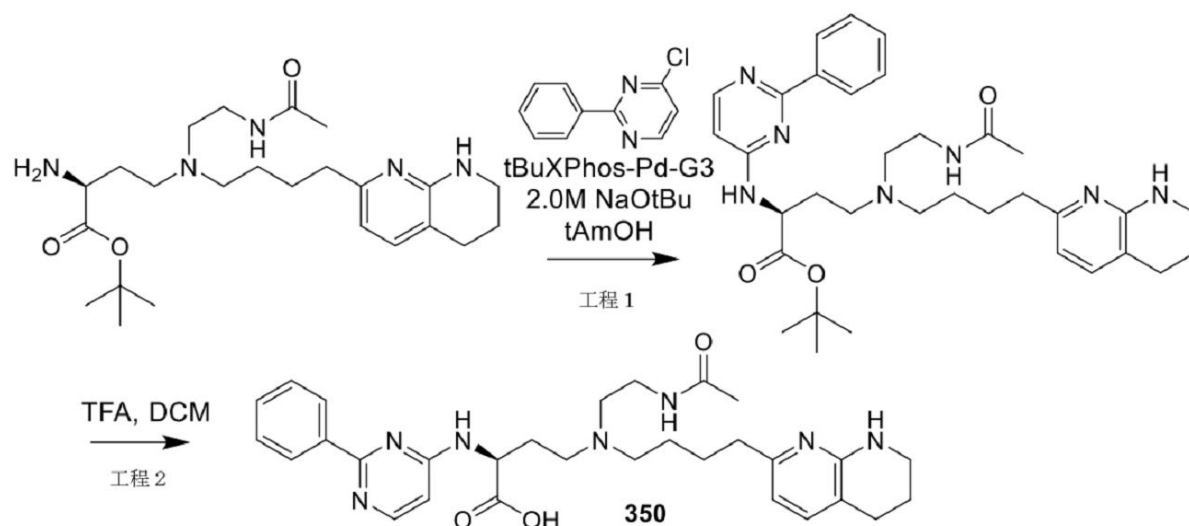
30

40

50

【化 1 4 3】

スキーム 4 1、化合物 3 5 0 :



10

【0 8 0 2】

工程 1：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸 tert-ブチル (150mg、335 μmol) および 4-クロロ-2-フェニルピリミジン (53mg、279 μmol) の t-AmOH (3mL) 中混合物に THF 中 2.0M の t-BuONa (279 μL、558 μmol)、次いで、t-BuXphos Pd (22mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を 100℃ に 15 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 602.5 (M+H)⁺。

20

30

【0 8 0 3】

工程 2：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (150mg、249 μmol) を DCM/TFA (2mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 546.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.27-8.35 (m, 2H) 8.14-8.20 (m, 1H) 7.73 (br s, 1H) 7.62 (br s, 1H) 7.44 (br d, J=3.55 Hz, 3H) 6.99 (br d, J=7.21 Hz, 1H) 6.39-6.61 (m, 2H) 6.21 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.50 (br s, 1H) 3.01-3.25 (m, 4H) 2.66 (br dd, J=13.39, 6.66 Hz, 2H) 2.58 (br t, J=5.75 Hz, 4H) 2.31-2.43 (m, 2H) 1.86-2.05 (m, 2H) 1.71-1.78 (m, 5H) 1.33-1.62 (m, 6H)。

40

【0 8 0 4】

化合物 3 5 1：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェ

50

ニルピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0805】

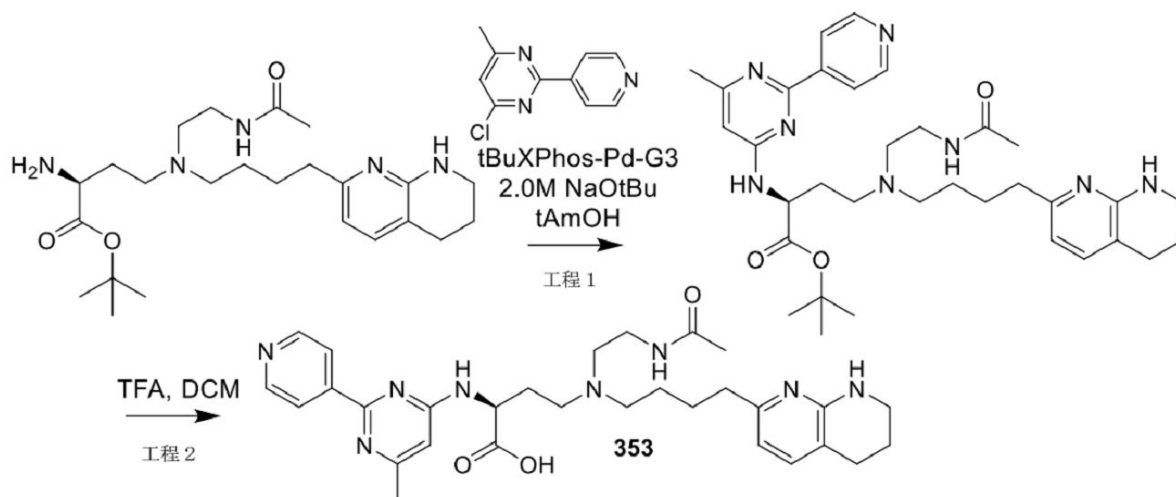
化合物352：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-プロモピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸(100mg、171 μ mol)のジオキサン/H₂O(3:1)(2mL)中混合物にK₂CO₃(71mg、513 μ mol)およびフェニルボロン酸(31mg、256 μ mol)、次いで、Pd(dppf)Cl₂(13mg、17 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI⁺):m/z=546.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.5(s,1H)8.22(s,1H)7.61(s,6H)6.66(d,J=7.34Hz,1H)5.14(br t,J=6.24Hz,1H)3.33-3.60(m,10H)2.73-2.88(m,4H)2.57(br s,1H)2.39(br d,J=7.09Hz,1H)1.94-2.10(m,5H)1.83(br s,4H)。

10

【化144】

スキーム42、化合物353：

20



30

【0806】

工程1：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸tert-ブチル(150mg、335 μ mol)および4-クロロ-6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン(57mg、279 μ mol)のt-AmOH(2mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(279 μ L、558 μ mol)、次いで、t-BuXphos Pd G3(22mg、28 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI⁺):m/z=617.2(M+H)⁺。

40

【0807】

工程2：(S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-

50

ー（ピリジン-4-イル）ピリミジン-4-イル）アミノ）ブタン酸：（S）-4-（（2-アセトアミドエチル）（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）-2-（（6-メチル-2-（ピリジン-4-イル）ピリミジン-4-イル）アミノ）ブタン酸 *tert*-ブチル（200 mg、324 μ mol）をDCM/TFA（3：1）（2 mL）中に取り込み、得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI+）： m/z = 561.2（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ ppm 8.66（d, *J* = 5.87 Hz, 2H）8.13-8.19（m, 2H）7.73（br s, 1H）7.64（br s, 1H）6.97-7.05（m, 1H）6.50（br s, 2H）6.20（d, *J* = 7.21 Hz, 1H）4.51（br s, 1H）3.20-3.24（m, 2H）3.11-3.18（m, 2H）2.51-2.80（m, 8H）2.39（br t, *J* = 7.34 Hz, 2H）2.32（s, 3H）1.99（dq, *J* = 13.66, 6.73 Hz, 1H）1.84-1.94（m, 1H）1.68-1.79（m, 5H）1.49-1.59（m, 2H）1.36-1.46（m, 2H）。

【0808】

化合物354：（S）-4-（（2-アセトアミドエチル）（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）-2-（（2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-*d*]ピリミジン-7-イル）アミノ）ブタン酸：（S）-4-（（2-アセトアミドエチル）（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）-2-アミノブタン酸（200 mg、511 μ mol）および7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-*d*]ピリミジン（95 mg、562 μ mol）のTHF（2 mL）、H₂O（0.5 mL）中混合物にNaHCO₃（215 mg、2.55 mmol）を添加し、得られた混合物を70℃に2時間加熱し、次いで、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI+）： m/z = 524.3（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, メタノール-*d*₄） δ ppm 8.62（br s, 1H）8.50（s, 1H）7.60（d, *J* = 7.34 Hz, 1H）6.67（d, *J* = 7.34 Hz, 1H）5.07（br dd, *J* = 8.31, 5.26 Hz, 1H）4.10（s, 3H）3.60（br t, *J* = 5.69 Hz, 3H）3.45-3.55（m, 3H）3.33-3.44（m, 4H）2.77-2.89（m, 4H）2.61-2.74（m, 1H）2.56（br s, 1H）1.75-2.10（m, 9H）。

【0809】

化合物355：（S）-4-（（2-アセトアミドエチル）（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）-2-（（4-フェニルピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸。

【0810】

化合物356：（S）-2-（[4, 4'-ビピリジン]-2-イルアミノ）-4-（（2-アセトアミドエチル）（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。

10

20

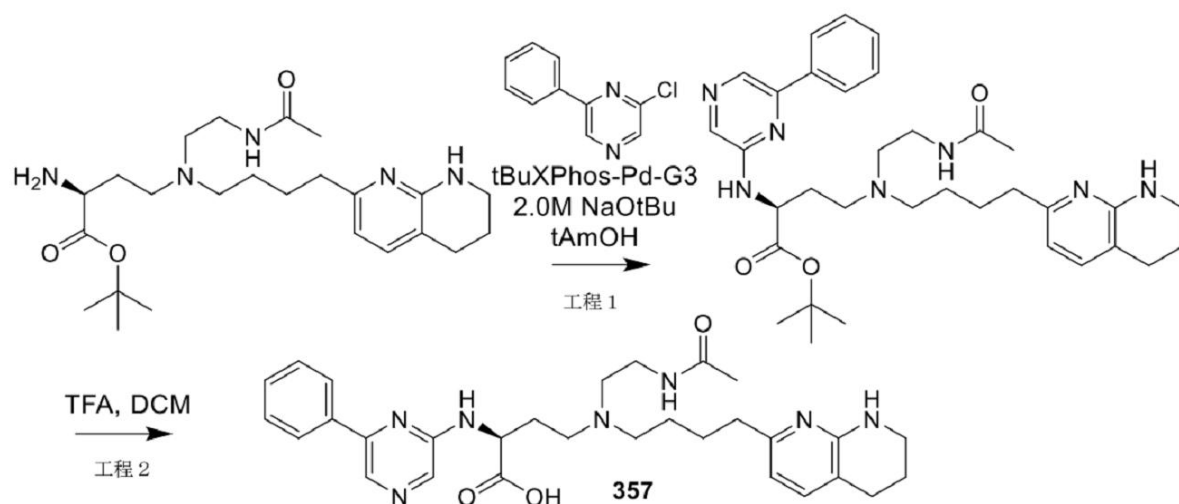
30

40

50

【化 1 4 5】

スキーム 4 3、化合物 3 5 7 :



10

【0 8 1 1】

工程 1 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - アミノブタン酸 tert - ブチル (150 mg、335 μmol) および 2 - クロロ - 6 - フェニルピラジン (53 mg、279 μmol) の t - AmOH (3 mL) 中混合物に 2.0 M t - BuONa (279 μL 、558 μmol)、次いで、t - BuXphos Pd G3 (22 mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 15 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 602.5 (M + H)⁺。

20

【0 8 1 2】

工程 2 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 tert - ブチル (200 mg、371 μmol) を DCM / TFA (5 : 1) (2 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 546.3 (M + H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 8.31 (s, 1H) 8.02 (br s, 3H) 7.74 (br s, 1H) 7.33 - 7.50 (m, 4H) 6.99 (br d, J = 7.21 Hz, 1H) 6.50 (br s, 1H) 6.20 (br d, J = 7.09 Hz, 1H) 4.38 (br d, J = 5.99 Hz, 1H) 3.21 (br s, 2H) 3.14 (br s, 2H) 2.52 - 2.80 (m, 8H) 2.33 - 2.43 (m, 2H) 1.83 - 2.08 (m, 2H) 1.68 - 1.81 (m, 5H) 1.53 (br d, J = 7.09 Hz, 4H)。

30

40

【0 8 1 3】

化合物 3 5 8 : (S) - 4 - ((2 - アセトアミドエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0 8 1 4】

50

化合物359: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0815】

化合物360: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸・塩酸塩(150mg、383 μ mol)のDMA(2mL)中混合物にDIPEA(334 μ L、1.92mmol)、次いで、4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン(102mg、421 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z=597.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.79(s, 1H) 9.38(br d, J=7.45Hz, 1H) 9.07(d, J=5.70Hz, 1H) 8.64(t, J=8.11Hz, 1H) 8.21(dd, J=8.11, 5.48Hz, 1H) 8.06-8.15(m, 2H) 7.87(t, J=6.80Hz, 1H) 7.58(br s, 1H) 6.64(t, J=7.45Hz, 1H) 5.44(br d, J=7.89Hz, 1H) 3.47-3.62(m, 6H) 3.33-3.40(m, 4H) 2.54-2.85(m, 6H) 1.92-1.99(m, 5H) 1.74-1.90(m, 4H)。

10

20

【0816】

化合物361: 4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0817】

化合物362: (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、383 μ mol)および2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(59mg、421 μ mol)のTHF(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(161mg、1.92mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+): m/z=495.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.33-8.76(m, 2H) 7.34(d, J=7.02Hz, 1H) 6.47(d, J=7.02Hz, 1H) 4.44-4.55(m, 1H) 3.69(br d, J=9.65Hz, 2H) 3.37-3.46(m, 2H) 2.85-3.05(m, 10H) 2.72-2.77(m, 2H) 2.60-2.67(m, 2H) 2.04-2.28(m, 2H) 1.84-1.94(m, 2H) 1.60-1.80(m, 4H)。

30

40

【0818】

化合物363: 4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0819】

化合物364: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5, 6, 7

50

， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸： (S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (150mg、 383 μmol) および 4-クロロ-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン (40 μL 、 421 μmol) の THF (2mL) および H₂O (0.5mL) 中混合物に NaHCO₃ (161mg、 1.92mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 510.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, エタノール-d₄) δ ppm 8.35 (s, 1H) 8.22 (s, 1H) 7.28 (d, J=7.45Hz, 1H) 6.41 (d, J=7.45Hz, 1H) 4.91-4.94 (m, 1H) 3.60-3.71 (m, 1H) 3.45-3.55 (m, 1H) 3.32-3.39 (m, 2H) 3.01 (s, 3H) 2.91-2.99 (m, 1H) 2.88 (s, 3H) 2.81 (br d, J=13.59Hz, 1H) 2.75 (br t, J=6.14Hz, 2H) 2.56-2.71 (m, 4H) 2.24 (br d, J=4.82Hz, 2H) 1.87-2.01 (m, 1H) 1.64-1.87 (m, 4H) 1.50-1.62 (m, 1H)。

【0820】

化合物 365： (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸： (S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (150mg、 383 μmol) および 5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン (89mg、 460 μmol) の THF (2mL) および H₂O (0.5mL) 中溶液に NaHCO₃ (161mg、 1.92mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 548.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, エタノール-d₄) δ ppm 8.28 (s, 2H) 7.30 (d, J=7.28Hz, 1H) 6.45 (d, J=7.28Hz, 1H) 4.36 (t, J=6.06Hz, 1H) 3.66-3.79 (m, 2H) 3.36-3.42 (m, 2H) 3.03 (s, 3H) 2.98 (br dd, J=13.78, 7.17Hz, 2H) 2.85-2.92 (m, 5H) 2.73 (t, J=5.95Hz, 2H) 2.62 (br t, J=7.39Hz, 2H) 2.14-2.27 (m, 1H) 2.01-2.12 (m, 1H) 1.88 (q, J=5.90Hz, 2H) 1.70-1.80 (m, 2H) 1.59-1.69 (m, 2H)。

【0821】

化合物 366： (S)-2-((1H-ピラゾロ [4， 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0822】

化合物 367： (S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0823】

化合物 368： 4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0824】

化合物 369： (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル) アミノ)

－4－（（2－（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸：（S）－2－アミノ－4－（（2－（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（150 mg、383 μmol ）および5－シクロプロピル－2－フルオロピリミジン（64 mg、460 μmol ）のTHF（2 mL）およびH₂O（0.5 mL）中混合物にNaHCO₃（161 mg、1.92 mmol）を添加し、得られた混合物を70℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS（ESI⁺）： m/z = 510.3（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz，エタノール-d₄） δ ppm 8.07（s，2H）7.20（d，J = 7.28 Hz，1H）6.39（d，J = 7.28 Hz，1H）4.33（t，J = 5.73 Hz，1H）3.55－3.72（m，2H）3.35－3.40（m，2H）3.04（s，3H）2.92－3.00（m，1H）2.82－2.92（m，4H）2.78（br t，J = 7.17 Hz，2H）2.71（t，J = 6.17 Hz，2H）2.55（t，J = 7.50 Hz，2H）2.15－2.27（m，1H）1.94－2.06（m，1H）1.87（q，J = 5.79 Hz，2H）1.71－1.79（m，1H）1.62－1.71（m，2H）1.52－1.62（m，2H）0.84－0.97（m，2H）0.51－0.67（m，2H）。

10

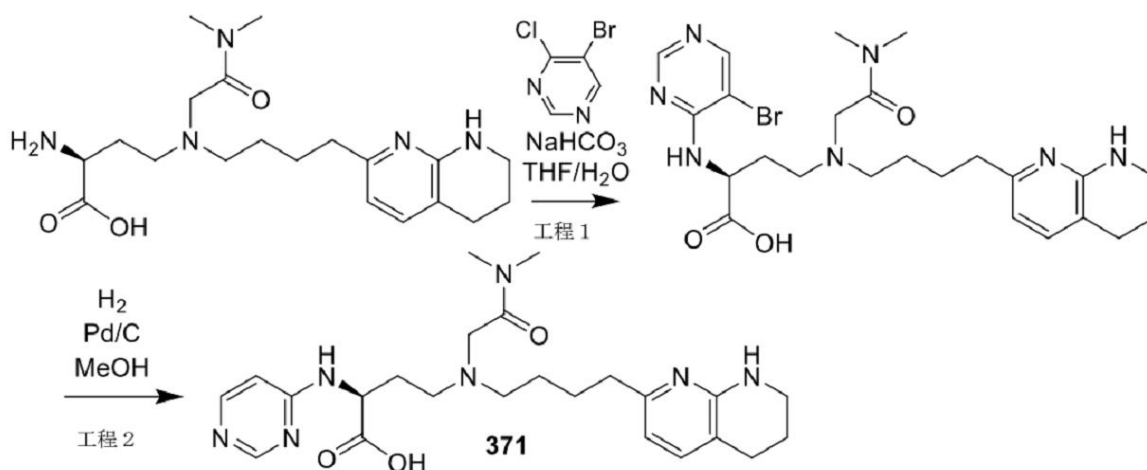
【0825】

化合物370：（S）－4－（（2－（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（5－フルオロピリミジン－2－イル）アミノ）ブタン酸。

20

【化146】

スキーム44、化合物371：



30

【0826】

工程1：（S）－2－（（5－ブロモピリミジン－4－イル）アミノ）－4－（（2－（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸：（S）－2－アミノ－4－（（2－（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸（150 mg、383 μmol ）および5－ブromo－4－クロロピリミジン（89 mg、460 μmol ）のTHF（2 mL）およびH₂O（0.5 mL）中混合物にNaHCO₃（161 mg、1.92 mmol）を添加し、得られた混合物を70℃で2時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS（ESI⁺）： m/z = 548.4（M+H）⁺。

40

【0827】

50

工程 2 : (S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (210 mg、383 μ mol) の MeOH (4 mL) 中混合物に 10 wt % の Pd / C (50 mg) を添加し、得られた混合物を H₂ 雰囲気下にて 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 470.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, エタノール-d₄) δ ppm 8.34 (s, 1H) 7.91 (br s, 1H) 7.26 (br d, J=7.06 Hz, 1H) 6.58 (br s, 1H) 6.42 (d, J=7.28 Hz, 1H) 4.54 (br s, 1H) 3.58 (br d, J=15.66 Hz, 1H) 3.34-3.46 (m, 3H) 3.04 (s, 3H) 2.85-2.92 (m, 4H) 2.51-2.79 (m, 7H) 2.16 (br s, 1H) 2.05 (br d, J=5.95 Hz, 1H) 1.87 (q, J=5.95 Hz, 2H) 1.65-1.82 (m, 2H) 1.47-1.65 (m, 2H)。

【0828】

化合物 372 : (S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (200 mg、511 μ mol) および 3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル (86 mg、613 μ mol) の i-PrOH (4 mL) 中混合物に DIPEA (445 μ L、2.55 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C で 12 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 495.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.57 (s, 1H) 8.85 (br d, J=7.72 Hz, 1H) 8.56-8.65 (m, 1H) 8.29 (d, J=7.94 Hz, 1H) 7.72-7.85 (m, 2H) 7.45-7.54 (m, 2H) 7.18 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.33 (d, J=7.28 Hz, 1H) 5.04 (t, J=5.51 Hz, 1H) 3.68 (br d, J=15.66 Hz, 1H) 3.50 (br d, J=15.21 Hz, 1H) 3.11-3.25 (m, 2H) 3.05 (br d, J=4.63 Hz, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.86 (br dd, J=11.91, 5.73 Hz, 2H) 2.78 (s, 3H) 2.70-2.76 (m, 1H) 2.50-2.68 (m, 4H) 2.40 (br d, J=6.39 Hz, 1H) 2.22-2.33 (m, 1H) 1.50-1.92 (m, 6H)。

【0829】

化合物 373 : (S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0830】

化合物 374 : (S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

10

20

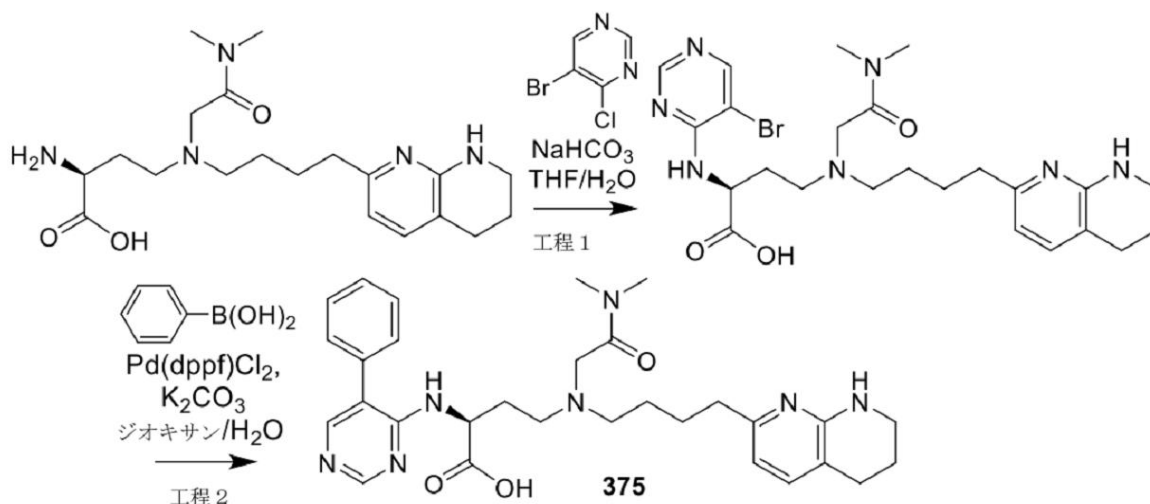
30

40

50

【化 1 4 7】

スキーム 45、化合物 375 :



10

【0831】

工程 1 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (150 mg、383 μ mol) および 5 - ブロモ - 4 - クロロ - ピリミジン (89 mg、460 μ mol) の THF (1.2 mL) および H₂O (0.3 mL) 中混合物に NaHCO₃ (160.93 mg、1.92 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 548.4 (M+H)⁺。

20

【0832】

工程 2 : (S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (210 mg、383 μ mol) および フェニルボロン酸 (56 mg、459 μ mol) のジオキサン (2 mL) および H₂O (0.5 mL) 中混合物に Pd(dppf)Cl₂ (28 mg、38 μ mol) および K₂CO₃ (106 mg、766 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 546.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ ppm 8.70 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.55 - 7.65 (m, 3H) 7.49 (br d, J = 7.58 Hz, 3H) 6.53 (d, J = 7.46 Hz, 1H) 4.77 - 4.78 (m, 1H) 4.13 - 4.28 (m, 2H) 3.35 - 3.45 (m, 3H) 3.18 - 3.31 (m, 3H) 2.84 - 2.99 (m, 6H) 2.62 - 2.79 (m, 4H) 2.41 (br s, 1H) 2.19 (br s, 1H) 1.85 (q, J = 5.81 Hz, 2H) 1.70 (br s, 4H)。

30

40

【0833】

化合物 376 : (S) - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブ

50

タン酸。

【0834】

化合物377：(S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (150mg、383 μmol) および4-クロロ-2-(3-ピリジル)キナゾリン (102mg、421 μmol) のDMA (4mL) 中混合物にDIPEA (334 μL 、1.92mmol) を添加し、得られた混合物を70℃で12時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 597.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, エタノール-d₄) δ ppm 9.57 (s, 1H) 8.85 (br d, J=7.72Hz, 1H) 8.56-8.65 (m, 1H) 8.29 (d, J=7.94Hz, 1H) 7.72-7.85 (m, 2H) 7.45-7.54 (m, 2H) 7.18 (d, J=7.28Hz, 1H) 6.33 (d, J=7.28Hz, 1H) 5.04 (t, J=5.51Hz, 1H) 3.68 (br d, J=15.66Hz, 1H) 3.50 (br d, J=15.21Hz, 1H) 3.11-3.25 (m, 2H) 3.05 (br d, J=4.63Hz, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.86 (br dd, J=11.91, 5.73Hz, 2H) 2.78 (s, 3H) 2.70-2.76 (m, 1H) 2.50-2.68 (m, 4H) 2.40 (br d, J=6.39Hz, 1H) 2.22-2.33 (m, 1H) 1.50-1.92 (m, 6H)。

【0835】

化合物378：(S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

10

20

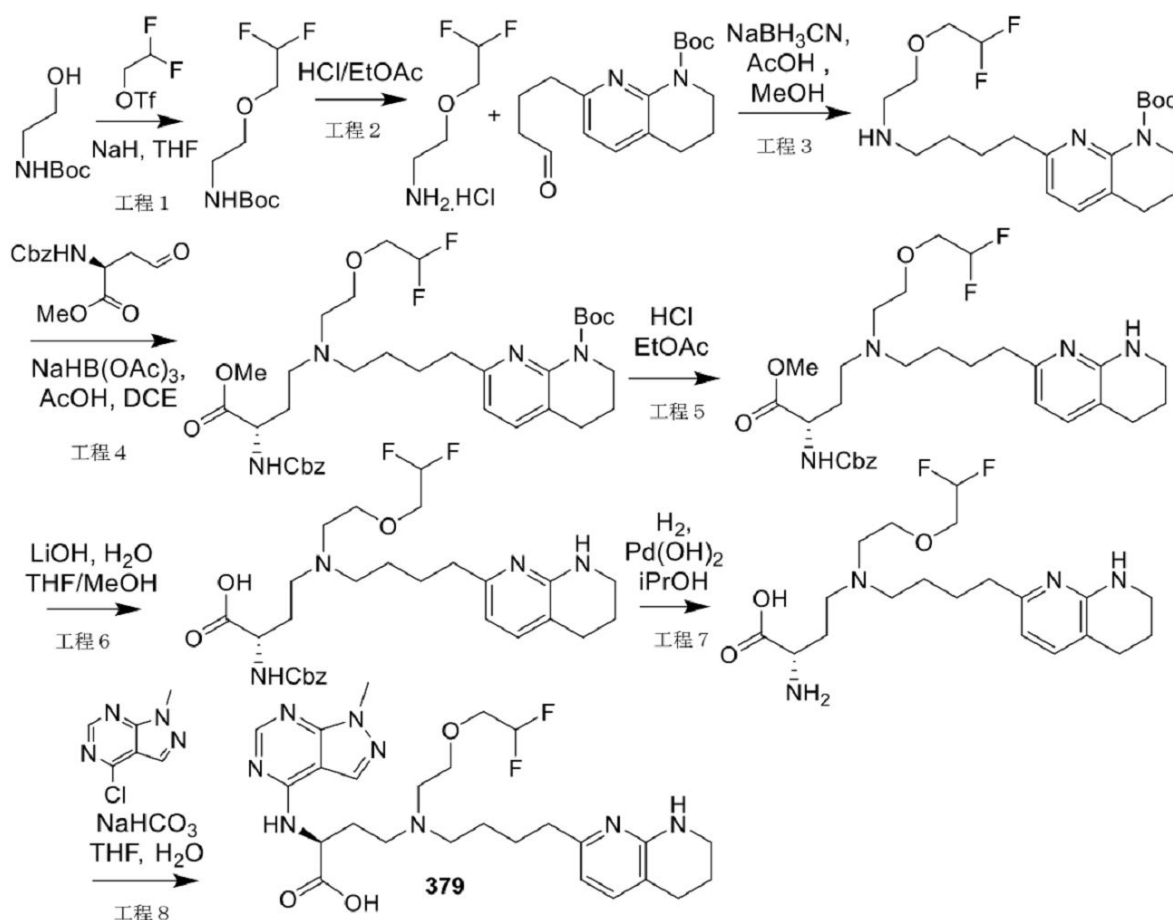
30

40

50

【化 1 4 8】

スキーム 46、化合物 379：



10

20

【0836】

工程 1：(2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル：(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(15g、93.05mmol)のTHF(100mL)中溶液に鉱油中60wt%NaH分散物(8.19g、204.72mmol)を-10℃で添加し、得られた混合物を30分間攪拌し、その時点で、トリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(19.92g、93.05mmol)のTHF(10mL)中溶液を-10℃で滴加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、水で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

30

【0837】

工程 2：2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エタンアミン・塩酸塩：(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(20g、88.80mmol)をEtOAc中4MのHCl(111mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。

40

【0838】

工程 3：7-(4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル：2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エタンアミン・塩酸塩(11.94g、73.92mmol)のMeOH(100mL)中溶液にHOAc(5.64mL、98.56mmol)、NaBH₃CN(6.19g、98.56mmol)、次いで、7-(4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸t

50

tert-ブチル (15 g、49.28 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液を 0℃で添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、次いで、NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 414.4 (M+H)⁺。

【0839】

工程4 : (S)-7-(4-((3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル : 7-(4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (19 g、32.16 mmol) および (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸メチル (8.53 g、32.16 mmol) の DCE (200 mL) 中混合物に AcOH (2.76 mL、48.25 mmol) を 0℃で添加し、NaBH(OAc)₃ (10.23 g、48.25 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を DCM と NaHCO₃ 飽和水溶液との混合物中に取り込み、層を分離した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、残留物を得た。粗残留物を順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。LCMS (ESI+) : m/z = 663.5 (M+H)⁺。

【0840】

工程5 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル : (S)-7-(4-((3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブチル)(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (3.5 g、5.28 mmol) を EtOAc 中 4 M の HCl (13.20 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で8時間攪拌し、次いで、水中に注ぎ、1 M NaOH の添加により pH = 8 に調整し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 563.4 (M+H)⁺。

【0841】

工程6 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸メチル (2.8 g、4.98 mmol) の THF (10 mL) および H₂O (10 mL) および MeOH (10 mL) 中混合物に LiOH·H₂O (418 mg、9.95 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、減圧濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 549.4 (M+H)⁺。

【0842】

工程7 : (S)-2-アミノ-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (3 g、5.13 mmol) の i-PrOH (30 mL) 中溶液に 20 wt % の Pd(OH)₂/C (72

0 mg) を添加し、得られた混合物を H₂ 雰囲気下にて 3 時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 415.4 (M+H)⁺。

【0843】

工程 8 : (S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((S) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、333 μmol) の THF (1.6 mL) および H₂O (0.4 mL) 中混合物に NaHCO₃ (140 mg、1.66 mmol)、次いで、4 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (62 mg、366 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 547.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ ppm 8.56 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.59 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 7.46 Hz, 1H) 5.85 - 6.16 (m, 1H) 5.07 (br dd, J = 8.01, 5.32 Hz, 1H) 4.08 (s, 3H) 3.94 - 4.03 (m, 2H) 3.78 (td, J = 14.73, 3.67 Hz, 2H) 3.49 - 3.64 (m, 5H) 3.32 - 3.40 (m, 3H) 2.74 - 2.88 (m, 4H) 2.46 - 2.73 (m, 2H) 1.75 - 1.99 (m, 6H)。

【0844】

化合物 380 : (S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0845】

化合物 381 : (S) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、333 μmol) の THF (2 mL) および H₂O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO₃ (56 mg、665 μmol)、次いで、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (91 mg、499 μmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 6 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 561.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ ppm 8.62 (s, 2H) 7.59 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 6.64 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 5.84 - 6.17 (m, 1H) 4.77 (dd, J = 8.50, 5.07 Hz, 1H) 3.96 (br d, J = 4.40 Hz, 2H) 3.78 (br t, J = 14.37 Hz, 2H) 3.44 - 3.55 (m, 5H) 3.32 - 3.44 (m, 3H) 2.72 - 2.88 (m, 4H) 2.44 - 2.56 (m, 1H) 2.24 - 2.38 (m, 1H) 1.73 - 2.00 (m, 6H)。

【0846】

化合物 382 : (S) - 2 - ((1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((2 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) エチル) (4 - (5,

6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、333 μmol) の THF (1.6 mL) および H_2O (0.4 mL) 中混合物に NaHCO_3 (140 mg、1.66 mmol)、次いで、4-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (57 mg、366 μmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 533.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.87 (s, 1H) 8.65 (s, 1H) 7.59 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 5.84–6.15 (m, 1H) 5.26 (dd, $J = 8.68, 5.26$ Hz, 1H) 3.97 (br s, 2H) 3.77 (td, $J = 14.79, 3.55$ Hz, 2H) 3.47–3.54 (m, 5H) 3.33–3.39 (m, 3H) 2.76–2.85 (m, 4H) 2.43–2.69 (m, 2H) 1.77–1.99 (m, 6H)。

【0847】

化合物 383 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-((2-((2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-((2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、333 μmol) の THF (1.6 mL) および H_2O (0.4 mL) 中混合物に NaHCO_3 (140 mg、1.66 mmol)、次いで、5-ブロモ-2-フルオロピリミジン (65 mg、366 μmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 571.1$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.41 (s, 2H) 7.60 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J = 7.46$ Hz, 1H) 5.80–6.22 (m, 1H) 4.64 (dd, $J = 8.62, 5.07$ Hz, 1H) 3.95 (br t, $J = 4.65$ Hz, 2H) 3.78 (td, $J = 14.67, 1.83$ Hz, 2H) 3.47–3.55 (m, 4H) 3.32–3.46 (m, 3H) 3.25–3.30 (m, 1H) 2.75–2.86 (m, 4H) 2.41–2.52 (m, 1H) 2.21–2.34 (m, 1H) 1.96 (dt, $J = 11.77, 6.04$ Hz, 2H) 1.80 (br d, $J = 2.81$ Hz, 4H)。

【0848】

化合物 384 : (S)-4-((2-((2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-((2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、332 μmol) の THF (1.6 mL) および H_2O (0.4 mL) 中混合物に NaHCO_3 (140 mg、1.66 mmol)、次いで、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) ピリミジン (67 mg、366 μmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 561.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.25 (br d, $J = 6.11$ Hz, 1H) 7.59 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.88 (d, $J = 6.11$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 5.82–6.17 (m, 1H) 4.83 (br s, 1H) 3.95 (br s, 2H) 3.77 (td, $J = 14.70, 3.61$ Hz, 2H) 3.45–3.57 (m, 5H) 3.32–3.45 (m, 3H) 2.72–2.90 (m, 4H) 2.43–2.56 (m, 1H) 2.25–2.40 (m, 1H)

) 1.70-2.03 (m, 6H)。

【0849】

化合物385：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0850】

化合物386：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸。

【0851】

化合物387：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0852】

化合物388：(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0853】

化合物389：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0854】

化合物390：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸。

【0855】

化合物391：(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0856】

化合物392：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0857】

化合物393：(S)-2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0858】

化合物394：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0859】

化合物395：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0860】

化合物396：2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0861】

10

20

30

40

50

化合物 397: (S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。

【0862】

化合物 398: (S) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0863】

化合物 399: (S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

10

【0864】

化合物 400: (S) - 2 - ((6 - (tert - ブチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0865】

化合物 401: (S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0866】

20

化合物 402: (S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0867】

化合物 403: (S) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0868】

化合物 404: 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

30

【0869】

化合物 405: 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) ブタン酸。

【0870】

化合物 406: (S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メトキシピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0871】

40

化合物 407: (S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0872】

化合物 408: (S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0873】

化合物 409: (S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニル

50

ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【0874】

化合物410: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0875】

化合物411: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0876】

化合物412: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0877】

化合物413: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0878】

化合物414: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0879】

化合物415: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ブタン酸。

【0880】

化合物416: (S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0881】

化合物417: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0882】

化合物418: (S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0883】

化合物419: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸。

【0884】

化合物420: (S)-2-((9H-プリン-6-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0885】

化合物421: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0886】

10

20

30

40

50

化合物 422: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0887】

化合物 423: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸。

【0888】

化合物 424: (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル)アミノ)ブタン酸。

10

【0889】

化合物 425: (R)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸。

【0890】

化合物 426: (S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0891】

20

化合物 427: (S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸。

【0892】

化合物 428: (S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0893】

化合物 429: (S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

30

【0894】

化合物 430: (S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0895】

化合物 431: (S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸。

40

【0896】

化合物 432: (S)-2-((1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0897】

化合物 433: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

50

【0898】

化合物434：(S)-2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0899】

化合物435：(S)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0900】

化合物436：(S)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0901】

化合物437：(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0902】

化合物438：(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。

【0903】

化合物439：(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0904】

化合物440：(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0905】

化合物441：(S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0906】

化合物442：(S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0907】

化合物443：(S)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0908】

化合物444：(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0909】

10

20

30

40

50

化合物 445 : (S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0910】

化合物 446 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) ブタン酸。

【0911】

化合物 447 : (S) - 2 - ((5 - メトキシピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

10

【0912】

化合物 448 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0913】

化合物 449 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

20

【0914】

化合物 450 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0915】

化合物 451 : (S) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0916】

30

化合物 452 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0917】

化合物 453 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0918】

40

化合物 454 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0919】

化合物 455 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【0920】

化合物 456 : (S) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

50

ル) アミノ) - 2 - ((4 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 1】

化合物 4 5 7 : (S) - 4 - ((2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((4 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 2】

化合物 4 5 8 : (S) - 2 - ((9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 3】

化合物 4 5 9 : (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 4】

化合物 4 6 0 : (S) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 5】

化合物 4 6 1 : (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 6】

化合物 4 6 2 : (S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 7】

化合物 4 6 3 : (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 8】

化合物 4 6 4 : (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 2 9】

化合物 4 6 5 : (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 0】

化合物 4 6 6 : (S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 1】

化合物 4 6 7 : (S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 2】

化合物 4 6 8 : (S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブ

10

20

30

40

50

チル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 3 】

化合物 4 6 9 : (S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 4 】

化合物 4 7 0 : (S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

10

【 0 9 3 5 】

化合物 4 7 1 : (S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 6 】

化合物 4 7 2 : (S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

20

【 0 9 3 7 】

化合物 4 7 3 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 8 】

化合物 4 7 4 : (S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 3 9 】

化合物 4 7 5 : (S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

30

【 0 9 4 0 】

化合物 4 7 6 : (S) - 2 - ((6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 4 1 】

化合物 4 7 7 : (S) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

40

【 0 9 4 2 】

化合物 4 7 8 : (S) - 4 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 0 9 4 3 】

化合物 4 7 9 : (S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ)

50

－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。
【０９４４】

化合物４８０：（Ｓ）－２－（（６－（*tert*-ブチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。

【０９４５】

化合物４８１：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（７－メチル－７*H*－ピロロ〔２，３－*d*〕ピリミジン－４－イル）アミノ）ブタン酸。

10

【０９４６】

化合物４８２：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ブタン酸。

【０９４７】

化合物４８３：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（ピリミジン－４－イルアミノ）ブタン酸。

20

【０９４８】

化合物４８４：（Ｓ）－２－（（３－シアノピラジン－２－イル）アミノ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。

【０９４９】

化合物４８５：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－メチルピラジン－２－イル）アミノ）ブタン酸。

【０９５０】

化合物４８６：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－フェニルピラジン－２－イル）アミノ）ブタン酸。

30

【０９５１】

化合物４８７：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（５－フェニルピラジン－２－イル）アミノ）ブタン酸。

【０９５２】

化合物４８８：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－（ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ブタン酸。

40

【０９５３】

化合物４８９：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（２－（ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）ブタン酸。

【０９５４】

化合物４９０：（Ｓ）－４－（（２－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）エチル）（４－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ブチル）アミノ）－２－（（６－メチル－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－イ

50

ル) アミノ) ブタン酸。

【0955】

化合物491: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0956】

化合物492: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0957】

化合物493: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

【0958】

化合物494: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0959】

化合物495: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸。

【0960】

化合物496: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0961】

化合物497: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0962】

化合物498: (S)-2-(9H-プリン-6-イル)アミノ)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0963】

化合物499: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)ブタン酸。

【0964】

化合物500: (S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0965】

化合物501: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【0966】

化合物502: (S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)エチル(4-(5, 6, 7, 8

10

20

30

40

50

ーテトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0967】

化合物503: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) ブタン酸。

【0968】

化合物504: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) ブタン酸。

10

【0969】

化合物505: (S)-4-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ) ブタン酸。

【0970】

化合物506: (S)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

【0971】

化合物507: (S)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸。

20

【0972】

化合物508: (S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0973】

化合物509: (S)-2-(5-シアノピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

30

【0974】

化合物510: (S)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

【0975】

化合物511: (S)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸。

40

【0976】

化合物512: (S)-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0977】

化合物513: (S)-2-(5-ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0978】

50

化合物 514: (S)-2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0979】

化合物 515: (S)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0980】

化合物 516: (S)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

10

【0981】

化合物 517: (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0982】

化合物 518: (S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。

20

【0983】

化合物 519: (S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0984】

化合物 520: (S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0985】

30

化合物 521: (S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0986】

化合物 522: (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0987】

化合物 523: (S)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

40

【0988】

化合物 524: (S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【0989】

化合物 525: (S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4

50

－イル) アミノ) －4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0990】

化合物526: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ (キノキサリン－2－イルアミノ) ブタン酸。

【0991】

化合物527: (S)－2－ ((5－メトキシピラジン－2－イル) アミノ) －4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

10

【0992】

化合物528: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ ((6－フェニルピリミジン－4－イル) アミノ) ブタン酸。

【0993】

化合物529: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ ((2－フェニルピリミジン－4－イル) アミノ) ブタン酸。

【0994】

20

化合物530: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ ((5－フェニルピリミジン－4－イル) アミノ) ブタン酸。

【0995】

化合物531: (S)－2－ ((6－メチル－2－ (ピリジン－4－イル) ピリミジン－4－イル) アミノ) －4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【0996】

化合物532: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ ((2－ (ピリジン－3－イル) キナゾリン－4－イル) アミノ) ブタン酸。

30

【0997】

化合物533: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ ((6－ (ピリジン－4－イル) ピラジン－2－イル) アミノ) ブタン酸。

【0998】

化合物534: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ ((5－フェニルピラジン－2－イル) アミノ) ブタン酸。

40

【0999】

化合物535: (S)－4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) －2－ ((6－フェニルピラジン－2－イル) アミノ) ブタン酸。

【1000】

化合物536: (S)－2－ ((1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル) アミノ) －4－ ((2－ ((6－メチルピリジン－3－イル) オキシ) エチル) (4－ (5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 8－ナフチリジン－2－イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

50

【1001】

化合物537：(S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1002】

化合物538：(S)-2-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1003】

化合物539：(S)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1004】

化合物540：(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1005】

化合物541：(S)-2-((9H-プリン-6-イル)アミノ)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1006】

化合物542：(S)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【1007】

化合物543：(S)-4-(2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【1008】

化合物544：(S)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1009】

化合物545：(S)-2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル)アミノ)-4-(2-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1010】

化合物546：(S)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1011】

化合物547：(S)-4-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸。

【1012】

化合物548：(S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブ

10

20

30

40

50

タン酸。

【1013】

化合物549：(S)-2-((5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1014】

化合物550：(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【1015】

化合物551：(S)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1016】

化合物552：(S)-2-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1017】

化合物553：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1018】

化合物554：(S)-2-((1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1019】

化合物555：(S)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1020】

化合物556：(S)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1021】

化合物557：(S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1022】

化合物558：(S)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。

【1023】

化合物559：(S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1024】

化合物560：(S)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

10

20

30

40

50

【1025】

化合物561：(S)-2-((6-(tert-butyl)pyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

【1026】

化合物562：(S)-2-((5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

【1027】

化合物563：(S)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)-2-((6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)amino)butanoic acid.

10

【1028】

化合物564：(S)-2-((6-(dimethylamino)pyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

【1029】

化合物565：(S)-2-((6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

20

【1030】

化合物566：(S)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)-2-(kinosarin-2-yl)amino)butanoic acid.

【1031】

化合物567：(S)-2-((5-methylpyrazin-2-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

【1032】

化合物568：(S)-2-((6-phenylpyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

30

【1033】

化合物569：(S)-2-((2-phenylpyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

【1034】

化合物570：(S)-2-((5-phenylpyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

40

【1035】

化合物571：(S)-2-((6-methyl-2-(pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)butanoic acid.

【1036】

化合物572：(S)-4-((2-(pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)butyl)amino)-2-((2-(pyrimidin-3-yl)kinosarin-4-yl)amino)butanoic acid.

【1037】

50

化合物 573: (S) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1038】

化合物 574: (S) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1039】

化合物 575: (S) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

10

【1040】

化合物 576: (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1041】

化合物 577: (S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1042】

20

化合物 578: (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1043】

化合物 579: (S) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1044】

化合物 580: (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

30

【1045】

化合物 581: (S) - 2 - ((9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1046】

化合物 582: (S) - 2 - ((5 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

40

【1047】

化合物 583: (S) - 2 - ((4 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1048】

化合物 584: (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1049】

化合物 585: (S) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ

50

) - 4 - ((2 - (ピリジン-2-イルオキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1050】

化合物586 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メチルピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

【1051】

化合物587 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン-3-イルアミノ) ブタン酸。

10

【1052】

化合物588 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル-1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【1053】

化合物589 : (S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1054】

20

化合物590 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

【1055】

化合物591 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸。

【1056】

化合物592 : (S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン-4-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

30

【1057】

化合物593 : (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1058】

化合物594 : (S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン-7-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1059】

40

化合物595 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。

【1060】

化合物596 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ-1 , 8 - ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチルピラジン-2-イル) アミノ) ブタン酸。

【1061】

化合物597 : (S) - 2 - ((3 - シアノピラジン-2-イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ

50

－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。

【1062】

化合物598：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（ピリミジン－4－イルアミノ）ブタン酸。

【1063】

化合物599：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（5－フルオロピリミジン－2－イル）アミノ）ブタン酸。

【1064】

化合物600：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（7－メチル－7H－ピロロ[2，3-d]ピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸。

【1065】

化合物601：（S）－2－（（6－（tert－ブチル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。

【1066】

化合物602：（S）－2－（（5－シクロプロピルピリミジン－2－イル）アミノ）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。

【1067】

化合物603：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（6－（トリフルオロメチル）ピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸。

【1068】

化合物604：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（6－（ジメチルアミノ）ピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸。

【1069】

化合物605：（S）－2－（（6－（1H－ピラゾール－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）ブタン酸。

【1070】

化合物606：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（キノキサリン－2－イルアミノ）ブタン酸。

【1071】

化合物607：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（5－メトキシピラジン－2－イル）アミノ）ブタン酸。

【1072】

化合物608：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ）－2－（（6－フェニルピリミジン－4－イル）アミノ）ブタン酸。

【1073】

化合物609：（S）－4－（（2－（3，5－ジフルオロフェノキシ）エチル）（4－（5，6，7，8－テトラヒドロ－1，8－ナフチリジン－2－イル）ブチル）アミノ

10

20

30

40

50

) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 7 4 】

化合物 6 1 0 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 7 5 】

化合物 6 1 1 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

10

【 1 0 7 6 】

化合物 6 1 2 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 7 7 】

化合物 6 1 3 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 7 8 】

化合物 6 1 4 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

20

【 1 0 7 9 】

化合物 6 1 5 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 8 0 】

化合物 6 1 6 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) ブタン酸。

30

【 1 0 8 1 】

化合物 6 1 7 : (S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 8 2 】

化合物 6 1 8 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 8 3 】

化合物 6 1 9 : (S) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

40

【 1 0 8 4 】

化合物 6 2 0 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) ブタン酸。

【 1 0 8 5 】

化合物 6 2 1 : (S) - 2 - ((9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (

50

3, 5-ジフルオロフェノキシ)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1086】

化合物622: (S)-4-(2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

【1087】

化合物623: (S)-4-(2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

10

【1088】

化合物624: (S)-4-(2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸。

【1089】

化合物625: (S)-4-(2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)アミノ)ブタン酸。

【1090】

化合物626: (S)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

20

【1091】

化合物627: (S)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸。

【1092】

化合物628: (S)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。

30

【1093】

化合物629: (S)-2-(5-シアノピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1094】

化合物630: (S)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。

40

【1095】

化合物631: (S)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)ブタン酸。

【1096】

化合物632: (S)-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。

【1097】

50

化合物 633: (S) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1098】

化合物 634: (S) - 2 - ((1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1099】

化合物 635: (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

10

【1100】

化合物 636: (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1101】

化合物 637: (S) - 2 - ((3 - シアノピラジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

20

【1102】

化合物 638: (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。

【1103】

化合物 639: (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1104】

化合物 640: (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

30

【1105】

化合物 641: (S) - 2 - ((6 - (tert - ブチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1106】

化合物 642: (S) - 2 - ((5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

40

【1107】

化合物 643: (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1108】

化合物 644: (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

50

ル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1109】

化合物 645 : (S) - 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1110】

化合物 646 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) ブタン酸。

10

【1111】

化合物 647 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - メトキシピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1112】

化合物 648 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

20

【1113】

化合物 649 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1114】

化合物 650 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1115】

化合物 651 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

30

【1116】

化合物 652 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1117】

化合物 653 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

40

【1118】

化合物 654 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1119】

化合物 655 : (S) - 4 - ((2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル

50

) ブチル) アミノ) - 2 - ((6 - フェニルピラジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1120】

化合物 656 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1121】

化合物 657 : (S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

10

【1122】

化合物 658 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1123】

化合物 659 : (S) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1124】

20

化合物 660 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4,3-d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1125】

化合物 661 : (S) - 2 - ((9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ブタン酸。

【1126】

化合物 662 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((5 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

30

【1127】

化合物 663 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((4 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1128】

化合物 664 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) ブタン酸。

40

【1129】

化合物 665 : (S) - 4 - ((2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アミノ) ブタン酸。

【1130】

化合物 666 : (R) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。スキーム A に従って、2 - メトキシエタン - 1 - アミンを用い

50

て手順A、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-オキソブタン酸メチルを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 493.3$ 。[M+H]⁺、実測値493.3。

【1131】

化合物667：(S)-4-((2-メトキシエチル)(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンおよび(S)-4-((2-メトキシエチル)(5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ペンチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸を用いて手順A、4-クロロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 507.3$ 。[M+H]⁺、実測値507.3。

10

【1132】

化合物668：(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシエタン-1-アミンを用いて手順A、2-クロロキノキサリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 493.3$ 。[M+H]⁺、実測値493.3。

【1133】

化合物669：(2S)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ブタン酸。

20

【1134】

化合物670：(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、344μmol)のDMA(3mL)中混合物に4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(68mg、378μmol)およびDIPEA(299μL、1.72mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で16時間攪拌し、次いで、室温に冷却させ、次いで、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI⁺)： $m/z = 511.3$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.53(d, J=2.57Hz, 1H) 8.34(s, 1H) 7.78(d, J=1.10Hz, 1H) 7.20(d, J=7.34Hz, 1H) 7.00(br s, 1H) 6.54(dd, J=1.71, 2.69Hz, 1H) 6.42(d, J=7.34Hz, 1H) 4.90(br s, 1H) 4.58(t, J=5.07Hz, 1H) 4.43-4.49(m, 1H) 3.35-3.41(m, 2H) 2.80-3.19(m, 6H) 2.59-2.72(m, 4H) 1.94-2.31(m, 4H) 1.86(q, J=5.90Hz, 2H) 1.63-1.79(m, 4H)。

30

40

【1135】

化合物671：(S)-4-((3,3-ジフルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((3-フルオロプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(140mg、344μmol)のDMA(3mL)中溶液に4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン(102mg、378μmol)およびDIPEA(299μL、1.72mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相H

50

PLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 572.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.57 (dd, J=0.73, 2.08Hz, 1H) 8.84 (td, J=1.86, 8.01Hz, 1H) 8.63 (dd, J=1.59, 4.89Hz, 1H) 8.14 (d, J=7.70Hz, 1H) 7.77-7.90 (m, 2H) 7.48-7.59 (m, 2H) 7.16 (d, J=7.34Hz, 1H) 6.36 (d, J=7.34Hz, 1H) 4.90-4.93 (m, 1H) 4.39-4.60 (m, 2H) 3.23-3.32 (m, 3H) 2.89-3.19 (m, 5H) 2.55-2.66 (m, 4H) 2.41-2.52 (m, 1H) 2.27-2.39 (m, 1H) 1.95-2.15 (m, 2H) 1.71-1.85 (m, 6H)。

【1136】

化合物672: (R)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。実施例213のキラルSFC分離から。LCMS (ESI+) : $m/z = 500.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.98 (s, 1H) 7.19 (d, J=7.28Hz, 1H) 6.40 (d, J=7.28Hz, 1H) 5.60 (s, 1H) 4.22 (br s, 1H) 3.75 (br d, J=6.62Hz, 1H) 3.35-3.40 (m, 2H) 3.33 (s, 3H) 3.23-3.30 (m, 1H) 3.07-3.16 (m, 3H) 3.03 (s, 6H) 2.93-3.01 (m, 2H) 2.70 (t, J=6.17Hz, 2H) 2.54-2.62 (m, 2H) 2.22-2.34 (m, 1H) 2.01 (br dd, J=14.33, 5.07Hz, 1H) 1.87 (q, J=5.84Hz, 2H) 1.72 (br s, 4H) 1.19 (d, J=5.95Hz, 3H)。

【1137】

化合物673: (S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。実施例210のキラルSFC分離から。LCMS (ESI+) : $m/z = 513.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.34 (s, 1H) 7.21 (d, J=7.28Hz, 1H) 6.61 (s, 1H) 6.41 (d, J=7.28Hz, 1H) 4.41 (br s, 1H) 3.75 (br s, 1H) 3.36-3.40 (m, 2H) 3.33 (s, 3H) 3.29-3.30 (m, 1H) 2.90-3.19 (m, 5H) 2.70 (t, J=6.17Hz, 2H) 2.55-2.63 (m, 2H) 2.22-2.35 (m, 1H) 2.06 (br dd, J=14.77, 5.51Hz, 1H) 1.87 (q, J=5.95Hz, 2H) 1.73 (br s, 4H) 1.27 (s, 9H) 1.19 (d, J=5.95Hz, 3H)。

【1138】

化合物674: (R)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。実施例209のキラルSFC分離から。LCMS (ESI+) : $m/z = 510.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.19 (s, 1H) 7.53 (d, J=7.06Hz, 1H) 7.12 (d, J=3.53Hz, 1H) 6.63 (d, J=3.31Hz, 1H) 6.58 (d, J=7.28Hz, 1H) 4.74 (br d, J=6.39Hz, 1H) 3.90 (br s, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.54-3.67 (m, 1H) 3.47 (t, J=5.51Hz, 2H) 3.38 (br s, 1H) 3.37 (s, 3H) 3.35 (s, 1H) 3.27 (br d, J=10.58Hz, 1H) 3.02-3.22 (m, 2H) 2.69-2.85 (m, 4H) 2.54 (br s, 1H) 2.18 (br d, J=18.74Hz, 1H) 2.04 (

10

20

30

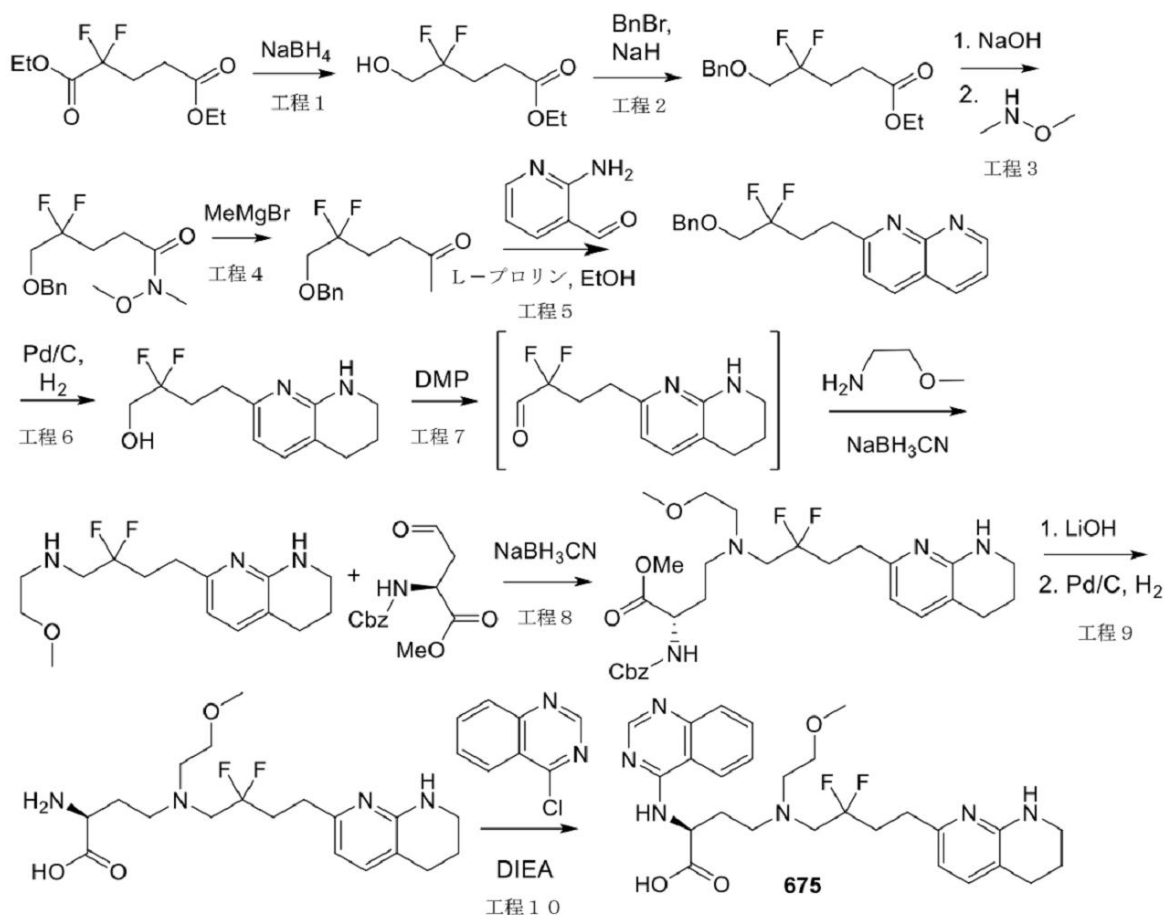
40

50

s, 1H) 1.85–1.97 (m, 4H) 1.78 (br s, 1H) 1.25 (d, J = 5.95 Hz, 3H)。

【化149】

スキーム47、化合物675：



【1139】

工程1：4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシペンタン酸エチル。0℃で、2,2-ジフルオロペンタン二酸ジエチル（1g、4.46mmol）のTHF／メタノール（6／4mL）中溶液に水素化ホウ素ナトリウム（253mg、6.7mmol）を滴加した。添加後、混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、室温まで加温し、1時間攪拌した。NH₄Cl溶液の添加により反応物をクエンチし、酢酸エチル（50mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシペンタン酸エチル（800mg）を得た。LCMS（ESI⁺）：m/z = 182.08；[M+H]⁺実測値183.4。

【1140】

工程2：5-（ベンジルオキシ）-4,4-ジフルオロペンタン酸エチル。0℃で、4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシペンタン酸エチル（800mg、4.4mmol）のTHF溶液にNaH（鉱油中60%分散体、264mg、6.6mmol）を添加し、10分間攪拌した。臭化ベンジル（6.6mmol、784μL）を添加し、ゆっくりと室温まで加温し、1時間攪拌した。NH₄Cl溶液の添加により反応物をクエンチし、酢酸エチル（30mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-（ベンジルオキシ）-4,4-ジフルオロペンタン酸エチル（1.17g、収率97%）を得た。

【1141】

工程3：5-(ベンジルオキシ)-4,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルペンタンアミド。5-(ベンジルオキシ)-4,4-ジフルオロペンタン酸エチル(1.17g、4.3mmol)のメタノール中溶液にNaOH溶液(2M、4.3mL)を室温で添加した。反応混合物を2時間撹拌した。それを1N HCl溶液で酸性化し、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【1142】

5-(ベンジルオキシ)-4,4-ジフルオロペンタン酸(720mg、2.95mmol)のTHF(10mL)中混合物にHATU(1.35g、3.53mmol)、DIEA(1.29mL、7.37mmol)、およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(346mg、3.53mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間撹拌した。混合物にH₂O(10mL)を添加し、それをDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(ベンジルオキシ)-4,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルペンタンアミド(300mg)を得た。LCMS(ESI+) : m/z = 287.13 ; [M+H]⁺実測値288.10。

【1143】

工程4：6-(ベンジルオキシ)-5,5-ジフルオロヘキサン-2-オン。0℃で、5-(ベンジルオキシ)-4,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルペンタンアミド(300mg、1.0mmol)のTHF溶液に臭化メチルマグネシウムのTHF溶液(3M、0.7mL、2mmol)を添加した。それを0℃で30分間撹拌した。NH₄Cl溶液の添加により反応物をクエンチし、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-(ベンジルオキシ)-5,5-ジフルオロヘキサン-2-オン(200mg)を得た。

【1144】

工程5：2-(4-(ベンジルオキシ)-3,3-ジフルオロブチル)-1,8-ナフチリジン。6-(ベンジルオキシ)-5,5-ジフルオロヘキサン-2-オン(200mg、0.82mmol)および2-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド(131mg、1.07mmol)のEtOH(10mL)中混合物にL-プロリン(48mg、0.41mmol)を添加した。混合物を85℃で12時間還流した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1:3)により精製して、2-(4-(ベンジルオキシ)-3,3-ジフルオロブチル)-1,8-ナフチリジン(160mg、収率59%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI+) : m/z = 328.14 ; [M+H]⁺実測値329.18。

【1145】

工程6：2,2-ジフルオロ-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-オール。2-(4-(ベンジルオキシ)-3,3-ジフルオロブチル)-1,8-ナフチリジン(160mg、0.49mmol)が入っているフラスコにPd(OH)₂(炭素上20wt%、15mg)を添加し、次いで、MeOH(3mL)で希釈した。フラスコに対して排気およびH₂の充填を3回行い、次いで、H₂雰囲気下にて15時間撹拌した。混合物をCELITE(登録商標)のパッドで濾過し、真空濃縮して、2,2-ジフルオロ-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタン-1-オールを得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+) : m/z = 242.12 ; [M+H]⁺実測値243.024。

【1146】

工程7：2,2-ジフルオロ-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブタナール。室温での2,2-ジフルオロ-4-(5,6,7,8-

10

20

30

40

50

テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブタン-1-オール (35 mg、145 μmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中溶液にデスマーチンペルヨージナン (64 g、152 μmol) を添加し、得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した。次いで、2-メトキシエタン-1-アミン (17 mg、219 μmol) を添加し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (77 mg、364 μmol) を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、2, 2-ジフルオロ-N- (2-メトキシエチル) -4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブタン-1-アミンを得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 299.18$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 300.833。

【1147】

工程8 : (S) -2- (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸メチル。2, 2-ジフルオロ-N- (2-メトキシエチル) -4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブタン-1-アミン (15 mg、50 μmol)、(S) -2- (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4-オキソブタン酸メチル (4 mg、60 μmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (4 mg、60 μmol) の DCM/MeOH (1/0.5 mL) 中反応溶液を室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、(S) -2- (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸メチルを得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 548.28$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 549.337。

【1148】

工程9 : (S) -2-アミノ-4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸。(S) -2- (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸メチル (20 mg、36 μmol) の THF/MeOH/ H_2O (4:1:1) (1.0 mL) 中溶液に LiOH (3 mg、109 μmol) を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物を AcOH で中和し、分取逆相 HPLC により精製して、(S) -2- (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 534.27$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 535.184。

【1149】

MeOH (1 mL) 中の (S) -2- (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸 (14 mg、26 μmol) が入っているフラスコに $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (炭素上 20 wt%、1 mg) を添加した。フラスコに対して排気および H_2 の充填を3回行い、次いで、 H_2 雰囲気下にて12時間攪拌した。混合物を CELITE (登録商標) で濾過し、真空濃縮して、(S) -2-アミノ-4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 400.23$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 401.067。

【1150】

工程10 : (S) -4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) -2- (キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸。4-クロロキナゾリン (8 mg、49 μmol)、(S) -2-アミノ-4- ((2, 2-ジフルオロ-4- (5, 6, 7, 8-テト

10

20

30

40

50

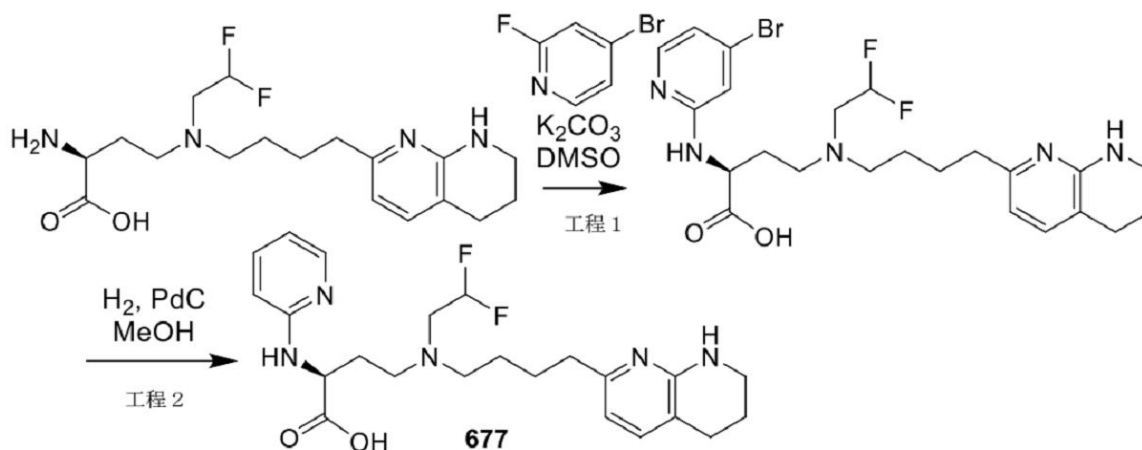
ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ) ブタン酸 (13 mg、33 μmol)、および DIEA (17 μL 、97 μmol) の $i\text{PrOH}$ (1 mL) 中混合物を 85°C に 15 時間加熱した。次いで、混合物を AcOH で中和し、分取逆相 HPLC により精製して、(S)-4-((2, 2-ジフルオロ-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) (2-メトキシエチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸を得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 528.27; $[M+H]^+$ 実測値 529.415。¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.72-3.43 (m, 5H), 3.28-2.94 (m, 9H), 2.93-2.67 (m, 4H), 2.63-2.10 (m, 3H), 2.04-1.79 (m, 2H)。

【1151】

化合物 676: (S)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル) アミノ)-4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-フェノキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (100 mg、234 μmol) の THF/ H_2O (4:1) (2 mL) 中混合物に 7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン (43 mg、258 μmol) および NaHCO_3 (59 mg、703 μmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺): m/z = 559.3 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.28-8.65 (m, 2H) 7.57 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 7.26 (br t, J = 7.95 Hz, 2H) 6.87-7.09 (m, 3H) 6.65 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 5.11 (br dd, J = 8.50, 5.07 Hz, 1H) 4.41 (br d, J = 4.52 Hz, 2H) 4.07 (s, 3H) 3.37-3.86 (m, 8H) 2.48-3.00 (m, 6H) 1.69-2.17 (m, 6H)。

【化150】

スキーム 48、化合物 677:



【1152】

工程 1: (S)-2-((4-ブロモピリジン-2-イル) アミノ)-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2, 2-ジフルオ

ロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸 (200 mg、540 μmol) および 4-ブロモ-2-フルオロピリジン (105 mg、594 μmol) の DMSO (4 mL) 中混合物に K_2CO_3 (373 mg、2.70 mmol) を添加し、混合物を 100°C で 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 526.2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【1153】

工程 2 : (S)-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-(ピリジン-2-イルアミノ) ブタン酸 : (S)-2-((4-ブロモピリジン-2-イル) アミノ)-4-((2, 2-ジフルオロエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸 (200 mg、380 μmol) の MeOH (4 mL) 中混合物に 10 wt% の Pd/C (80 mg) を添加し、得られた混合物を H_2 雰囲気下にて 12 時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 448.2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.89 (dd, $J = 5.14, 1.10$ Hz, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.40 (ddd, $J = 8.62, 6.97, 1.90$ Hz, 1H) 7.30 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.50-6.57 (m, 1H) 6.46 (dd, $J = 10.51, 7.95$ Hz, 2H) 5.68-6.08 (m, 1H) 4.25 (dd, $J = 7.09, 4.89$ Hz, 1H) 3.33-3.39 (m, 2H) 2.50-2.84 (m, 10H) 2.03-2.14 (m, 1H) 1.92-2.03 (m, 1H) 1.81-1.91 (m, 2H) 1.68-1.80 (m, 2H) 1.58-1.59 (m, 1H) 1.48-1.59 (m, 1H)。

【1154】

化合物 678 : (S)-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸。 (S)-2-アミノ-4-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸 (103 mg、264 μmol) および 7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン (49 mg、291 μmol) の THF (2 mL) 中混合物に NaHCO_3 (111 mg、1.32 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 524.3$

【1155】

化合物 679 : (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ)-2-((2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) アミノ) ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((R)-2-メトキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (100 mg、231 μmol) および 7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン (43 mg、254 μmol) の THF (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO_3 (97 mg、1.15 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 529.2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.63 (br s, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.59 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 6.67 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 5.15-5.35 (m, 1H) 5.08 (br dd, $J = 8.38, 5.32$ Hz, 1

H) 4.10 (s, 3H) 3.54–3.75 (m, 6H) 3.49–3.53 (m, 2H) 3.41 (s, 5H) 2.77–2.85 (m, 4H) 2.53–2.74 (m, 2H) 1.79–1.99 (m, 6H)。

【1156】

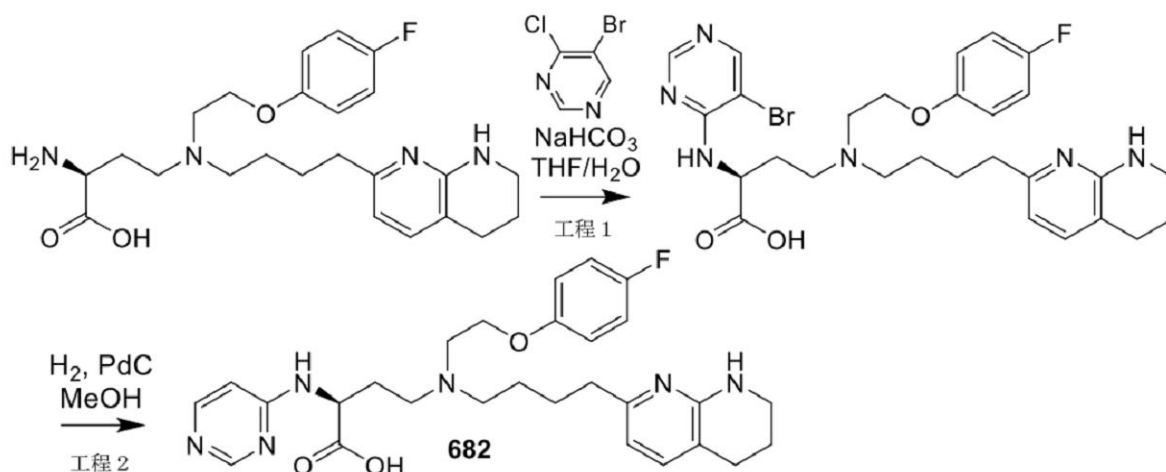
化合物680：(S)-4-((2-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。(S)-4-(((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸(5mg)の水(1mL)中溶液に硫酸(0.1mL)を添加した。反応混合物を80℃で6時間攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、(S)-4-((2-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸をTFA塩として得た。LCMS理論的 $m/z = 541.3$; $[M+H]^+$ 実測値541.24。¹H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.13 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.93–7.80 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.40–5.23 (m, 1H), 3.92–3.63 (m, 6H), 3.63–3.41 (m, 3H), 2.95–2.62 (m, 8H), 2.41 (s, 1H), 2.06–1.66 (m, 9H)。

【1157】

化合物681：(S)-4-((3-ヒドロキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、3-アミノプロパン-1-オールを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 493.3$ 。 $[M+H]^+$ 、実測値493.2。

【化151】

スキーム49、化合物682：



【1158】

工程1：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(150mg、312 μ mol)のTHF/H₂O(4:1)(3mL)中混合物に5-ブromo-4-クロロピリ

ミジン (66 mg、343 μmol) および NaHCO_3 (79 mg、936 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃に2時間加熱し、次いで、室温に冷却し、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : m/z = 614.9 (M+H)⁺。

【1159】

工程2 : (S)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (188 mg、312 μmol) の MeOH (20 mL) 中混合物に10 wt%の Pd/C (200 mg) を添加し、得られた混合物を H_2 雰囲気下にて12時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC カラムにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 523.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.30 (s, 1H) 7.90 (br s, 1H) 7.29 (d, J = 7.02 Hz, 1H) 6.90-7.01 (m, 2H) 6.81-6.89 (m, 2H) 6.46 (d, J = 7.45 Hz, 2H) 4.49 (br s, 1H) 4.15 (t, J = 5.26 Hz, 2H) 3.34-3.41 (m, 2H) 2.82-3.30 (m, 6H) 2.59-2.80 (m, 4H) 2.24 (br d, J = 5.26 Hz, 1H) 2.00-2.12 (m, 1H) 1.66-1.96 (m, 6H)。

【1160】

化合物 683 : (R)-4-(((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸。実施例 224 キラル SFC 分離から。LCMS (ESI+) : m/z = 533.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.42 (br s, 1H) 9.87-10.12 (m, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.15 (br s, 1H) 8.01-8.10 (m, 3H) 7.91 (br s, 1H) 7.60 (br d, J = 6.84 Hz, 1H) 7.40-7.53 (m, 3H) 6.57-6.65 (m, 1H) 4.53 (br s, 1H) 3.84 (br s, 1H) 3.42 (br s, 2H) 3.28 (br s, 2H) 3.25 (d, J = 3.09 Hz, 3H) 3.17 (br s, 4H) 2.71 (br d, J = 6.39 Hz, 4H) 2.15-2.41 (m, 2H) 1.64-1.86 (m, 6H) 1.09 (br dd, J = 8.27, 6.28 Hz, 3H)。

【1161】

化合物 684 : (S)-4-((2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキーム B に従って、1-(2-アミノエチル)ピロリジン-2-オンを用いて手順 F、4-クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 m/z = 546.3. [M+H]⁺, 実測値 546.3。

【1162】

化合物 685 : (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-(シクロプロピル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (2S)-2-アミノ-4-[シクロプロピル[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル]アミノ]ブタン酸 (150 mg、433 μmol) の *i*-PrOH (3 mL) 中混合物に3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (66 mg、476 μmol) および DIPEA (377 μL 、2.16 mmol) を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 450.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz

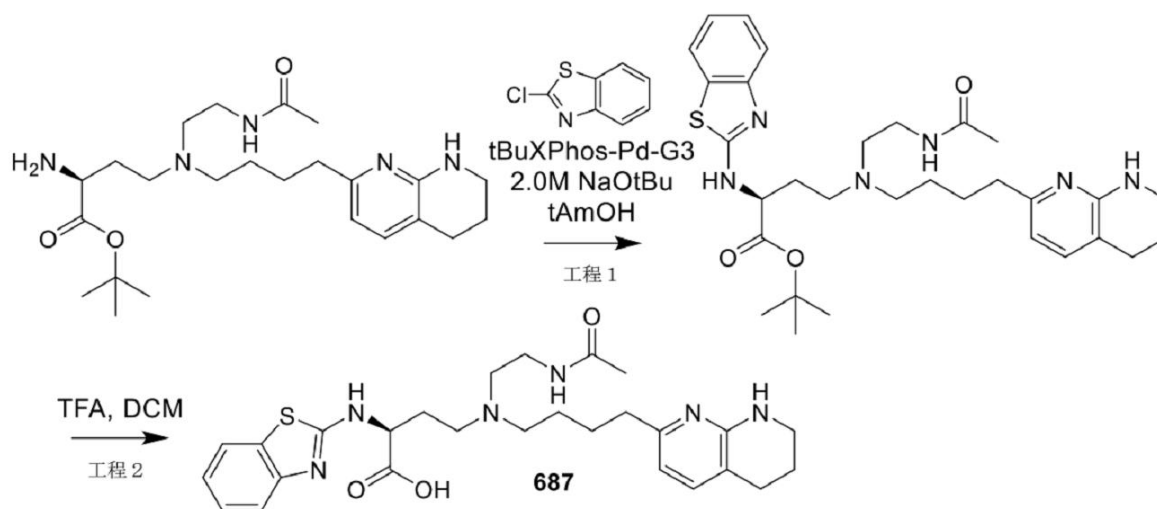
z, メタノール- d_4): δ ppm 8.24 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 7.85 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 7.35 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.48 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 6.39 (d, $J=7.06$ Hz, 1H) 4.50 (t, $J=5.29$ Hz, 1H) 3.33–3.46 (m, 2H) 3.00–3.17 (m, 1H) 2.53–2.95 (m, 7H) 2.29–2.42 (m, 1H) 2.15 (dq, $J=14.72, 5.02$ Hz, 1H) 1.58–2.00 (m, 7H) 0.54–0.79 (m, 4H)。

【1163】

化合物686: (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150mg、337 μ mol) の *i*-PrOH (3mL) 中混合物に3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (52mg、371 μ mol) およびDIPEA (294 μ L、1.69mmol) を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=548.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.18 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 7.81 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 7.31 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.78–7.01 (m, 4H) 6.46 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 4.52 (t, $J=5.51$ Hz, 1H) 4.09–4.32 (m, 2H) 3.33–3.44 (m, 2H) 2.76–3.29 (m, 6H) 2.52–2.74 (m, 4H) 2.23–2.42 (m, 1H) 2.15 (dq, $J=14.75, 4.86$ Hz, 1H) 1.67–1.91 (m, 6H)。

【化152】

スキーム50、化合物687:



【1164】

工程1: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)ブタン酸tert-ブチル: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸tert-ブチル (150mg、335 μ mol) および2-クロロベンゾ[d]チアゾール (47mg、279 μ mol) の *t*-AmOH (3mL) 中混合物にTHF中2.0Mの *t*-BuONa (279 μ L、558 μ mol)、次いで、*t*-BuXphos Pd G3 (22mg、28 μ mol) を添加し、得

られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 581.4$ (M+H)⁺。

【1165】

工程2: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)ブタン酸tert-ブチル(200 mg、332 μmol)をDCM/TFA(5:1)(2 mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 525.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (br d, J=5.62 Hz, 1H) 7.75 (br t, J=5.14 Hz, 1H) 7.66 (d, J=7.70 Hz, 1H) 7.36 (d, J=7.95 Hz, 1H) 7.21 (t, J=7.58 Hz, 1H) 6.96-7.08 (m, 2H) 6.72 (br s, 1H) 6.24 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.38 (br d, J=5.14 Hz, 1H) 3.20-3.28 (m, 2H) 3.06-3.18 (m, 2H) 2.51-2.78 (m, 8H) 2.41 (br t, J=7.34 Hz, 2H) 1.86-2.07 (m, 2H) 1.68-1.83 (m, 5H) 1.49-1.61 (m, 2H) 1.35-1.47 (m, 2H)。

【1166】

化合物688: (S)-2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸(140 mg、259 μmol)のTHF(4 mL)およびH₂O(1 mL)中混合物に4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(44 mg、259 μmol)およびNaHCO₃(109 mg、1.29 mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 565.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.36 (br d, J=7.21 Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 6.99 (d, J=7.34 Hz, 1H) 6.41 (br s, 1H) 6.17 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.73 (br d, J=5.26 Hz, 1H) 3.98 (qd, J=9.41, 1.71 Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.63 (br t, J=5.81 Hz, 2H) 3.22 (br t, J=5.20 Hz, 2H) 2.55-2.75 (m, 7H) 2.42-2.48 (m, 1H) 2.34 (br t, J=7.46 Hz, 2H) 1.97-2.10 (m, 1H) 1.87 (br d, J=5.87 Hz, 1H) 1.73 (q, J=5.69 Hz, 2H) 1.46-1.56 (m, 2H) 1.37 (br d, J=7.09 Hz, 2H)。

【1167】

化合物689: (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150 mg、362 μmol)のTHF(1 mL)およびH₂O(0.25 mL)中混合物にNaHCO₃(91 mg、1.09 mmol)、次いで、5-シクロプロピル-2-フルオ

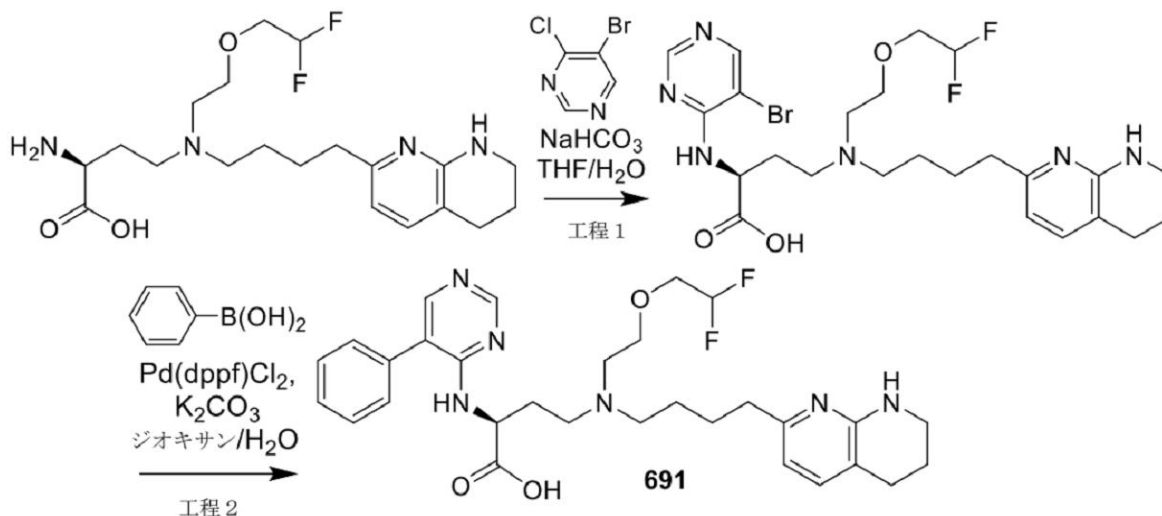
ロピリミジン (100 mg、724 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 533.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.54 (br s, 2H) 7.60 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 5.85–6.20 (m, 1H) 4.82–4.87 (m, 1H) 3.93–4.01 (m, 2H) 3.79 (td, $J=14.77$, 3.53 Hz, 2H) 3.40–3.57 (m, 6H) 3.32–3.40 (m, 2H) 2.76–2.85 (m, 4H) 2.32–2.65 (m, 2H) 1.74–2.03 (m, 7H) 1.04–1.12 (m, 2H) 0.78–0.85 (m, 2H)。

【1168】

化合物690 : (S)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (150 mg、362 μmol) のTHF (1 mL) およびH₂O (0.25 mL) 中混合物にNaHCO₃ (91 mg、1.09 mmol)、次いで、4-クロロ-6-フェニルピリミジン (138 mg、724 μmol) を添加し、得られた混合物を70℃に2時間加熱し、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 569.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.81 (s, 1H) 7.87 (d, $J=7.50$ Hz, 2H) 7.54–7.77 (m, 4H) 7.29 (s, 1H) 6.66 (d, $J=7.50$ Hz, 1H) 5.86–6.19 (m, 1H) 5.09 (br s, 1H) 3.98 (br s, 2H) 3.79 (td, $J=14.72$, 3.42 Hz, 2H) 3.41–3.62 (m, 6H) 3.34 (br d, $J=7.94$ Hz, 2H) 2.75–2.86 (m, 4H) 2.35–2.66 (m, 2H) 1.74–2.00 (m, 6H)。

【化153】

スキーム51、化合物691 :



【1169】

工程1 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : 5-ブロモ-4-クロロ-ピリミジン (77 mg、398 μmol) および (S)-2-アミノ-4-(2-(2,

2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、362 μ mol)のTHF(2mL)、H₂O(0.5mL)中混合物にNaHCO₃(152mg、1.81mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+):m/z=571.3(M+H)⁺。

【1170】

工程2:(S)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。フェニルボロン酸(38mg、315 μ mol)および(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、262 μ mol)のジオキサン(1mL)およびH₂O(0.25mL)中混合物にPd(dppf)Cl₂(19mg、26 μ mol)およびK₂CO₃(73mg、525 μ mol)を添加し、得られた混合物を70℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=569.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46(s, 1H) 8.01(s, 1H) 7.40-7.57(m, 5H) 7.01-7.09(m, 2H) 6.47(br s, 1H) 5.90-6.31(m, 2H) 4.34(br d, J=4.89Hz, 1H) 3.63(td, J=15.22, 3.79Hz, 2H) 3.55(br t, J=5.38Hz, 2H) 3.18-3.27(m, 2H) 2.53-2.93(m, 8H) 2.40(t, J=7.46Hz, 2H) 1.89-2.02(m, 2H) 1.68-1.78(m, 2H) 1.22-1.58(m, 4H)。

【1171】

化合物692:(S)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸:(S)-2-アミノ-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(150mg、362 μ mol)および4-クロロ-2-(3-ピリジル)キナゾリン(96mg、398 μ mol)のDMA(4mL)中混合物にDIPEA(315 μ L、1.81mmol)を添加し、得られた混合物を70℃に12時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=620.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.56(d, J=1.54Hz, 1H) 8.84(dt, J=8.10, 1.79Hz, 1H) 8.62(dd, J=4.96, 1.65Hz, 1H) 8.11(d, J=8.38Hz, 1H) 7.75-7.91(m, 2H) 7.46-7.58(m, 2H) 7.15(d, J=7.28Hz, 1H) 6.29-6.38(m, 1H) 5.68-6.03(m, 1H) 4.91-4.93(m, 1H) 3.83(t, J=5.07Hz, 2H) 3.58-3.69(m, 1H) 3.63(td, J=14.55, 3.75Hz, 1H) 3.33-3.40(m, 1H) 3.17-3.28(m, 1H) 3.02-3.15(m, 1H) 3.07(br s, 1H) 3.01-3.28(m, 1H) 2.88-2.99(m, 1H) 2.51-2.64(m, 4H) 2.37-2.50(m, 1H) 2.25-2.37(m, 1H) 1.61-1.86(m, 6H)。

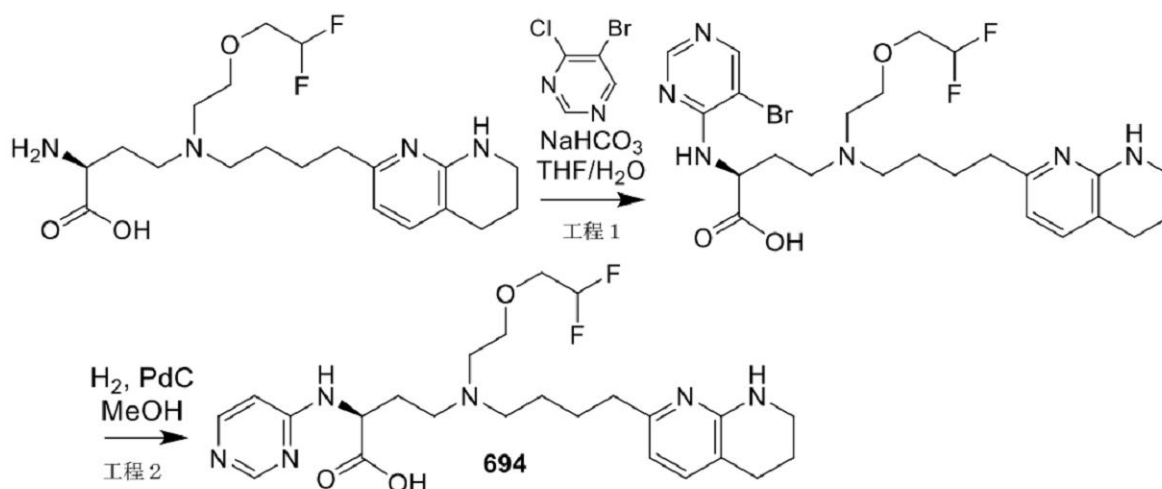
【1172】

化合物693:(S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,

6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、333 μmol) および 4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン (66 mg、366 μmol) の DMA (4 mL) 中混合物に DIPEA (290 μL 、1.66 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 12 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 559.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.50 (d, J = 2.43 Hz, 1H) 8.31 (br s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.13-7.24 (m, 1H) 6.94 (s, 1H) 6.51 (d, J = 2.21 Hz, 1H) 6.42 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 5.77-6.13 (m, 1H) 4.50 (br s, 1H) 3.77-3.87 (m, 2H) 3.63-3.75 (m, 2H) 3.33-3.43 (m, 2H) 3.15 (br d, J = 9.48 Hz, 2H) 2.83-3.07 (m, 4H) 2.56-2.73 (m, 4H) 2.18-2.31 (m, 1H) 2.03-2.16 (m, 1H) 1.64-1.91 (m, 6H)。

【化154】

スキーム52、化合物694:



【1173】

工程1: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: 5-ブロモ-4-クロロ-ピリミジン (77.00 mg、398.08 μmol 、1.1 当量) および (S)-2-アミノ-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (150 mg、362 μmol) の THF (2 mL)、H₂O (0.5 mL) 中混合物に NaHCO₃ (152 mg、1.81 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 2 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 571.3$ (M+H)⁺。

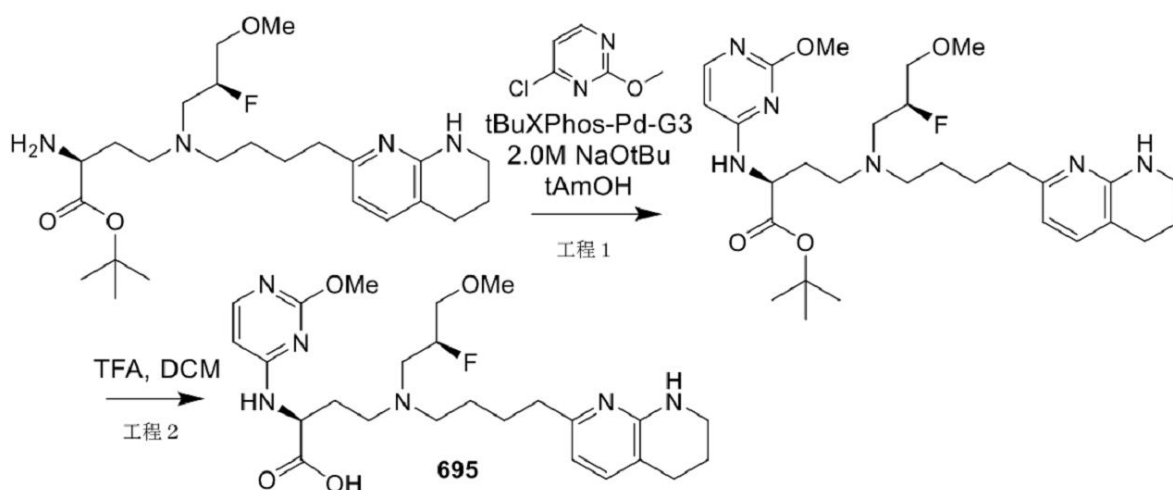
【1174】

工程2: (S)-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ピリミジン-4-イルアミノ) ブタン酸: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン

酸 (150 mg、262 μmol) の MeOH (3 mL) 中混合物に 10 wt % の Pd/C (50 mg) を添加し、得られた混合物を H_2 雰囲気下にて 5 時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 493.1$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.37 (s, 1H) 8.02 (br d, $J=5.62$ Hz, 1H) 7.51 (br s, 1H) 7.02 (d, $J=7.21$ Hz, 1H) 6.57 (br s, 1H) 6.39 (br s, 1H) 5.91–6.29 (m, 2H) 4.38 (br s, 1H) 3.62–3.69 (m, 2H) 3.56–3.60 (m, 2H) 3.23 (br t, $J=5.38$ Hz, 2H) 2.52–2.78 (m, 8H) 2.39 (t, $J=7.46$ Hz, 2H) 1.87–1.99 (m, 1H) 1.68–1.83 (m, 3H) 1.47–1.61 (m, 2H) 1.33–1.46 (m, 1H) 1.33–1.46 (m, 1H)。

【化155】

スキーム 53、化合物 695 :



【1175】

工程 1 : (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (150 mg、331 μmol) および 4-クロロ-2-メトキシピリミジン (40 mg、276 μmol) の t-AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (276 μL 、552 μmol) および t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 15 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 561.5$ ($M+H$)⁺。

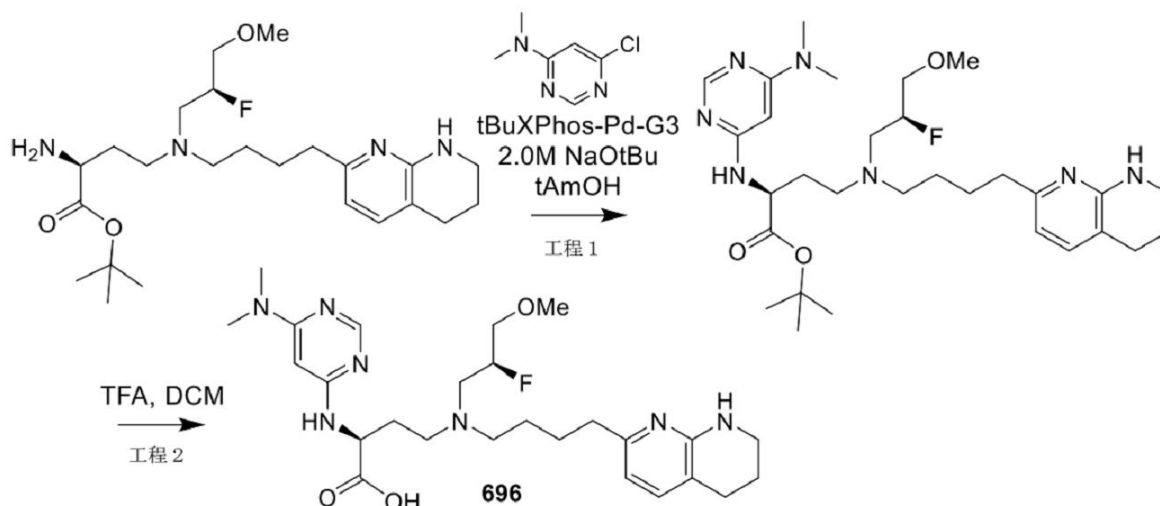
【1176】

工程 2 : (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (200 mg、357 μmol) を DCM/TFA (3 : 1) (2 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。L

CMS (ESI+) : $m/z = 505.3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.33 (br s, 1H) 11.23 (br s, 1H) 10.10 (br d, $J=18.58$ Hz, 1H) 8.12 (br s, 1H) 8.02 (d, $J=6.85$ Hz, 1H) 7.61 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.56–6.79 (m, 2H) 5.20–5.51 (m, 1H) 4.58–4.82 (m, 1H) 4.01 (s, 3H) 3.34–3.65 (m, 8H) 3.31 (s, 3H) 3.21 (br s, 2H) 2.64–2.79 (m, 4H) 2.41 (br d, $J=12.10$ Hz, 1H) 2.20–2.34 (m, 1H) 1.63–1.85 (m, 6H)。

【化156】

スキーム54、化合物696：



【1177】

工程1：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (150 mg、331 μ mol) および 6-クロロ-N,N-ジメチルピリミジン-4-アミン (44 mg、276 μ mol) の t-AmOH (3 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (276 μ L、552 μ mol) および t-BuXPhos Pd G3 (22 mg、28 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100℃ に 2.5 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 574.5$ ($M+H$)⁺。

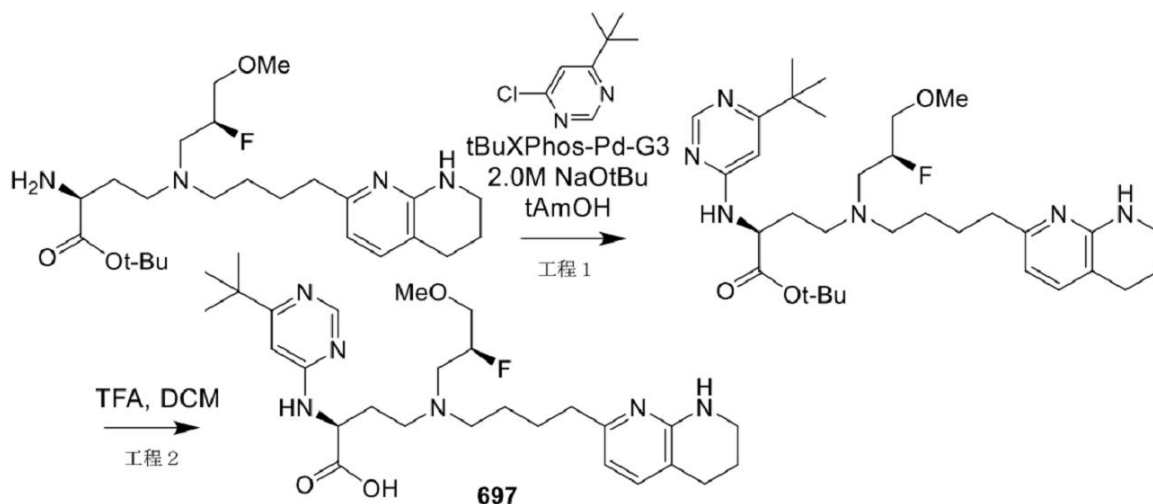
【1178】

工程2：(S)-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (200 mg、349 μ mol) を DCM/TFA (3:1) (2 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 518.3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.07–14.49 (m, 1H) 12.99–13.76 (m, 1H) 11.24 (br s, 1H) 8.44–8.99 (m, 1H) 8.48 (br d, $J=18.46$ Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 8

. 10 (br s, 1H) 7.60 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 5.87 (br s, 1H) 5.25–5.49 (m, 1H) 4.71 (br s, 1H) 3.34–3.64 (m, 7H) 3.31 (s, 3H) 3.19 (br d, $J=3.55$ Hz, 3H) 3.12 (br s, 6H) 2.64–2.79 (m, 4H) 2.31–2.45 (m, 1H) 2.21 (br s, 1H) 1.64–1.87 (m, 6H)。

【化157】

スキーム55、化合物697：



【1179】

工程1：(S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(150mg、331 μ mol)および4-(tert-ブチル)-6-クロロピリミジン(47mg、276 μ mol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(276 μ L、552 μ mol)、次いで、t-BuXPhos Pd G3(22mg、28 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に2.5時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)： $m/z=587.3$ (M+H)⁺。

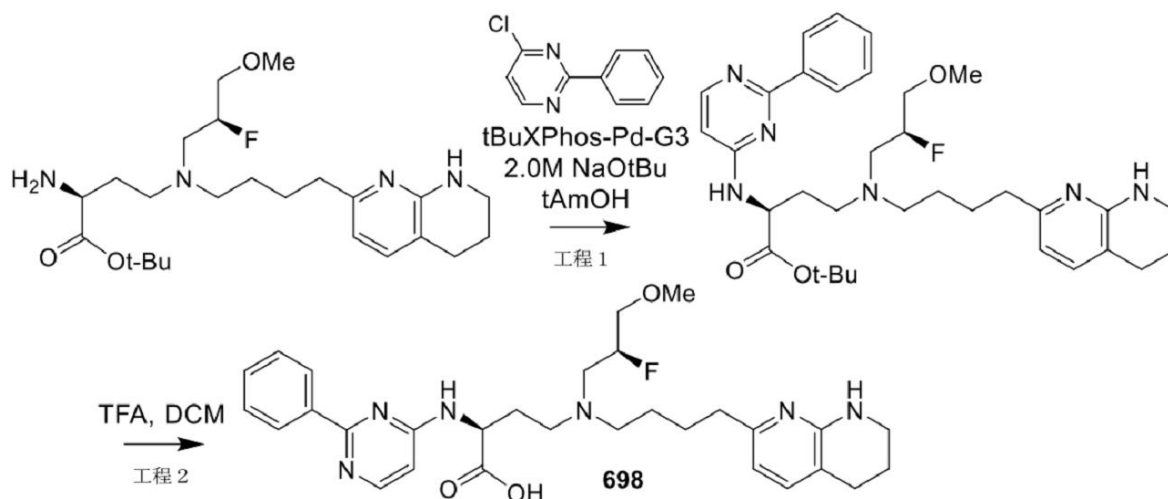
【1180】

工程2：(S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((6-(tert-ブチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(200mg、341 μ mol)をDCM/TFA(3：1)(2mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)： $m/z=531.3$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.07–14.49 (m, 1H) 12.99–13.76 (m, 1H) 11.24 (br s, 1H) 8.44–8.99 (m, 1H) 8.48 (br d, $J=18.46$ Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.10 (br s, 1H) 7.60 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.64 (d, J

= 7.34 Hz, 1H) 5.87 (br s, 1H) 5.25–5.49 (m, 1H) 4.71 (br s, 1H) 3.34–3.64 (m, 7H) 3.31 (s, 3H) 3.19 (br d, J=3.55 Hz, 3H) 3.12 (br s, 6H) 2.64–2.79 (m, 4H) 2.31–2.45 (m, 1H) 2.21 (br s, 1H) 1.64–1.87 (m, 6H)。

【化158】

スキーム56、化合物698：



【1181】

工程1：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(150mg、331μmol)および4-クロロ-2-フェニルピリミジン(53mg、276μmol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(276μL、552μmol)、次いで、t-BuXPhos Pd G3(22mg、28μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に5時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=607.2(M+H)⁺。

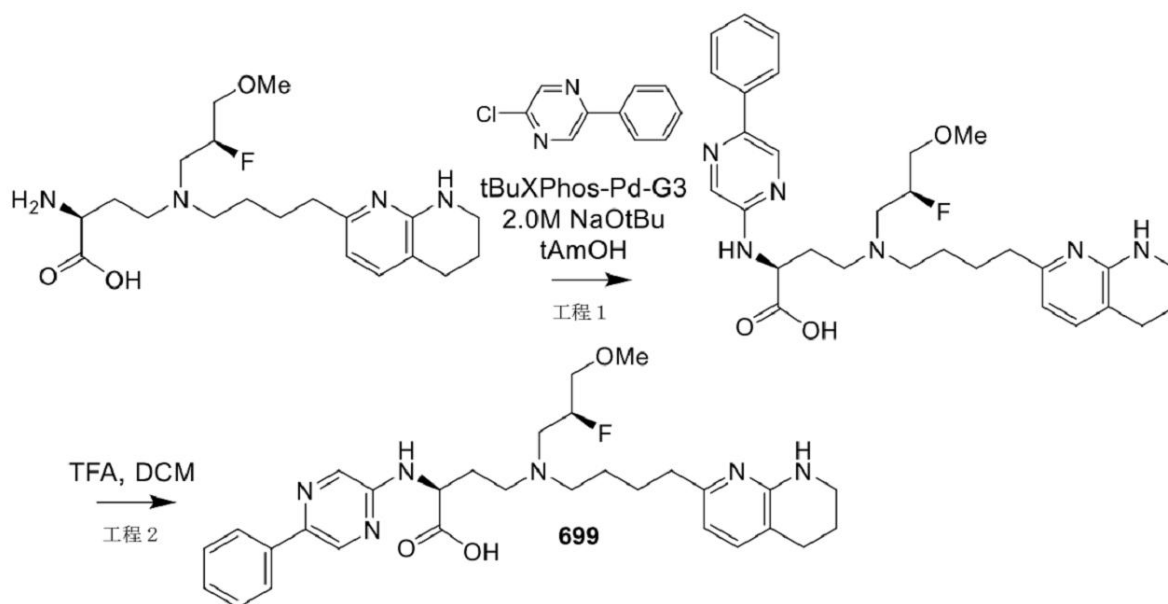
【1182】

工程2：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(200mg、330μmol)をDCM/TFA(2mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=551.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.26 (br d, J=7.72 Hz, 2H) 8.15 (br d, J=6.39 Hz, 1H) 7.37–7.46 (m, 3H) 6.95 (br d, J=7.06 Hz, 1H) 6.48 (br s, 1H) 6.15 (d, J=7.28 Hz, 1H) 4.50–4.76 (m, 2H) 3.35–3.47 (m, 2H) 3.12–3.21 (m, 5H) 2.51–2.70 (m, 6H) 2.28–2.46 (m, 4H) 1.97 (br d, J=7.28 Hz, 1H) 1.80 (br s, 1H) 1.65–1.74 (

m, 2H) 1.49 (br s, 2H) 1.28–1.40 (m, 2H)。

【化159】

スキーム57、化合物699：



【1183】

工程1：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(150mg、331μmol)および4-クロロ-2-フェニルピリミジン(53mg、276μmol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(276μL、552μmol)およびt-BuXPhos Pd G3(22mg、28μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に5時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=607.2(M+H)⁺。

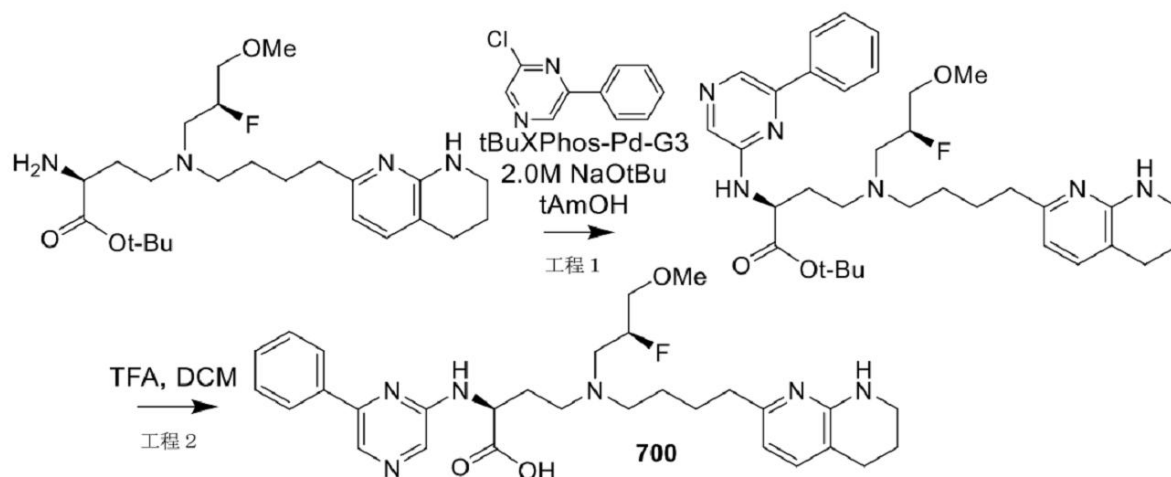
【1184】

工程2：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(200mg、330μmol)をDCM/TF A(3：1)(2mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=551.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.30(br s, 1H) 10.95(br s, 1H) 8.56(s, 1H) 8.17(s, 1H) 8.10(br s, 1H) 7.92(d, J=7.28Hz, 2H) 7.78(br s, 1H) 7.58(d, J=7.28Hz, 1H) 7.38–7.49(m, 2H) 7.29–7.37(m, 1H) 6.62(d, J=7.06Hz, 1H) 5.22–5.48(m, 1H) 4.50(br s, 1H) 3.34–3.65(m, 8H) 3.31(s, 3H) 3.13(s, 2H) 2.64–2.79(m, 4H) 2.34(br s, 1H) 2.22(br s, 1H) 1.63–

1.86 (m, 6H)。

【化160】

スキーム58、化合物700：



【1185】

工程1：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル：(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(150mg、331μmol)および2-クロロ-6-フェニルピラジン(53mg、276μmol)の混合物にt-AmOH(3mL)を添加し、次いで、THF中2.0Mのt-BuONa(276μL、552μmol)およびt-BuXPhosPdG3(22mg、28μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に5時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS(ESI+)：m/z=607.2(M+H)⁺。

【1186】

工程2：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フェニルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(200mg、330μmol)をDCM/TFA(3：1)(2mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=551.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.26(s, 1H) 7.90-8.02(m, 3H) 7.37-7.46(m, 3H) 6.99(d, J=7.06Hz, 1H) 6.18(dd, J=7.28, 2.43Hz, 1H) 4.55-4.80(m, 1H) 4.43(br d, J=5.73Hz, 1H) 3.36-3.50(m, 2H) 3.09-3.24(m, 5H) 2.52-2.77(m, 7H) 2.29-2.47(m, 3H) 2.00(br dd, J=13.34, 6.50Hz, 1H) 1.77-1.88(m, 1H) 1.64-1.74(m, 2H) 1.45-1.56(m, 2H) 1.31-1.41(m, 2H)。

【1187】

化合物701：(S)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)ア

ミノ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の THF (4 mL) および H_2O (1 mL) 中混合物に 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (52 mg、285 μmol) および NaHCO_3 (109 mg、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 579.2$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (s, 2H) 8.18 (d, J=7.21 Hz, 1H) 7.02 (d, J=7.34 Hz, 1H) 6.44 (br s, 1H) 6.19-6.27 (m, 1H) 6.19-6.27 (m, 1H) 4.38-4.46 (m, 1H) 3.94-4.06 (m, 2H) 3.65 (br s, 2H) 3.20-3.28 (m, 2H) 2.54-2.78 (m, 7H) 2.42-2.48 (m, 1H) 2.37 (t, J=7.52 Hz, 2H) 1.94-2.05 (m, 1H) 1.81-1.91 (m, 1H) 1.70-1.79 (m, 2H) 1.53 (tq, J=13.50, 6.61 Hz, 2H) 1.32-1.43 (m, 2H)。 [1188]

化合物 702 : (S) - 2 - ((5 - シアノピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の THF (1 mL) および H_2O (0.25 mL) 中混合物に 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボニトリル (40 mg、285 μmol) および NaHCO_3 (109 mg、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を 50°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 536.2$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.66-8.73 (m, 2H) 8.42 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.03 (d, J=7.21 Hz, 1H) 6.44 (br s, 1H) 6.22 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.36-4.46 (m, 1H) 3.96-4.07 (m, 2H) 3.64 (t, J=5.93 Hz, 2H) 3.24 (br t, J=5.20 Hz, 2H) 2.54-2.79 (m, 8H) 2.37 (t, J=7.52 Hz, 2H) 1.81-2.06 (m, 2H) 1.75 (q, J=5.90 Hz, 2H) 1.46-1.59 (m, 2H) 1.33-1.44 (m, 2H)。 [1189]

化合物 703 : (S) - 2 - ((1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸 : (S) - 2 - アミノ - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) アミノ) ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の THF (1 mL) および H_2O (0.25 mL) 中溶液に 4 - クロロ - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (44 mg、285 μmol) および NaHCO_3 (109 mg、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C に 9 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 551.2$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.42 (br s, 1H) 8.31 (br d, J=7.34 Hz, 1H) 8.20 (d, J=4.16 Hz, 2H) 7.00 (d, J=7.34 Hz, 1H) 6.46 (br s, 1H) 6.18 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.68-4.78 (m, 1H) 3.92-4.07 (m, 2H) 3.64 (t, J=5.87 Hz, 2H) 3.23 (br

t, $J=5.38\text{ Hz}$, 2H) 2.52–2.78 (m, 7H) 2.41–2.49 (m, 1H) 2.34 (t, $J=7.46\text{ Hz}$, 2H) 1.98–2.11 (m, 1H) 1.88 (br d, $J=5.99\text{ Hz}$, 1H) 1.68–1.78 (m, 2H) 1.46–1.58 (m, 2H) 1.31–1.43 (m, 2H)。

【1190】

化合物704: (S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140mg、259 μmol) のTHF (4mL) およびH₂O (1mL) 中混合物に5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン (55mg、285 μmol) およびNaHCO₃ (109mg、1.29mmol) を添加し、得られた混合物を70℃に6時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=589.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.37 (br s, 2H) 7.59 (br d, $J=7.09\text{ Hz}$, 1H) 7.02 (d, $J=7.21\text{ Hz}$, 1H) 6.40 (br s, 1H) 6.22 (d, $J=7.21\text{ Hz}$, 1H) 4.22–4.33 (m, 1H) 4.01 (q, $J=9.41\text{ Hz}$, 2H) 3.64 (br t, $J=5.87\text{ Hz}$, 2H) 3.24 (br t, $J=5.07\text{ Hz}$, 2H) 2.53–2.79 (m, 7H) 2.42–2.49 (m, 1H) 2.38 (br t, $J=7.52\text{ Hz}$, 2H) 1.79–2.00 (m, 2H) 1.69–1.78 (m, 2H) 1.47–1.59 (m, 2H) 1.33–1.45 (m, 2H)。

【1191】

化合物705: (S)-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140mg、259 μmol) のTHF (4mL) およびH₂O (1mL) 中溶液に4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (52mg、285 μmol) およびNaHCO₃ (109mg、1.29mmol) を添加し、得られた混合物を70℃に9時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z=579.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.20 (br d, $J=5.75\text{ Hz}$, 2H) 7.03 (d, $J=7.21\text{ Hz}$, 1H) 6.82 (d, $J=5.99\text{ Hz}$, 1H) 6.55 (br s, 1H) 6.23 (d, $J=7.21\text{ Hz}$, 1H) 4.43 (br d, $J=5.99\text{ Hz}$, 1H) 3.97–4.08 (m, 2H) 3.66 (t, $J=5.69\text{ Hz}$, 2H) 3.24 (br t, $J=5.32\text{ Hz}$, 2H) 2.54–2.85 (m, 8H) 2.34–2.44 (m, 2H) 1.69–2.02 (m, 4H) 1.49–1.58 (m, 2H) 1.35–1.48 (m, 2H)。

【1192】

化合物706: (S)-2-((5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140mg、259 μmol) のTHF (4mL) およびH₂O (1mL) 中混合物に1-シクロプロピル-4-フルオロベンゼン (39mg、285 μmol) およびNaHCO₃ (109mg、1.29mmol) を添加し、得られた混合物を70℃に6時

間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 551.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08 (s, 2H) 6.96–7.10 (m, 2H) 6.37 (br s, 1H) 6.22 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.21–4.32 (m, 1H) 3.95–4.07 (m, 2H) 3.64 (t, J=5.93 Hz, 2H) 3.23 (br t, J=5.20 Hz, 2H) 2.52–2.79 (m, 7H) 2.42–2.49 (m, 1H) 2.38 (t, J=7.46 Hz, 2H) 1.78–1.99 (m, 2H) 1.67–1.78 (m, 3H) 1.48–1.60 (m, 2H) 1.34–1.43 (m, 2H) 0.81–0.90 (m, 2H) 0.55–0.65 (m, 2H)。

【1193】

化合物707 : (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の i-PrOH (3 mL) 中混合物に3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (40 mg、285 μmol) およびDIPEA (226 μL、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を70℃に1時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 536.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.25 (d, J=2.08 Hz, 1H) 7.89 (d, J=2.08 Hz, 1H) 7.33 (br d, J=7.34 Hz, 1H) 6.48 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.48–4.55 (m, 1H) 3.90–4.02 (m, 4H) 3.37–3.44 (m, 2H) 3.15–3.27 (m, 2H) 2.98–3.11 (m, 3H) 2.84–2.92 (m, 1H) 2.74 (br t, J=5.99 Hz, 2H) 2.60–2.69 (m, 2H) 2.12–2.34 (m, 2H) 1.71–1.92 (m, 6H)。

【1194】

化合物708 : (S)-2-((2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、259 μmol) のDMA (3 mL) 中混合物に4-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (77 mg、285 μmol) およびDIPEA (226 μL、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を70℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 638.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.59 (d, J=1.47 Hz, 1H) 8.55–8.76 (m, 3H) 8.33 (d, J=8.19 Hz, 1H) 7.75–7.93 (m, 2H) 7.46–7.62 (m, 2H) 6.91 (d, J=7.21 Hz, 1H) 6.24–6.37 (m, 1H) 6.09 (d, J=7.21 Hz, 1H) 4.73–4.82 (m, 1H) 3.96 (q, J=9.50 Hz, 2H) 3.66 (t, J=5.87 Hz, 2H) 3.20 (br t, J=4.95 Hz, 2H) 2.53–2.85 (m, 8H) 2.29 (t, J=7.46 Hz, 2H) 2.04–2.19 (m, 2H) 1.71 (q, J=5.84 Hz, 2H) 1.46–1.55 (m, 2H) 1.40 (br d, J=6.60 Hz, 2H)。

10

20

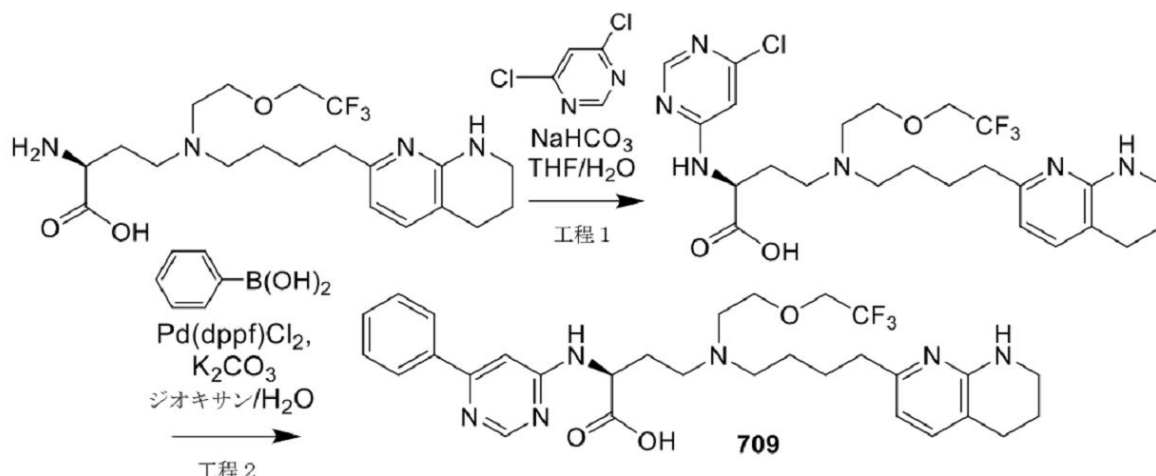
30

40

50

【化 1 6 1】

スキーム 59、化合物 709：



10

【1195】

工程 1：(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の THF (4 mL) および H₂O (1 mL) 中混合物に 4,6-ジクロロピリミジン (42 mg、285 μmol) および NaHCO₃ (109 mg、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 5 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+)：m/z = 545.3 (M+H)⁺。

20

【1196】

工程 2：(S)-2-((6-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (141 mg、259 μmol) のジオキサン (4 mL) および H₂O (1 mL) 中混合物にフェニルボロン酸 (47 mg、388 μmol)、K₂CO₃ (72 mg、517 μmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (19 mg、26 μmol) を添加し、得られた混合物を 100℃ に 2 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+)：m/z = 587.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49 (s, 1H) 7.99 (br d, J = 5.38 Hz, 2H) 7.60 (br s, 1H) 7.45–7.53 (m, 3H) 7.10 (br s, 1H) 6.99 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 6.43 (br s, 1H) 6.21 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 4.47 (br s, 1H) 4.02 (q, J = 9.25 Hz, 2H) 3.67 (br t, J = 5.75 Hz, 2H) 3.22 (br t, J = 5.20 Hz, 2H) 2.53–2.83 (m, 7H) 2.44–2.48 (m, 1H) 2.39 (br t, J = 7.40 Hz, 2H) 1.94–2.03 (m, 1H) 1.84 (br dd, J = 13.02, 6.79 Hz, 1H) 1.70–1.78 (m, 2H) 1.54 (br d, J = 4.77 Hz, 2H) 1.38–1.47 (m, 2H)。

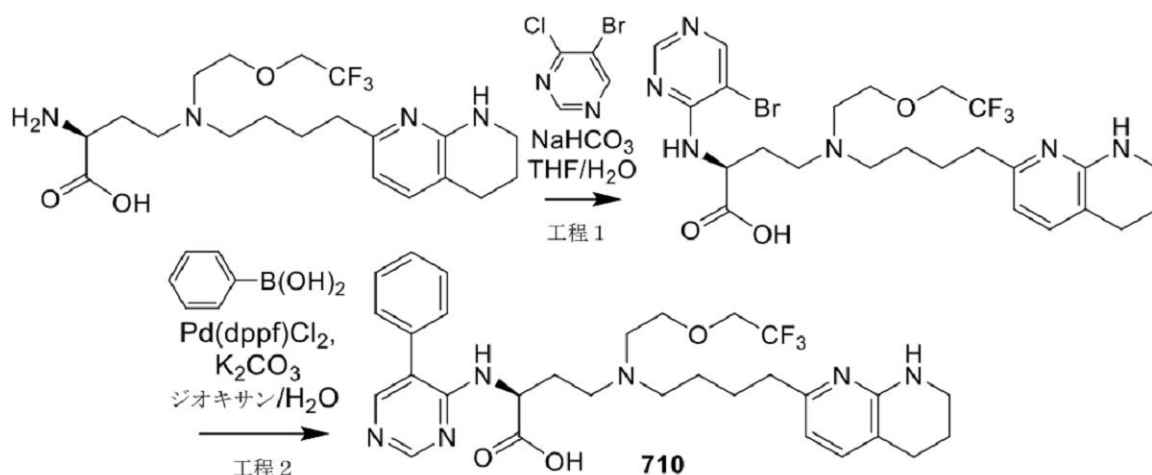
30

40

50

【化 1 6 2】

スキーム 60、化合物 710：



10

【1197】

工程 1：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の THF (4 mL) および H₂O (1 mL) 中混合物に 5-ブロモ-4-クロロピリミジン (55 mg、285 μmol) および NaHCO₃ (109 mg、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ に 3 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+)：m/z = 589.1 (M+H)⁺。

20

【1198】

工程 2：(S)-2-((5-フェニルピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (152 mg、258 μmol) のジオキサン (4 mL) および H₂O (1 mL) 中混合物にフェニルボロン酸 (47 mg、387 μmol)、K₂CO₃ (72 mg、516 μmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (19 mg、26 μmol) を添加し、得られた混合物を 100℃ に 2 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+)：m/z = 587.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.40–7.58 (m, 5H) 7.06 (br dd, J = 13.27, 6.54 Hz, 2H) 6.57 (br s, 1H) 6.25 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 4.41 (br d, J = 5.62 Hz, 1H) 4.00 (q, J = 9.41 Hz, 2H) 3.60 (br t, J = 5.50 Hz, 2H) 3.21–3.27 (m, 2H) 2.54–2.85 (m, 8H) 2.40 (br t, J = 7.40 Hz, 2H) 1.97 (br d, J = 5.38 Hz, 2H) 1.69–1.80 (m, 2H) 1.41–1.58 (m, 2H) 1.22–1.40 (m, 2H)。

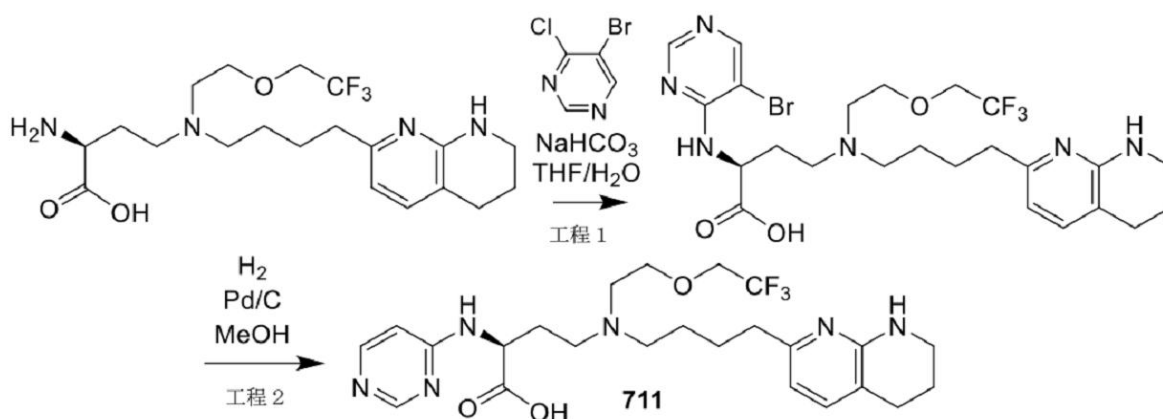
30

40

50

【化 1 6 3】

スキーム 6 1、化合物 7 1 1 :



10

【1 1 9 9】

工程 1 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の THF (4 mL) および H₂O (1 mL) 中混合物に 5-ブロモ-4-クロロピリミジン (55 mg、285 μmol) および NaHCO₃ (109 mg、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C に 6 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI⁺) : m/z = 589.1 (M+H)⁺。

20

【1 2 0 0】

工程 2 : (S)-2-((ピリミジン-4-イルアミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-((5-ブロモピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 (152 mg、258 μmol) の MeOH (10 mL) 中混合物に 10 wt% の Pd/C (200 mg) を添加し、得られた混合物を H₂ 雰囲気下にて 16 時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI⁺) : m/z = 511.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.38 (s, 1H) 8.03 (br d, J = 5.50 Hz, 1H) 7.55 (br s, 1H) 7.04 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 6.55 (br d, J = 19.56 Hz, 2H) 6.23 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 4.40 (br s, 1H) 4.01 (q, J = 9.46 Hz, 2H) 3.65 (br t, J = 5.75 Hz, 2H) 3.24 (br t, J = 5.38 Hz, 2H) 2.55-2.76 (m, 8H) 2.40 (br t, J = 7.40 Hz, 2H) 1.95 (br dd, J = 13.39, 6.54 Hz, 1H) 1.71-1.84 (m, 3H) 1.49-1.58 (m, 2H) 1.35-1.45 (m, 2H)。

30

40

【1 2 0 1】

化合物 7 1 2 : (S)-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)アミノ)ブタン酸

50

ル) アミノ) ブタン酸 (140 mg、259 μmol) の DMA (3 mL) 中混合物に 4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン (51 mg、285 μmol) および DIPEA (226 μL 、1.29 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C に 2 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 577.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 8.35 (s, 1H) 7.92 (br d, J = 5.75 Hz, 1H) 7.84 (d, J = 0.98 Hz, 1H) 7.07 (br s, 1H) 6.99 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 6.54–6.58 (m, 1H) 6.43 (br s, 1H) 6.20 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 4.51 (br s, 1H) 3.98–4.05 (m, 2H) 3.65 (br t, J = 5.87 Hz, 2H) 3.20–3.25 (m, 2H) 2.55–2.78 (m, 8H) 2.38 (br t, J = 7.40 Hz, 2H) 1.94–2.03 (m, 1H) 1.80 (br s, 1H) 1.71–1.76 (m, 2H) 1.49–1.58 (m, 2H) 1.36–1.44 (m, 2H)。

【1202】

化合物 713 : (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (152 mg、336 μmol) および 2-クロロ-5-メチル-ピリミジン (36 mg、280 μmol) の t-AmOH (2 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (280 μL 、560 μmol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 5 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル 中間体 (LCMS (ESI+) : m/z = 545.3 (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (180 mg、330 μmol) を DCM (2 mL) および TFA (600 μL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 489.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.34 (br s, 1H) 10.93 (br s, 1H) 8.30 (s, 2H) 8.13 (br s, 1H) 7.82 (br s, 1H) 7.60 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 6.63 (d, J = 7.34 Hz, 1H) 5.24–5.44 (m, 1H) 4.46 (br s, 1H) 3.63 (br s, 1H) 3.49–3.59 (m, 2H) 3.33–3.48 (m, 4H) 3.31 (d, J = 0.98 Hz, 3H) 3.14–3.27 (m, 3H) 2.66–2.77 (m, 4H) 2.14–2.37 (m, 2H) 2.10 (s, 3H) 1.63–1.86 (m, 6H)。

【1203】

化合物 714 : (S)-2-((3-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩 (150 mg、333 μmol) の i-PrOH (2 mL) 中混合物に DIPEA (290 μL 、1.66 mmol)、次いで、3-クロロピラジン-2-カルボニトリル (93 mg、665 μmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C に 2 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆

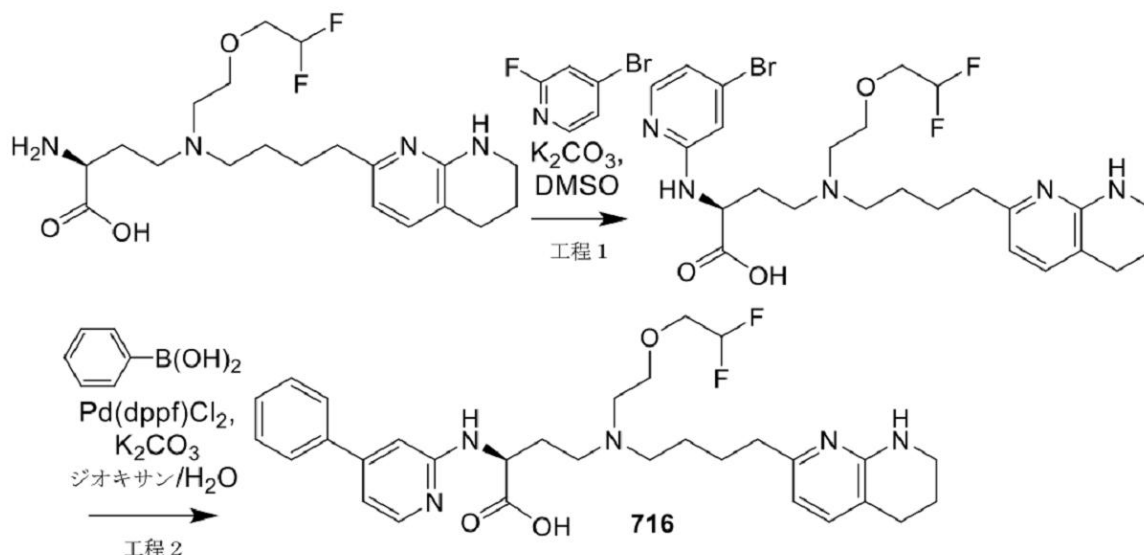
相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 518.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.13 (br s, 1H) 10.22 (br s, 1H) 8.37 (d, $J=2.43$ Hz, 1H) 8.03 (d, $J=2.43$ Hz, 2H) 7.84–7.90 (m, 1H) 7.61 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.61 (d, $J=7.28$ Hz, 1H) 6.00–6.33 (m, 1H) 4.54–4.66 (m, 1H) 3.90 (br t, $J=4.74$ Hz, 2H) 3.75 (td, $J=15.27, 3.42$ Hz, 2H) 3.35 (br s, 4H) 3.16 (br s, 4H) 2.67–2.76 (m, 4H) 2.28–2.41 (m, 2H) 1.76–1.87 (m, 2H) 1.63–1.75 (m, 4H)。

【1204】

化合物 715 : (S)-2-([4,4'-ビピリジン]-2-イルアミノ)-4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 : (S)-2-((4-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 (50 mg、88 μ mol) および 4-ピリジルボロン酸 (32 mg、263 μ mol) のジオキサン (2 mL) および H₂O (0.5 mL) 中混合物に Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7 mg、9 μ mol) および K₂CO₃ (36 mg、262 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100 °C に 2 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 569.3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.07 (d, $J=6.85$ Hz, 2H) 8.53 (d, $J=6.85$ Hz, 2H) 8.18 (d, $J=6.60$ Hz, 1H) 7.82 (d, $J=0.98$ Hz, 1H) 7.60 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 7.46 (dd, $J=6.72, 1.71$ Hz, 1H) 6.67 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 5.87–6.19 (m, 1H) 4.92–4.96 (m, 1H) 3.96–4.05 (m, 2H) 3.80 (td, $J=14.70, 3.61$ Hz, 2H) 3.60–3.69 (m, 1H) 3.51 (br dd, $J=10.94, 5.44$ Hz, 5H) 3.37 (br t, $J=7.89$ Hz, 2H) 2.78–2.85 (m, 4H) 2.61–2.72 (m, 1H) 2.41–2.53 (m, 1H) 1.78–1.99 (m, 6H)。

【化164】

スキーム 62、化合物 716 :



【1205】

工程 1 : (S)-2-((4-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸

10

20

30

40

50

2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-アミノ-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸・塩酸塩 (500 mg、1.11 mmol) の DMSO (4 mL) 中混合物に K_2CO_3 (766 mg、5.54 mmol) および 4-ブロモ-2-フルオロピリジン (234 mg、1.33 mmol) を添加し、得られた混合物を 130°C に 1 時間加熱し、室温に冷却し、1 M HCl 水溶液の添加により pH = 6 に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 571.2$ (M+H)⁺。

10

【1206】

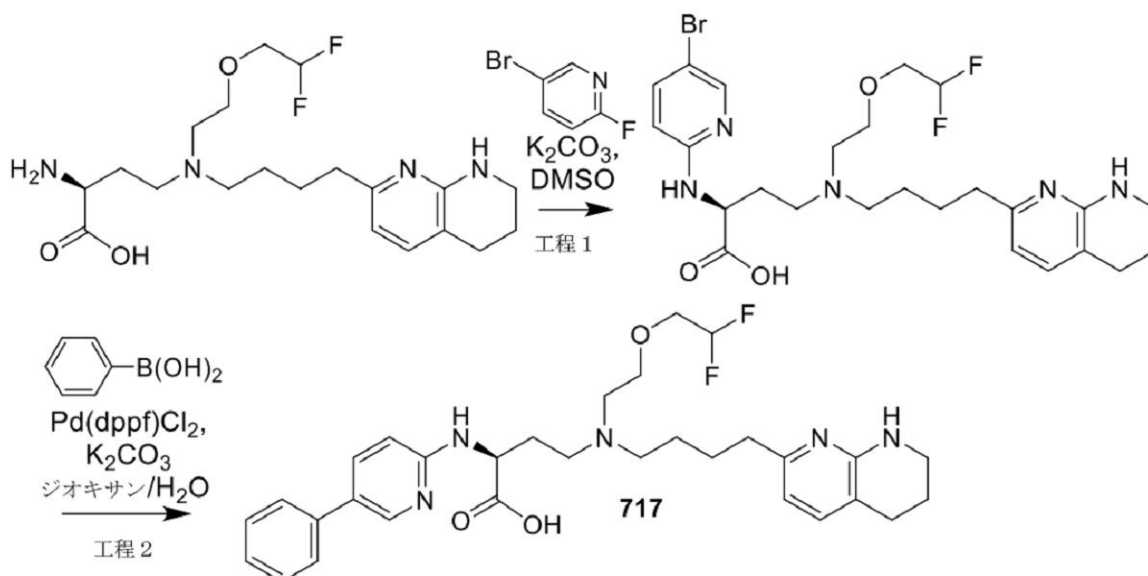
工程 2: (S)-4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-((4-フェニルピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸: (S)-2-((4-ブロモピリジン-2-イル) アミノ) -4-((2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) エチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 (50 mg、88 μ mol) およびフェニルボロン酸 (32 mg、263 μ mol) のジオキサン (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物に Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (7 mg、9 μ mol) および K_2CO_3 (36 mg、263 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100°C に 2 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 568.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.00 (d, $J = 6.60$ Hz, 1H) 7.81–7.86 (m, 2H) 7.56–7.61 (m, 4H) 7.45 (d, $J = 1.34$ Hz, 1H) 7.35 (dd, $J = 6.79, 1.65$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H) 5.86–6.17 (m, 1H) 4.75–4.80 (m, 1H) 3.95–4.03 (m, 2H) 3.80 (td, $J = 14.76, 3.61$ Hz, 2H) 3.58–3.66 (m, 1H) 3.47–3.56 (m, 5H) 3.34–3.40 (m, 2H) 2.76–2.84 (m, 4H) 2.56–2.67 (m, 1H) 2.34–2.46 (m, 1H) 1.75–1.98 (m, 6H)。

20

30

【化165】

スキーム 63、化合物 717:



40

【1207】

50

工程1：(S)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸・塩酸塩(200mg、444 μmol)のDMSO(3mL)中混合物に添加した。

【1208】

(306mg、2.22mmol)および5-ブロモ-2-フルオロピリジン(94mg、532 μmol)、得られた混合物を130℃に15時間加熱し、室温に冷却し、1M HCl水溶液の添加によりpH=6に調整し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分

10

取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=571.2(M+H)⁺。

【1209】

工程2：2-((5-フェニルピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-4-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸(20mg、35 μmol)およびフェニルボロン酸(13mg、105 μmol)のジオキサン(2mL)およびH₂O(0.5mL)中混合物にPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(3mg、4 μmol)およびK₂CO₃(15mg、105 μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に2時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=568.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ ppm 8.36(dd, J=9.35, 2.26Hz, 1H) 8.18(d, J=1.83Hz, 1H) 7.62-7.67(m, 2H) 7.59(d, J=7.34Hz, 1H) 7.48-7.54(m, 2H) 7.42-7.47(m, 1H) 7.37(d, J=9.29Hz, 1H) 6.66(d, J=7.34Hz, 1H) 5.87-6.19(m, 1H) 4.79(dd, J=7.89, 5.44Hz, 1H) 3.95-4.05(m, 2H) 3.80(td, J=14.76, 3.61Hz, 2H) 3.57-3.65(m, 1H) 3.46-3.56(m, 5H) 3.34-3.40(m, 2H) 2.76-2.85(m, 4H) 2.57-2.68(m, 1H) 2.36-2.48(m, 1H) 1.77-1.99(m, 6H)。

20

【1210】

化合物718：(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(150mg、331 μmol)、4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(48mg、286 μmol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(286 μL 、572 μmol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3(23mg、29 μmol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体(LCMS(ESI+)：m/z=584.4(M+H)⁺)を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(80mg、141 μmol)をDCM(1mL)およびTFA(400 μL)中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+)：m/z=528.3(M+H)⁺。

30

40

50

【1211】

化合物719：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(211mg、467 μ mol)および2-クロロ-6-メチル-ピラジン(50mg、389 μ mol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(389 μ L、778 μ mol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3(31mg、39 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルピラジン-2-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体(LCMS(ESI+):m/z=545.4(M+H)⁺)を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(268mg、494 μ mol)をDCM(2mL)およびTFA(1.5mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=489.3(M+H)⁺。

10

【1212】

化合物720：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(211mg、467 μ mol)および2-クロロキノキサリン(64mg、389 μ mol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(389 μ L、778 μ mol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3(31mg、39 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キノキサリン-2-イルアミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体(LCMS(ESI+):m/z=581.4(M+H)⁺)を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体(309mg、533 μ mol)をDCM(2mL)およびTFA(1.5mL)中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS(ESI+):m/z=525.3(M+H)⁺。

20

30

【1213】

化合物721：(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸：(S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル(211mg、467 μ mol)および4-クロロ-6-メチル-2-(4-ピリジル)ピリミジン(80mg、389 μ mol)のt-AmOH(3mL)中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa(389 μ L、778 μ mol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3(31mg、39 μ mol)を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸tert

40

50

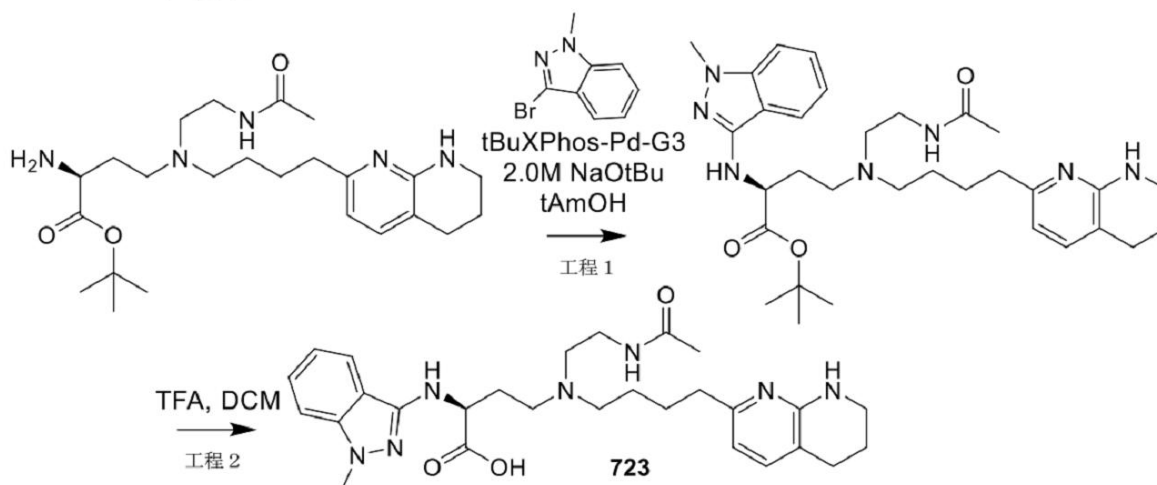
ーブチル中間体 (LCMS (ESI+): $m/z = 622.4 (M+H)^+$) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (270mg、447 μmol) をDCM (2mL) およびTFA (1.5mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 566.3 (M+H)^+$ 。

【1214】

化合物722: (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル (109mg、240 μmol) および3-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール (42mg、200 μmol) のTHF (2mL) 中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa (200 μL 、400 μmol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3 (31mg、39 μmol) を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル中間体 (LCMS (ESI+): $m/z = 583.4 (M+H)^+$) を得た。ブタン酸エステル中間体、150mg、258 μmol) をDCM (2mL) およびTFA (1.5mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+): $m/z = 527.3 (M+H)^+$ 。

【化166】

スキーム64、化合物723:



【1215】

工程1: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸tert-ブチル: (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-アミノブタン酸tert-ブチル (130mg、290 μmol) および3-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール (61mg、290 μmol) のt-AmOH (3mL) 中混合物にTHF中2.0Mのt-BuONa (290 μL 、580 μmol)、次いで、t-BuXphosPdG3 (23mg、29 μmol) を添加し、得られた混合物を100℃に15時間加熱し、室温に冷却し、次

いで、真空濃縮して、標記化合物を得、さらに精製することなく使用した。LCMS (ESI+) : $m/z = 578.5$ (M+H)⁺。

【1216】

工程2 : (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)ブタン酸 : (S)-4-((2-アセトアミドエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (200 mg、346 μmol) を DCM/TFA (3:1) (2 mL) 中に取り込み、得られた混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 522.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.79 (br t, J=5.40 Hz, 1H) 7.70 (d, J=8.16 Hz, 1H) 7.24-7.34 (m, 2H) 7.00 (d, J=7.28 Hz, 1H) 6.91 (t, J=6.73 Hz, 1H) 6.43 (br s, 1H) 6.22 (d, J=7.28 Hz, 1H) 4.11 (t, J=6.06 Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.22 (br t, J=5.29 Hz, 2H) 3.12 (dt, J=12.68, 6.23 Hz, 2H) 2.53-2.69 (m, 6H) 2.31-2.46 (m, 4H) 1.86-2.01 (m, 2H) 1.71-1.77 (m, 5H) 1.49-1.58 (m, 2H) 1.35-1.45 (m, 2H)。

【1217】

化合物724 : (S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸 tert-ブチル (151 mg、334 μmol) および3-ブロモピリジン (44 mg、278 μmol) の t-AmOH (2 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の t-BuONa (278 μL 、556 μmol)、次いで、t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg、28 μmol) を添加し、得られた混合物を100℃に5時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、(S)-4-((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ブタン酸 tert-ブチル 中間体 (LCMS (ESI+) : $m/z = 530.3$ (M+H)⁺) を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル 中間体 (160 mg、302 μmol) を DCM (2 mL) 中に取り込み、TFA (600 μL) を添加し、得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : $m/z = 474.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.90 (d, J=2.45 Hz, 1H) 7.74 (d, J=4.40 Hz, 1H) 7.02-7.11 (m, 2H) 6.85 (dd, J=8.38, 1.53 Hz, 1H) 6.25 (d, J=7.34 Hz, 1H) 4.55-4.82 (m, 1H) 3.84-4.02 (m, 1H) 3.45-3.49 (m, 1H) 3.39-3.43 (m, 1H) 3.18-3.25 (m, 5H) 2.64-2.69 (m, 4H) 2.59 (br d, J=6.72 Hz, 4H) 2.30-2.42 (m, 2H) 1.86-1.93 (m, 1H) 1.67-1.82 (m, 3H) 1.46-1.59 (m, 2H) 1.31-1.43 (m, 2H)。

【1218】

化合物725 : (S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ナフタレン-1-イルアミノ)ブタン酸 : (S)-2-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(4-(

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) ブタン酸 *tert*-ブチル (151 mg、334 μ mol) および 1-ヨードナフタレン (70 mg、278 μ mol) の *t*-AmOH (2 mL) 中混合物に THF 中 2.0 M の *t*-BuONa (278 μ L、556 μ mol)、次いで、*t*-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg、28 μ mol) を添加し、得られた混合物を 100°C に 5 時間加熱し、室温に冷却し、次いで、真空濃縮して、4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ナフタレン-1-イルアミノ) ブタン酸 *tert*-ブチル 中間体を得、さらに精製することなく使用した。ブタン酸エステル中間体 (160 mg、302 μ mol) を DCM (2 mL) および TFA (600 μ L) 中に取り込み、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相 HPLC により精製し、次いで、キラル SFC により精製して、標記化合物を得た。LCMS (ESI+) : m/z = 491.3 ($M+H$)⁺。

【1219】

化合物 726 : (S)-4-((2-モルホリノエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸。スキーム B に従って、2-モルホリノエタン-1-アミンを用いて手順 F、4-クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 m/z = 548.3, [$M+H$]⁺, 実測値 548.4。

【1220】

化合物 727 : (2S)-4-((2, 3-ジヒドロキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸。スキーム B に従って、3-アミノプロパン-1, 2-ジオールを用いて手順 F、4-クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.19–8.05 (m, 1H), 7.97–7.79 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 3.70–3.43 (m, 6H), 2.81 (dt, J = 19.3, 6.9 Hz, 6H), 2.51 (m, 1H), 2.02–1.67 (m, 8H)。LCMS 理論的 m/z = 509.3, [$M+H$]⁺, 実測値 509.3

【1221】

化合物 728 : 4-((2-メトキシエチル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(ナフタレン-1-イルアミノ) ブタン酸。実施例 329 のキラル SFC 精製から。LCMS (ESI+) : m/z = 491.3 ($M+H$)⁺。

【1222】

化合物 729 : (2S)-4-((3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル) (4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸。スキーム B に従って、1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オールを用いて手順 F、4-クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 m/z = 511.3, [$M+H$]⁺, 実測値 511.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63–7.53 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.79–3.45 (m, 6H), 2.93–2.62 (m, 6H), 2.04–1.

7 1 (m, 7 H)。

【1 2 2 3】

化合物 7 3 0: (S) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) - 4 - ((4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) (チアゾール - 2 - イルメチル) アミノ) ブタン酸。スキーム A に従って、チアゾール - 2 - イルメタンアミンを用いて手順 A、4 - クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 $m/z = 532.2$ 。[M+H]⁺, 実測値 532.3。

【1 2 2 4】

化合物 7 3 1: (S) - 4 - ((2 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。スキーム B に従って、4 - (2 - アミノエチル) モルホリン - 3 - オンを用いて手順 F、4 - クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 $m/z = 562.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 562.3。

【1 2 2 5】

化合物 7 3 2: (S) - 4 - (ベンジル (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。スキーム A に従って、ベンジルアミンを用いて手順 A、4 - クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 525.2。

【1 2 2 6】

化合物 7 3 3: (S) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。スキーム A に従って、(R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて手順 A、4 - クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS 理論的 $m/z = 493.3$ 。[M+H]⁺, 実測値 493.3。

【1 2 2 7】

化合物 7 3 4: (2S) - 4 - ((1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。スキーム B に従って、(1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) メタンアミンを用いて手順 F、4 - クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS [M+H]⁺ 実測値 535.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.56 (dq, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.88 (ddd, J = 7.2, 3.8, 2.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.35 (ddd, J = 8.0, 6.1, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 4H), 3.66 - 3.40 (m, 5H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.80 (dt, J = 21.2, 6.8 Hz, 5H), 2.68 (dt, J = 16.3, 6.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.02 - 1.64 (m, 8H)。

【1 2 2 8】

化合物 7 3 5: (S) - 4 - ((S) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) - 2 - (キナゾリン - 4 - イルアミノ) ブタン酸。スキーム B に従って、1 - アミノ - 3 - フルオロプロパン - 2 - オールを用いて手順 F、4 - クロロキナゾリンを用いて手順 H、および手順 P を使用して調製した。LCMS [M+H]⁺ 実測値 511.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.56 (dt, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (ddq, J = 8.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 7.4, 1.1 Hz

10

20

30

40

50

z, 1H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=8.3, 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J=18.6, 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.75-3.41 (m, 6H), 2.92-2.63 (m, 5H), 2.54 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.11-1.65 (m, 7H)。

【1229】

化合物736: (S)-4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(S)-1-アミノプロパン-2-オールを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的m/z=493.3。[M+H]⁺, 実測値493.3。

【1230】

化合物737: (2S)-4-((モルホリン-3-イルメチル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、モルホリン-3-イルメタンアミンを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS [M+H]⁺実測値534.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.85 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.67-8.53 (m, 1H), 8.13 (ddt, J=8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (td, J=8.1, 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.36 (ddd, J=10.3, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.83 (dtd, J=16.5, 12.5, 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.40 (m, 4H), 3.24-3.05 (m, 3H), 2.96 (dd, J=21.1, 13.3 Hz, 1H), 2.80 (dt, J=26.9, 6.4 Hz, 5H), 2.62-2.26 (m, 2H), 2.09-1.88 (m, 7H), 1.86-1.63 (m, 4H)。

【1231】

化合物738: (2S)-4-((3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、3-アミノ-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オールを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的m/z=529.3。[M+H]⁺, 実測値529.3。

【1232】

化合物739: (S)-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、3-アミノ-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オールを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS [M+H]⁺実測値509.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.64-8.48 (m, 1H), 8.22-8.06 (m, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.58 (dd, J=7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.36 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.76-3.40 (m, 5H), 2.81 (dt, J=18.5, 6.9 Hz, 6H), 2.49 (brs, 1H), 2.03-1.67 (m, 8H)。

【1233】

化合物740: (S)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、

1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを用いて手順A、4-クロロピリド [2, 3-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 508.3$ 。[M+H]⁺、実測値508.3。

【1234】

化合物741: (S)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを用いて手順A、4-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 508.3$ 。[M+H]⁺、実測値508.3。

10

【1235】

化合物742: (S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを用いて手順A、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 539.3$ 。[M+H]⁺、実測値539.3。

【1236】

化合物743: (S)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 507.3$ 。[M+H]⁺、実測値507.3。

20

【1237】

化合物744: (S)-4-(((S)-2-フルオロ-3-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-2-フルオロ-3-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 526.3$ 。[M+H]⁺、実測値526.3。

30

【1238】

化合物745: (S)-4-(メトキシ(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、O-メチルヒドロキシルアミンを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS [M+H]⁺ 実測値465.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.83 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (ddt, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J=8.4, 6.7, 1.1 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J=1.2 Hz, 3H), 3.50 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 3H), 2.70 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.50 (ddd, J=14.6, 7.4, 5.1 Hz, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.96 (p, J=6.1 Hz, 2H), 1.81-1.47 (m, 4H)。

40

【1239】

化合物746: (S)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシ-2-メチ

50

ルプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 521.3$ 。[M+H]⁺、実測値521.3。

【1240】

化合物747：(S)-2-((7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 553.3$ 。[M+H]⁺、実測値553.3。

10

【1241】

化合物748：(S)-4-(((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、3-(アミノメチル)オキセタン-3-オールを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS [M+H]⁺実測値521.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.18-8.03 (m, 1H), 7.93-7.75 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J=10.4 Hz, 4H), 3.90-3.43 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.06-2.56 (m, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.16-1.69 (m, 6H)。

20

【1242】

化合物749：(S)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロピリド[2,3-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 522.3$ 。[M+H]⁺、実測値522.3。

【1243】

化合物750：(S)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 522.3$ 。[M+H]⁺、実測値522.3。

30

【1244】

化合物751：(S)-4-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 535.3$ 。[M+H]⁺、実測値535.3。

40

【1245】

化合物752：(S)-4-(((1-シアノシクロプロピル)メチル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、1-(アミノメチル)シクロプロパン-1-カルボニトリルを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 514.3$ 。[M+H]⁺、実測値514.3。

50

【1246】

化合物753: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺, 実測値525.3。

【1247】

化合物754: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 539.3$ 。[M+H]⁺, 実測値539.3。

【1248】

化合物755: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(7-フルオロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-7-フルオロ-2-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 557.3$ 。[M+H]⁺, 実測値557.3。

【1249】

化合物756: (S)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)-4-((4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。(S)-4-(ベンジル(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(キナゾリン-4-イルアミノ)ブタン酸(87 mg、0.17 mmol)のMeOH(3 mL)中混合物に1 M HCl水溶液(340 μ L、0.34 mmol)、次いで、20 wt%のPd(OH)₂/C(12 mg)を添加し、得られた混合物をH₂雰囲気下にて6時間攪拌し、次いで、濾過し、真空濃縮した。粗残留物を分取逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。LCMS理論的 $m/z = 435.2$ 。[M+H]⁺, 実測値435.2。

【1250】

化合物757: (S)-2-((8-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-8-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺, 実測値525.2。

【1251】

化合物758: (S)-2-((7-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺, 実測値525.3。

【1252】

化合物759: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(8-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-

10

20

30

40

50

メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-8-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 521.3$ 。[M+H]⁺，実測値521.3。

【1253】

化合物760：(S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-7-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 539.3$ 。[M+H]⁺，実測値539.2。

10

【1254】

化合物761：(S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-7-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 545.3$ 。[M+H]⁺，実測値545.2。

【1255】

化合物762：(S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((8-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-8-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 539.3$ 。[M+H]⁺，実測値539.3。

20

【1256】

化合物763：(S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((8-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-8-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 543.3$ 。[M+H]⁺，実測値543.3。

30

【1257】

化合物764：(S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-メチルキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 521.3$ 。[M+H]⁺，実測値521.3。

【1258】

化合物765：(S)-2-((6-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 525.3$ 。[M+H]⁺，実測値525.3。

40

【1259】

化合物766：(S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-ク

50

ロロ-6-フルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 543.3$ 。[M+H]⁺、実測値545.3。

【1260】

化合物767: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロチエノ[2, 3-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 513.3$ 。[M+H]⁺、実測値513.2。

【1261】

化合物768: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロチエノ[2, 3-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 531.3$ 。[M+H]⁺、実測値531.2。

【1262】

化合物769: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-6-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 545.3$ 。[M+H]⁺、実測値545.3。

【1263】

化合物770: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 527.3$ 。[M+H]⁺、実測値527.3。

【1264】

化合物771: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロチエノ[3, 2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 513.3$ 。[M+H]⁺、実測値513.2。

【1265】

化合物772: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-6-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 527.3$ 。[M+H]⁺、実測値527.3。

【1266】

化合物773: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4

10

20

30

40

50

ークロロチエノ [3, 2-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 531.3$ 。[M+H]⁺、実測値531.2。

【1267】

化合物774: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((6-メチルチエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-6-メチルチエノ [3, 2-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 545.3$ 。[M+H]⁺、実測値545.2。

10

【1268】

化合物775: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 545.3$ 。[M+H]⁺、実測値545.2。

【1269】

化合物776: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 527.3$ 。[M+H]⁺、実測値527.2。

20

【1270】

化合物777: (S)-2-((7, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-7, 8-ジフルオロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 561.3$ 。[M+H]⁺、実測値561.3。

30

【1271】

化合物778: (S)-2-((7, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4, 7-ジクロロキナゾリンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 543.3$ 。[M+H]⁺、実測値543.3。

【1272】

化合物779: (S)-4-((S)-3-フルオロ-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7-メチルチエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)ブタン酸。スキームBに従って、(S)-3-フルオロ-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順F、4-クロロ-7-メチルチエノ [3, 2-d] ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 545.3$ 。[M+H]⁺、実測値545.2。

40

【1273】

化合物780: (S)-4-((R)-2-メトキシプロピル)(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ブチル)アミノ)-2-((7

50

ーメチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル) アミノ) ブタン酸。スキームAに従って、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを用いて手順A、4-クロロ-7-メチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジンを用いて手順H、および手順Pを使用して調製した。LCMS理論的 $m/z = 527.3$ 。[M+H]⁺、実測値527.3。

【1274】

生物学の実施例

実施例B1-固相インテグリン $\alpha_v\beta_6$ 結合アッセイ

マイクロプレートをPBS中の組換えヒトインテグリン $\alpha_v\beta_6$ (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) でコーティングした (100 $\mu\text{L}/\text{ウェル}$ 、25°C、一夜)。コーティング溶液を除去し、洗浄バッファー (0.05% Tween 20; 0.5mM MnCl_2 ; 1×TBS中) で洗浄した。プレートを200 $\mu\text{L}/\text{ウェル}$ のブロックバッファー (1% BSA; 5% スクロース; 0.5mM MnCl_2 ; 1×TBS中) で37°Cで2時間ブロックした。試験化合物および組換えTGF β_1 LAP (0.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の結合バッファー (0.05% BSA; 2.5% スクロース; 0.5mM MnCl_2 ; 1×TBS中) による希釈液を添加した。プレートを25°Cで2時間インキュベートし、洗浄し、ビオチン-抗hLAPと一緒に1時間インキュベートした。結合した抗体をペルオキシダーゼ抱合ストレプトアビジンにより検出した。試験化合物のIC₅₀値を4パラメータロジスティック回帰分析により算出した。

【1275】

第1のシリーズの選択された例示化合物についての $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害について得られたIC₅₀値を表B-1に示す。第2のシリーズの選択された例示化合物についての $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害について得られたIC₅₀値を表B-2に示す。試験した化合物は、合成例のセクションに記載した手順に従って調製した化合物試料であり、実施例に示されるような立体化学純度を有していた。表B-1およびB-2におけるIC₅₀値は4つの範囲で示されている: 50 nM未満; 50 nMから250 nMまで; 250 nM超から1000 nMまで; 1000 nM超。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 B - 1

化合物番号	$\alpha_v\beta_6$ 阻害の IC ₅₀ (nM)-範囲	化合物番号	$\alpha_v\beta_6$ 阻害の IC ₅₀ (nM)-範囲
1	250~1000	2	250~1000
		4	50~250
5	<50	6	50~250
7	<50	8	50~250
9	>1000	10	<50
11	<50	12	<50
13	50~250	14	<50
15	<50	16	<50
17	<50	18	<50
19	<50	20	<50
21	<50	22	<50
23	<50	24	<50
25	<50	26	<50
27	<50	28	<50
29	<50	30	<50
31	<50	32	<50
33	<50	34	>1000
35	<50	36	>1000
37	50~250	38	<50
39	<50	40	<50
41	<50	42	<50
43	<50	44	<50
45	<50	46	<50
47	<50	48	<50
49	<50	50	<50
51	<50	52	<50
53	<50	54	<50
55	<50	56	<50
57	<50	58	<50
59	<50	60	<50
61	<50	62	<50
63	<50	64	<50
65	<50	66	<50

10

20

30

40

50

【表 2】

表 B-2

化合物番号	$\alpha_v\beta_6$ 阻害の IC_{50} (nM)-範囲	化合物番号	$\alpha_v\beta_6$ 阻害の IC_{50} (nM)-範囲
67	<50	68	<50
69	<50	70	<50
71	<50	72	<50
73	<50	74	<50
75	<50	76	<50
77	<50	78	<50
79	<50	80	<50
81	<50	82	<50
83	<50	84	250~1000
85	250~1000	86	50~250
87	250~1000	88	>1000
89	<50	90	<50
91	<50	92	<50
93	<50	94	<50
95	>1000	96	>1000
97	>1000	98	>1000
99	250~1000	100	<50
101	50~250	102	>1000
103	>1000	104	>1000
105	<50	106	<50
107	250~1000	108	>1000
109	<50	110	<50
111	<50	112	250~1000
		114	<50
115	50~250	116	50~250
117	<50	118	>1000
119	>1000	120	>1000
121	>1000	122	250~1000
123	<50	124	<50
125	50~250	126	>1000
127	250~1000	128	>1000
129	<50	130	<50
131	50~250	132	50~250
133	50~250	134	50~250
135	50~250	136	<50
137	<50	138	<50
139	<50	140	<50
141	50~250	142	>1000
143	50~250	144	50~250
145	<50	146	>1000
147	50~250		

【1276】

実施例 B 2 - 開示される化合物は固相アッセイで $\alpha_v\beta_6$ を強力に阻害する

固相インテグリン $\alpha_v\beta_6$ 結合アッセイにおいて試験するために、第 3 のシリーズの例示化合物を選択した。試験した化合物は、合成例のセクションに記載した手順に従って調製した化合物試料であり、実施例に示されるような立体化学純度を有していた。実施例 B 1 におけるように、マイクロプレートに PBS 中の組換えヒトインテグリン $\alpha_v\beta_6$ (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) でコーティングした (100 $\mu\text{L}/\text{ウェル}$ 、25℃、一夜)。コーティング溶液を除去し、洗浄バッファー (0.05% Tween 20; 0.5mM MnCl_2 ; 1×TBS 中) で洗浄した。プレートを 200 $\mu\text{L}/\text{ウェル}$ のブロックバッファー (1%

BSA；5%スクロース；0.5mM $MnCl_2$ ；1×TBS中）で37℃で2時間ブロックした。試験化合物および組換えTGF β_1 LAP（0.67 $\mu g/mL$ ）の結合バッファー（0.05%BSA；2.5%スクロース；0.5mM $MnCl_2$ ；1×TBS中）による希釈液を添加した。プレートを25℃で2時間インキュベートし、洗浄し、ビオチン-抗hLAPと一緒に1時間インキュベートした。結合した抗体をペルオキシダーゼ抱合ストレプトアビジンにより検出した。試験化合物のIC₅₀値を4パラメータロジスティック回帰分析により算出した。

【1277】

実施例B3－開示される化合物は固相アッセイで $\alpha_v\beta_1$ を強力に阻害する

固相インテグリン $\alpha_v\beta_1$ 結合アッセイにおいて試験するために、第4のシリーズの例示化合物を選択した。試験した化合物は、合成例のセクションに記載した手順に従って調製した化合物試料であり、実施例に示されるような立体化学純度を有していた。実施例B1およびB2と同様に、マイクロプレートをPBS中の組換えヒトインテグリン $\alpha_v\beta_1$ （2 $\mu g/mL$ ）でコーティングした（100 μL /ウェル、25℃、一夜）。コーティング溶液を除去し、洗浄バッファー（0.05%Tween 20；0.5mM $MnCl_2$ ；1×TBS中）で洗浄した。プレートを200 μL /ウェルのブロックバッファー（1%BSA；5%スクロース；0.5mM $MnCl_2$ ；1×TBS中）で37℃で2時間ブロックした。試験化合物および組換えTGF β_1 LAP（0.67 $\mu g/mL$ ）の結合バッファー（0.05%BSA；2.5%スクロース；0.5mM $MnCl_2$ ；1×TBS中）による希釈液を添加した。プレートを25℃で2時間インキュベートし、洗浄し、ビオチン-抗hLAPと一緒に1時間インキュベートした。結合した抗体をペルオキシダーゼ抱合ストレプトアビジンにより検出した。試験化合物のIC₅₀値を4パラメータロジスティック回帰分析により算出した。

【1278】

実施例B4－開示される化合物はヒト $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを強力に阻害する

以前に説明されている（Ullman EF et al., *Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, p. 5426-5430, June 1994）、ALPHASCREEN（登録商標）（Perkin Elmer, Waltham, MA）近接ベースのアッセイ（proximity-based assay）（ビーズベースの非放射性増幅発光近接ホモジニアスアッセイ（bead-based, non-radioactive Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay））を用いて生化学的効力を決定するために、第5のシリーズの例示化合物を選択した。ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_6$ への結合の阻害剤の効力を測定するために、阻害剤化合物およびインテグリンを、製造元の推奨に従って、組換えTGF β_1 LAPおよびビオチン化抗LAP抗体+アクセプタービーズおよびドナービーズとともにインキュベートした。ドナービーズをストレプトアビジンでコーティングした。アクセプタービーズは、ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_6$ の6×Hisタグに結合するためにニトリロ三酢酸Nキレート剤を有していた。すべてのインキュベーションは、室温で、各1mMの $CaCl_2$ および $MgCl_2$ を追加した50mM Tris-HCl、pH 7.5、0.1%BSA中にて行った。試薬の添加順序は以下のとおりであった：1. $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、試験阻害剤化合物、LAP、ビオチン化抗LAP抗体およびアクセプタービーズをすべて一緒に添加した。2. 2時間後、ドナービーズを添加した。さらに30分間のインキュベーションの後、試料を読み取った。

【1279】

680nmでドナービーズを励起し、Biotek Instruments（Winoski, VT, USA）Synergy Neo2マルチモードプレートリーダーを使用して、生じた蛍光シグナルを520～620nmで測定することにより、インテグリン

10

20

30

40

50

結合を評価した。蛍光出力を50%低減するために必要な阻害剤濃度を決定することにより、化合物の効力を評価した。IC₅₀決定のためのデータ解析は、Dotmatics ELN Software (Core Informatics Inc.、Branford, Ct) を使用して非線形4パラメータロジスティック回帰分析によって行った。

【1280】

実施例B5－開示される化合物はヒト $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを強力に阻害する

実施例B4に記載されるように、ALPHASCREEN (登録商標) 近接ベースのアッセイを用いて生化学的効力を決定するために、第6のシリーズの例示化合物を選択した。ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_1$ への結合の阻害剤の効力を測定するために、阻害剤化合物およびインテグリンを、製造元の推奨に従って、ビオチン化精製組換えフィブロネクチン+アクセプタービーズおよびドナービーズとともにインキュベートした。ドナービーズをストレプトアビジンでコーティングした。アクセプタービーズは、ヒトインテグリン $\alpha_v\beta_1$ の6×Hisタグに結合するためにニトリロ三酢酸Niキレート剤を有していた。すべてのインキュベーションは、室温で、各1mMのCaCl₂およびMgCl₂を追加した50mM Tris-HCl、pH7.5、0.1%BSA中にて行った。試薬の添加順序は以下のとおりであった：1. $\alpha_v\beta_1$ インテグリン、試験阻害剤化合物、フィブロネクチン-ビオチン化およびアクセプタービーズをすべて一緒に添加した。2. 2時間後、ドナービーズを添加した。さらに30分間のインキュベーションの後、試料を読み取った。

【1281】

680nmでドナービーズを励起し、Biotek Instruments (Winooski, VT, USA) Synergy Neo2マルチモードプレートリーダーを使用して、生じた蛍光シグナルを520~620nmで測定することにより、インテグリン結合を評価した。蛍光出力を50%低減するために必要な阻害剤濃度を決定することにより、化合物の効力を評価した。IC₅₀決定のためのデータ解析は、Dotmatics ELN Software (Core Informatics Inc.、Branford, Ct) を使用して非線形4パラメータロジスティック回帰分析によって行った。

【1282】

実施例B1、B2、B3、B4、およびB5の組み合わせ阻害結果

表B-3 (図2) は、固相アッセイにおける $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの阻害ならびにALPHASCREEN (登録商標) アッセイにおけるヒト $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよびヒト $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの阻害に関する実施例B1、B2、B3、B4およびB5からのIC₅₀データを示す。IC₅₀データは4つの範囲で示されている：50nM未満；50nMから250nMまで；250nM超から1000nMまで；1000nM超。

【1283】

実施例B6－正常ヒト気管支上皮細胞およびIPF由来ヒト肺線維芽細胞で示される $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_1$ 阻害活性

正常 (健常) ヒト気管支上皮細胞およびヒト肺線維芽細胞 (健常およびIPF) を含む初代ヒト肺細胞を使用して2つの潜伏関連ペプチド (LAP) 接着結合アッセイを考案した。

【1284】

ヒト気管支上皮細胞は、培養下で $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを発現することで知られている。トリプシン/EDTAとの解離によってヒト気管支上皮細胞をこのアッセイのために調製し、その後、5 μ g/mLの組換えヒトLAP (R&D Systems、Minneapolis, MN) で事前にコーティングした96ウェルプレート (ACEA Bioscience E-plate View、Acea Biosciences、San Diego, CA) 上に20,000細胞/ウェルで播種し、4%ウシ血清アルブミンでブロックした。xCELLigence RTCA MP Instrument (Acea Biosciences、San Diego, CA) を使用して、37°C/5%CO₂で24時間にわたって3分毎に細胞指数 (電気インピーダンス) を測定して、細胞接着

10

20

30

40

50

／伸展を評価した。ビヒクル処理細胞のEC₉₀（ピーク細胞指数90%での時点）を決定し、その時点での試験物質処理細胞のIC₅₀曲線を生成した。このアッセイでは、IPF由来ヒト気管支上皮細胞を、 $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤（ $\alpha_v\beta_1$ について50nM未満のIC₅₀を特徴とし、 $\alpha_v\beta_6$ よりも $\alpha_v\beta_1$ に対して約25だけ選択的である）、選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9（ITGB1BP2 Monoclonal Antibody（3G9）、ThermoFisher Scientific、Santa Clara, CA）、および化合物5、（S）-4-（（2-メトキシエチル）（4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル）ブチル）アミノ）-2-（キナゾリン-4-イルアミノ）ブタン酸と別個にインキュベートした。図3Aは、 $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤とは対照的に、化合物5および選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤 $\beta\alpha 3G9$ の両方がLAPへの正常な気管支上皮細胞接着を実質的に阻害したことを示す。

【1285】

正常肺組織およびIPF肺組織由来のヒト肺線維芽細胞は、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを発現することで知られている。トリプシン／EDTAとの解離によってIPF由来ヒト肺線維芽細胞をこのアッセイのために調製し、5 μ g/mLの組換えヒトLAP（R&D Systems、Minneapolis, MN）で事前にコーティングした96ウェルプレート（ACEA Bioscience E-plate View、Acea Biosciences、San Diego, CA）上に20,000細胞／ウェルで播種し、4%ウシ血清アルブミンでブロックした。xCELLigence RTCA MP Instrument（Acea Biosciences、San Diego, CA）を使用して、37℃／5%CO₂で24時間にわたって3分毎に細胞指数（電気インピーダンス）を測定して、細胞接着／伸展を評価した。ビヒクル処理細胞のEC₉₀（ピーク細胞指数90%での時点）を決定し、その時点での試験物質処理細胞のIC₅₀曲線を生成した。このアッセイでは、IPF由来ヒト肺線維芽細胞を、 $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤、選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9、および化合物5と別個にインキュベートした。図3Bは、選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9とは対照的に、化合物5および $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤の両方がIPF誘発肺線維芽細胞における細胞接着を実質的に阻害したことを示す。

【1286】

実施例B7-二重 $\alpha_v\beta_6$ ／ $\alpha_v\beta_1$ 阻害がマウスブレオマイシンモデルにおけるコラーゲン沈着を減少させる

肺における $\alpha_v\beta_6$ 阻害が肺泡マクロファージ中のリン酸化SMAD（pSMAD）の測定により検出されることが以前に示されている。肺泡マクロファージは、間質性マクロファージとは異なり、肺内の特有の微小環境下で作動することで知られている。SMAD3は、その受容体に結合する活性TGF- β サイトカインの下流標的であり、肺泡マクロファージ内で恒常レベルのTGF- β によってリン酸化される。したがって、開示される化合物を使用してTGF- β 活性化を阻害することにより、結果的にSMAD2およびSMAD3リン酸化が減少するかを知ることが望ましかった。

【1287】

マウス（C57BL／6）を、健常群（n=15）、ビヒクル処理群（n=15）、および試験物質処理群（用量毎にn=15）に分けた。ビヒクル群および試験物質処理群のマウスに、麻酔下での口腔咽頭吸引により、0日目にブレオマイシン（Teva Pharmaceuticals、North Wales, PA）を3U/kg投与した。健常動物に同様の様式で水を投与した。7日目から、対照群のマウスにPBSビヒクルを投与した（130 μ L、強制経口投与、14日間にわたって1日2回）。同様に、7日目から、試験群のマウスに化合物5を投与した（PBS中、強制経口投与、14日間にわたって1日2回、相対用量1倍、2.5倍、および5倍）。1倍投薬量の絶対量をmg/kgでの値で選択し、これは有意な有効性を示した。14日目から21日目まで、ラベリングのために15匹のマウスのうちの9匹に²H₂Oを投与した。21日目にすべてのマウスを殺し、組織を収集した。分析用の試料を肺組織から直接調製するか、または気管支肺

胞洗浄（これにより、細気管支腔および肺胞腔が生理食塩水で洗浄されて気管支肺胞洗浄液（BALF）が得られ、BALF中、80～90%の細胞が肺胞マクロファージである）により調製するかのいずれかを行った。

【1288】

図4Aは、PBSビヒクルおよび様々なレベルの化合物5を4日間にわたって投与した健常マウス由来の肺組織におけるpSMAD3 / SMAD3のグラフである。図4Bは、PBSビヒクルおよび様々なレベルの化合物5を4日間にわたって投与した同じ健常マウスから採取したBALF中のpSMAD3 / SMAD3のグラフである。図4Aおよび図4Bは、4日間にわたる化合物5での処理により、肺組織およびBALFから単離した細胞の両方におけるSMAD3リン酸化が用量依存的様式で未処理レベルのおよそ50%まで有意に減少されたことを示す。

10

【1289】

図4Cは、健常マウスと比較して、ビヒクル処理マウスにおける肺組織がSMAD3リン酸化の実質的な増加を経験したことを示すグラフであり、これは、TGF- β シグナル伝達関連キナーゼ活性の尺度である。図4Cは、ビヒクル処理マウスと比較して、1倍（ビヒクルに対して $p < 0.05$ ）、2.5倍（ビヒクルに対して $p < 0.01$ ）、および5倍mg / kg（ビヒクルに対して $p < 0.001$ ）を含む化合物5の投薬量に従う試験物質処理マウスにおけるSMAD3リン酸化の実質的かつ統計的に有意な用量依存的減少も示した。未処理レベルのおよそ50%までの肺におけるpSMAD3レベルのこの時間依存的および用量依存的阻害は、以下の結果により、線維症の阻害に関連した。図4Dは、²H標識ヒドロキシプロリンを含有する肺コラーゲンのパーセンテージによって証明される、健常マウスと比較して、ビヒクル処理マウスにおける肺組織が新たなコラーゲンの実質的な蓄積を経験したことを示すグラフである。図4Dは、対照マウスと比較して、1倍および5倍（ビヒクルに対して $p < 0.01$ ）を含む試験マウスにおける²H標識ヒドロキシプロリンを含む肺コラーゲンのパーセンテージによって証明される蓄積した新たなコラーゲンの用量依存的減少も示した。図4Eは、ヒドロキシプロリン（ μ g）によって測定される、健常マウスと比較して、ビヒクル処理マウスが総肺コラーゲンの有意な増加を経験したことを示す。図4Eは、対照マウスと比較して、1倍、2.5倍、および5倍（ビヒクルに対して $p < 0.05$ ）を含む化合物5の投薬量に従う試験マウスにおける総肺コラーゲンの減少も示した。図4C、図4D、および図4Eに示されるように、線維症ブレオマイシン処理マウスにおいて、化合物5が、線維症の阻止に関連した減少であるブレオマイシン曝露によりpSMAD3の増加を抑止した。

20

30

【1290】

図4F、図4G、および図4Hは、健常マウス肺（4F）、ビヒクル処理マウス肺（4G）、および被験物質処理マウス肺（4H、500mg / kgを1日2回）由来のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織切片から採取した線維状コラーゲン（コラーゲンI型およびIII型）の高解像度第二高調波発生画像を示す。カラスケールは、コラーゲン線維密度を示す（赤色が最も密度が高く、青色が最も密度が低い）。

【1291】

図4Iは、第二高調波発生マウス肺画像中の総コラーゲン面積パーセントを示すグラフである。大きい構造上のコラーゲン面積が健常組織および線維症組織で同様に見られた（気道を取り囲む高密度コラーゲン線維をこの分析から除外して間質性線維性コラーゲンに焦点を当てた）。図4Iは、健常マウスと比較して、ビヒクル処理マウスにおける肺組織が第二高調波発生画像中の総コラーゲン面積の実質的な増加を経験したことを示す。図4Iは、対照マウスと比較して、試験物質処理マウスにおける肺組織が、1倍（ビヒクルに対して $p < 0.05$ ）、2.5倍（ビヒクルに対して $p < 0.01$ ）、および5倍（ビヒクルに対して $p < 0.0001$ ）を含む化合物5の投与に従う第二高調波発生画像中の総コラーゲン面積の実質的かつ統計的に有意な用量依存的減少を経験したことを示す。1倍、2.5倍、および5倍投薬量は、同時に、実施例B7と同様にmg / kgでの絶対値であった。

40

50

【1292】

図4 Jおよび図4 Kは、ブレオマイシン処理マウスにおける連続測定グラフであり、血漿薬物曝露に対する肺細胞(4 J)およびBALF細胞(4 K)におけるpSMAD3レベル間の密接な反比例関係を示した。図4 Jおよび図4 Kのデータを、ブレオマイシン曝露マウスを2.5倍用量(経口、1.5日間にわたって1日2回)の化合物5で処理した14日後に取得した。

【1293】

実施例B8—短時間ブレオマイシン曝露下でのマウスの精密切断肺スライスアッセイにおいて二重 $\alpha\vee\beta_1/\alpha\vee\beta_6$ 阻害が単一インテグリン阻害よりも優れている

マウス(C57BL/6)に、麻酔下での口腔咽頭吸引により、0日目にブレオマイシン(Teva Pharmaceuticals, North Wales, PA)を3U/kg投与した。14日目に、精密切断肺スライスを得た。安楽死させた後、2%低ゲル化温度アガロースを、気管を通してマウスの肺に注射した。肺を切除し、下葉を切開により分離した。その後、ミクロトーム(Compressstome VF-300-0Z、Precisionary, Greenville, NC)を使用して葉を精密スライシングに供して培養用の試料を得た。個々のスライスをマルチウェル培養プレートに分布させ、対照(DMSO)条件および試験化合物条件下で3日間培養した。培養過程にわたるスライスの生存率をミトコンドリア活性のWST-1アッセイにより確認した。

【1294】

培養期間中、対照群のスライスをDMSOで処理し、試験群のスライスを、選択的抗体 $\alpha\vee\beta_6$ 阻害剤3G9、 $\alpha\vee\beta_1$ 選択的小分子阻害剤、化合物5、第1の汎 $\alpha\vee$ 小分子阻害剤((3S)-3-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-4-{(3S)-3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル]-1-ピロリジニル}ブタン酸(PROBECHEM(登録商標)、St. Petersburg, FL)、第2の汎 $\alpha\vee$ 小分子阻害剤((3S)-N-[3-ヒドロキシ-5-[(1,4,5,6-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾイル]グリシル-3-[3-ブromo-5-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]- β -アラニン(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)、および小分子ALK5(I型TGF- β 受容体)阻害剤(4-[2-フルオロ-5-[3-(6-メチル-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-1-エタノール(Bio-Techne Corporation, Minneapolis, MN)のうちのいずれか1つのDMSO溶液で処理した。単一インテグリン阻害剤および二重インテグリン阻害剤をそれらのそれぞれのIC₅₀濃度でTGF- β 活性化の阻害について分析した(化合物5を $\alpha\vee\beta_6$ のIC₅₀でランさせた)。汎 $\alpha\vee$ インテグリン阻害剤および小分子ALK5阻害剤をそれらのそれぞれの報告されたIC₅₀値の10倍を超える濃度で分析した。

【1295】

図5 Aは、DMSOで処理した対照スライスに対して正規化した棒グラフであり、すべての試験処理がI型コラーゲン遺伝子Col1a1発現を減少させたことを示しているが、選択的抗体 $\alpha\vee\beta_6$ 阻害剤3G9および $\alpha\vee\beta_1$ 選択的小分子阻害剤は統計的に有意ではなかった。化合物5(二重 $\alpha\vee\beta_1/\alpha\vee\beta_6$ 阻害剤)は、DMSO対照、選択的抗体 $\alpha\vee\beta_6$ 阻害剤3G9、および $\alpha\vee\beta_1$ 選択的小分子阻害剤と比較して、I型コラーゲン遺伝子Col1a1発現を実質的に減少させた(ビヒクルに対して $p<0.01$)。化合物5は、第1および第2の汎 $\alpha\vee$ 小分子阻害剤と同等にI型コラーゲン遺伝子Col1a1発現を減少させた(DMSO対照と比較して各々 $p<0.01$)。全体的なTGF- β シグナル伝達阻害を示す陽性対照として使用した小分子ALK5阻害剤は、I型コラーゲン遺伝子Col1a1発現の最大の減少をもたらした(DMSO対照と比較して $p<0.0001$)。

【1296】

実施例B9—長時間ブレオマイシン曝露下でのマウスの精密切断肺スライスアッセイにお

いて二重 $\alpha_v\beta_1/\alpha_v\beta_6$ 阻害が単一インテグリン阻害よりも優れている

マウス (C57BL/6) に、麻酔下での口腔咽頭吸引により、0日目にブレオマイシン (Teva Pharmaceuticals, North Wales, PA) を3U/kg投与し、14、28、42、および56日間にブレオマイシンを1U/kg投与した。最終ブレオマイシン曝露の14日後である70日目に、精密切断肺スライスを得た。安楽死させた後、2%低ゲル化温度アガロースを、気管を通してマウスの肺に注射した。肺を切除し、下葉を切開により分離した。その後、ミクロトーム (Compress tome VF-300-0Z, Precisionary, Greenville, NC) を使用して葉を精密スライシングに供して培養用の試料を得た。個々のスライスをマルチウェル培養プレートに分布させ、対照 (DMSO) 条件および試験化合物条件下で7日間培養した。培養過程にわたるスライスの生存率をミトコンドリア活性のWST-1アッセイにより確認した。

【1297】

培養期間中、対照群のスライスをDMSOで処理し、試験群のスライスを、選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9、 $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤、選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9と $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤との組み合わせ、化合物5、および小分子ALK5阻害剤のうちのいずれか1つのDMSO溶液で処理した。選択的 $\alpha_v\beta_1$ および $\alpha_v\beta_6$ インテグリン阻害剤をそれらのそれぞれのIC₅₀以上の濃度でTGF- β 活性化の阻害について分析した。化合物5を $\alpha_v\beta_6$ によるTGF- β 活性化の阻害のIC₅₀近似値でランさせた。小分子ALK5阻害剤をその報告されたIC₅₀値の10倍で分析した。

【1298】

図5Bは、DMSOで処理した対照スライスに対して正規化した棒グラフであり、すべての試験処理が肺Col1a1発現を減少させたことを示している。化合物5 (二重 $\alpha_v\beta_1/\alpha_v\beta_6$ 阻害剤) は、DMSO対照、選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9、および $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子阻害剤と比較して、肺Col1a1発現を実質的に減少させた (ビヒクルに対して $p < 0.01$)。化合物5はまた、選択的抗体 $\alpha_v\beta_6$ 阻害剤3G9と $\alpha_v\beta_1$ 選択的小分子 $\alpha_v\beta_1$ 阻害剤とを組み合わせた投与 (ビヒクルに対して $p < 0.001$) よりもはるかに肺Col1a1発現を減少させた。全体的なTGF- β シグナル伝達阻害を示す陽性対照として使用した小分子ALK5阻害剤は、I型コラーゲン遺伝子Col1a1発現の最大の減少をもたらした (DMSO対照と比較して $p < 0.0001$)。

【1299】

実施例B10-二重 $\alpha_v\beta_1/\alpha_v\beta_6$ 阻害がビルフェニドンおよびニンテダニブよりも強力にマウスブレオマイシンモデルにおけるコラーゲン遺伝子発現を遮断する

マウス (C57BL/6) に、麻酔下での口腔咽頭吸引により、0日目にブレオマイシン (Teva Pharmaceuticals, North Wales, PA) を3U/kg投与し、14、28、42、および56日間にブレオマイシンを1U/kg投与した。最終ブレオマイシン曝露の14日後である70日目に、精密切断肺スライスを得た。安楽死させた後、2%低ゲル化温度アガロースを、気管を通してマウスの肺に注射した。肺を切除し、下葉を切開により分離した。その後、ミクロトーム (Compress tome VF-300-0Z, Precisionary, Greenville, NC) を使用して葉を精密スライシングに供して培養用の試料を得た。個々のスライスをマルチウェル培養プレートに分布させ、対照 (DMSO) 条件および試験化合物条件下で7日間培養した。培養過程にわたるスライスの生存率をミトコンドリア活性のWST-1アッセイにより確認した。

【1300】

培養期間中、対照群のスライスをDMSOで処理し、試験群のスライスを、化合物5、ニンテダニブ、ビルフェニドン、ニンテダニブと化合物5との組み合わせ、ビルフェニドンと化合物5との組み合わせ、または小分子ALK5阻害剤のうちのいずれか1つのDMSO溶液で処理した。 $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_1$ でそれぞれのIC₅₀値以上にするのに有効な化合物5をマウスに投与した。小分子ALK5阻害剤をその報告されたIC₅₀値の1

0 倍で分析した。ニンテダニブおよびピルフェニドンとをそれらの報告された治療濃度の 10 倍の濃度で分析した。

【1301】

図 6 A は、DMSO ビヒクル対照スライスと比較して、ニンテダニブおよびピルフェニドンの両方が肺 C o l l a 1 発現のわずかな増加を示したことを示す棒グラフであるが、その増加は統計的に有意であるとは示されなかった。対照的に、化合物 5 は、単独（ビヒクルに対して $p < 0.01$ ）およびニンテダニブまたはピルフェニドンとの組み合わせの両方で、肺スライス C o l l a 1 発現の実質的かつ統計的に有意な（ビヒクルに対して $p < 0.01$ ）減少を示した。同様に、TGF- β シグナル伝達阻害を示す陽性対照として使用した小分子 ALK5 阻害剤も、肺 C o l l a 1 発現の実質的かつ統計的に有意な（ビヒクルに対して $p < 0.0001$ ）減少を示した。

10

【1302】

図 6 B は、DMSO 対照スライスと比較して肺スライス C o l l a 1 発現を 50 % 減少させるのに必要な化合物の濃度を示す棒グラフである。図 6 B のデータを、実施例 B 8 に記載されるように調製した短時間ブレオマイシン傷害肺スライスを使用して取得した。化合物 5 の有効性に匹敵させるために、ニンテダニブは化合物 5 の 5.2 倍の濃度増加を必要とし、ピルフェニドンは化合物 5 の 3,940 倍の濃度増加を必要とした。

【1303】

実施例 B 11 - 二重 $\alpha v \beta 1 / \alpha v \beta 6$ 阻害がヒト IPF 外植片由来の精密切断肺スライスにおけるコラーゲン遺伝子発現を実質的に減少させる

20

前述の実施例に記載されるように、外植した肺組織をヒト IPF 対象から得て、アガロースで膨張させた。生検コアをアガロースで膨張させた肺組織から得た。生検コアを精密スライシングに供して数百 μm の厚さを得た。個々のスライスをマルチウェル培養プレートに分布させ、対照（DMSO）条件および試験化合物条件下で 3 日間培養した。培養過程にわたるスライスの生存率をミトコンドリア活性の WST-1 アッセイにより確認した。

【1304】

培養期間中、対照群のスライスを DMSO で処理し、試験群のスライスを、選択的抗体 $\alpha v \beta 6$ 阻害剤 3G9（400 ng/mL 以上）、化合物 5（179 nM）、および小分子 ALK5 阻害剤（1 μM ）のうちのいずれか 1 つの DMSO 溶液で処理した。

【1305】

図 6 C は、DMSO で処理した対照スライスに対して正規化した棒グラフであり、すべての試験処理が肺 C o l l a 1 発現を減少させたことを示している。選択的抗体 $\alpha v \beta 6$ 阻害剤 3G9 は肺 C o l l a 1 発現をわずかに減少させたが、統計的に有意ではなかった。化合物 5 は、小分子 ALK5 阻害剤（ビヒクルに対して $p < 0.0001$ ）と同様に、肺 C o l l a 1 発現の実質的かつ統計的に有意な（ビヒクルに対して $p < 0.01$ ）減少を示した。注目すべきことに、マウスブレオマイシンモデルよりもこれらのヒト IPF 対象試料において、化合物 5 の有効性は小分子 ALK5 阻害剤にはるかに近かった。

30

【1306】

5 ~ 7 個の特発性肺線維症（IPF）肺組織試料由来の PCLS を、DMSO、化合物 5（200 nM）、ニンテダニブ（75 nM）、ピルフェニドン（50 μm ）、化合物 5（200 nM）とニンテダニブ（75 nM）との組み合わせ、化合物 5（200 nM）とピルフェニドン（50 μm ）との組み合わせ、または ALK5 阻害剤（1 μm ）のうちの 1 つを用いて 7 日間にわたって培養した。化合物 5 単独またはニンテダニブもしくはピルフェニドンとの組み合わせが COL1A1 発現を、それぞれ、43 %、55 %、および 49 % 減少させた。ニンテダニブ単独処理およびピルフェニドン単独処理では COL1A1 発現を有意に減少させなかった。図 6 D は、すべて DMSO 対照に対する、化合物 5、臨床的標準治療化合物ニンテダニブ（Nin）およびピルフェニドン（Pirf）、ならびに ALK5 阻害剤への曝露時の特発性肺線維症（IPF）肺組織由来の精密切断肺スライス（PCLS）における COL1A1 の相対的発現を示す棒グラフである。

40

【1307】

50

単一のIPF肺組織試料由来のPCLSを、0.1% DMSO対照およびAlk5阻害剤(1 μ M)に加えて、化合物5(200 pM、2 nM、60 nM、200 nM、および1 μ Mの濃度)を用いて7日間にわたって培養した。COL1A1発現の用量依存的減少が見られ、2 nM以上の有意な減少(47%以上の減少)が観察された。図6Eは、200 pM~1 μ Mの範囲の濃度の化合物5で処理した際のヒトIPF肺組織由来のPCLSにおけるCOL1A1発現の用量依存的減少を示す棒グラフである。0.1% DMSO対照および1 μ MのAlk5阻害剤の存在下でのPCLSにおけるCOL1A1発現もグラフにしている。

【1308】

3個のIPF肺組織由来のPCLSを、化合物5を用いて7日間にわたって培養した。化合物5での α v β 6および α v β 1の二重阻害により、標準TGF- β シグナル伝達経路のマーカであるPCLS中のpSMAD2/SMAD2比がおおよそ50%有意に減少した。図6Fは、ヒトIPF肺組織試料由来のPCLSにおけるpSMAD2/SMAD2の比率に対する二重選択的 α v β 6および α v β 1阻害(1.82 μ Mの化合物5)の影響を示す棒グラフである。0.1% DMSO対照および1 μ MのAlk5阻害剤の存在下でのPCLSにおけるpSMAD2/SMAD2の比率もグラフにしている。

【1309】

実施例B12-二重 α v β 1/ α v β 6阻害剤が健常ヒト対象において良好な経口バイオアベイラビリティおよび薬物動態を示す

健常ヒト対象(N=85)を単回漸増用量(SAD)および複数回漸増用量(MAD)ファーストインヒューマン試験のために選択した。50:50の混合比の10 mg/mLの化合物5およびORA-SWEET(登録商標)SF(PERRIGO(登録商標)、Allergan, Michigan)と、灌注用の滅菌水とを含む経口投与用の溶液を調製した。SAD試験では15 mg/用量~75 mg/用量の化合物5を提供し、MAD試験では10 mg/用量~40 mg/用量の化合物5を提供するのに十分な溶液を対象に経口投与した。各対象から血漿試料を所望の間隔で得て、血漿を液体クロマトグラフィー-質量分析-質量分析(LC-MS/MS)に供することにより、対象における化合物5の濃度を測定し、定量化には、標準化濃度の一連の溶液から決定した較正曲線を使用した。このアッセイの定量下限(LLoQ)は1 ng/mLであり、較正曲線範囲は1~500 ng/mLであった。図7Aは、15、30、50、および75 mgの化合物5の投与についてのSAD試験データの例を示し、さらに75 mgの化合物5についてのPKデータ(これは、15、30、および50 mgでのSAD用量で得た結果を示すものである)を示す。図7Bは、10、20、および40 mgの化合物5の投与についてのMAD試験データを示す。本化合物の計算した半減期は18~20時間と異なり、これは1日1回投与などの連日投与を支持する。

【1310】

実施例B13-二重 α v β 1/ α v β 6阻害剤が健常ヒト対象由来のBAL中のpSMAD2/SMAD2の減少を示す

インテグリン阻害剤の投与後のTGF- β 活性のバイオマーカーとしてのpSMAD2の変化を評価するために、かつインテグリン阻害剤の治療有効投薬量および有効血漿C_{max}を決定するために、健常対象に、化合物5、二重選択的 α v β 6/ α v β 1-インテグリン阻害剤を投与し、対応するC_{max}レベルおよびリン酸化レベルの減少を決定した。

【1311】

肺疾患の病歴のない健常非喫煙成人男性を対象として選択し、4つのコホートに無作為化した。気管支肺胞洗浄試料を処理開始の1日前にすべての対象から得た。コホート1および2に20 mgの化合物を連日投与し、3名の対象に二重選択的 α v β 6/ α v β 1-インテグリン阻害剤(化合物5)を投与したのに対し、1名の対象にプラセボ化合物を投与した。コホート3および4に40 mgの化合物を連日投与し、3名の対象に二重選択的 α v β 6/ α v β 1-インテグリン阻害剤(化合物5)を投与したのに対し、1名の対象にプラセボ化合物を投与した。BAL試料および血液試料を-1日目(ベースライン)および

7日目（処理終了日）にすべての対象から採取した。

【1312】

図8Aに示されるように、約50%以上のpSMAD2：SMAD2比の減少が、二重選択的 $\alpha_v\beta_6/\alpha_v\beta_1$ -インテグリン阻害剤（化合物5）のより高い血漿 C_{max} を示した対象（対象15、9、14、7）において達成された。二重選択的 $\alpha_v\beta_6/\alpha_v\beta_1$ -インテグリン阻害剤（化合物5）を使用して、700ng/mLを超える C_{max} を有するすべての対象が、プラセボ群（図8G）と比較して、約50%以上のpSMAD2：SMAD2比の減少を示した。 C_{max} およびpSMAD2：SMAD2比の変調を図8Hにプロットして、用量とpSMAD2レベルとの関係をさらに説明する。図8Hに示されるように、血漿 C_{max} は、12時間時点でのベースラインおよび7日目の投与後24時間と比較してpSMAD2：SMAD2比の減少と強い相関性があった。

10

【1313】

考察

ヒトおよびマウス線維症肺組織において、 $\alpha_v\beta_6$ （上皮細胞中）および $\alpha_v\beta_1$ （線維芽細胞中）インテグリンレベルが上昇し、TGF- β 活性化に寄与する。肺組織およびBALマクロファージにおけるSMAD2/3リン酸化は、TGF- β 活性化を反映し、線維形成活性に対応する。健常肺組織およびBALマクロファージにおけるSMAD2/3リン酸化は、インテグリン阻害剤に応答し、減少したTGF- β 活性化の減少を反映する。したがって、BALマクロファージにおけるSMAD2リン酸化は、本明細書に記載されるように、臨床研究においてインテグリン阻害剤の用量応答および阻害持続時間を決定して正確なPK/PDモデルを確立するために使用されている。化合物5での $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_1$ 二重阻害も、ブレオマイシンマウスモデルにおけるSMAD3リン酸化および線維症コラーゲン沈着を有意に減少させた。化合物5での $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_1$ 二重阻害は、ブレオマイシン傷害マウス肺およびヒトIPF対象から調製した精密切断肺スライスにおけるコラーゲン遺伝子発現を有意に減少させる。化合物5は、抗線維化活性について汎 α_v 阻害剤に匹敵し、 $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_1$ に対する選択性のため、より少ないオフターゲット効果を有し得る。さらに、化合物5での $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_1$ 二重阻害は、 $\alpha_v\beta_6$ のみまたは $\alpha_v\beta_1$ のみのいずれかの阻害よりも有効である。最後に、化合物5は、健常対象において良好な経口バイオアベイラビリティおよび薬物動態を示しており、肺線維症においてTGF- β 活性を遮断するためのターゲットを定めた小分子アプローチを提供する。

20

30

【1314】

刊行物、特許、特許出願および公開された特許出願などのすべての参考文献は、出典明示によりその全体を本明細書の一部とする。

【1315】

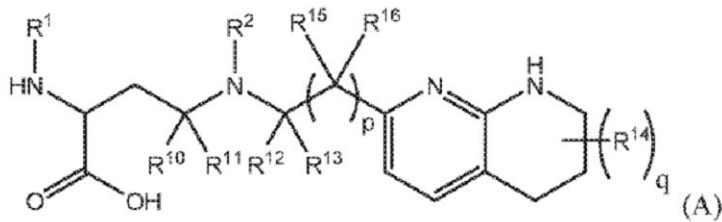
前述の発明は、理解を明確にする目的で例示および実施例によりある程度詳細に記載されているが、特定の軽微な変更および修正が行われることは当業者には明らかである。したがって、記載および実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。また、本願は下記の態様も包含する。

〔態様1〕

連日投与用に構成された剤形であって、
薬学的に許容される担体または賦形剤と、
式（A）：

40

【化 1 6 7】



式中、

R^1 が、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールが R^{1a} によって任意選択で置換されており、

R^2 が、水素、重水素、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $-O-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、または $-S(O)_2R^{2d}$ であるが、但し、窒素原子に直接結合しているいずれの炭素原子もハロゲン以外の R^{2a} 部分で任意選択で置換されていることを条件とし、

各 R^{1a} が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^3)$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-NR^3S(O)R^4$ 、 $-NR^3S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、または $-P(O)(OR^4)(OR^5)$ であり、式中、各 R^{1a} が、可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-P(O)(OR^6)(OR^7)$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または重水素、オキソ、 $-OH$ 、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されており、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2e} 、および R^{2f} が独立して、オキソまたは R^{1a} であり、 R^{2d} が、 R^{2e} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは R^{2f} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、

R^3 が独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、または3～12員ヘテロシクリルであり、 R^3 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、および3～12員ヘテロシクリルが独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されており、

R^4 および R^5 が各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、 R^4 および R^5 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによっ

10

20

30

40

50

て任意選択で置換されているか、または

R^4 および R^5 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、または重水素、ハロゲン、オキソ、もしくは $-OH$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^6 および R^7 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または
 R^6 および R^7 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

R^8 および R^9 が各々独立して、水素、重水素、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または重水素、ハロゲン、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または
 R^8 および R^9 が、それらが結合している原子と一緒に、重水素、ハロゲン、オキソ、または重水素、オキソ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている3～6員ヘテロシクリルを形成し、

各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が独立して、水素または重水素であり、

R^{14} が、重水素であり、

q が、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり、

各 R^{15} が独立して、水素、重水素、またはハロゲンから選択され、

各 R^{16} が独立して、水素、重水素、またはハロゲンから選択され、

p が、3、4、5、6、7、8、または9である化合物またはその塩の単位用量と、を含む、剤形。

〔態様2〕

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{2c} によって任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、または $-S(O)_2R^{2d}$ であり、

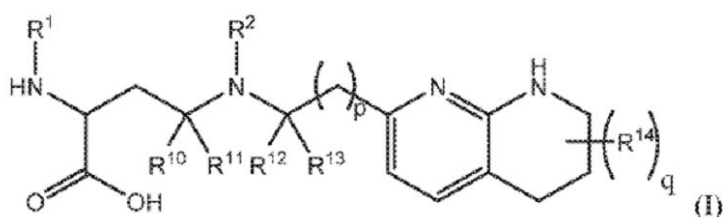
R^3 が独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、または3～6員ヘテロシクリルであり、 R^3 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、および3～6員ヘテロシクリルが独立して、ハロゲン、重水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、または重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはオキソによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されており、

各 R^{15} が、水素であり、

各 R^{16} が、水素であり、

式(A)の前記化合物が、式(I)によって表される、態様1に記載の剤形。

〔化168〕



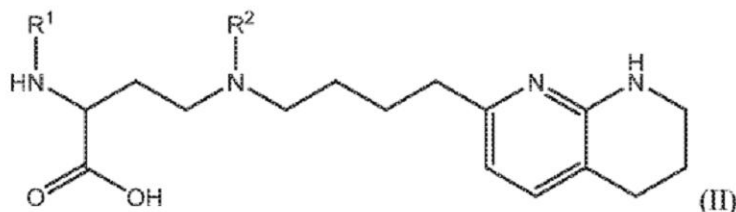
〔態様3〕

R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2e}、R^{2f}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、
R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、またはR¹⁴のうち少なくとも1つが重水素であ
る、態様1または態様2に記載の剤形、またはその塩。

[熊 様 4]

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} が水素であり、 p が3であり、式(A)の前記化合物が式(II)の化合物によって表される、態様1または態様2に記載の剤形、またはその塩。

【化 1 6 9】



[熊様5]

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリアルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

[熊様 6]

R 1が、

ピリミジニル、キナゾリニル、ピラゾロピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、ピリ
ドピリミジニル、チエノピリミジニル、プリジニル、ピロロピリミジニル、キノキサリニ
ル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフタレニル、プリニル、またはイソキノリニル
であり、かつ

重水素、ヒドロキシ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆パーハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈ハロシクロアルキル、C₃～C₈シクロアルコキシル、5～10員ヘテロアリール、C₆～C₁₄アリール、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノによって任意選択で置換されている、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

[熊様7]

R 1が、

ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キナゾリン-4-イル、1H-ピラゾ
ロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7
-イル、ピラジン-2-イル、キノリン-4-イル、ピリド[2, 3-d]ピリミジン-
4-イル、ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル、ピリド[3, 4-d]ピリミジ
ン-4-イル、チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、チエノ[3, 2-d]ピリ
ミジン-4-イル、チエノピリミジン-4-イル、プリジン-2-イル、プリジン-3-
イル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、キノキサリン-2-イル、1
H-インダゾール-3-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、ナフタレン-1-イ
ル、9H-プリン-6-イル、またはイソキノリン-1-イルであり、かつ

1つ以上の重水素、メチル、シクロプロピル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチルおよびフルオロ、メチルおよびトリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ジメチルアミノ、フェニル、ピリジン-3-イル、またはピリジン-4-イルによって任意選択で置換されている、態様1~4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

「熊様 8」

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルである、態様1~4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

[熊様9]

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルであり、R^{1a}

が、ハロゲンによって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリールまたはC₁～C₆アルキルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様10〕

R¹が、ピラゾリル、メチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルによって任意選択で置換されているピリミジン-4-イルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様11〕

R¹が、メチルおよびトリフルオロメチルの両方によって置換されているピリミジン-4-イルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様12〕

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様13〕

R¹が、ハロゲン、ハロゲンによって任意選択で置換されているC₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシによって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様14〕

R¹が、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、またはメトキシによって任意選択で置換されているキナゾリン-4-イルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様15〕

R²が、
水素、
重水素、
ヒドロキシ、または
重水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈ハロシクロアルキル、C₃～C₈シクロアルコキシル、C₆～C₁₄アリール、C₆～C₁₄アリーロキシ、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリーロキシ、オキソで任意選択で置換されている3～12員ヘテロシクリル、-C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)R⁴、または-S(O)₂R³で任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルコキシルである、態様1または3～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様16〕

R²が、
メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、シクロプロピル、またはシクロブチルであり、
これらが各々、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アセトアミド、フルオロ、フルオロアルキル、フェノキシ、ジメチルアミド、メチルスルホニル、シクロプロポキシル、ピリジン-2-イルオキシ、任意選択でメチル化もしくはフッ素化されたピリジン-3-イルオキシ、N-モルホリニル、N-ピロリジン-2-オニル、ジメチルピラゾール-1-イル、ジオキシラン-2-イル、モルホリン-2-イル、オキセタン-3-イル、フェニル、テトラヒドロフラン-2-イル、チアゾール-2-イルのうちの1つ以上で任意選択で置換され、

これらが各々、重水素、ヒドロキシ、メチル、フルオロ、シアノ、またはオキソのうちの0、1、2、または3つで置換されている、態様1または3～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様17〕

R²が、R^{2a}によって任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

10

20

30

40

50

〔態様 18〕

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲン、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリール、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、またはオキソである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 19〕

R^2 が、 R^{2a} によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、フルオロ、フルオロによって置換されているシクロブチル、メチルによって置換されているピラゾリル、または $-S(O)_2CH_3$ である、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

10

〔態様 20〕

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 21〕

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、水素、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ハロゲンによって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール、またはハロゲンもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルによって任意選択で置換されている5～6員ヘテロアリールである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

20

〔態様 22〕

R^2 が、 OR^3 によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、水素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、フルオロによって置換されているシクロプロピル、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル、またはフルオロもしくはメチルによって任意選択で置換されているピリジニルである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 23〕

R^2 が $-CH_2CH_2OCH_3$ である、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

30

〔態様 24〕

R^2 が、ハロゲンおよび OR^3 の両方によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 25〕

R^2 が、 R^{2b} によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 26〕

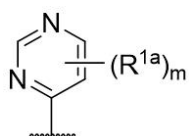
R^2 がシクロプロピルである、態様1～14のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

40

〔態様 27〕

R^1 が

〔化 170〕



であり、式中、 m が、0、1、2、または3であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、

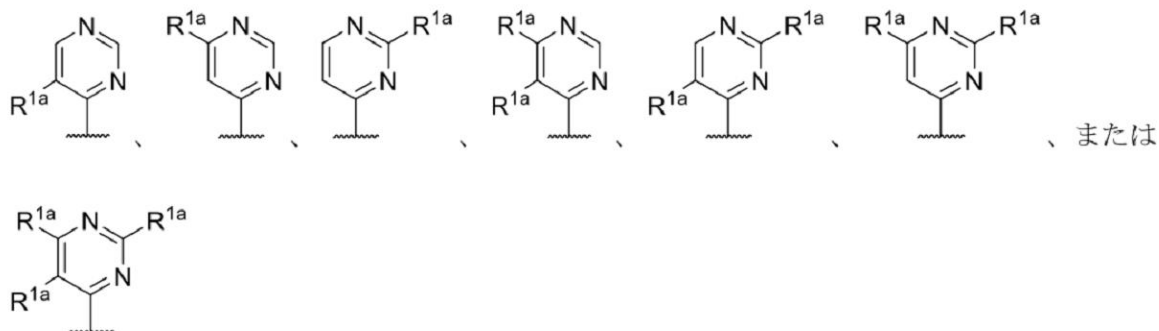
50

またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様28〕

R^1 が、

【化171】



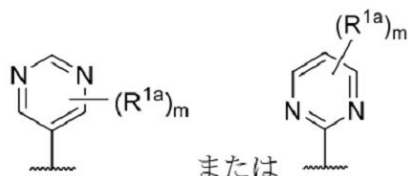
10

であり、式中、各 R^{1a} が独立して、重水素、アルキル、ハロアルキル、またはヘテロアリールである、態様27に記載の剤形、またはその塩。

〔態様29〕

R^1 が

【化172】



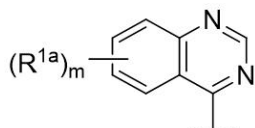
20

であり、式中、 m が、0、1、2、または3であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様30〕

R^1 が

【化173】



30

であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

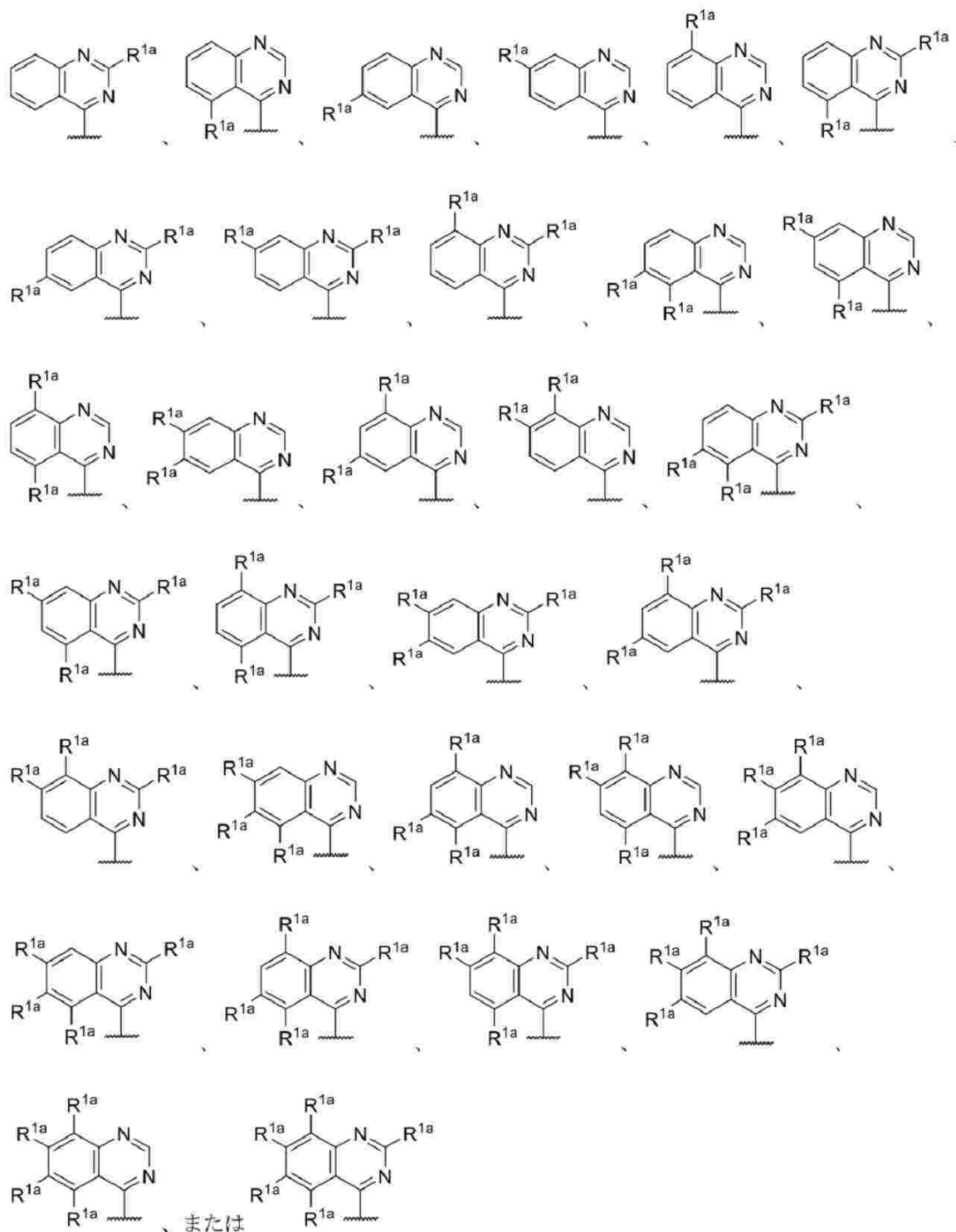
〔態様31〕

R^1 が、

40

50

【化 1 7 4】



であり、式中、各 R^{1a} が独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシである、態様 30 に記載の剤形、またはその塩。

〔態様 3 2〕

R^1 が、

10

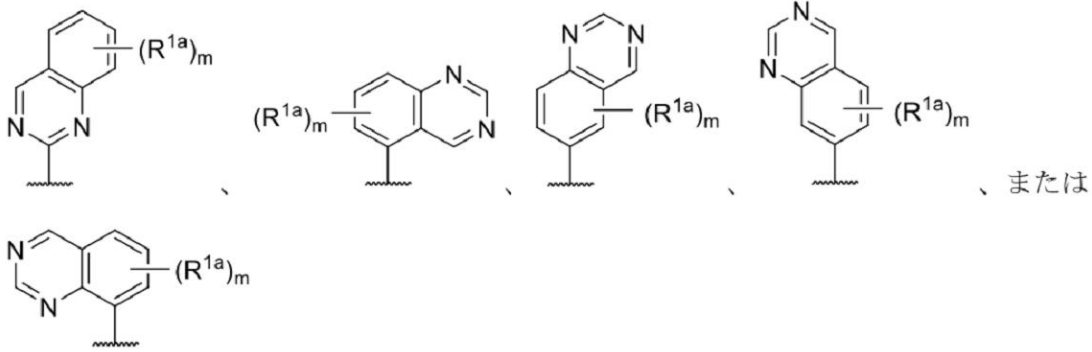
20

30

40

50

【化 1 7 5】



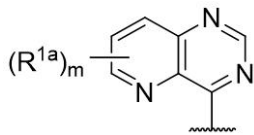
10

であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、または5であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様 1～4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 3 3〕

R^1 が

【化 1 7 6】



20

であり、式中、 m が、0、1、2、3、または4であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様 1～4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

30

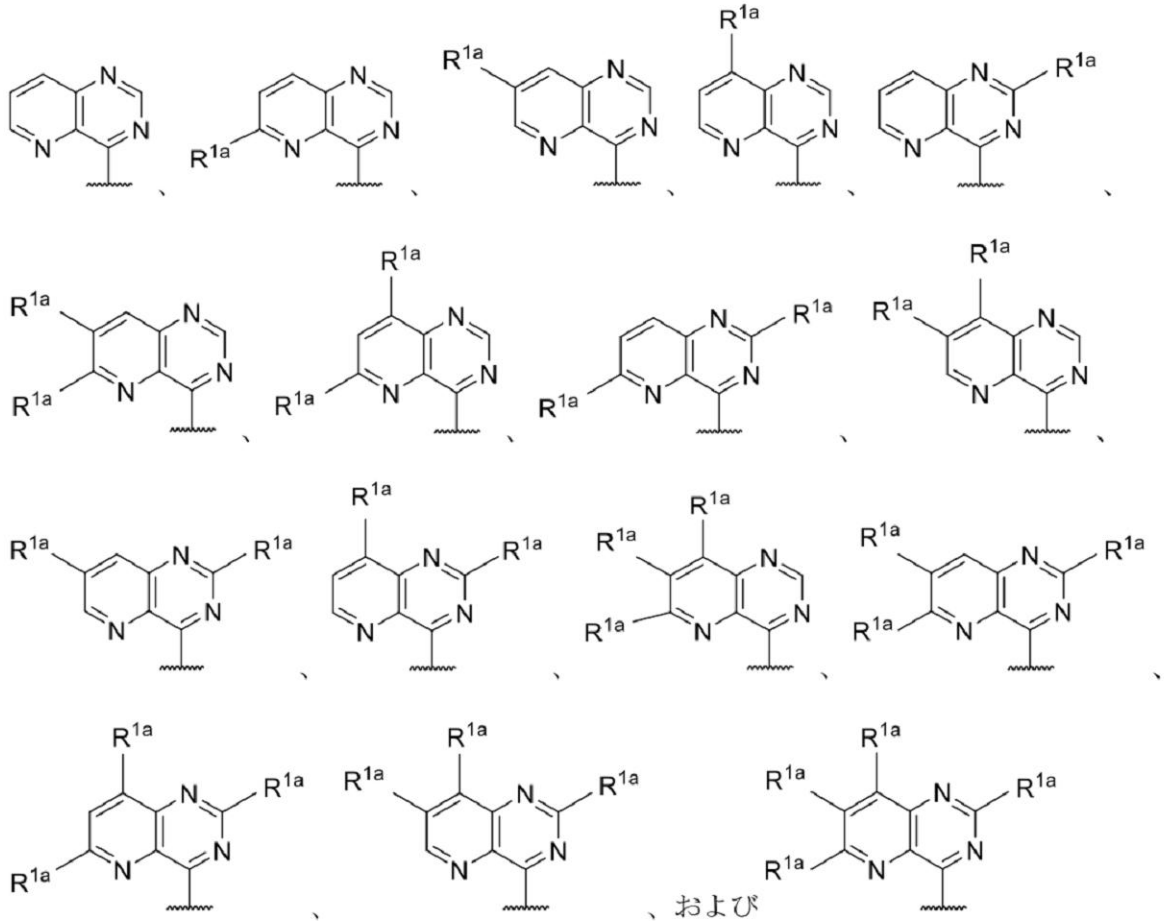
〔態様 3 4〕

R^1 が、

40

50

【化 1 7 7】



10

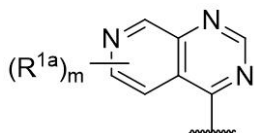
20

からなる群から選択される、態様 3 3 に記載の剤形、またはその塩。

〔態様 3 5〕

R^1 が

【化 1 7 8】



30

であり、式中、 m が、0、1、2、3、または 4 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

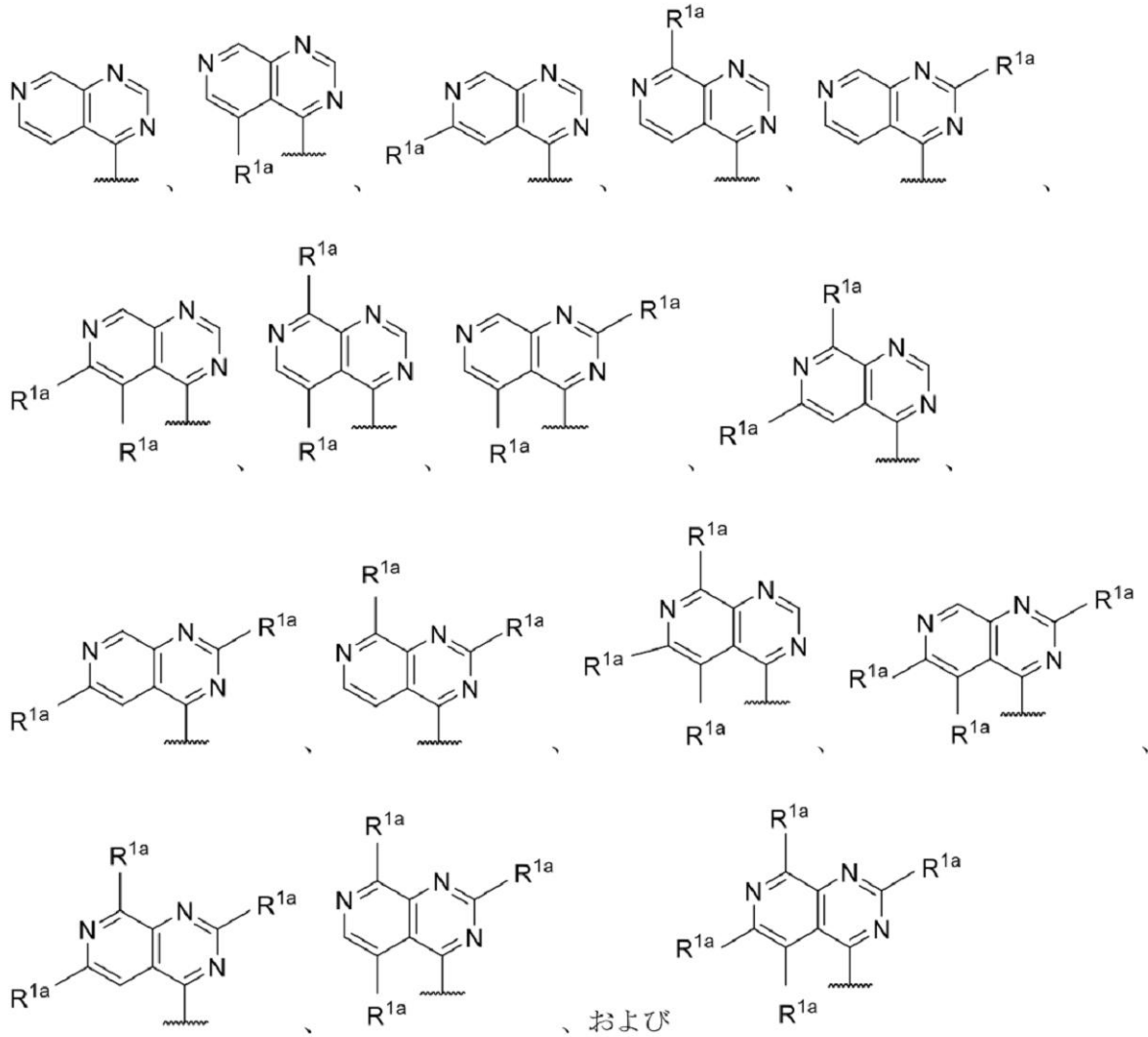
40

〔態様 3 6〕

R^1 が、

50

【化 1 7 9】



10

20

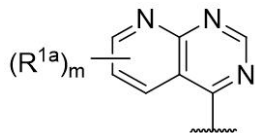
30

からなる群から選択される、態様 3 5 に記載の剤形、またはその塩。

〔態様 3 7〕

R^1 が

【化 1 8 0】



であり、式中、 m が、0、1、2、3、または 4 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C(=O)N$ 、またはヘテロアリールであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

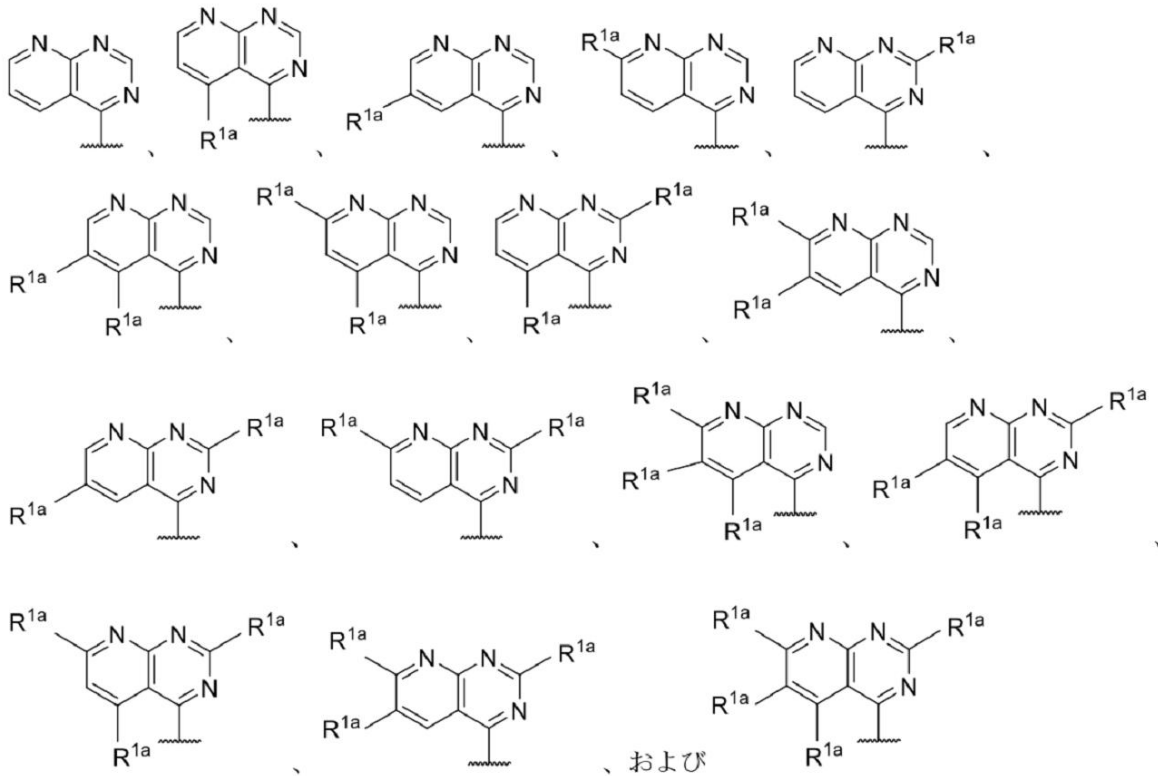
40

〔態様 3 8〕

R^1 が、

50

【化 1 8 1】



10

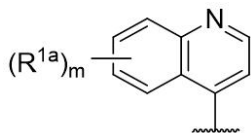
20

からなる群から選択される、態様 3 7 に記載の剤形、またはその塩。

〔態様 3 9〕

R^1 が

【化 1 8 2】



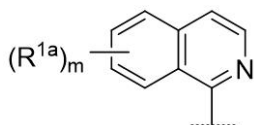
30

であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 4 0〕

R^1 が

【化 1 8 3】



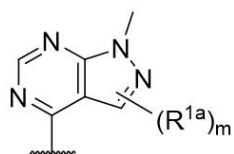
40

であり、式中、 m が、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、各 R^{1a} が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、またはヘテロアリアルであり、 R^{1a} の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリアルが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 4 1〕

50

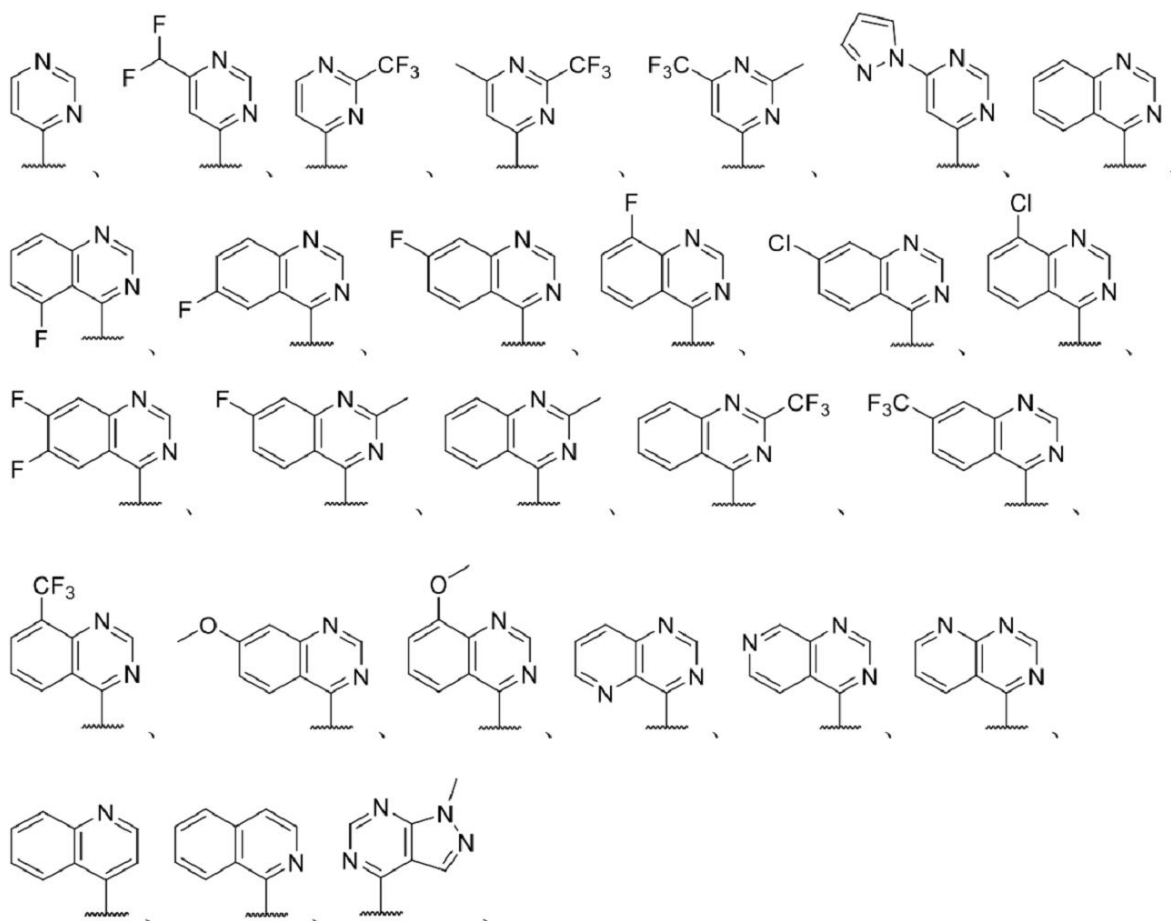
R¹が
【化 1 8 4】



であり、式中、mが、0、1、または2であり、各R^{1 a}が、適用可能な場合、独立して、重水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、-CN、またはヘテロアリールであり、R^{1 a}の前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびヘテロアリールが独立して、重水素によって任意選択で置換されている、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

10

【態様 4 2】
R¹が、
【化 1 8 5】



20

30

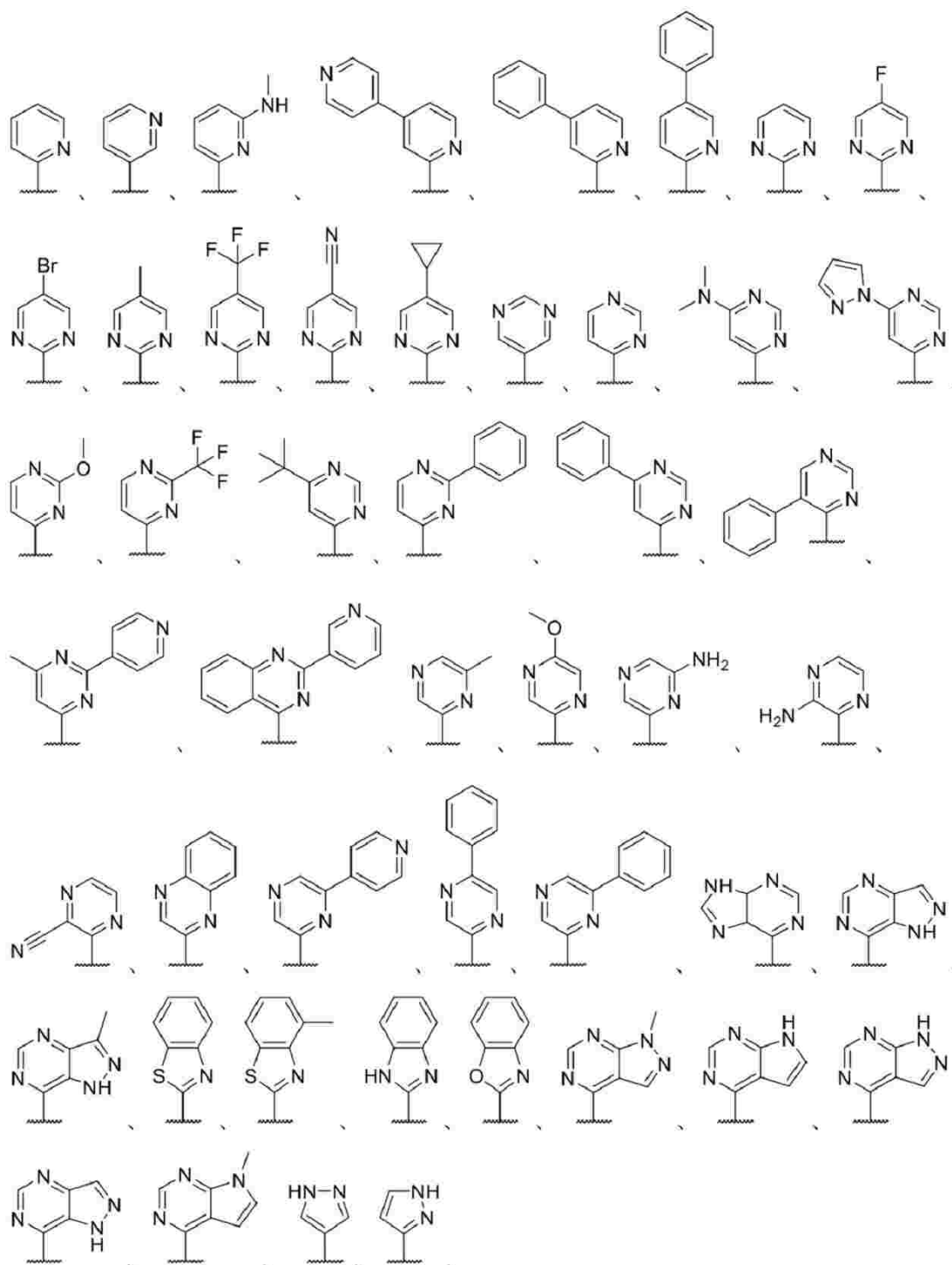
40

およびいずれか1個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

【態様 4 3】
R¹が、

50

【化 1 8 6】



10

20

30

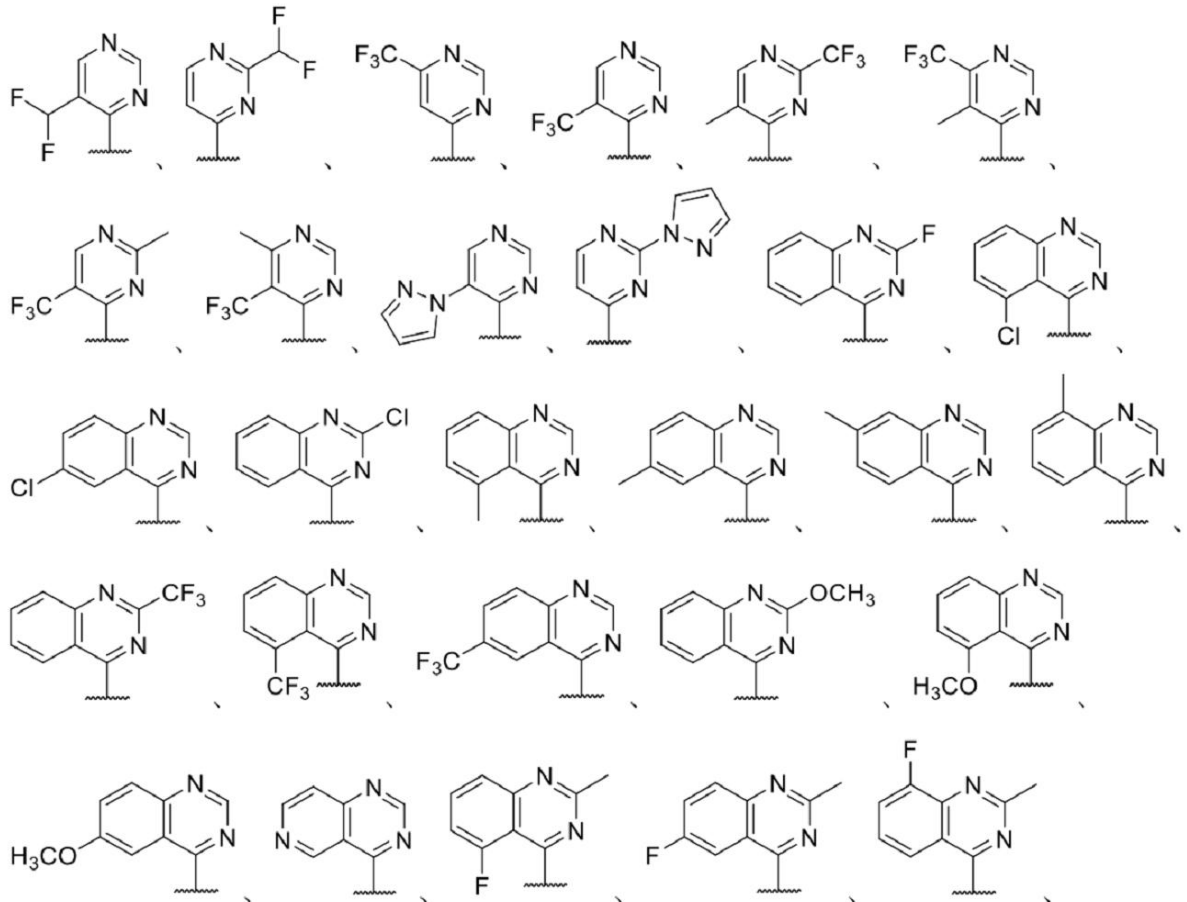
40

およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、態様 1～4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 4 4〕

R^1 が、

【化 1 8 7】



10

20

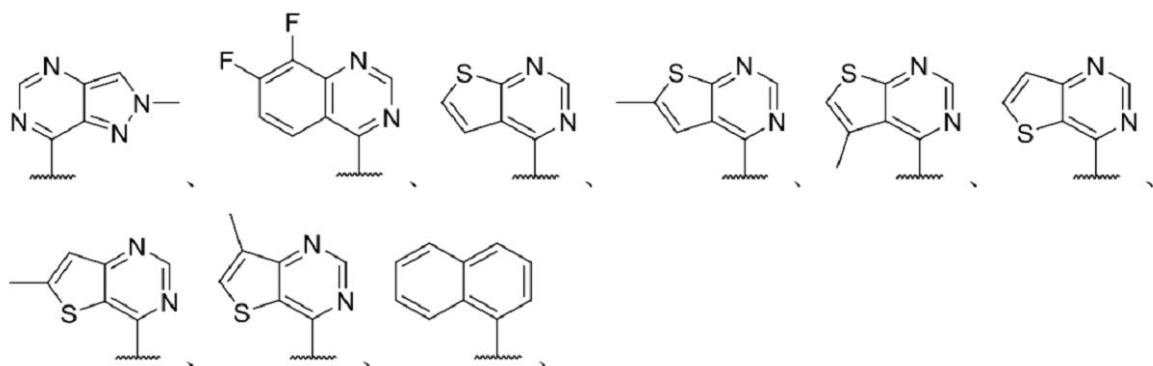
およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、態様 1～4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 4 5〕

R¹が、

30

【化 1 8 8】



40

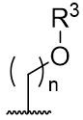
およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、態様 1～4 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 4 6〕

R²が

50

【化 1 8 9】

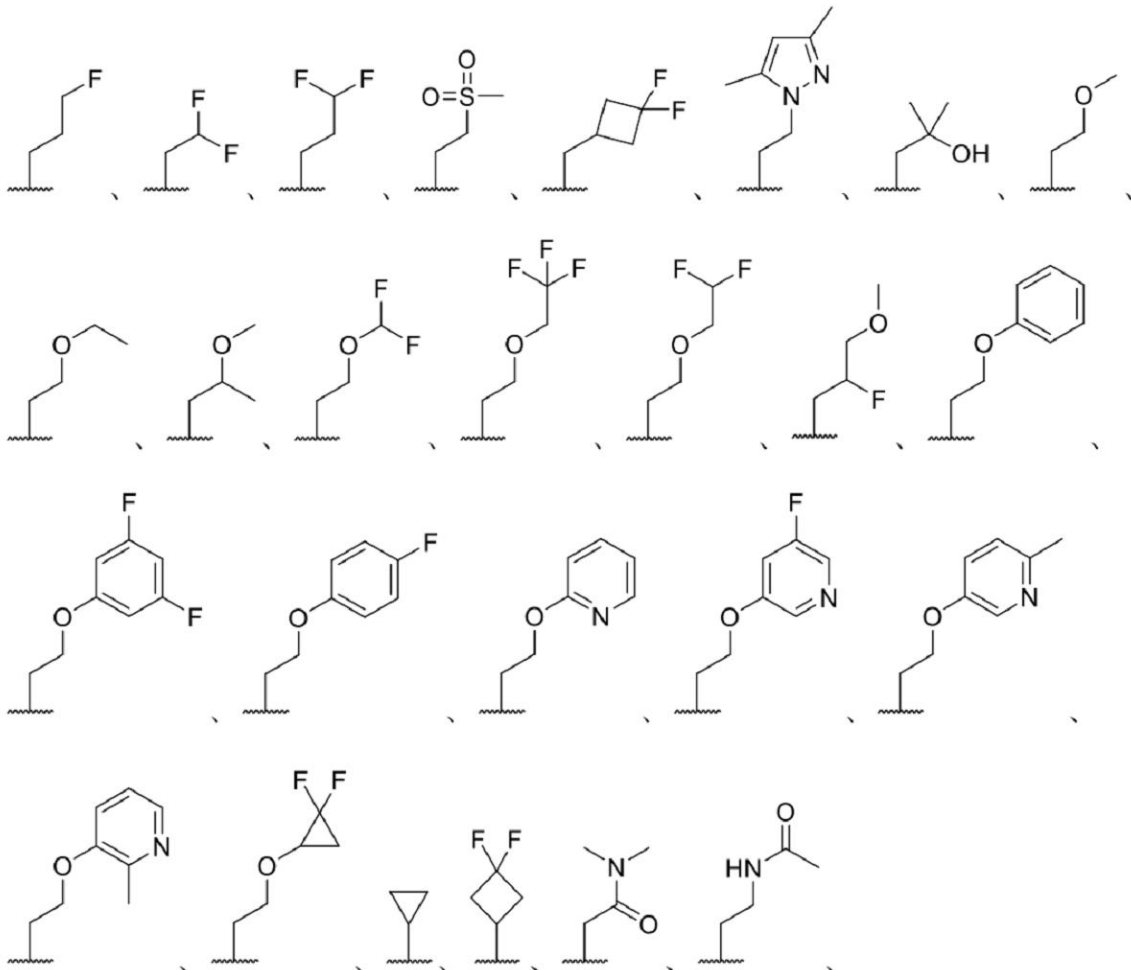


であり、式中、 n が、1、2、3、4、5、または6であり、 R^3 が、フルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、フルオロによって任意選択で置換されているフェニル、フルオロもしくはメチルによって任意選択で置換されているピリジニル、またはフルオロによって任意選択で置換されているシクロプロピルである、態様1～14または27～45のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様47〕

R^2 が、

【化 1 9 0】



およびいずれか1個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、態様1～14または27～45のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様48〕

R^2 が、

10

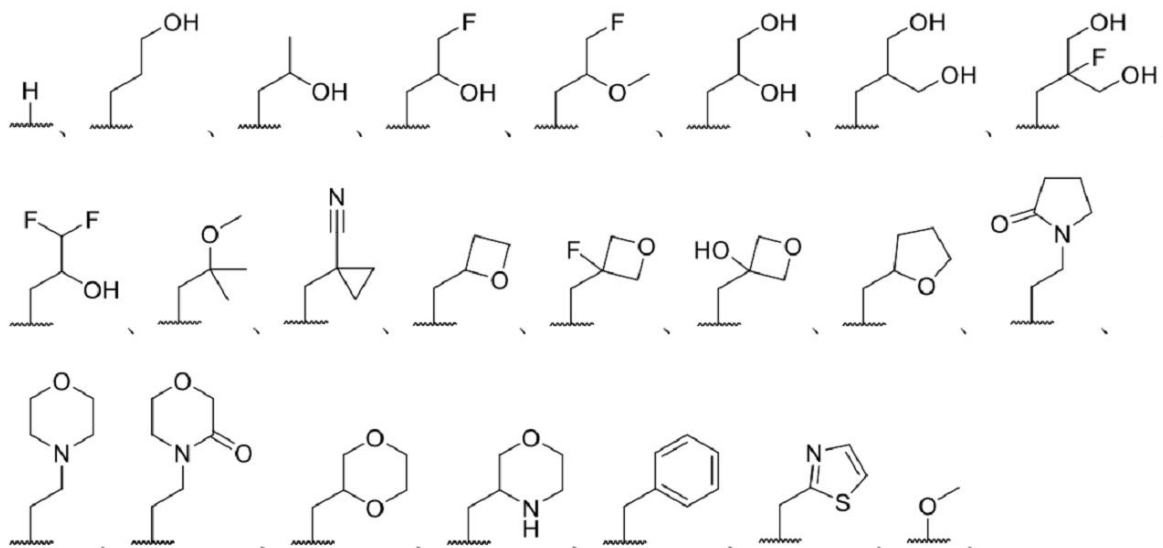
20

30

40

50

【化 1 9 1】



10

およびいずれか 1 個以上の水素原子が重水素原子で置き換えられる前述の基のうちのいずれかからなる群から選択される、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

20

〔態様 4 9〕

R^2 が、フッ素および $-OCH_3$ の両方によって置換されている $C_3 \sim C_5$ アルキルである、態様 1～11 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 5 0〕

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、フッ素によって任意選択で置換されているフェニルである、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 5 1〕

R^2 が、 $-OR^3$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 が、フッ素またはメチルによって任意選択で置換されているピリジニルである、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

30

〔態様 5 2〕

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} がハロゲンである、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 5 3〕

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が重水素である、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 5 4〕

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、オキソによって任意選択で置換されている 3～12 員ヘテロシクリルである、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

40

〔態様 5 5〕

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、オキソによって任意選択で置換されている 4～5 員ヘテロシクリルである、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 5 6〕

R^2 が、 R^{2a} によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{2a} が、ハロゲンまたは $-OR^6$ によって任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリールである、態様 1～14 または 27～45 のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様 5 7〕

50

R²が、R^{2a}によって置換されているC₁～C₆アルキルであり、R^{2a}が、ハロゲンまたは－OR⁶によって任意選択で置換されているフェニルである、態様1～14または27～45のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様58〕

R²が、R^{2a}によって置換されているC₁～C₆アルキルであり、R^{2a}が、C₁～C₆アルキルによって任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリールである、態様1～14または27～45のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様59〕

R²が、R^{2a}によって置換されているC₁～C₆アルキルであり、R^{2a}が、メチルによって任意選択で置換されているピラゾリルである、態様1～14または27～45のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

10

〔態様60〕

R²が、R^{2a}によって置換されているC₁～C₆アルキルであり、R^{2a}が、－CN、ハロゲン、または－OR⁶によって任意選択で置換されているC₃～C₈シクロアルキルである、態様1～14または27～45のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様61〕

R²が、R^{2a}によって置換されているC₁～C₆アルキルであり、R^{2a}が－S(O)₂R³である、態様1～14または27～45のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様62〕

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているピリジルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

20

〔態様63〕

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているインダゾリルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様64〕

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されている1H-ピロロピリジルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様65〕

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているキノリニルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

30

〔態様66〕

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているフェニルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様67〕

R¹が、R^{1a}によって任意選択で置換されているインダニルである、態様1～4のいずれか一つに記載の剤形、またはその塩。

〔態様68〕

連日投与用に構成された剤形であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、図1の化合物番号1～66から選択される化合物、またはその塩の単位用量と、を含む、剤形。

〔態様69〕

連日投与用に構成された剤形であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、化合物番号1～147から選択される化合物、またはその塩の単位用量と、を含む、剤形。

40

〔態様70〕

連日投与用に構成された剤形であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、化合物番号1～665から選択される化合物、またはその塩の単位用量と、を含む、剤形。

〔態様71〕

連日投与用に構成された剤形であって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、化合物番号1～780から選択される化合物、またはその塩の単位用量と、を含む、剤形。

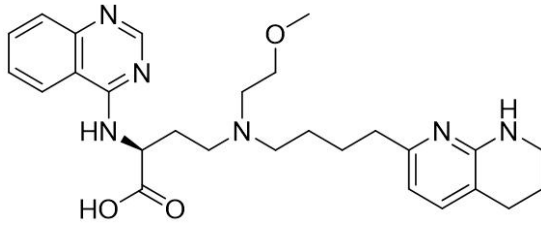
〔態様72〕

前記化合物が、(S)-4-((2-メトキシエチル)(4-(5,6,7,8-テト

50

ラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) ブチル) アミノ) -2-(キナゾリン-4-イルアミノ) ブタン酸、

【化192】



またはその塩である、態様1に記載の剤形。

【態様73】

約1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、もしくは125 mg、または前述の値のうちのいずれか2つの間の範囲の前記化合物を含む、態様1～72のいずれか一つに記載の剤形。

【態様74】

約1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、150、175、200、225、もしくは250 mgのうちの1つの量、または前述の量のうちのいずれか2つの間の範囲の前記化合物を含む、態様1～72のいずれか一つに記載の剤形。

【態様75】

少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の個体の血漿中 C_{max} をもたらしように前記個体への投与に有効な量の前記化合物を含む、態様1～72のいずれか一つに記載の剤形。

【態様76】

少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の個体における $\alpha_v \beta_6$ または $\alpha_v \beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL) をもたらしように前記個体への投与に有効な量の前記化合物を含む、態様1～72のいずれか一つに記載の剤形。

【態様77】

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、前記個体に、態様1～76のいずれか一つに記載の剤形、またはその薬学的に許容される塩を連日投与することを含む、方法。

【態様78】

前記線維性疾患が、肺線維症、肝線維症、皮膚線維症、心臓線維症、腎臓線維症、胃腸線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症である、態様77に記載の方法。

【態様79】

前記線維性疾患が、肝線維症、心臓線維症、原発性硬化性胆管炎、または胆管線維症である、態様78に記載の方法。

【態様80】

前記連日投与が、1日1回、2回、3回、または4回行われる、態様77～79のいずれか一つに記載の方法。

【態様81】

前記連日投与が1日1回行われる、態様77～79のいずれか一つに記載の方法。

【態様82】

10

20

30

40

50

前記個体に、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体の血漿中前記化合物の C_{max} をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様77に記載の方法。

〔態様83〕

前記個体に、少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL)をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様77に記載の方法。

10

〔態様84〕

態様1～76のいずれか一つに記載の剤形を含む、キット。

〔態様85〕

線維性疾患の前記治療についての説明書をさらに含む、態様84に記載のキット。

〔態様86〕

前記剤形の連日投与を必要とする個体への前記剤形の連日投与についての説明書をさらに含む、態様84に記載のキット。

〔態様87〕

1日1回、2回、3回、または4回の前記剤形の投与を必要とする個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、態様84に記載のキット。

20

〔態様88〕

1日1回の前記剤形の投与を必要とする個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、態様84に記載のキット。

〔態様89〕

少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、もしくは1400 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の個体の血漿中 C_{max} をもたらすように前記剤形の投与を必要とする前記個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、態様84に記載のキット。

30

〔態様90〕

少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL)をもたらすように前記剤形の投与を必要とする前記個体への前記剤形の投与についての説明書をさらに含む、態様84に記載のキット。

〔態様91〕

個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害する方法であって、態様1～76のいずれか一つに記載の剤形またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

40

〔態様92〕

前記個体に、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、もしくは1400 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体の血漿中前記化合物の C_{max} をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様91に記載の方法。

〔態様93〕

前記個体に、少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうち

50

のいずれか2つの間の範囲の前記個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL)をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様91に記載の方法。

〔態様94〕

細胞におけるTGF β 活性化を阻害する方法であって、前記細胞に、態様1～76のいずれか一つに記載の剤形またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

〔態様95〕

前記細胞に、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、もしくは1400 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記細胞中前記化合物の C_{max} をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様94に記載の方法。

10

〔態様96〕

前記細胞に、少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の前記細胞の $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な濃度に対応する前記細胞中 C_{max} (ng/mL)をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様94に記載の方法。

〔態様97〕

$\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの阻害における使用のためのものであって、前記使用が、それを必要とする個体に、前記 $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ インテグリンを阻害するのに有効な量の前記剤形を投与することを含む、態様1～76のいずれかに記載の剤形、またはその塩。

20

〔態様98〕

前記使用が、前記個体に、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体の血漿中前記化合物の C_{max} をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様97に記載の剤形。

〔態様99〕

前記使用が、前記個体に、少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL)をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様97に記載の剤形。

30

〔態様100〕

少なくとも1つのインテグリンの活性の調節を必要とする対象における少なくとも1つのインテグリンの活性を調節する方法であって、前記対象に、前記対象における前記少なくとも1つのインテグリンの活性を調節するのに有効な量の態様1～76のいずれか一つに記載の剤形またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンのうちの少なくとも1つを含む、方法。

40

〔態様101〕

前記対象における $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方の活性を阻害することを含む、態様100に記載の方法。

〔態様102〕

前記対象が、特発性肺線維症 (IPF)、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、原発性胆汁性胆管炎、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病

50

性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有するか、またはそのリスクがあり、

前記方法が、前記対象における $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方の活性を阻害することにより前記対象における前記線維性疾患を治療することを含む、態様100または態様101に記載の方法。

〔態様103〕

前記対象が乾癬を有するか、またはそのリスクがあり、前記方法が、前記対象における $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの一方または両方の活性を阻害することにより前記対象における前記線維性疾患を治療することを含む、態様100または態様101に記載の方法。

〔態様104〕

前記対象がNASHの治療を必要としており、前記対象に投与される前記剤形の量が、少なくとも $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの活性を阻害することにより前記対象のNASHを治療するのに有効である、態様100または態様101に記載の方法。

〔態様105〕

前記対象がIPFの治療を必要としており、前記対象に投与される前記剤形の量が、少なくとも $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの活性を阻害することにより前記対象のIPFを治療するのに有効である、態様100または態様101に記載の方法。

〔態様106〕

前記対象がPSCの治療を必要としており、前記対象に投与される前記剤形の量が、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの少なくとも一方の活性を阻害することにより前記対象のPSCを治療するのに有効である、態様100または態様101に記載の方法。

〔態様107〕

前記個体に、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体の血漿中前記化合物の C_{max} をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様100または101に記載の方法。

〔態様108〕

前記個体に、少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体における $\alpha_v\beta_6$ または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL)をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様100または101に記載の方法。

〔態様109〕

治療を必要とする対象を治療する方法であって、前記対象に、態様1～76のいずれか一つに記載の剤形の治療有効量を投与することを含み、前記対象が、療法を必要とする少なくとも1つの組織を有し、前記組織が、

$\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／または発現、

$\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／または発現、

pSMAD/SMAD値、

新たなコラーゲン形成または蓄積、

総コラーゲン、および

I型コラーゲン遺伝子COL1A1発現のうちの少なくとも1つの上昇レベルを有し、

前記レベルが、前記組織の健康な状態と比較して上昇している、方法。

〔態様110〕

前記方法が、前記対象において、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させる、態様109に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔態様 111〕

前記方法が、前記対象において、 $\alpha_v\beta_1$ インテグリン活性および／または発現と比較して $\alpha_v\beta_6$ インテグリン活性および／または発現を選択的に低下させる、態様 109 に記載の方法。

〔態様 112〕

前記方法が、前記対象において、少なくとも 1 つの他の α_v 含有インテグリンと比較して $\alpha_v\beta_1$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの両方の活性および／または発現を低下させる、態様 109 に記載の方法。

〔態様 113〕

前記対象における 1 つ以上の線維芽細胞中の $\alpha_v\beta_1$ インテグリンの活性が低下する、態様 110 または 111 に記載の方法。

10

〔態様 114〕

前記対象における 1 つ以上の上皮細胞中の $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの活性が低下する、態様 110 または 111 に記載の方法。

〔態様 115〕

前記対象における前記少なくとも 1 つの組織が、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの 1 つ以上を含む、態様 109 ～ 114 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 116〕

前記組織が、前記組織の前記健康な状態と比較して上昇した pSMAD2 / SMAD2 値または上昇した pSMAD3 / SMAD3 値を有する、態様 109 ～ 115 のいずれか一つに記載の方法。

20

〔態様 117〕

前記対象に、少なくとも約 700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは 1500 ng / mL のうちの 1 つ、または前述の濃度のうちのいずれか 2 つの間の範囲の前記対象の血漿中前記化合物の C_{max} をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様 109 ～ 115 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 118〕

前記個体に、各々独立して少なくとも約 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは 100 パーセンテージのうちの 1 つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか 2 つの間の範囲から選択される各々のパーセンテージの前記対象における $\alpha_v\beta_6$ および／または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記対象の血漿中 C_{max} (ng / mL) をもたらすのに有効な前記剤形を投与することを含む、態様 91 に記載の方法。

30

〔態様 119〕

対象における小分子の抗線維化活性を特徴付ける方法であって、前記対象由来の第 1 の生細胞試料を提供することであって、前記第 1 の生細胞試料が潜伏関連ペプチド-TGF- β から形質転換成長因子 β (TGF- β) を活性化することができる少なくとも 1 つのインテグリンの存在を特徴とする、提供することと、

40

前記第 1 の生細胞試料中の第 1 の pSMAD / SMAD 値を決定することと、

前記対象に前記小分子を投与することと、

前記対象由来の第 2 の生細胞試料を提供することであって、前記第 2 の生細胞試料が前記対象における前記第 1 の生細胞試料と同じ組織から採取される、提供することと、

前記第 2 の生細胞試料中の第 2 の pSMAD / SMAD 値を決定することと、

前記第 2 の pSMAD / SMAD 値を前記第 1 の pSMAD / SMAD 値と比較することによって前記対象における前記小分子の抗線維化活性を特徴付けることと、を含む、方法。

〔態様 120〕

各生細胞試料が、前記対象の組織から得られた複数の細胞または前記対象の前記組織に

50

関連する複数のマクロファージである、態様 119 に記載の方法。

〔態様 121〕

前記組織が、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの 1 つを含む、態様 120 に記載の方法。

〔態様 122〕

各生細胞試料が、前記対象の気管支肺胞洗浄液から得られた複数の肺胞マクロファージを含む、態様 120 に記載の方法。

〔態様 123〕

前記方法が、複数の肺胞マクロファージとして前記複数のマクロファージを含む気管支肺胞洗浄液をもたらすのに有効な気管支肺胞洗浄を前記対象の肺に行うことをさらに含む、態様 120 に記載の方法。

〔態様 124〕

前記対象が、特発性肺線維症 (IPF)、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、原発性胆汁性胆管炎、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有する、態様 120 に記載の方法。

〔態様 125〕

前記対象が乾癬を有する、態様 120 に記載の方法。

〔態様 126〕

前記少なくとも 1 つのインテグリンが α_v を含む、態様 119 に記載の方法。

〔態様 127〕

前記少なくとも 1 つのインテグリンが $\alpha_v \beta_1$ を含む、態様 119 に記載の方法。

〔態様 128〕

前記少なくとも 1 つのインテグリンが $\alpha_v \beta_6$ を含む、態様 119 に記載の方法。

〔態様 129〕

前記少なくとも 1 つの生細胞中の前記第 1 の pSMAD / SMAD 値を決定することが、pSMAD2 / SMAD2 値または pSMAD3 / SMAD3 値を決定することを含み、前記少なくとも 1 つの生細胞を前記小分子と接触させた後に前記少なくとも 1 つの生細胞中の前記第 2 の pSMAD / SMAD 値を決定することが、pSMAD2 / SMAD2 値または pSMAD3 / SMAD3 値を決定することを含む、態様 119 に記載の方法。

〔態様 130〕

前記対象に前記小分子を前記投与することが、少なくとも約 700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは 1500 ng/mL のうちの 1 つ、または前述の濃度のうちのいずれか 2 つの間の範囲の前記対象における前記小分子の C_{max} をもたらすのに有効である、態様 119 ~ 128 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 131〕

前記対象に前記小分子を前記投与することが、各々独立して少なくとも約 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは 100 のうちの 1 つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか 2 つの間の範囲から選択される各々のパーセンテージの前記対象における $\alpha_v \beta_6$ および / または $\alpha_v \beta_1$ を阻害するのに有効な濃度に対応する前記対象における C_{max} (ng/mL) をもたらすのに有効である、態様 119 ~ 128 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 132〕

前記対象に前記小分子を前記投与することが、前記対象に態様 1 ~ 76 のいずれか一つに記載の剤形を投与することを含む、態様 119 ~ 131 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 133〕

線維性疾患の治療を必要とする対象における線維性疾患を治療する方法であって、

10

20

30

40

50

前記対象由来の第1の生細胞試料を提供することであって、前記第1の生細胞試料が潜伏関連ペプチド-TGF- β から形質転換成長因子 β (TGF- β)を活性化することができ、少なくとも1つのインテグリンを有する、提供することと、

前記第1の生細胞試料中の第1のpSMAD/SMAD値を決定することと、

前記対象に小分子を投与することと、

前記対象由来の第2の生細胞試料を提供することであって、前記第2の生細胞試料が前記対象における前記第1の生細胞試料と同じ組織から採取される、提供することと、

前記第2の生細胞試料中の第2のpSMAD/SMAD値を決定することと、

前記第2のpSMAD/SMAD値を前記第1のpSMAD/SMAD値と比較することと、

前記第2のpSMAD/SMAD値が前記第1のpSMAD/SMAD値よりも低い場合、前記対象に前記小分子を投与することと、を含む、方法。

[態様134]

各生細胞試料が、前記対象の組織から得られた複数の細胞または前記対象の前記組織に関連する複数のマクロファージである、態様133に記載の方法。

[態様135]

前記組織が、肺組織、肝臓組織、皮膚組織、心臓組織、腎臓組織、胃腸組織、胆嚢組織、および胆管組織のうちの1つを含む、態様134に記載の方法。

[態様136]

各生細胞試料が、前記対象の気管支肺泡洗浄液から得られた複数の肺泡マクロファージを含む、態様134に記載の方法。

[態様137]

前記方法が、複数の肺泡マクロファージとして前記複数のマクロファージを含む気管支肺泡洗浄液をもたらすのに有効な気管支肺泡洗浄を前記対象の肺に行うことをさらに含む、態様134に記載の方法。

[態様138]

前記対象が、特発性肺線維症(IPF)、間質性肺疾患、放射線誘発肺線維症、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝疾患誘発線維症、アルポート症候群、原発性硬化性胆管炎(PS C)、原発性胆汁性胆管炎、胆道閉鎖症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、強皮症、糖尿病性腎症、糖尿病性腎疾患、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、およびクローン病からなる群から選択される線維性疾患を有することを特徴とする、態様134に記載の方法。

[態様139]

前記対象が乾癬を有することを特徴とする、態様134に記載の方法。

[態様140]

前記少なくとも1つのインテグリンが α_v を含む、態様134に記載の方法。

[態様141]

前記少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v\beta_1$ を含む、態様133に記載の方法。

[態様142]

前記少なくとも1つのインテグリンが $\alpha_v\beta_6$ を含む、態様133に記載の方法。

[態様143]

前記第1の生細胞試料中の前記第1のpSMAD/SMAD値を決定することが、pSMAD2/SMAD2値またはpSMAD3/SMAD3値を決定することを含み、前記第1の生細胞試料を前記小分子と接触させた後に前記少なくとも1つの生細胞中の前記第2のpSMAD/SMAD値を決定することが、pSMAD2/SMAD2値またはpSMAD3/SMAD3値を決定することを含む、態様133に記載の方法。

[態様144]

前記対象に前記小分子を前記投与することが、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500 ng/mLのうちの1

10

20

30

40

50

つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記対象における前記小分子の C_{max} をもたらすのに有効である、態様133～143のいずれか一つに記載の方法。

〔態様145〕

前記対象に前記小分子を前記投与することが、各々独立して少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100のうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲から選択される各々のパーセンテージの前記対象における $\alpha_v\beta_6$ および／または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な濃度に対応する前記対象における C_{max} (ng/mL) をもたらすのに有効である、態様133～143のいずれか一つに記載の方法。

〔態様146〕

前記対象に前記小分子を前記投与することが、前記対象に態様1～76のいずれか一つに記載の剤形を投与することを含む、態様133～145のいずれか一つに記載の方法。

〔態様147〕

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、前記個体に、約1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、50、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、150、175、200、225、もしくは250mgのうちの1つの量、または前述の量のうちのいずれか2つの間の範囲の化合物を投与することを含み、前記化合物が態様1～76のいずれかに記載の化合物である、方法。

〔態様148〕

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、前記個体に、少なくとも約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、もしくは1500ng/mLのうちの1つ、または前述の濃度のうちのいずれか2つの間の範囲の前記個体の血漿中 C_{max} をもたらすのに有効な量の化合物を投与することを含み、前記化合物が態様1～76のいずれかに記載の化合物である、方法。

〔態様149〕

線維性疾患の治療を必要とする個体における線維性疾患を治療する方法であって、前記個体に、各々独立して少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100パーセンテージのうちの1つ、または前述のパーセンテージのうちのいずれか2つの間の範囲から選択される各々のパーセンテージの前記対象における $\alpha_v\beta_6$ および／または $\alpha_v\beta_1$ を阻害するのに有効な血漿調整濃度に対応する前記個体の血漿中 C_{max} (ng/mL) をもたらすのに有効な化合物の量を投与することを含み、前記化合物が態様1～76のいずれかに記載の化合物である、方法。

10

20

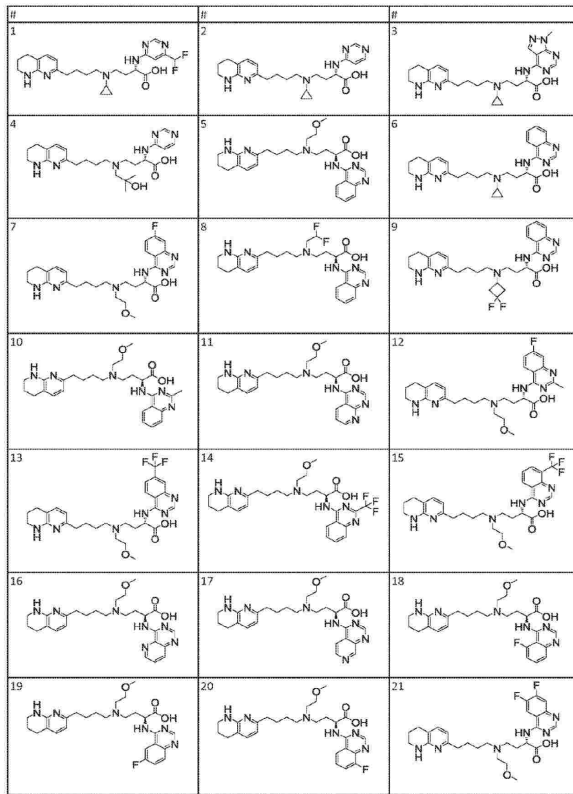
30

40

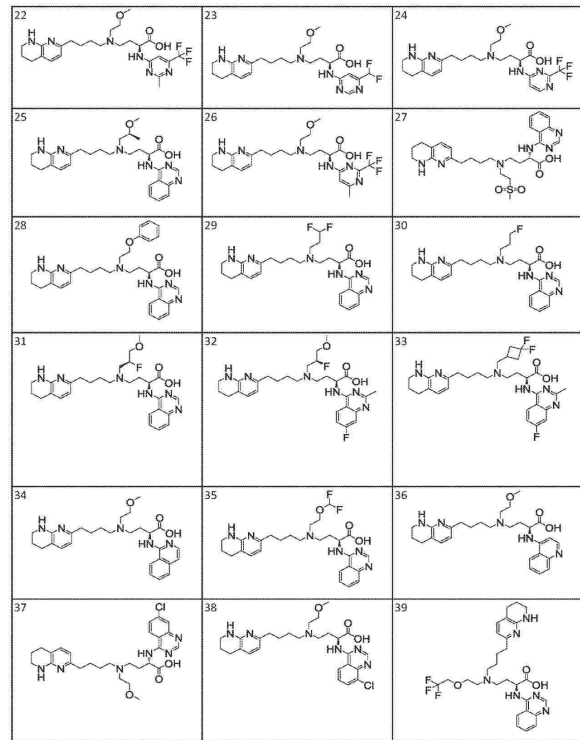
50

【図面】

【図 1 - 1】



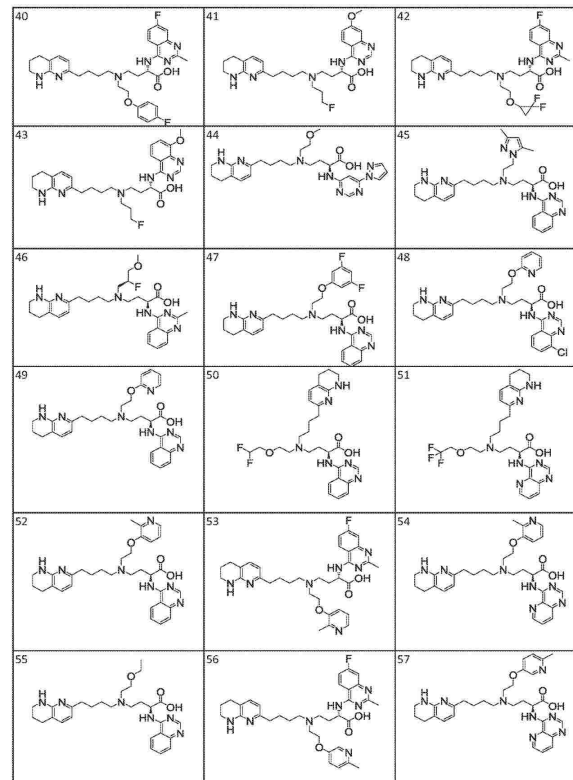
【図 1 - 2】



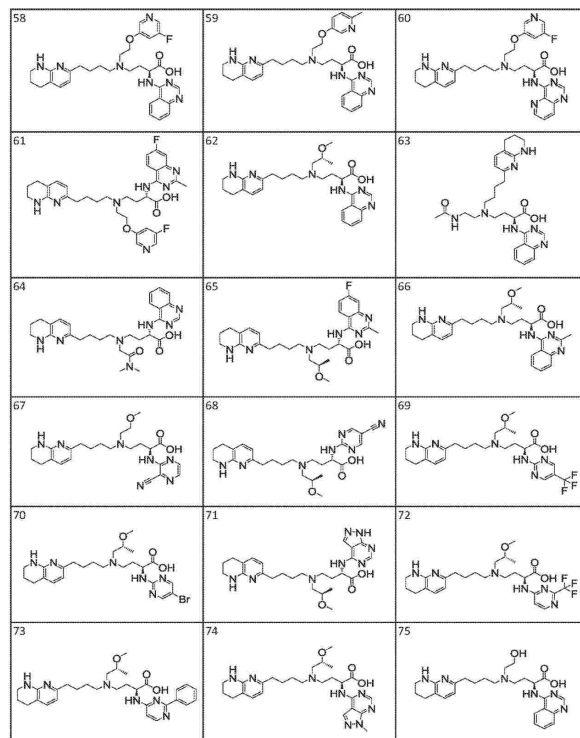
10

20

【図 1 - 3】



【図 1 - 4】

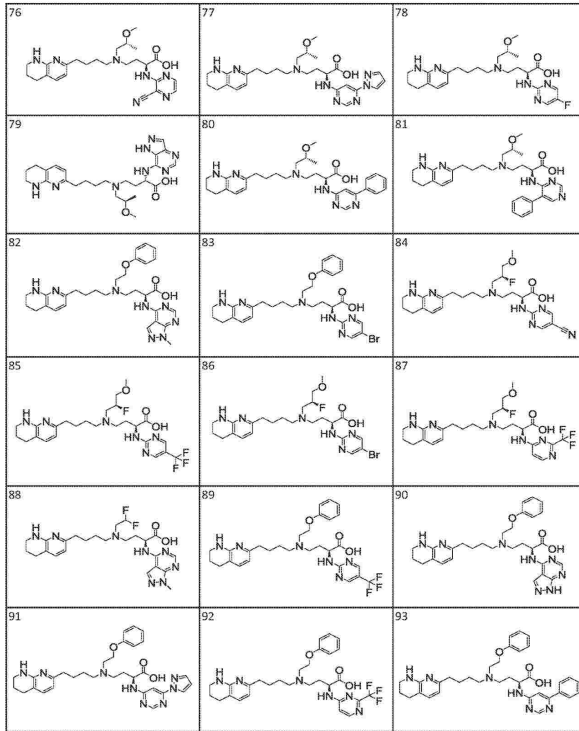


30

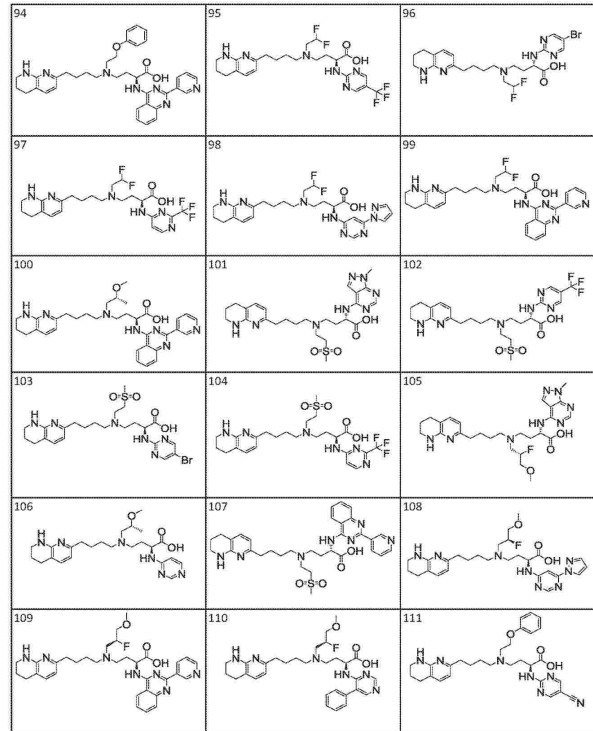
40

50

【図 1 - 5】



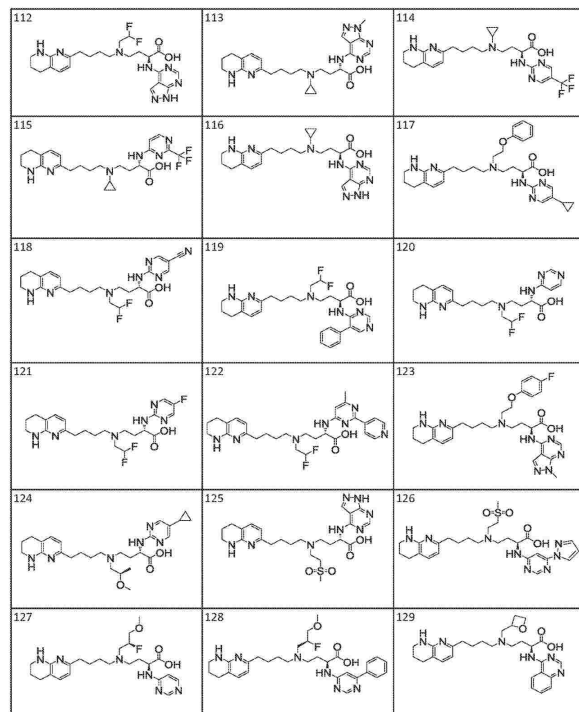
【図 1 - 6】



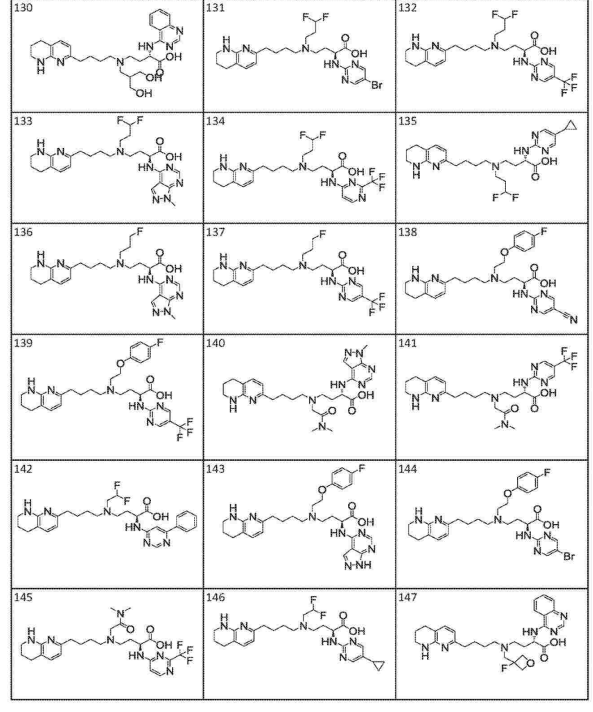
10

20

【図 1 - 7】



【図 1 - 8】

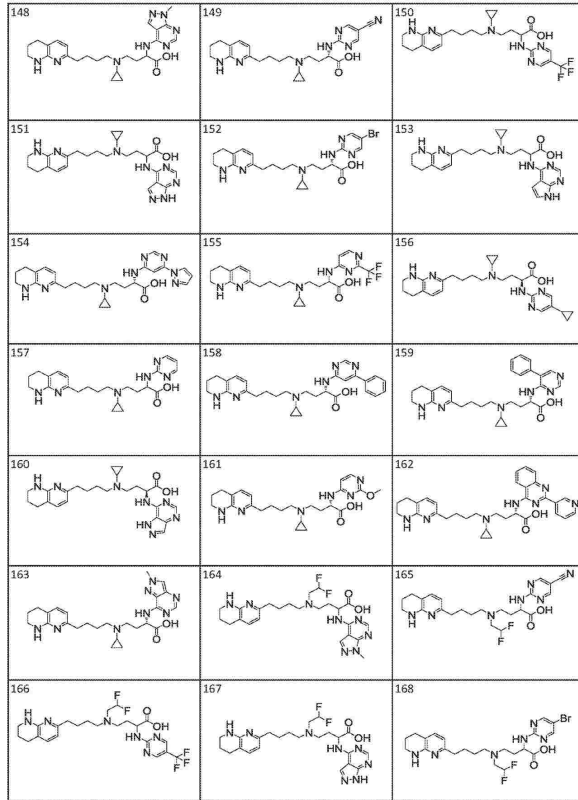


30

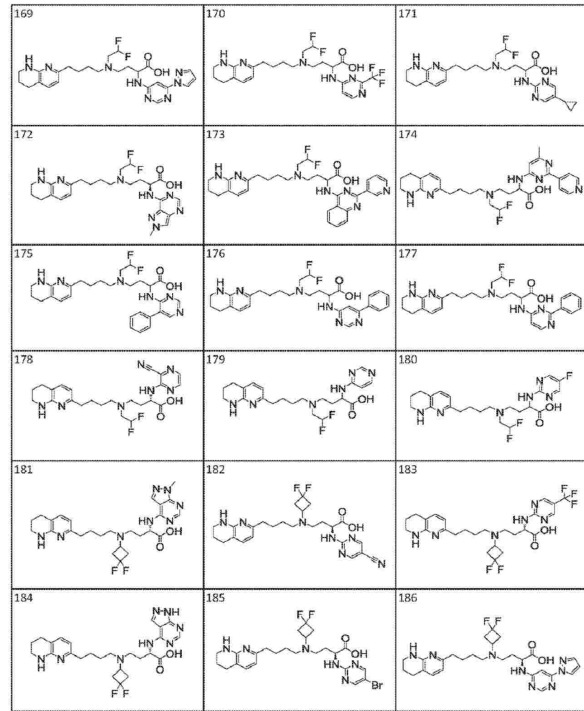
40

50

【図 1 - 9】



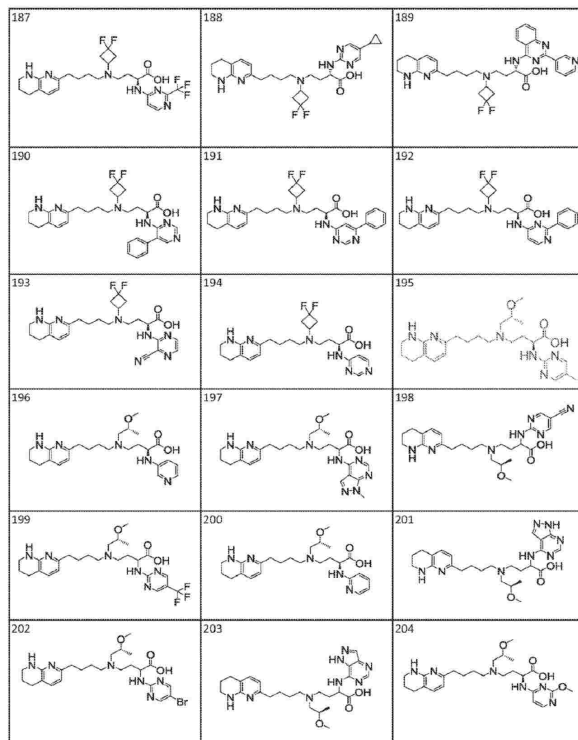
【図 1 - 10】



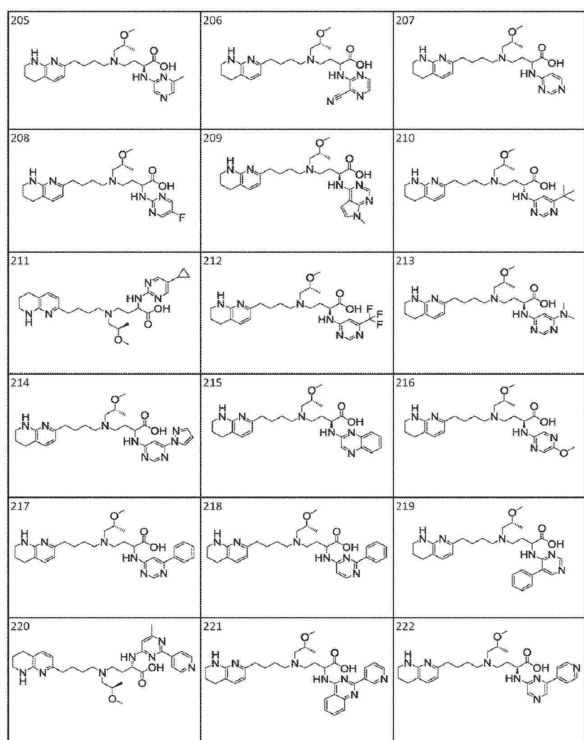
10

20

【図 1 - 11】



【図 1 - 12】

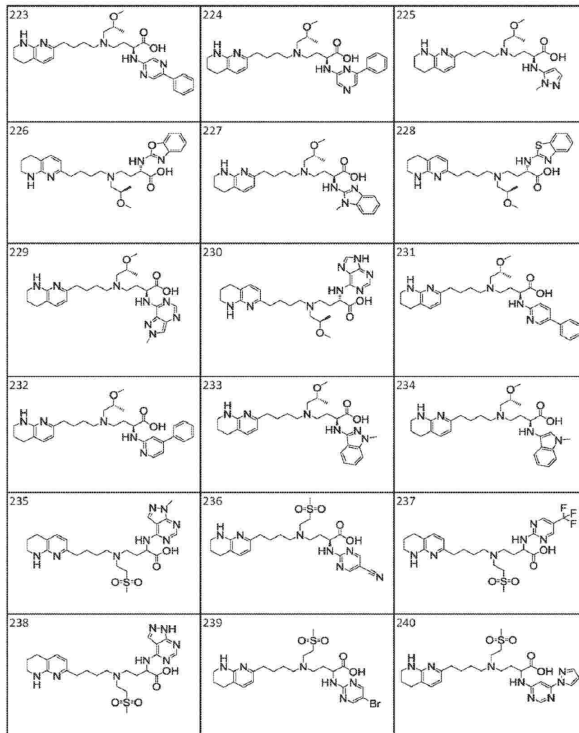


30

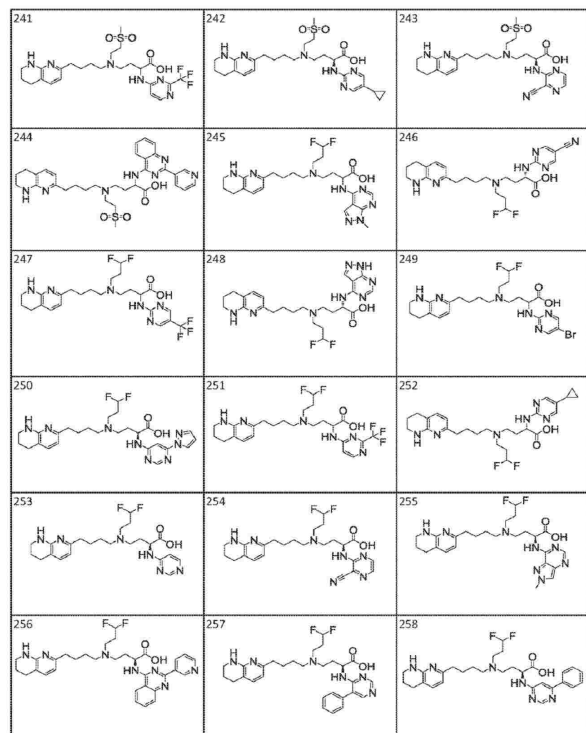
40

50

【図 1 - 13】



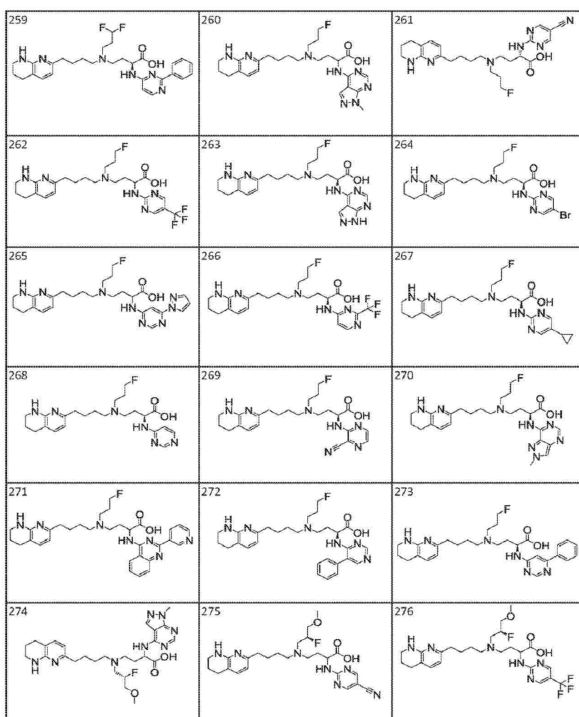
【図 1 - 14】



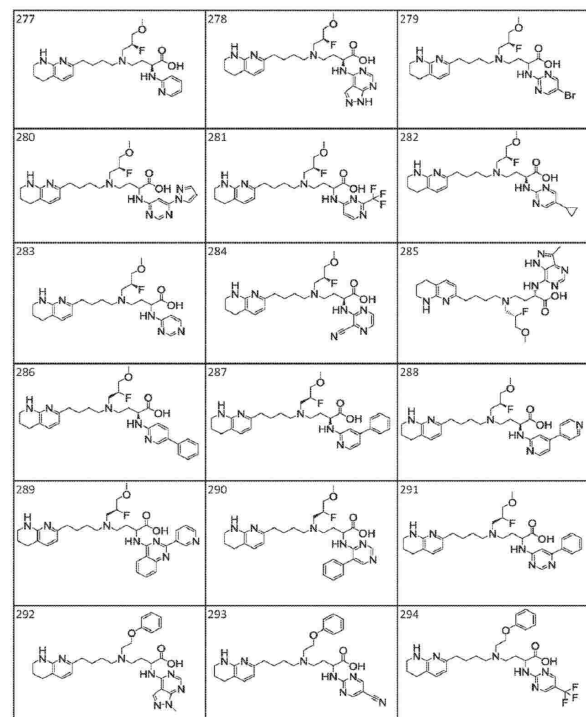
10

20

【図 1 - 15】



【図 1 - 16】

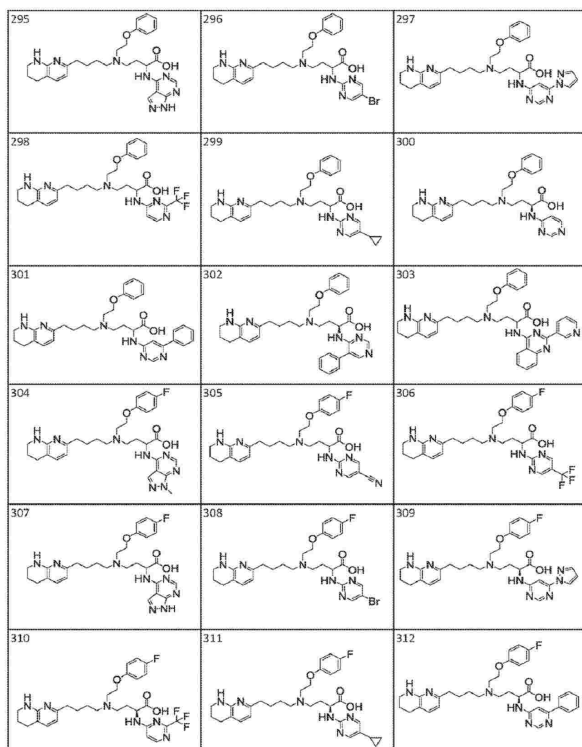


30

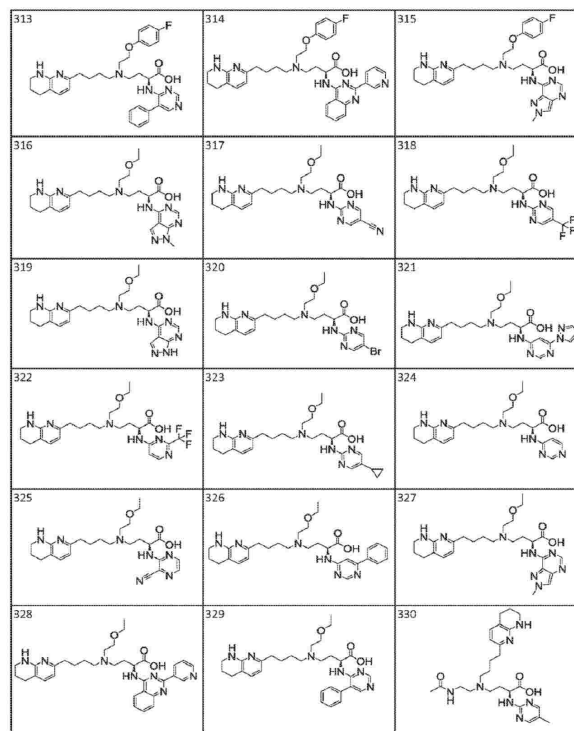
40

50

【図 1 - 17】



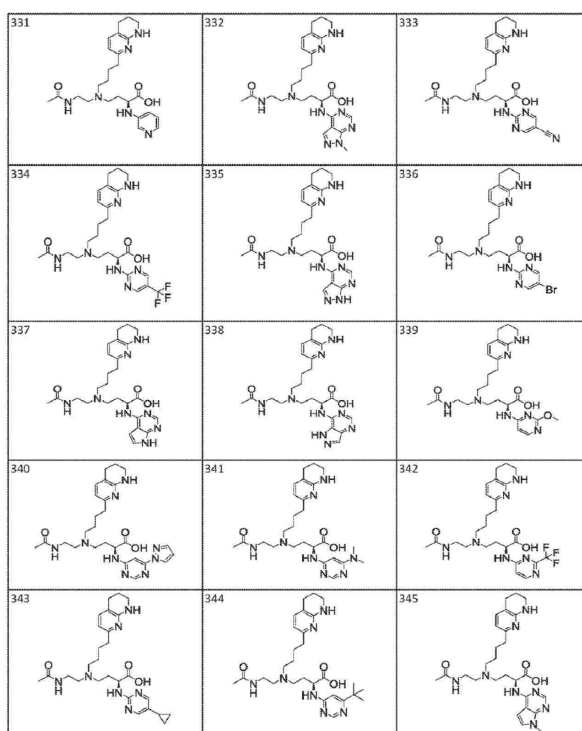
【図 1 - 18】



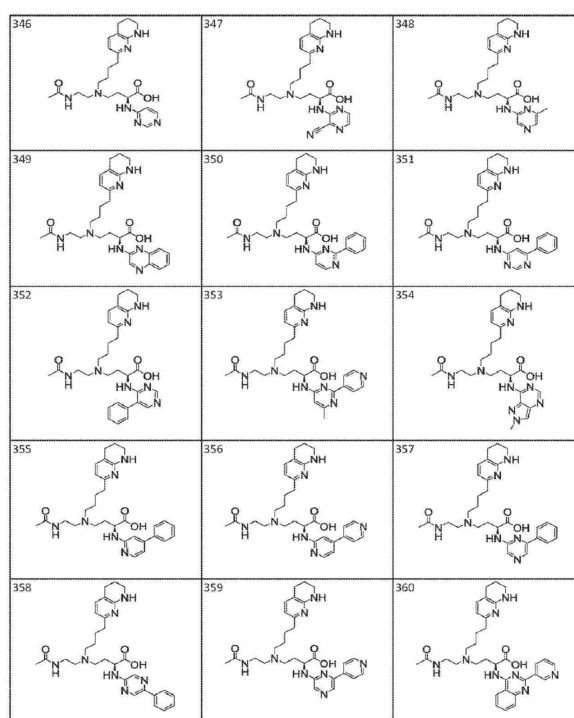
10

20

【図 1 - 19】



【図 1 - 20】

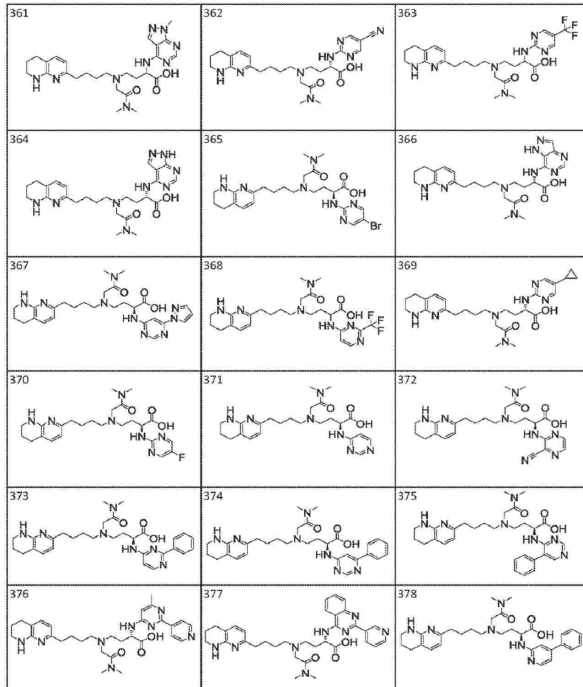


30

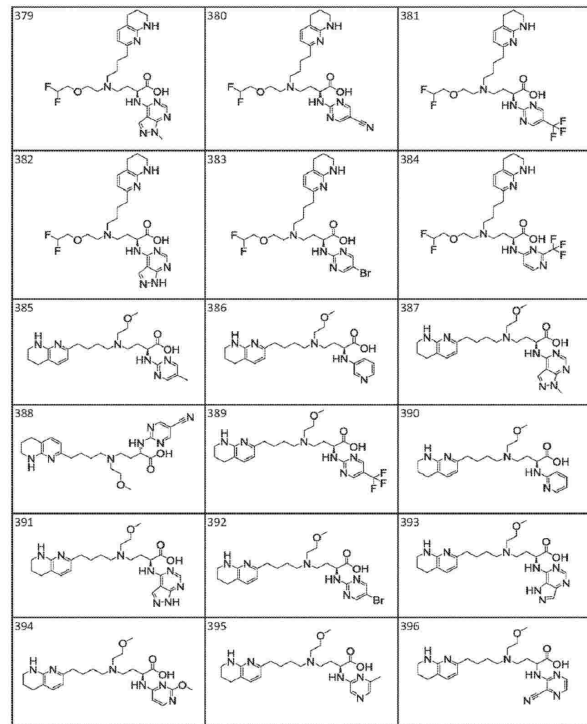
40

50

【図 1 - 2 1】



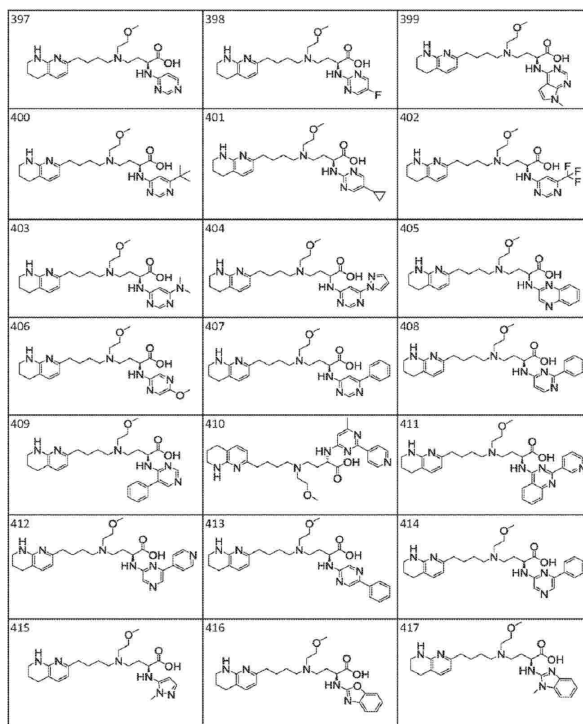
【図 1 - 2 2】



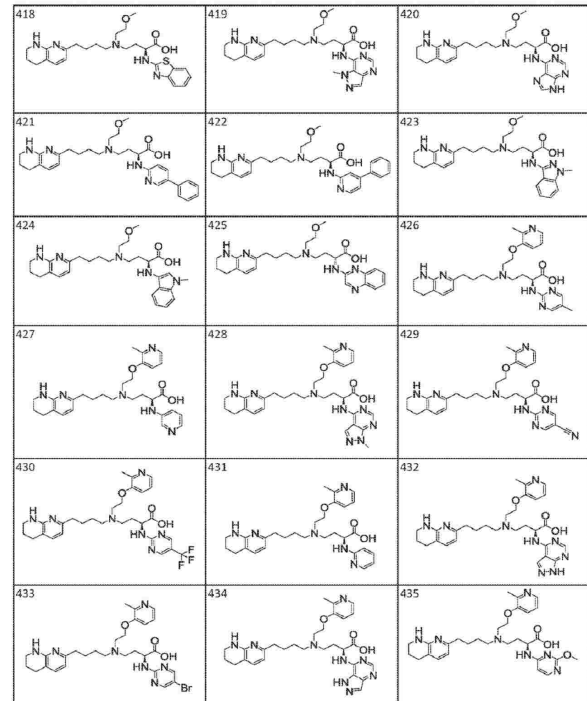
10

20

【図 1 - 2 3】



【図 1 - 2 4】

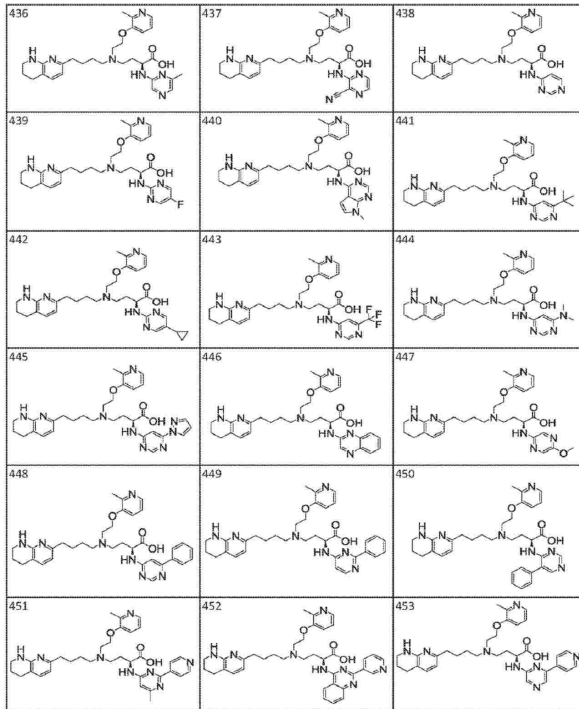


30

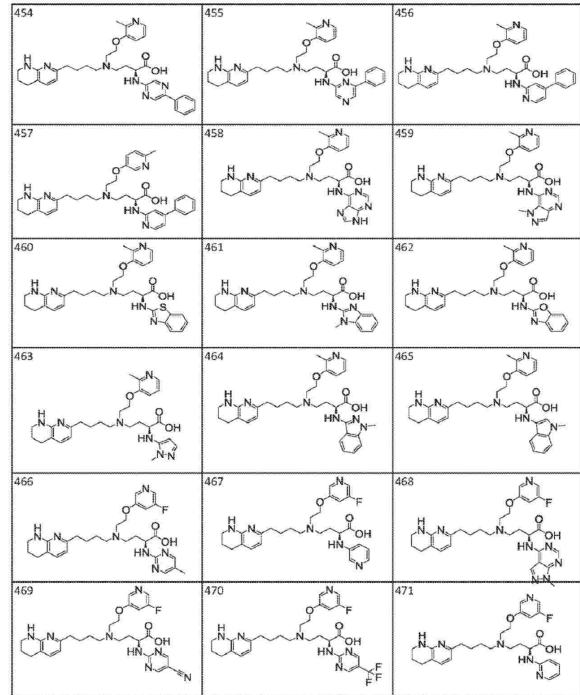
40

50

【図 1 - 2 5】



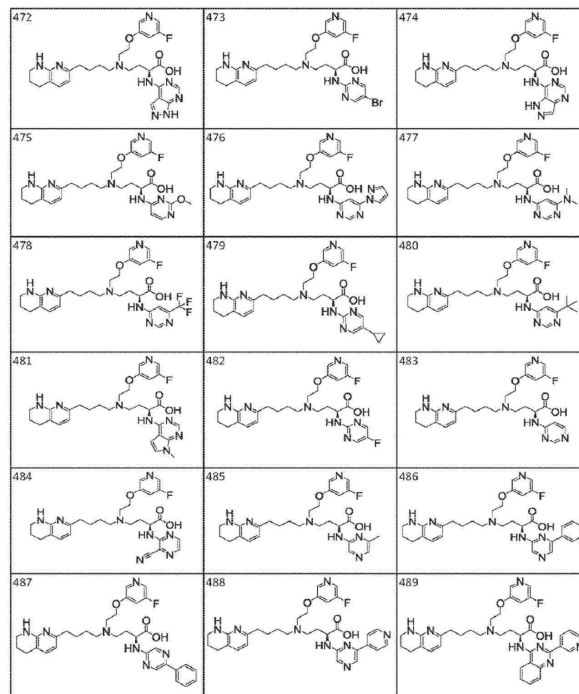
【図 1 - 2 6】



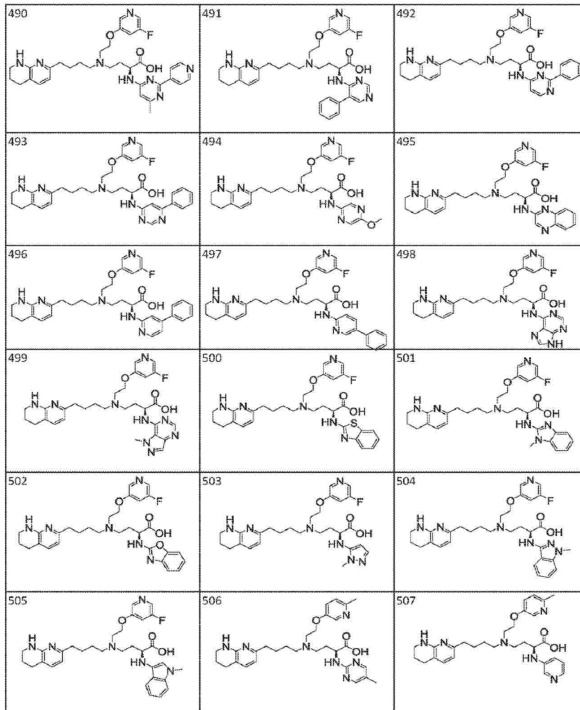
10

20

【図 1 - 2 7】



【図 1 - 2 8】

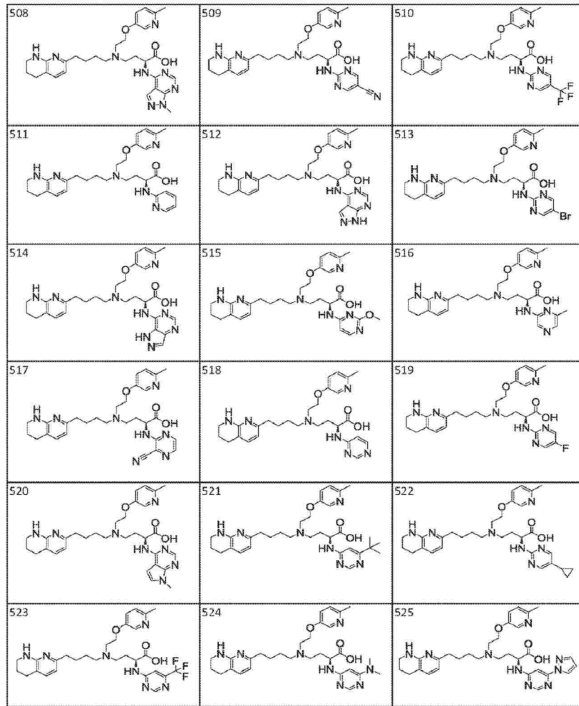


30

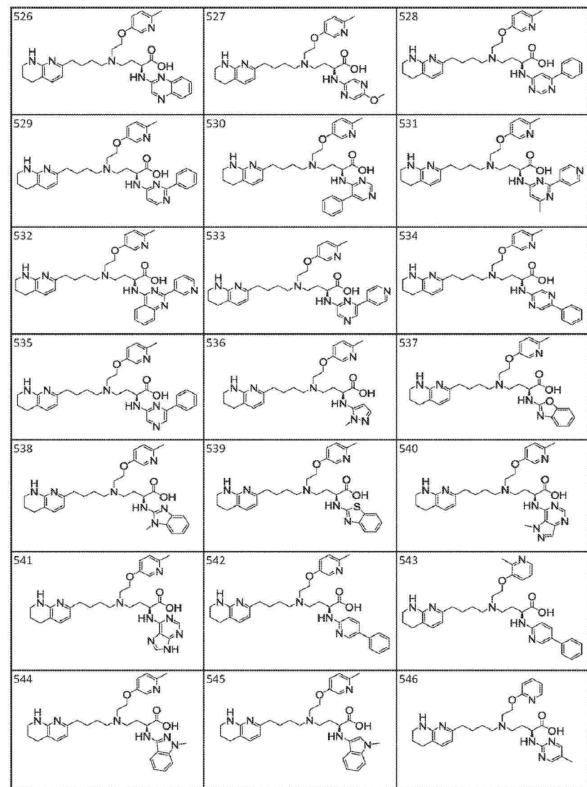
40

50

【図 1 - 2 9】



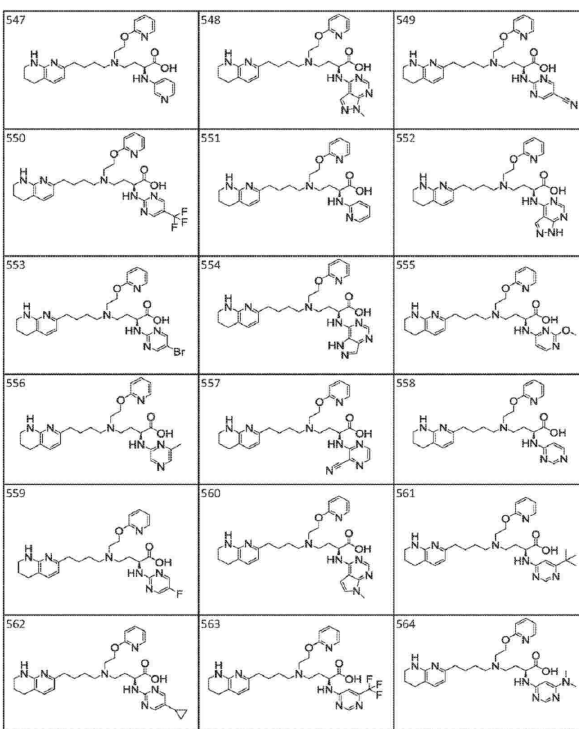
【図 1 - 3 0】



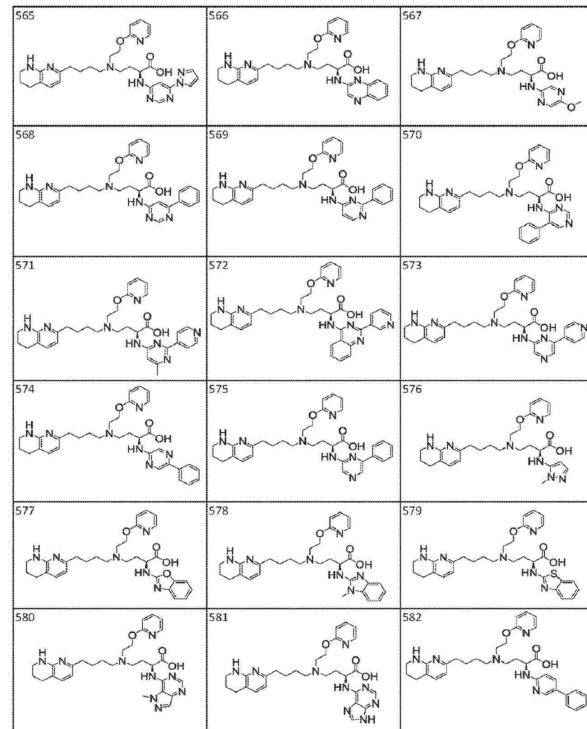
10

20

【図 1 - 3 1】



【図 1 - 3 2】

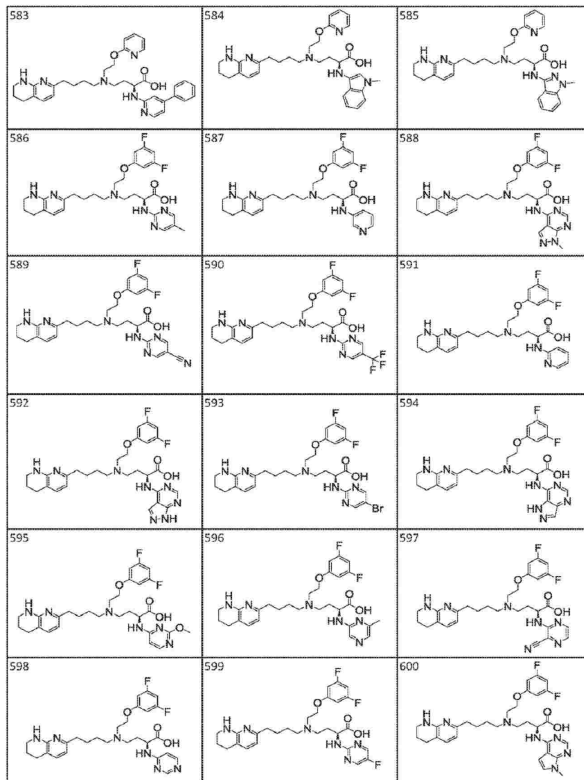


30

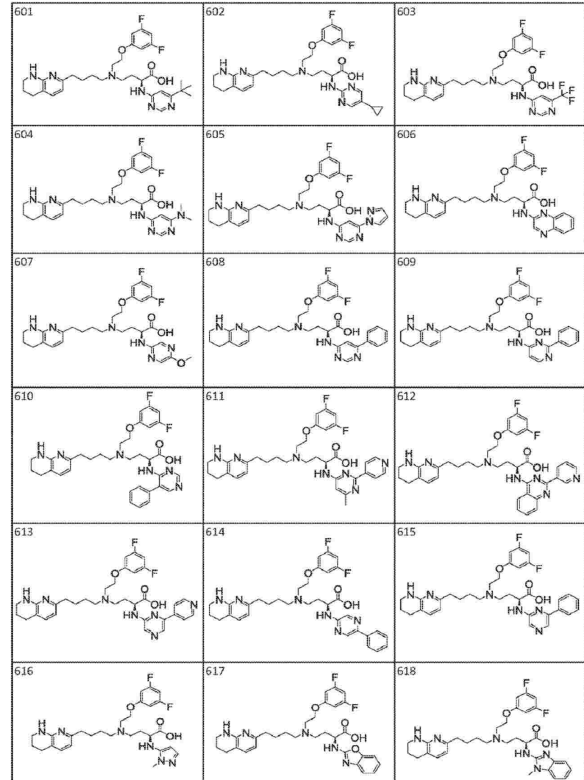
40

50

【図 1 - 3 3】



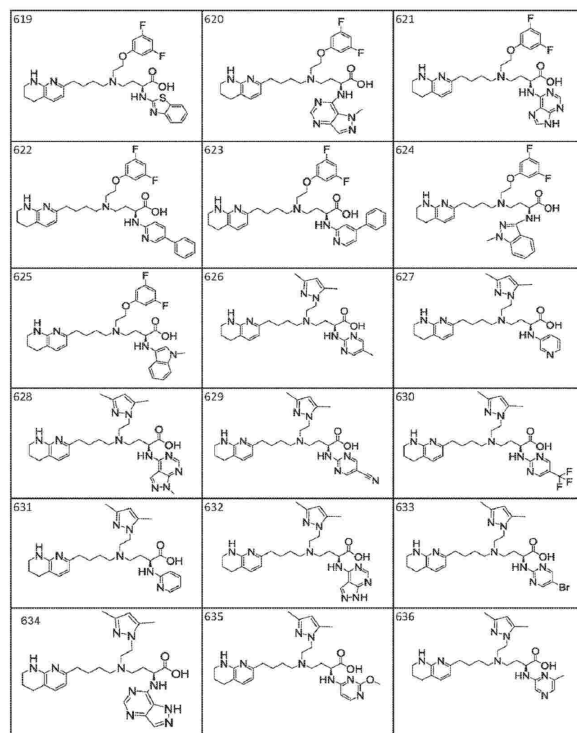
【図 1 - 3 4】



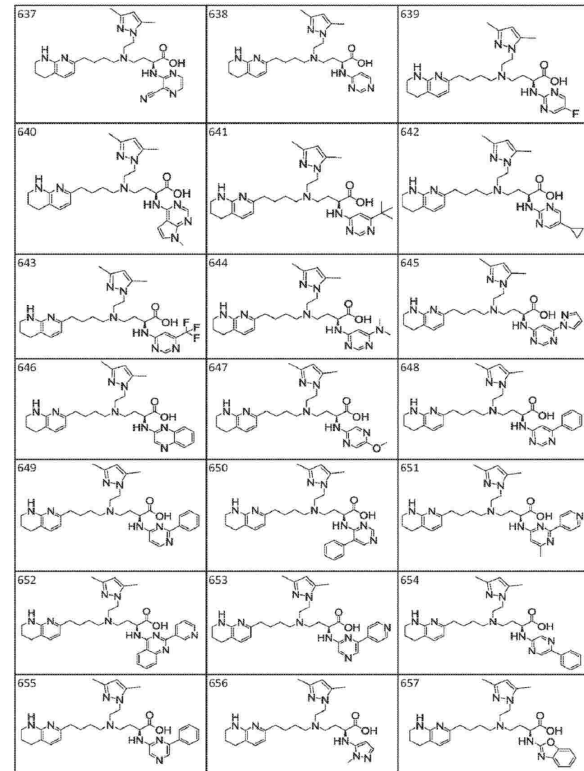
10

20

【図 1 - 3 5】



【図 1 - 3 6】

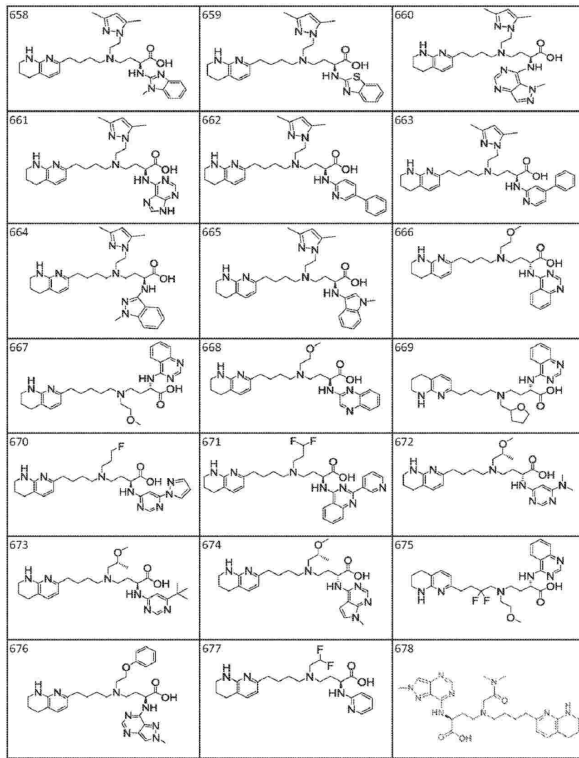


30

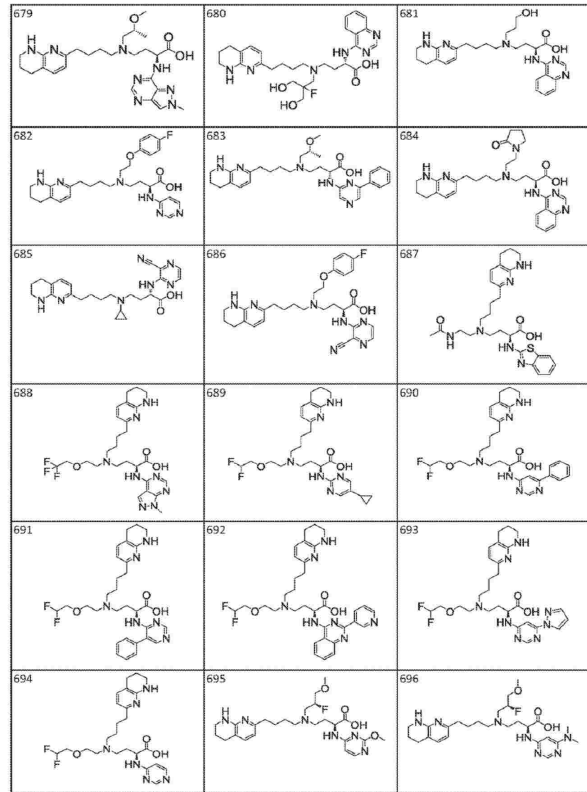
40

50

【図 1 - 3 7】



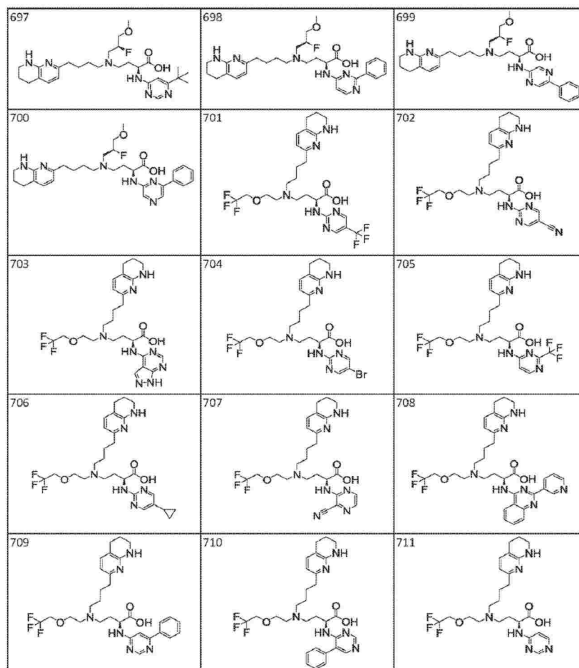
【図 1 - 3 8】



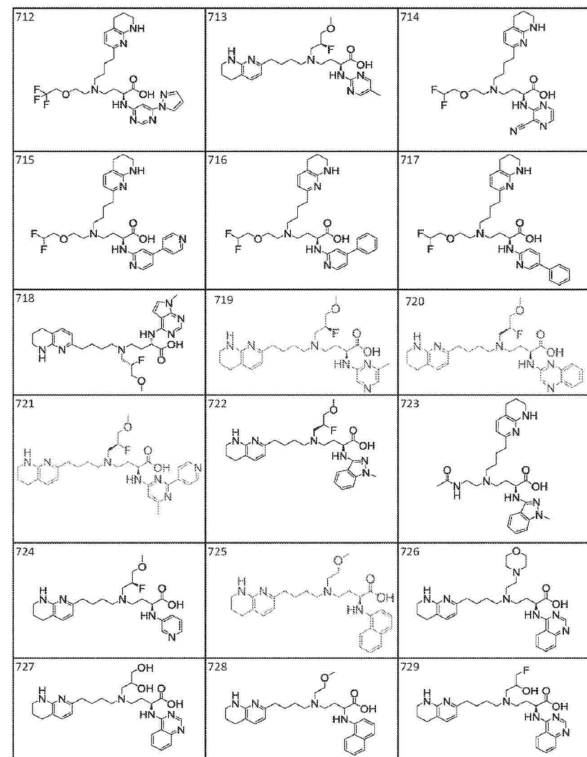
10

20

【図 1 - 3 9】



【図 1 - 4 0】

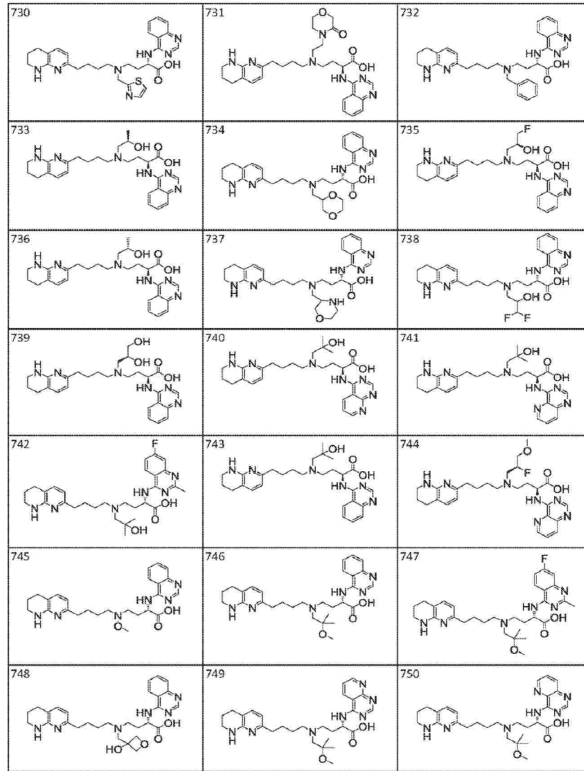


30

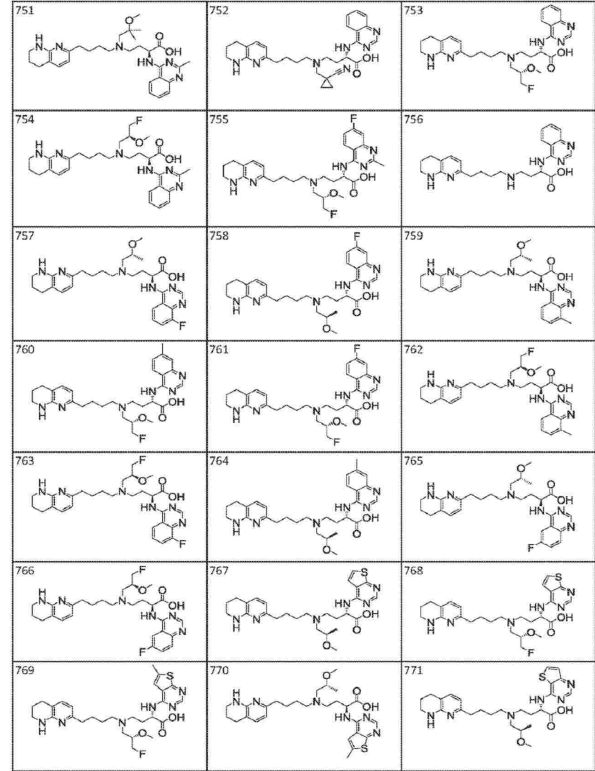
40

50

【図 1 - 4 1】



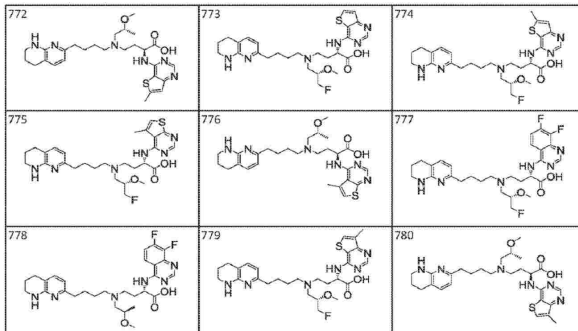
【図 1 - 4 2】



10

20

【図 1 - 4 3】



【図 2 - 1】

表 B-3

#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ		#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ	
	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_5$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_5$		$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_5$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_5$
1	>1000	250-1000		50-250	41	<50	<50		<50
2	>1000	250-1000		>1000	42	<50	<50		<50
3	>1000	50-250		250-1000	43		<50		
4	>1000	50-250	>1000	50-250	44	<50	<50		
5	<50	<50			45	50-250	<50		
6		50-250		<50	46		<50	<50	<50
7		<50		<50	47		<50		<50
8		50-250		<50	48		<50		<50
9		>1000		50-250	49		<50		<50
10	<50	<50			50		<50		<50
11	<50	<50		<50	51		<50		<50
12	<50	<50		<50	52		<50		<50
13		50-250		<50	53		<50	50-250	<50
14		<50		<50	54		<50		<50
15		<50		<50	55		<50		<50
16	<50	<50		<50	56		<50		<50
17		<50		<50	57		<50		<50
18		<50		<50	58		<50		<50
19		<50		<50	59		<50		<50
20		<50		<50	60		<50		<50
21		<50		<50	61		<50		<50
22	<50	<50		<50	62	<50	<50		<50
23	<50	<50		<50	63		<50	50-250	<50
24	250-1000	<50		<50	64		<50		<50
25	250-1000	<50	50-250	<50	65	<50	<50	<50	<50
26		<50		<50	66	<50	<50	<50	<50
27		<50		<50	67	<50	<50		
28	<50	<50		<50	68		<50		<50
29		<50		<50	69		<50		<50
30	50-250	<50		<50	70		<50		<50
31	50-250	<50		<50	71		<50		<50
32	50-250	<50		<50	72		<50		<50
33		<50		<50	73		<50		50-250
34		>1000		>1000	74		<50	<50	<50
35	<50	<50		<50	75		<50		<50
36		>1000		>1000	76		<50		<50
37		50-250		<50	77		<50		<50
38	<50	<50		<50	78		<50		<50
39	<50	<50		<50	79		<50	<50	<50
40	<50	<50		<50	80		<50		<50

30

40

50

【図 2 - 2】

#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ		#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ	
	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$		$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$
81		<50		<50	121		>1000		>1000
82		<50		<50	122		250-1000		250-1000
83		<50		<50	123		<50		<50
84		250-1000		50-250	124		<50		<50
85		250-1000		<50	125		50-250		<50
86		50-250		50-250	126		>1000		250-1000
87		250-1000		50-250	127		250-1000		50-250
88		>1000		>1000	128		>1000		50-250
89		<50		<50	129		<50	<50	<50
90		<50		<50	130		<50		<50
91		<50		<50	131		50-250		50-250
92		<50			132		50-250		50-250
93		<50			133		50-250		<50
94		<50			134		50-250		250-1000
95		>1000		>1000	135		50-250		50-250
96		>1000		>1000	136		<50		<50
97		>1000		>1000	137		<50		50-250
98		>1000		>1000	138		<50		<50
99		250-1000		250-1000	139		<50		<50
100		<50		<50	140		<50		<50
101		50-250		50-250	141		50-250		50-250
102		>1000		250-1000	142		>1000		
103		>1000		250-1000	143		50-250		
104		>1000		250-1000	144		50-250		
105		<50		<50	145		<50		50-250
106		<50		<50	146		>1000		>1000
107		250-1000		<50	147		50-250		<50
108		>1000		250-1000	149		50-250		250-1000
109		<50		<50	152		>1000		250-1000
110		<50		<50	154		>1000		250-1000
111		<50		<50	156		50-250		250-1000
112		250-1000		250-1000	158		>1000		250-1000
113		250-1000		50-250	159		>1000		50-250
114		<50		250-1000	162		<50		<50
115		50-250		250-1000	163		>1000		50-250
116		50-250		50-250	172		>1000		250-1000
117		<50		<50	178		>1000		250-1000
118		>1000		>1000	181	>1000	>1000		>1000
119		>1000			182	>1000	>1000		>1000
120	>1000	>1000		>1000	183	>1000	>1000		>1000

【図 2 - 3】

#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ		#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ	
	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$		$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$
185	>1000	>1000		>1000	264	250-1000	>1000		50-250
186	>1000	>1000		>1000	266	>1000	50-250		50-250
187	>1000	>1000		>1000	267		<50		
188	>1000	>1000		>1000	268		50-250		<50
190	>1000	>1000		>1000	269	<50	50-250		<50
191	>1000	>1000		>1000	270		<50		
192	>1000	>1000		50-250	272		250-1000		
193	>1000	>1000		>1000	273		50-250		
194	>1000	>1000		>1000	278		<50		<50
195		<50		<50	282		>1000		
196		>1000		50-250	284		<50		50-250
200		<50		<50	287	250-1000	250-1000		50-250
204	<50	<50		<50	288	50-250	<50		50-250
205		<50		<50	302		<50		<50
209		50-250		50-250	309		50-250		<50
210		<50		<50	310		<50		<50
213		>1000		50-250	311		<50		<50
215		<50		<50	312	<50	50-250		<50
220		<50		<50	313	<50	<50		<50
222		50-250		<50	314		50-250		<50
224		>1000		50-250	315		<50		<50
228	<50	<50		<50	316		<50		<50
229		<50		<50	317	<50	<50		<50
230		<50		<50	318		<50		<50
231		<50		<50	319		<50		<50
232		<50		<50	320		<50		<50
233	>1000	>1000		>1000	321	<50	50-250		<50
236		<50			322	>1000	50-250		<50
243	250-1000	>1000		250-1000	323	<50	<50		<50
246	>1000	250-1000		50-250	324	<50	<50		<50
248		<50		<50	325	<50	<50		<50
250	>1000	50-250		50-250	326	<50	<50		<50
253		50-250		<50	327	<50	<50		<50
254	<50	<50		50-250	328	250-1000	50-250		<50
255		<50		<50	329	<50	<50		<50
256	>1000	50-250		<50	330	>1000	50-250		<50
257		50-250		50-250	332		50-250		<50
258		>1000		50-250	334		50-250		<50
261	>1000	>1000		50-250	335		<50		<50
263		<50		<50	336		50-250		<50

10

20

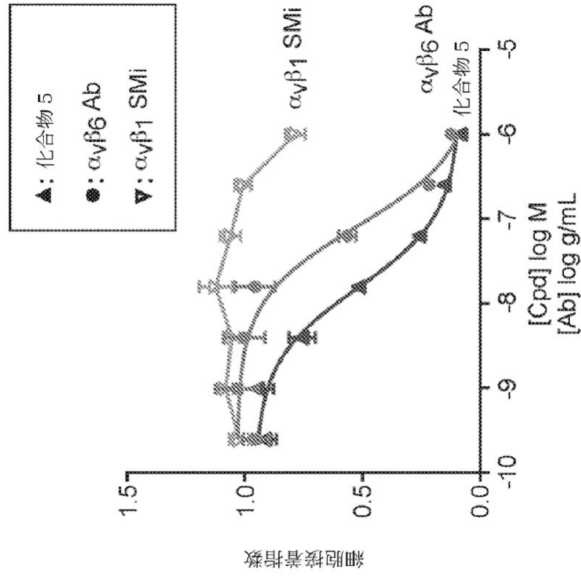
【図 2 - 4】

#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ		#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ	
	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$		$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$
340	>1000	50-250		<50	677	>1000		250-1000	
341	>1000	>1000		<50	678		<50		<50
342		50-250		250-1000	679		<50		<50
343		50-250		<50	680			>1000	<50
344	250-1000	<50		<50	681			<50	<50
345	50-250	50-250		<50	682	<50	<50	<50	<50
346		250-1000		<50	683	50-250	<50		
347	50-250	>1000		<50	684	250-1000	<50		<50
348	>1000	250-1000		50-250	685	250-1000	>1000		250-1000
349	250-1000	50-250		<50	686	<50	<50		<50
350	>1000	>1000		250-1000	687	>1000	>1000		<50
352	>1000	>1000		<50	688	<50	<50		<50
353	>1000	>1000		50-250	689	<50	<50		<50
354		<50	<50	<50	690	<50	50-250		<50
357	>1000	>1000		50-250	691	<50	<50		<50
360	>1000	<50		<50	692	>1000	50-250		<50
362	>1000	>1000		50-250	693	50-250	50-250		<50
364		<50		<50	694	<50	<50		<50
365		50-250		50-250	695	250-1000	50-250		50-250
369		50-250		<50	696	50-250	50-250		50-250
371		50-250		50-250	697	50-250	50-250		<50
372		50-250		<50	698	250-1000	>1000		50-250
375		<50		<50	699	>1000	>1000		50-250
377		<50		<50	700	>1000	250-1000		50-250
379	<50	<50		<50	701	<50	<50		<50
381	<50	<50	<50	<50	702	50-250	<50		<50
382	<50	<50		<50	703	<50	<50		<50
383	<50	<50		<50	704	<50	<50		<50
384	>1000	250-1000		50-250	705	>1000	50-250		250-1000
666	50-250	<50		<50	706	<50	<50		<50
667	50-250	<50		<50	707	<50	<50		
668	<50	<50		<50	708	>1000	<50		
669	<50	<50	<50	<50	709	<50	<50		
670	>1000	50-250		<50	710	<50	<50	<50	<50
671	250-1000	50-250		<50	711	<50	<50	50-250	<50
672		<50		<50	712	50-250	<50	50-250	<50
673		<50		<50	713	250-1000	<50	250-1000	50-250
674		<50		<50	714	<50	<50	<50	<50
675	>1000	>1000		>1000	715	<50	<50	<50	<50
676		<50		<50	716	<50	50-250	50-250	<50

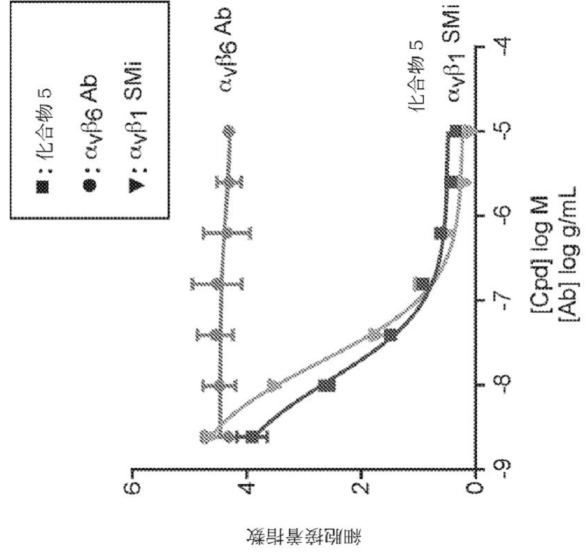
【図 2 - 5】

#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ		#	固相アッセイ		近接ベースのアッセイ	
	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$		$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$	$\alpha\beta_1$	$\alpha\beta_0$
717	<50	<50	50-250	<50	757			<50	<50
718	<50	<50	<50	<50	758			<50	<50
719	>1000	<50	250-1000	50-250	759			<50	<50
720	250-1000	<50	250-1000	<50	760			<50	<50
721	250-1000	<50	50-250	50-250	761			<50	<50
722	>1000	50-250	>1000	250-1000	762			<50	<50
723	>1000	50-250	>1000	<50	763			<50	<50
724	>1000	250-1000	>1000	250-1000	764			<50	<50
725	>1000	250-1000	250-1000	50-250	765			<50	<50
726	50-250	<50	50-250	<50	766			<50	<50
727	<50	<50		<50	767			<50	<50
728			>1000	50-250	768			<50	<50
729			<50	<50	769			50-250	<50
730			250-1000	50-250	770			<50	<50
731			250-1000	<50	771			<50	<50
732			250-1000	<50	772			<50	<50
733			<50	<50	773			<50	<50
734			<50	<50	774			<50	<50
735			<50	<50	775			<50	<50
736			<50	<50	776			<50	<50
737			>1000	50-250	777			<50	<50
738			50-250	<50	778			<50	<50
739			<50	<50	779			<50	<50
740			250-1000	<50	780			<50	<50
741			250-1000	<50					
742			50-250	<50					
743									
744									
745			50-250	50-250					
746			50-250	<50					
747			50-250	<50					
748			<50	<50					
749			50-250	<50					
750			250-1000	<50					
751			50-250	<50					
752			50-250	<50					
753			<50	<50					
754			<50	<50					
755			<50	<50					
756									

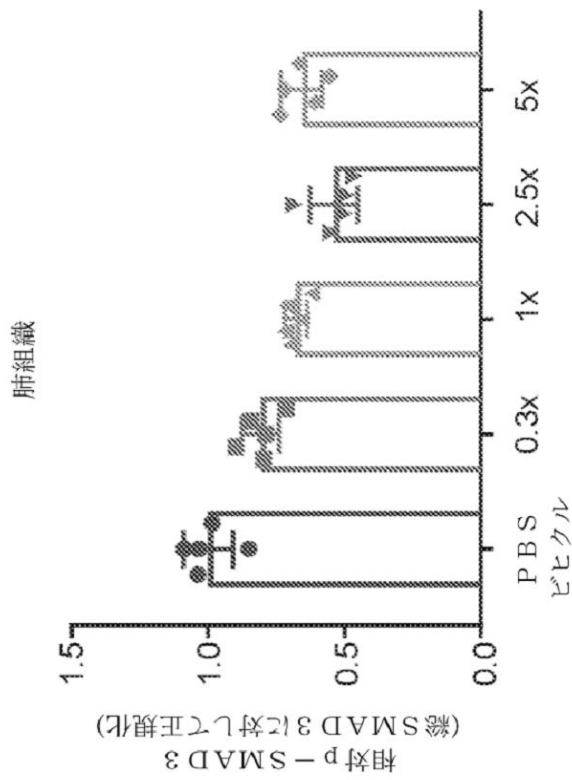
【図 3 A】



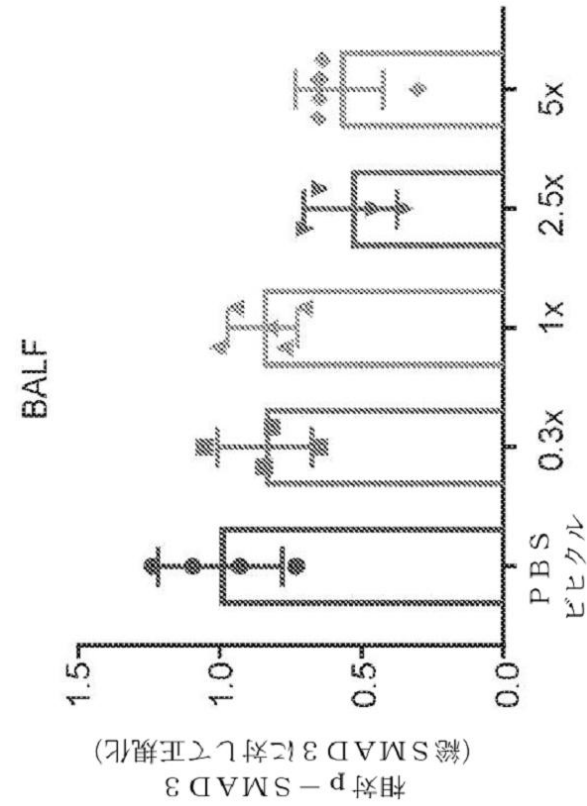
【図 3 B】



【図 4 A】



【図 4 B】



10

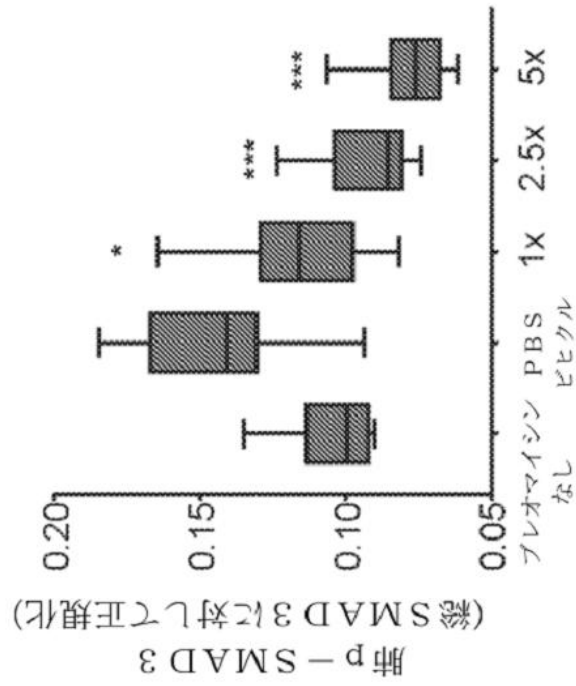
20

30

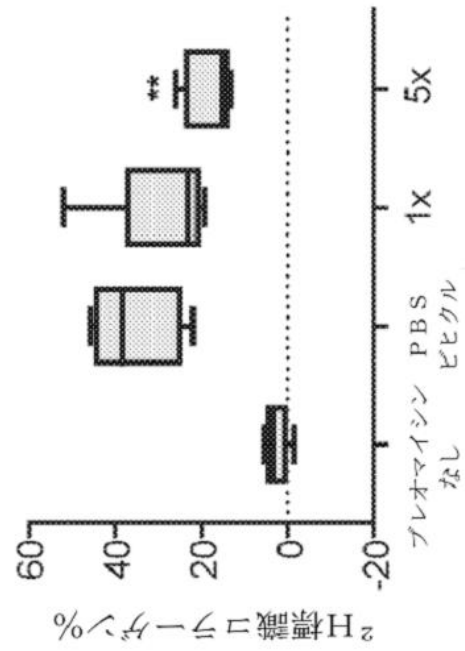
40

50

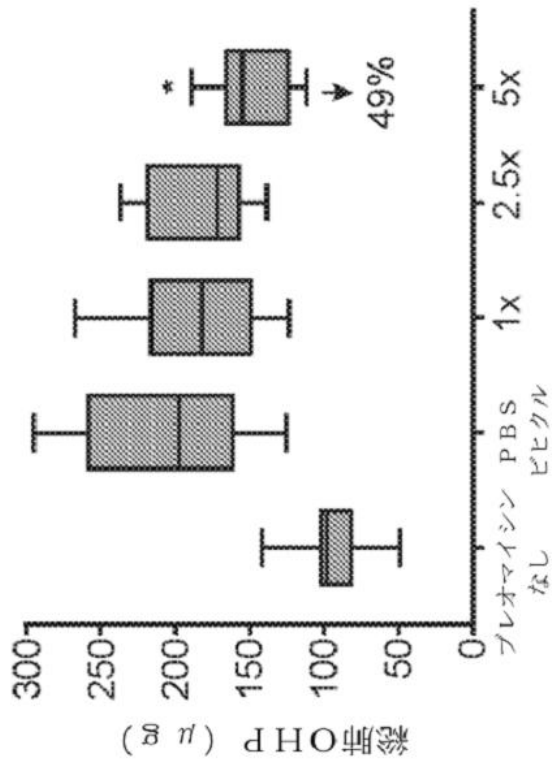
【図 4 C】



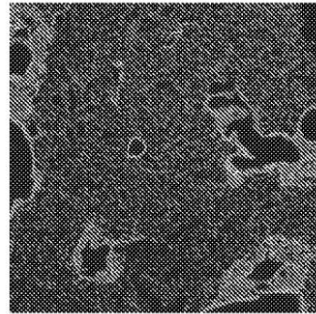
【図 4 D】



【図 4 E】



【図 4 F】



10

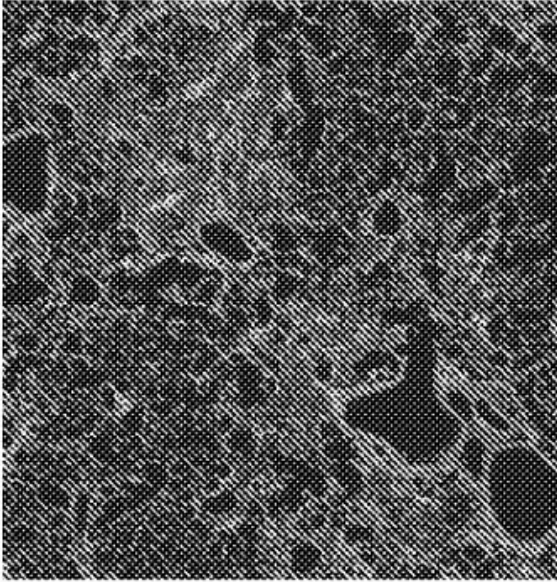
20

30

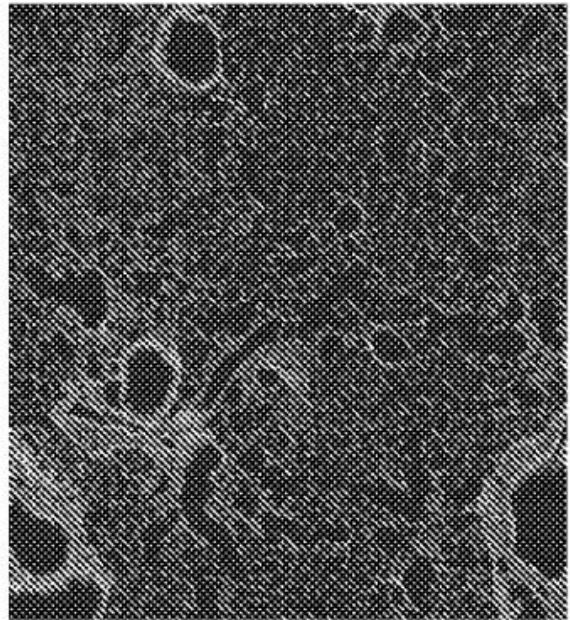
40

50

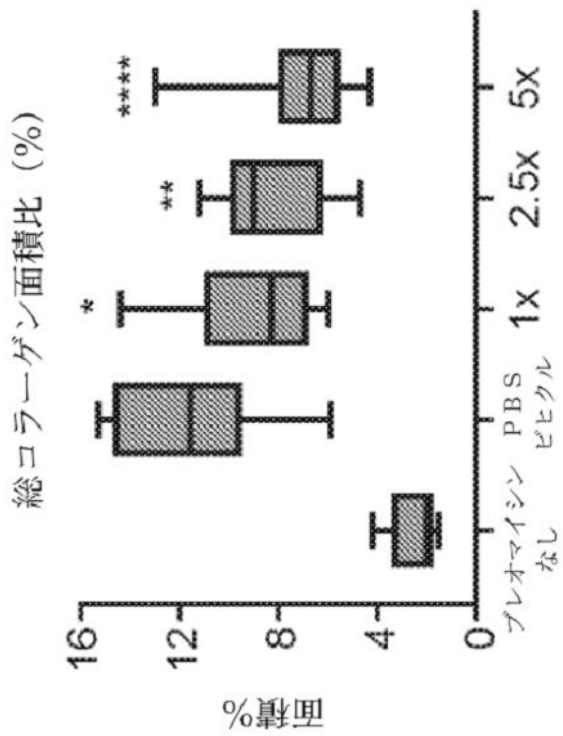
【図 4 G】



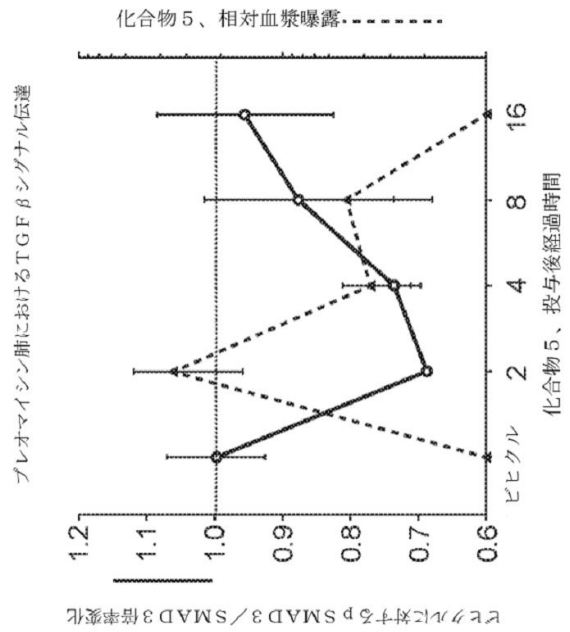
【図 4 H】



【図 4 I】



【図 4 J】



10

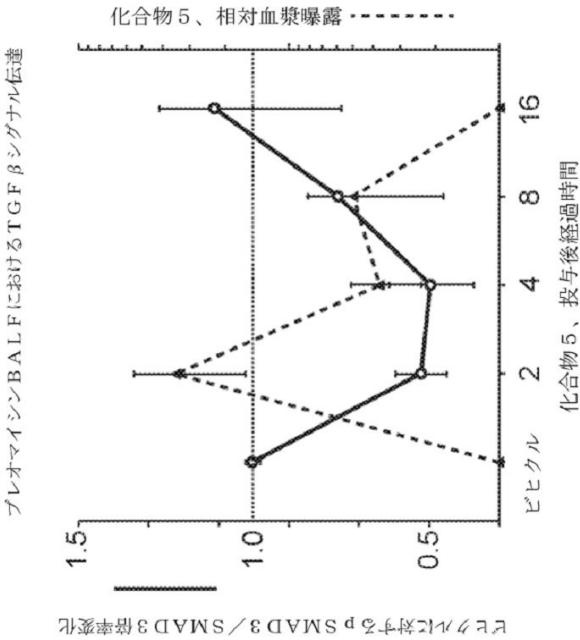
20

30

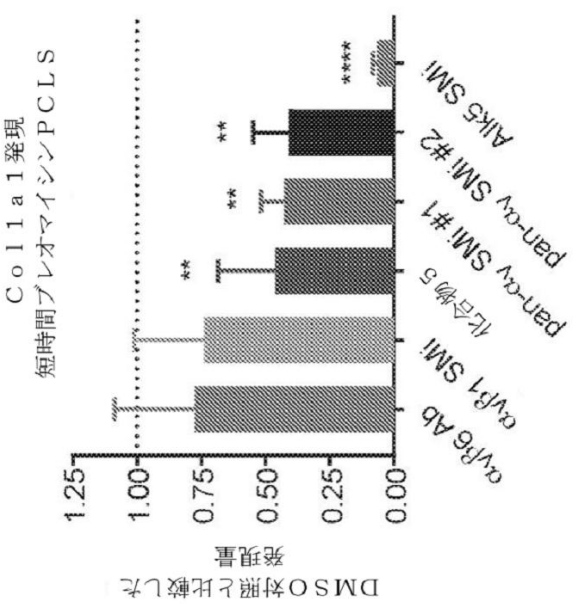
40

50

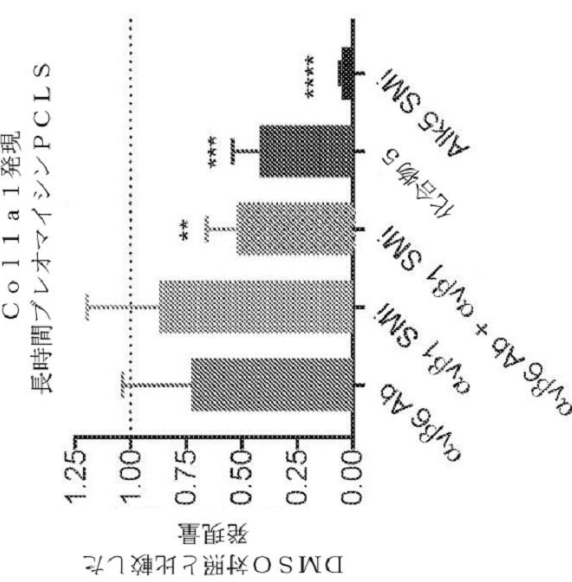
【図 4 K】



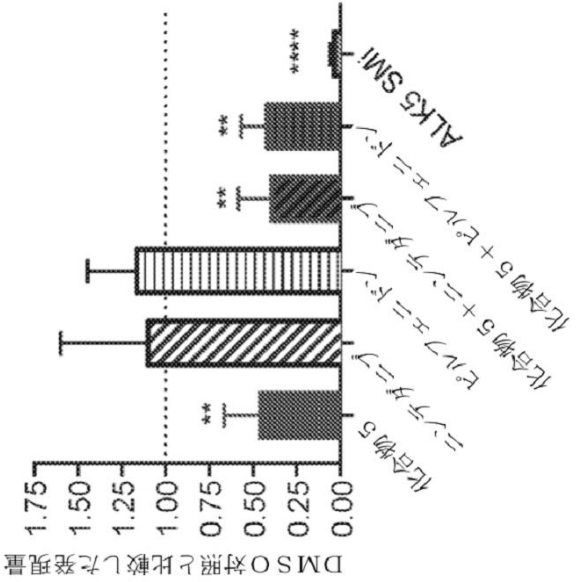
【図 5 A】



【図 5 B】



【図 6 A】



10

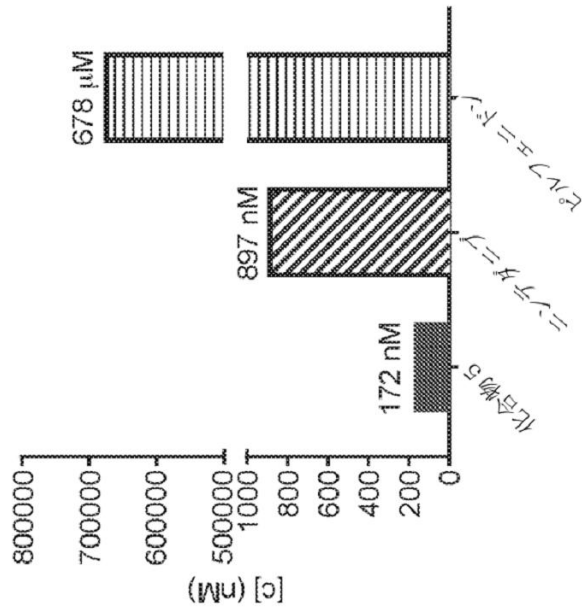
20

30

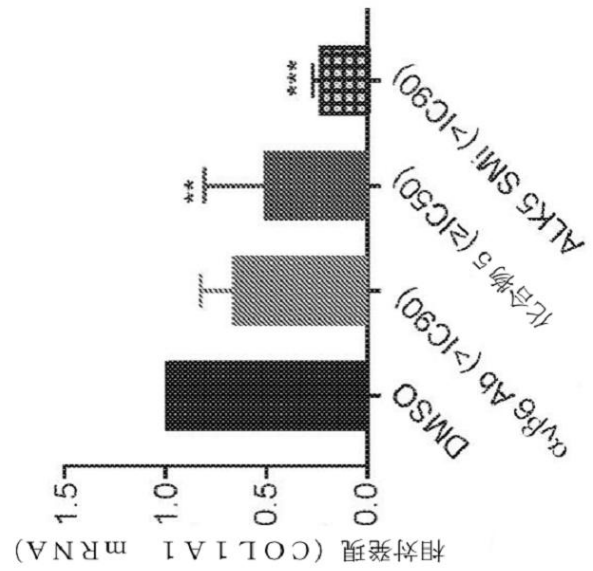
40

50

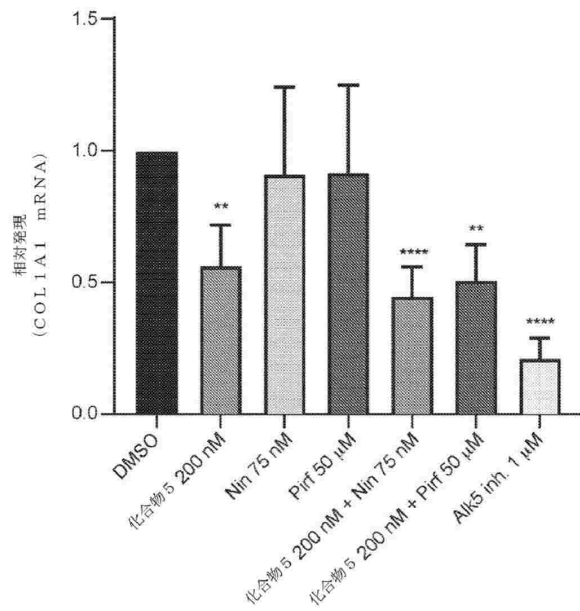
【図 6 B】



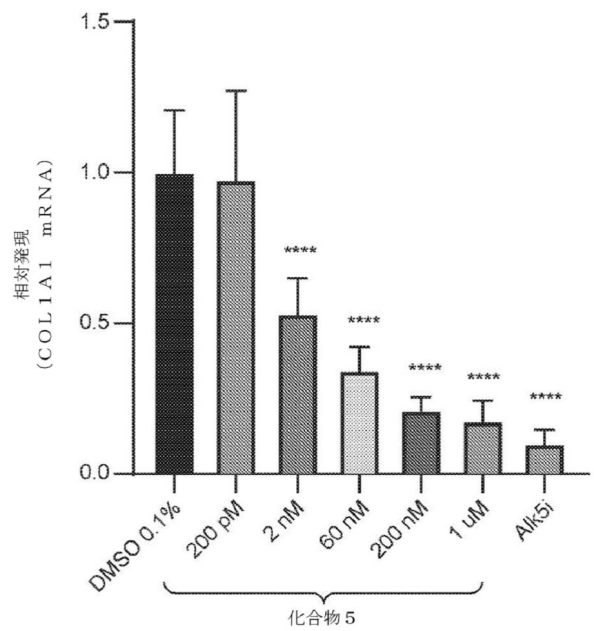
【図 6 C】



【図 6 D】



【図 6 E】



10

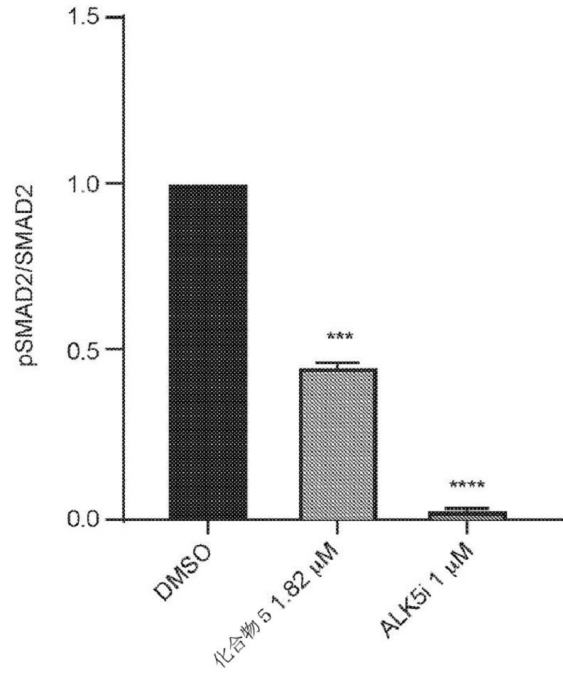
20

30

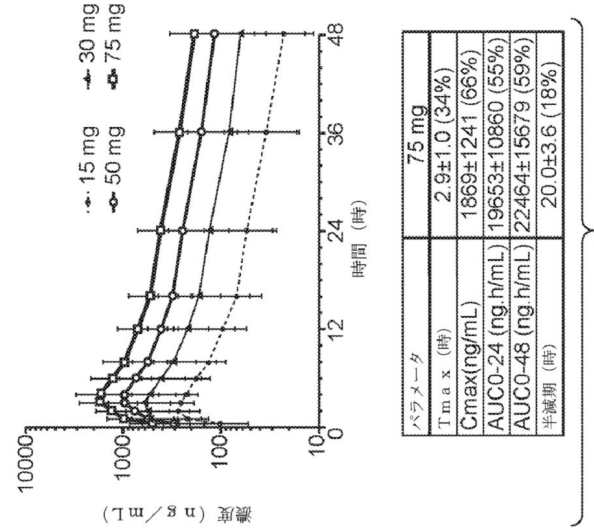
40

50

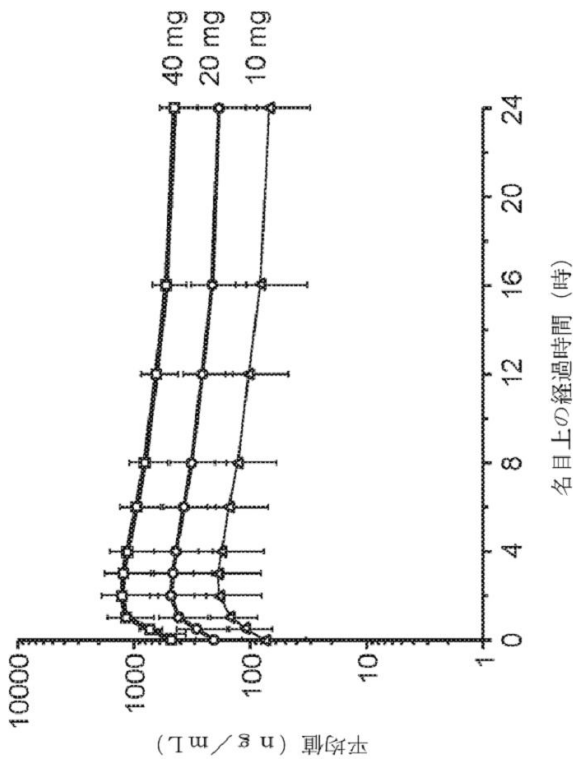
【図 6 F】



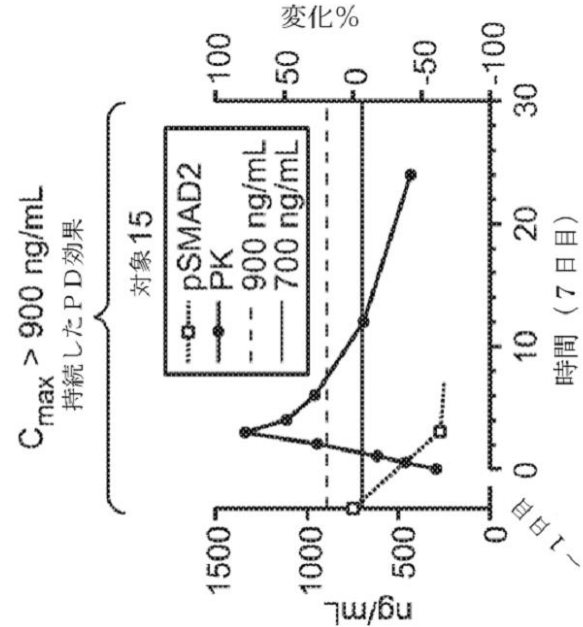
【図 7 A】



【図 7 B】



【図 8 A】



10

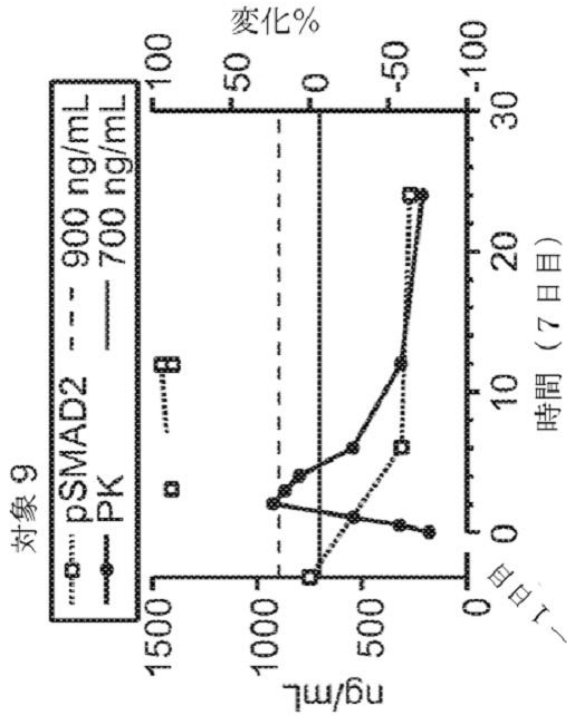
20

30

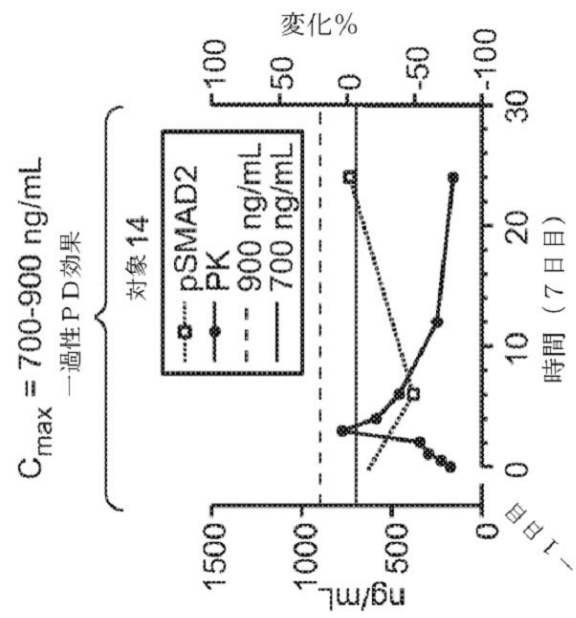
40

50

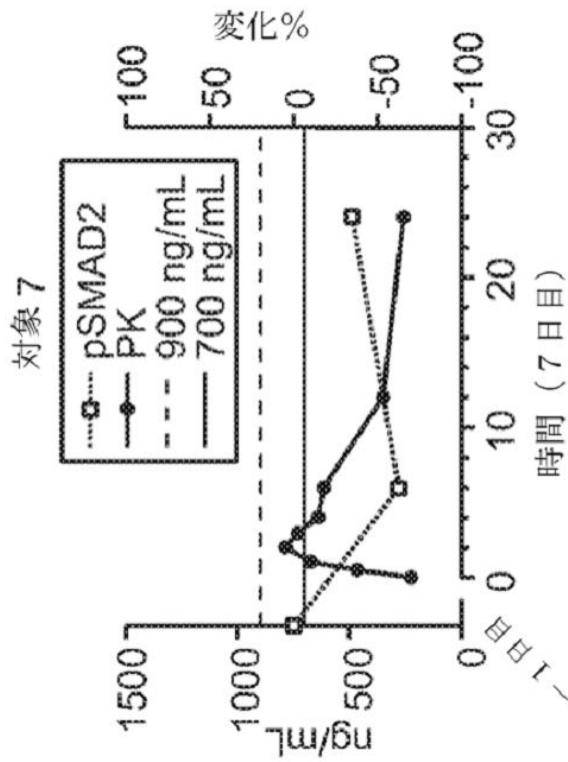
【図 8 B】



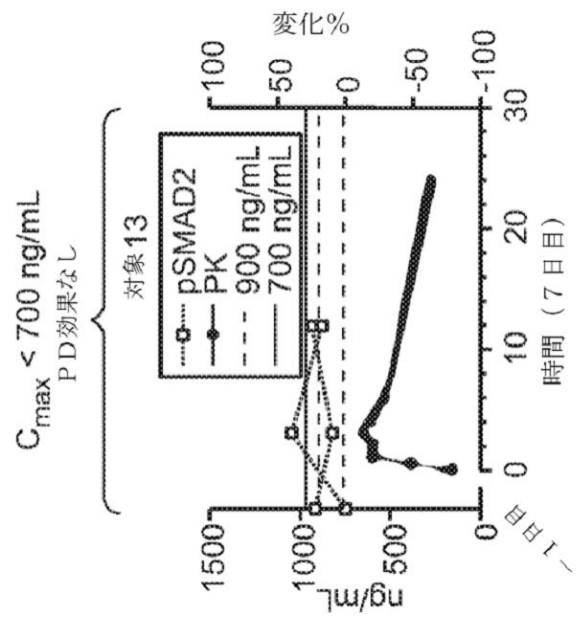
【図 8 C】



【図 8 D】



【図 8 E】



10

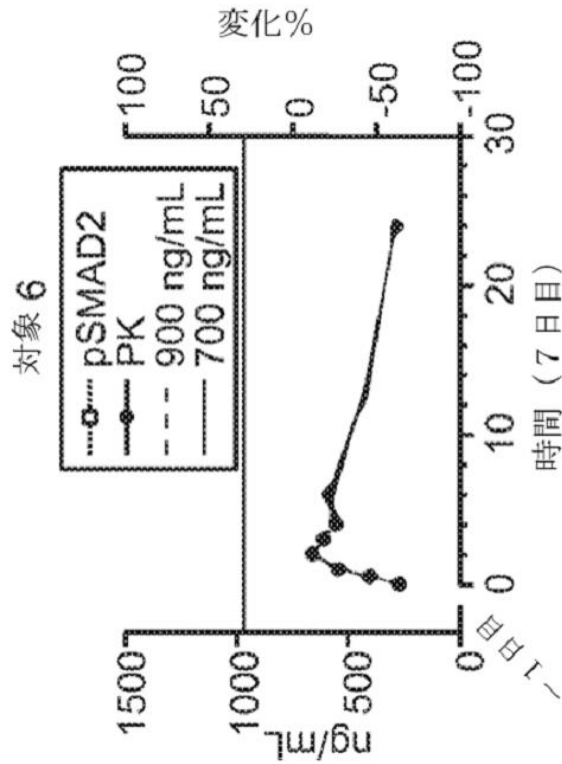
20

30

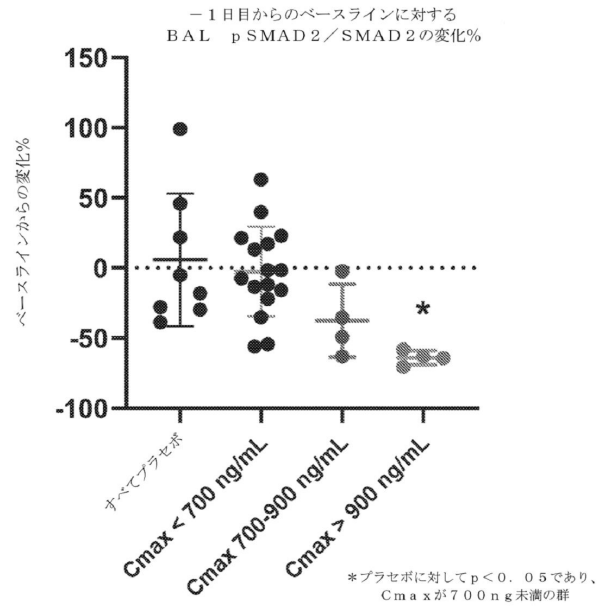
40

50

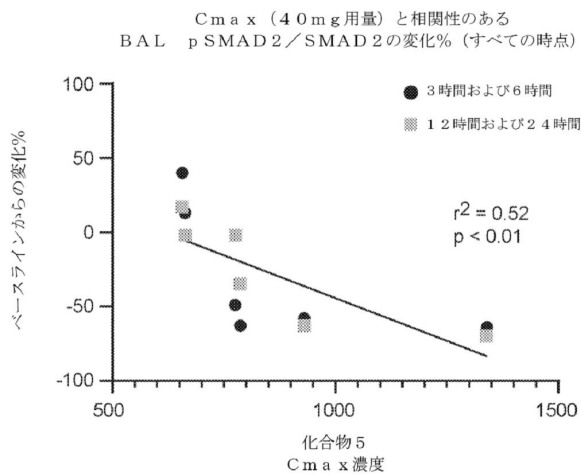
【図 8 F】



【図 8 G】



【図 8 H】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/899,071

(32)優先日 令和1年9月11日(2019.9.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

フィールド・アベニュー 260、ブライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 タナー, スコット

アメリカ合衆国 94080 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベニュー 260、ブライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ルフェーヴル, エリック

アメリカ合衆国 94080 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、リトルフィールド・アベニュー 260、ブライアント・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特許第 6866535 (JP, B2)

特許第 7273882 (JP, B2)

国際公開第 2018/009501 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00-33/44

A 6 1 P 1/00-43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)