

明 細 書

発明の名称：二環性構造を有するイミダゾピリジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、SMG1阻害活性を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬学上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] SMG1は、*C. elegans*のsmg-1のヒトオースログとして同定されたセリンスレオニンキナーゼで、mTOR等と同じくPI3K関連プロテインキナーゼ(PIKK)ファミリーに分類される。SMG1はナンセンス変異依存mRNA分解機構(NMD)に必須の役割を担い、未成熟終始コドンを含む転写産物の分解に寄与している。また、その機能にはSMG1キナーゼ活性が必須であることが報告されている(非特許文献1)。

SMG1の抑制は、がん細胞において、ERストレスやDNA損傷に対する応答性を低下させ、それらに対する感受性や脆弱性を増加させることが報告されている(非特許文献2～4)。これらのことからSMG1を阻害する化合物は、悪性腫瘍に対して薬効を示す医薬品となることが期待されている。また、嚢胞性線維症や先天性筋ジストロフィーなどの遺伝性の疾患においてもSMG1阻害剤が医薬品となることが期待されている(非特許文献5、6)。

近年、SMG1阻害によって、腫瘍新規抗原を増加させるメカニズムが、悪性腫瘍の治療として有効である可能性が示唆されている。たとえば腫瘍におけるSMG1あるいはその他のNMD関連因子の発現を抑制することにより、マウス同種移植モデルにおいて抗腫瘍効果がみとめられること、その効果はT細胞による細胞性免疫を介していることが証明されている(非特許文献7)。その作用機序としては、SMG1阻害によって、腫瘍の体細胞変異由来の転写産物や異常なスプライシングアイソフォーム由来転写産物が増加・蓄積することで、新規抗原となり、腫瘍免疫を活性化する機序が考察される(非特許文献7、8)。

加えてSMG1阻害による免疫細胞の活性化機構の調節についても報告がある（非特許文献9）。さらに、臨床の腫瘍免疫におけるNMDの重要性（非特許文献10）や、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果における新規抗原の重要性、NMDの関与を示唆する論文が報告されている（非特許文献11～13）。なお、これまでにNMDならびにSMG1阻害活性を有する化合物として、以下に示す化合物等が知られている（非特許文献14～17、特許文献1、2）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第WO 2018/152095号パンフレット

特許文献2：国際公開第WO 2017/112954号パンフレット

非特許文献

[0004] 非特許文献1：A Yamashita, et al., Genes & Dev. 2001, 15, 2215-2228

非特許文献2：K M Brumbaugh, et al., Mol Cell. 2004, 14(5), 585-98

非特許文献3：S C Gehen, et al., Oncogene 2008, 27(29), 4065-4074

非特許文献4：E Gubanova, et al., Clin Cancer Res. 2012, 18(5), 1257-1267

非特許文献5：F Usuki, et al., Ann Neurol. 2004, 55, 740-744

非特許文献6：D R McHugh, et al., Int J Mol Sci. 2021, 22(1), 344

非特許文献7：F Pastor, et al., Nature 2010, 465(7295), 227-30

非特許文献8：J El-Bchiri, et al., PLoS ONE 2008, 3(7), e2583

非特許文献9：T Mino, et al., Nucleic Acids Res. 2019, 47(16), 8838-8859

非特許文献10：B Zhao, et al., PLoS Comput Biol. 2019, 15(10), e1007467

非特許文献11：R G H Lindeboom, et al., Nat Genetics 2019, 51(11), 1645-1651

非特許文献12：K Litchfield, et al., Nat Commun. 2020, 11, 3800

非特許文献13：K Litchfield, et al., Cell 2021, 184(3), 596-614 e14

非特許文献14：A Gopalsamy, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22 (21), 6636-6641

非特許文献15 : A Nickless, et al., Cell Biosci. 2017, 7, 26

非特許文献16 : Cheruiyot, et al., Cancer Res. 2021, 81(17), 4499-4513

非特許文献17 : J P Becker, et al., iScience 2021, 24(4), 102389

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、SMG1 阻害活性作用、及び抗がん作用を有する新規な化合物、又は、その薬学上許容される塩等、提供することを課題とする。

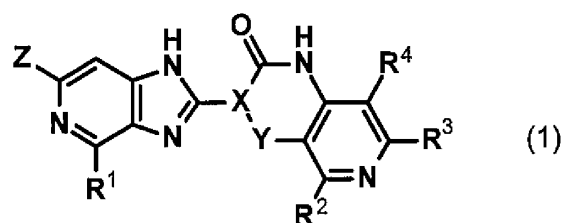
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、種々の構造を有する化合物を合成し、SMG1 を阻害する作用を有し、抗がん作用を示す化合物を探索した。その結果、本発明の化合物、及びその薬学上許容される塩等を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下に説明するとおりである。

[0007] すなわち、本発明は、以下の態様を包含する。

[1] 式(1)で表される化合物、又は、その薬学上許容される塩。

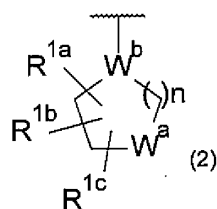
[化1]



式(1)中、

R¹は、水素原子、C1-C6アルキル基(C1-C6アルキル基は、水酸基、又は、ハロゲン原子で置換されていても良い)、C3-C6シクロアルキル基、フェニル基(フェニル基は、アミノ基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、2-tertブチルアミノ-2-オキソ-エチル基、[ジメチル(オキシド)-λ6-スルファニリデン]アミノ基、又は、以下の式(2)で示される基、

[化2]



(式(2)中、

W^aは、CH₂、酸素原子、又は、N-R^{1f}を示し、W^bは、CH、窒素原子、又は、C-OHを示し、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、アミノ基、又は、オキソ基を示し、

nは、0、1、又は、2を示す。)

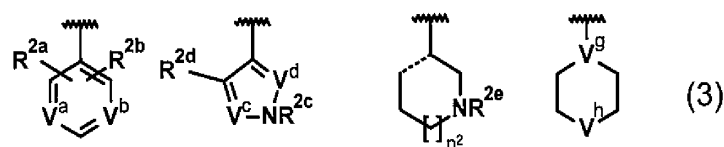
又は、-NR^{1d}R^{1e}、を示し、

R^{1d}、R^{1e}は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、C1-C6アルキル基（C1-C6アルキル基は、ハロゲン原子、又は、4-7員ヘテロ環基で置換されていてもよい）、4-7員ヘテロ環基、又は、水酸基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{1f}は、水素原子、C1-C6アルキル基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R²は、水素原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキル基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、2,4-ジメチルピラゾリル基、又は、以下の式(3)から選択されるいずれかの基を示し、

[化3]



(式(3)中、

破線は、単結合、又は、二重結合を示し、

V^a は、 $C-R^{2f}$ 、又は、窒素原子を示し、

V^b は、 $C-R^{2g}$ 、又は、窒素原子を示し、

V^c は、 $C-R^{2j}$ 、又は、窒素原子を示し、

V^d は、 $C-R^{2k}$ 、又は、窒素原子を示し、

V^e は、 CH 、又は、窒素原子を示し、

V^h は、 $CHN(CH_3)_2$ 、 $N-R^{2l}$ 、又は、酸素原子を示し、

n^2 は、1、又は、2を示し、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C1-C6$ アルキル基（ $C1-C6$ アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、又は、4-7員ヘテロ環基で置換されていてもよい）、 $C1-C6$ アルコキシ基（ $C1-C6$ アルコキシ基は、ハロゲン原子、又は、重水素で置換されていてもよい）、又は、 $C3-C6$ シクロアルキル基を示し、

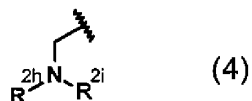
R^{2c} は、 $C3-C6$ シクロアルキル基、又は、 $C1-C6$ アルキル基（ $C1-C6$ アルキル基は、 $C3-C6$ シクロアルキル基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）を示し、

R^{2d} は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C1-C6$ アルキル基、 $C1-C6$ アルコキシ基、又は、 $C3-C6$ シクロアルキル基を示し、

R^{2e} は、 $C1-C6$ アルキルスルホニル基、 $C3-C6$ シクロアルキルスルホニル基、ベンゼンスルホニル基（ベンゼンスルホニル基は、 $C1-C6$ アルキル基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、 $C3-C6$ シクロアルキルカルボニル基、 $C1-C6$ アルキルカルボニル基、又は、ベンゾイル基（ベンゾイル基は、 $C1-C6$ アルキル基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）を示し、

R^{2f} 、 R^{2g} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C1-C6$ アルコキシ基、又は、水酸基で置換されていてもよい $C1-C6$ アルキル基、又は下記の式（4）を示し、

[化4]



(式(4)中、

R^{2h} 、 R^{2i} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、C1-C6アルキル基を示すか、

或いは、 R^{2h} 、 R^{2i} は、互いに結合して、C1-C6アルキル基で置換されていてもよい4-7員ヘテロ環基を形成してもよい。)

R^{2j} 、 R^{2k} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示すか、

或いは、 R^{2c} と R^{2k} は互いに結合して以下に示される基を形成してもよく、

[化5]

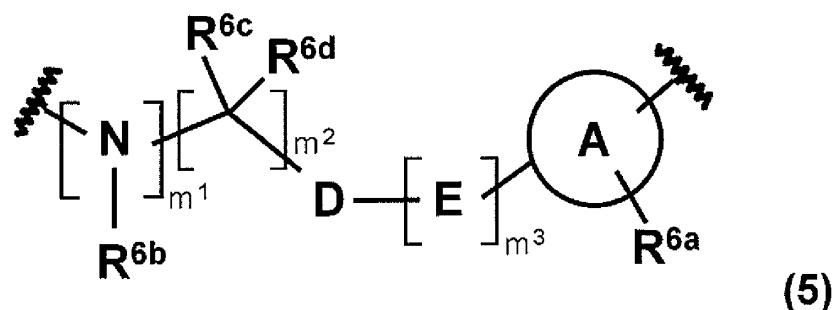


R^{2l} は、C1-C6アルキル基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示す。)

或いは、 R^1 と R^2 は、互いに結合して下記の式(5)に示される基を形成してもよく、

(それぞれの基の、左端の結合は式(1)化合物の芳香環と R^1 との結合を表し、右端の結合は式(1)化合物の芳香環と R^2 との結合を表す。)

[化6]



(式(5)中、

Aは、アリール基、ヘテロアリール基、又は、4-7員ヘテロ環基を示し、

R^{6a}は、水素原子、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、C3-C6シクロアルキル基、又は、C1-C6アルコキシ基を示し、

Dは、-NR^{6e}CO-、又は、-CONR^{6f}-を示し、

Eは、-CR^{6g}R^{6h}-、-NR⁶ⁱ-、-O-、-S-、-SO-、又は、-SO₂-を示し、Eが複数の場合、複数のEはそれぞれ同じでも異なってもよく、

R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h}、R⁶ⁱは、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基、若しくは、C3-C6シクロアルキル基を示し、又は、

R^{6b}とR^{6c}、R^{6b}とR^{6e}、若しくはR^{6c}とR^{6d}は互いに結合して環を形成してもよく、

m¹は、0、又は、1を示し、

m²は、1、2、3、4、又は、5を示し、

m³は、0、1、2、又は、3を示す。)

R³は、水素原子、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、又は、1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラジン-5-イル基を示し、

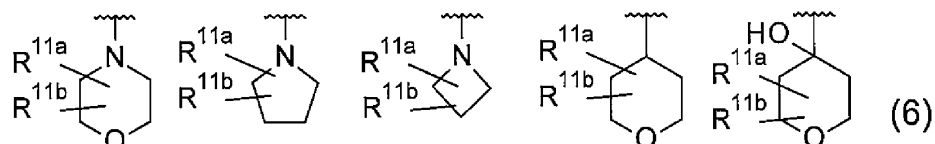
R⁴は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示し、

X-Yは、C=CH、又は、N-CH₂を示し、

Zは、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、シアノ基、又は、C1-C6アルコキシカルボニル基を示す。

[2] R^1 が、水素原子、C1-C6アルキル基、 $-NR^{11d}R^{11e}$ 、又は、以下の式(6)から選択されるいずれかの基を示す、[1]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[化7]



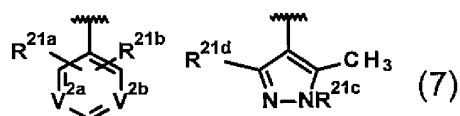
(式(6)中、

R^{11a} 、 R^{11b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はC1-C6アルキル基を示す。

R^{11d} 、 R^{11e} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。)

[3] R^2 が、水素原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキル基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル基、又は、以下の式(7)から選択されるいずれかの基を示す、[1]または[2]に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[化8]



(式(7)中、

V^{2a} は、C- R^{21e} 、又は、窒素原子を示し、

V^{2b} は、C- R^{21f} 、又は、窒素原子を示し、

R^{21a} 、 R^{21b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基(C1-C6アルコキシ基は、ハロゲン原子、又は、重水素で置換されていてもよい)、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{21c}は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示し、

R^{21d}は、水素原子、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{21e}は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示し、

R^{21f}は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示す。）

[4] R³が、水素原子を示し、

R⁴が、水素原子を示し、

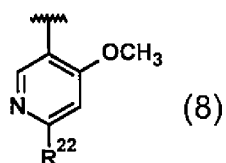
X-Yが、C=CH、又は、N-CH₂を示し、

Zが、ハロゲン原子を示す、[1] から [3] のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[5] R¹が、エチル基、2,2-ジフルオロエチルアミノ基、又は、[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]アミノ基から選択されるいずれかの基を示し、

R²が、2-メトキシピリジン-3-イル基、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル基、又は、以下の式(8)で示される基を示し、

[化9]



(式(8)中、

R²²は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示す。）

R³が、水素原子を示し、

R⁴が、水素原子を示し、

X-Yが、C=CH、又は、N-CH₂を示し、

Zが、ハロゲン原子を示す、[1] に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[6] 以下の化合物から選択される [1] に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-{[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]アミノ}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(1,1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-{6-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、又は

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

。

[7] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、またはその薬学上許

容される塩。

[8] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン 1,2-エタンジスルホン酸塩。

[9] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩。

[10] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン ベンゼンスルホン酸塩。

[11] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン アジピン酸塩。

[12] [1] から [11] のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分とするSMG1阻害剤。

[13] [1] から [11] のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分とするNMD阻害剤。

[14] [1] から [11] のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分として含有し、薬学上許容される担体を含んでも良い医薬組成物。

[15] がんを治療するための、[9]に記載の医薬組成物。

[16] [1] から [11] のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩が免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて投与されることを特徴とする、[10]に記載の医薬組成物。

[17] [1] から [11] のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬

学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔11〕に記載の医薬組成物。

〔18〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に有効成分として含有されていることを特徴とする、〔16〕に記載の医薬組成物。

〔19〕免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、抗CTLA-4抗体である、〔16〕から〔18〕のいずれか1つに記載の医薬組成物。

〔20〕がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、〔15〕から〔19〕のいずれか1つに記載の医薬組成物。

〔21〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分とする抗がん剤。

〔22〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効量投与することを特徴とする、がんの治療方法。

〔23〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩が免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて投与されることを特徴とする、がんの治療方法。

〔24〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔23〕に記載の治療方法。

〔25〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、〔23〕に記載の治療方法。

〔26〕免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、抗CTLA-4抗体である、〔23〕から〔25〕のいずれか1つに記載の治療方法。

〔27〕がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、〔22〕から〔26〕のいずれか1つに記載の治療方法。

〔28〕がんの治療における使用のための、〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

〔29〕免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて投与されることを特徴とする、がんの治療における使用のための〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

〔30〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔29〕に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

〔31〕〔1〕から〔11〕のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、〔29〕に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

〔32〕免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、

抗CTLA-4抗体である、[29]から[31]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[33] がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、[28]から[32]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[34] がんの治療のための医薬の製造における、[1]から[11]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩の使用。

[35] [1]から[11]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩が、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて投与されることを特徴とする、[34]に記載の使用。

[36] [1]から[11]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[35]に記載の使用。

[37] [1]から[11]のいずれか1つに記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、[35]に記載の使用。

[38] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、抗CTLA-4抗体である、[35]から[37]のいずれか1つに記載の使用。

[39] がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん

、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、[34] から [38] のいずれか1つに記載の使用。

発明の効果

[0008] 本発明の化合物、又は、その薬学上許容される塩は、SMG1ならびにNMD阻害活性を示し、また単剤による抗がん作用ならびに免疫チェックポイント阻害剤との併用による抗がん作用を示す。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]実施例138で得られた塩の結晶の粉末X線回折 ($\text{Cu K}\alpha$ 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$) の回折パターンを示す図である。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図2]実施例155で得られた塩の結晶の粉末X線回折 ($\text{Cu K}\alpha$ 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$) の回折パターンを示す図である。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図3]実施例156で得られた塩の結晶の粉末X線回折 ($\text{Cu K}\alpha$ 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$) の回折パターンを示す図である。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図4]実施例157で得られた塩の結晶の粉末X線回折 ($\text{Cu K}\alpha$ 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^\circ / \text{min}$) の回折パターンを示す図である。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図5]実施例32の化合物を単独投与、ならびに免疫チェックポイント阻害剤（抗マウスPD-L1抗体）と併用投与した場合の、MC38マウス大腸がん細胞株皮下移植マウスに対する抗腫瘍効果を示す図である。図中、横軸は初回投与か

らの日数、縦軸は腫瘍体積を示す。

[図6]実施例117の化合物を単独投与、ならびに免疫チェックポイント阻害剤（抗マウスPD-L1抗体）と併用投与した場合の、MC38マウス大腸がん細胞株皮下移植マウスに対する抗腫瘍効果を示す図である。図中、横軸は初回投与からの日数、縦軸は腫瘍体積を示す。

[図7]実施例26の化合物を単独投与、ならびに免疫チェックポイント阻害剤（抗マウスPD-L1抗体）との併用投与した場合の、MC38マウス大腸がん細胞株皮下移植マウスに対する抗腫瘍効果を示す図である。図中、横軸は初回投与からの日数、縦軸は腫瘍体積を示す。

[図8]実施例138の化合物を単独投与、ならびに免疫チェックポイント阻害剤（抗マウスPD-1抗体）と併用投与した場合の、MC38マウス大腸がん細胞株皮下移植マウスに対する抗腫瘍効果を示す図である。図中、横軸は初回投与からの日数、縦軸は腫瘍体積を示す。

[図9]実施例146の化合物を単独投与、ならびに免疫チェックポイント阻害剤（抗マウスPD-L1抗体）と併用投与した場合の、MC38マウス大腸がん細胞株皮下移植マウスに対する抗腫瘍効果を示す図である。図中、横軸は初回投与からの日数、縦軸は腫瘍体積を示す。

発明を実施するための形態

[0010] 以下に、本発明において使用される置換基、用語について説明する。

[0011] 本明細書における「C1-C6アルキル基」とは、炭素数1-6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、イソプロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、2-エチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、又は、2,3-ジメチル-1-ブチル基等が挙げられる。

[0012] 本明細書における「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子

、臭素原子、又は、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0013] 本明細書における「C3-C6シクロアルキル基」とは、炭素数3-6個の環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又は、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0014] 本明細書における「C3-C8シクロアルキル基」とは、炭素数3-8個の環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又は、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

[0015] 本明細書における「4-7員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-3個の原子を含有する4-7員ヘテロ環の基であり、環に1又は2つの不飽和結合を含んでいてもよく、環が1-3個のメチレン、ヘテロ原子、又はそれらの組み合わせによって架橋されていてもよい。例えば、アゼチジル基、ピロリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、モルホルリル基、チオモルホルリル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、チオキサニル基、ジヒドロピリジリル基、3-オキサー-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニル基等が挙げられる。

[0016] 本明細書における「アリール基」とは、フェニル、ナフチルなどベンゼン環の単環もしくはベンゼン環同士が縮環した芳香族炭化水素基をいう。

[0017] 本明細書における「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子からなる群より選択される1-3個の原子を含有する5又は6員の単環性のヘテロ芳香環の基であり、例えば、チエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基等が挙げられる。

[0018] 本明細書における「C1-C6アルキルスルホニル基」とはスルホニル基にC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、1-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、1-ブチルスルホニル基、2-ブチルスルホニル基、2-メチル-1-プロピルスルホニル

ル基、2-メチル-2-プロピルスルホニル基、1-ペンチルスルホニル基、2-ペンチルスルホニル基、3-ペンチルスルホニル基、2-メチル-2-ブチルスルホニル基、3-メチル-2-ブチルスルホニル基、1-ヘキシルスルホニル基、2-ヘキシルスルホニル基、3-ヘキシルスルホニル基、2-メチル-1-ペンチルスルホニル基、3-メチル-1-ペンチルスルホニル基、2-エチル-1-ブチルスルホニル基、2,2-ジメチル-1-ブチルスルホニル基、又は、2,3-ジメチル-1-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

[0019] 本明細書における「C3-C6シクロアルキルスルホニル基」とはスルホニル基にC3-C6シクロアルキルが結合した基であり、例えば、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、又は、シクロヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

[0020] 本明細書における「C1-C6アルキルカルボニル基」とはカルボニル基にC1-C6アルキル基が結合した基であり、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、1-ブチルカルボニル基、2-ブチルカルボニル基、2-メチル-1-プロピルカルボニル基、2-メチル-2-プロピルカルボニル基、1-ペンチルカルボニル基、2-ペンチルカルボニル基、3-ペンチルカルボニル基、2-メチル-2-ブチルカルボニル基、3-メチル-2-ブチルカルボニル基、1-ヘキシルカルボニル基、2-ヘキシルカルボニル基、3-ヘキシルカルボニル基、2-メチル-1-ペンチルカルボニル基、3-メチル-1-ペンチルカルボニル基、2-エチル-1-ブチルカルボニル基、2,2-ジメチル-1-ブチルカルボニル基、又は、2,3-ジメチル-1-ブチルカルボニル基等が挙げられる。

[0021] 本明細書における「C3-C6シクロアルキルカルボニル基」とはカルボニル基にC3-C6シクロアルキル基が結合した基であり、例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、又は、シクロヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

[0022] 「その薬学上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を示す。化合物では、酸性基又は塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反応

させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。

[0023] 化合物の薬学上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩である。

[0024] 化合物の薬学上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、1, 2-エタンジスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、1, 5-ナフタレンジスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩等の有機酸塩；又は、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩である。

[0025] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります、本発明には、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。

[0026] 本発明の化合物、その薬学上許容される塩又はそれらの溶媒和物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体、回轉異性体又はd体、l体等の光学異性体（エナンチオマー及びジ

アステレオマーを含む)等の各種異性体が存在し得る。本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。これらの異性体の混合物は、公知の分割手段により分離することができる。

- [0027] 本発明の化合物は、ラベル体、すなわち、化合物の1又は2以上の原子を同位元素(例えば、 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等)で置換した化合物も含まれる。
- [0028] 本発明の化合物は、通常、International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC)の命名法にしたがって命名を行なっている。
- [0029] 本発明の化合物名において、その化合物の構造中に、不斉中心となる原子を有する場合、その絶対配置をRとS(位置番号と共に記す)によって示す場合がある。
- [0030] 相対配置は、最初に記される不斉中心の配置をR又はSとしたときの配置表示に*印を添える(R*とS*)か、名称の前に接頭辞(記号)rel- (relativeの意)を置いて示す場合がある。
- [0031] ラセミ混合物は、通常、特に、その絶対配置をRとSを用いずに示すが、R*とS*の代わりに記号RSとSRを用いるか、名称の前に接頭辞(記号)rac- (racemicの意)を置いて示す場合がある。
- [0032] また、本発明には、いわゆる、プロドラッグも包含される。プロドラッグとは、加水分解により、若しくは、生理学的条件下で、化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換し得る基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、第5巻、2157-2161ページ、1985年等に記載の基である。当該プロドラッグとして、より具体的には、
- (1)化合物に、アミノ基が存在する場合には、
- そのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボ

ニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である。)等を挙げることができ、

、

(2)化合物に、水酸基が存在する場合には、

その水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。)等を挙げることができ、

(3)また、化合物に、カルボキシ基が存在する場合には、

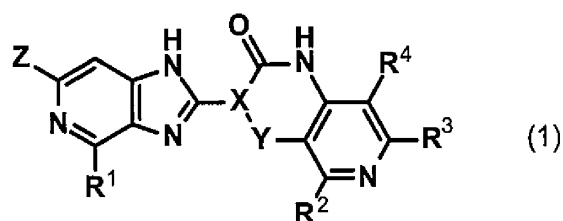
そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。)等が挙げられる。

[0033] 本発明の化合物は、その特性であるSMG1への強力な結合能を利用して、その化学構造の任意の部位から、リンカー構造を介してE3ユビキチンリガーゼのリガンドと結合させることによりTPD (Targeted Protein Degradation) と総称される標的タンパク質に対する分解誘導物質の部分構造として適用することも考えられる。本件発明の化合物を適用したTPDは、任意の公知の方法、例えば、以下の特許文献、W02015/160845、W02016/197032、W02019/199816、W02017/011371、W02016/105518、US10849980 B、US10464925 B、W0201310664 3、US10730862 B、W02022/081927、W02022/081928、W02017/197051、W02019/060742、W02019/060693、W02019/099868、W02018/237026等に記載の方法を用いて作成することができる。

[0034] 以下に本発明の別の態様について詳細に説明する。

本発明の態様の一つとしては、式(1)で表される化合物、又は、その薬学上許容される塩である。

[化10]

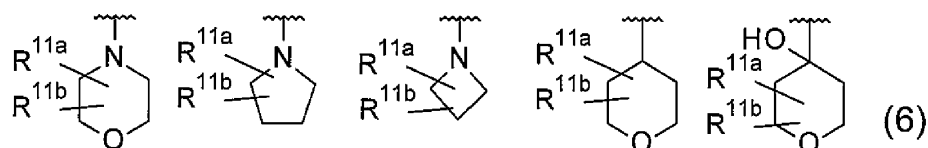


(式(1)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 Z は、上記と同一の意味を示す。)

本発明の式(1)で表される化合物、又は、その薬学上許容される塩の好適な別の態様を以下に示す。

[0035] R^1 は、好適には、水素原子、C1-C6アルキル基、 $-NR^{11d}R^{11e}$ 、又は、以下の式(6)から選択されるいずれかの基であり、

[化11]



(式(6)中、

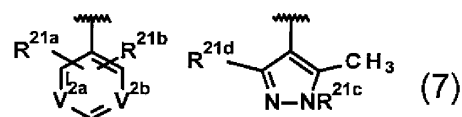
R^{11a} 、 R^{11b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、C1-C6アルキル基を示す。

R^{11d} 、 R^{11e} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。)

さらに好適には、 R^1 は、エチル基、2,2-ジフルオロエチルアミノ基、又は、[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]アミノ基である。

[0036] R^2 は、好適には、水素原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキル基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル基、又は、以下の式(7)から選択されるいずれかの基であり、

[化12]



(式(7)中、

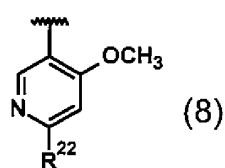
V^{2a}は、C-R^{21e}、又は、窒素原子を示し、V^{2b}は、C-R^{21f}、又は、窒素原子を示し、

R^{21a}、R^{21b}は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基（C1-C6アルコキシ基は、ハロゲン原子、又は、重水素で置換されていてもよい）、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{21c}は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示し、R^{21d}は、水素原子、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、R^{21e}は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示し、R^{21f}は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示す。）、

さらに好適には、R²は、2-メトキシピリジン-3-イル基、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル基、又は、以下の式(8)で示される基である。

[化13]

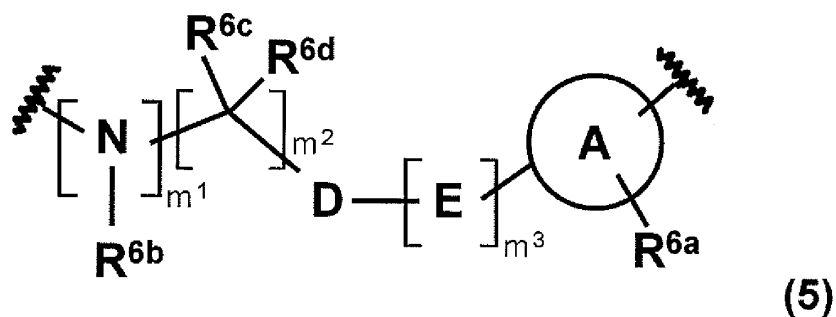


(式(8)中、

R²²は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示す。)

[0037] 別の態様としては、R¹とR²は、互いに結合して下記の式(5)に示される基を形成してもよい。

[化14]



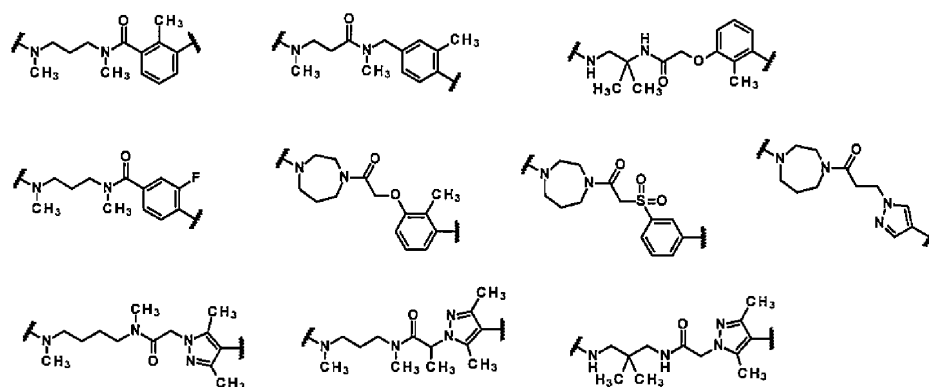
(式(5)中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、A、D、E、 m^1 、 m^2 、 m^3 は、上記と同一の意味を示す。)

好適な式(5)の基の態様は、

Aは、フェニル基、1-3個のヘテロ原子を含む5-6員のヘテロアリール基、又は、1-2個のヘテロ原子を含む飽和もしくは一部不飽和な4-7員ヘテロ環基である。

さらに好適な式(5)の基の態様としては、以下から選択されるいずれかの基である。(それぞれの基の、左端の結合は式(1)で表される化合物の芳香環と R^1 との結合を表し、右端の結合は式(1)で表される化合物の芳香環と R^2 との結合を表す。)

[化15]



R^3 は、水素原子が好適である。

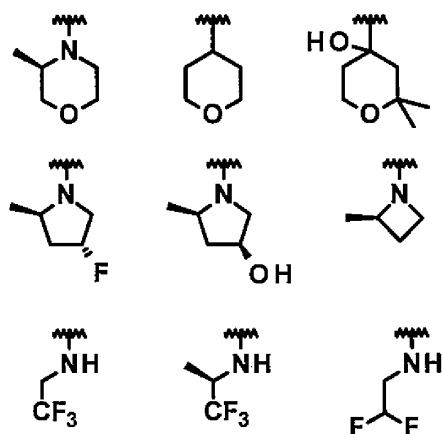
R⁴は、水素原子が好適である。

X-Yは、C=CH、又は、N-CH₂が好適である。

Zは、ハロゲン原子が好適であり、さらに好適には塩素原子である。

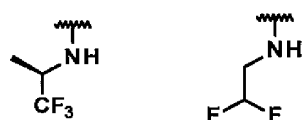
[0038] 好適な別の態様としては、R¹は、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、又は、下記から選択されるいずれかの基である。

[化16]



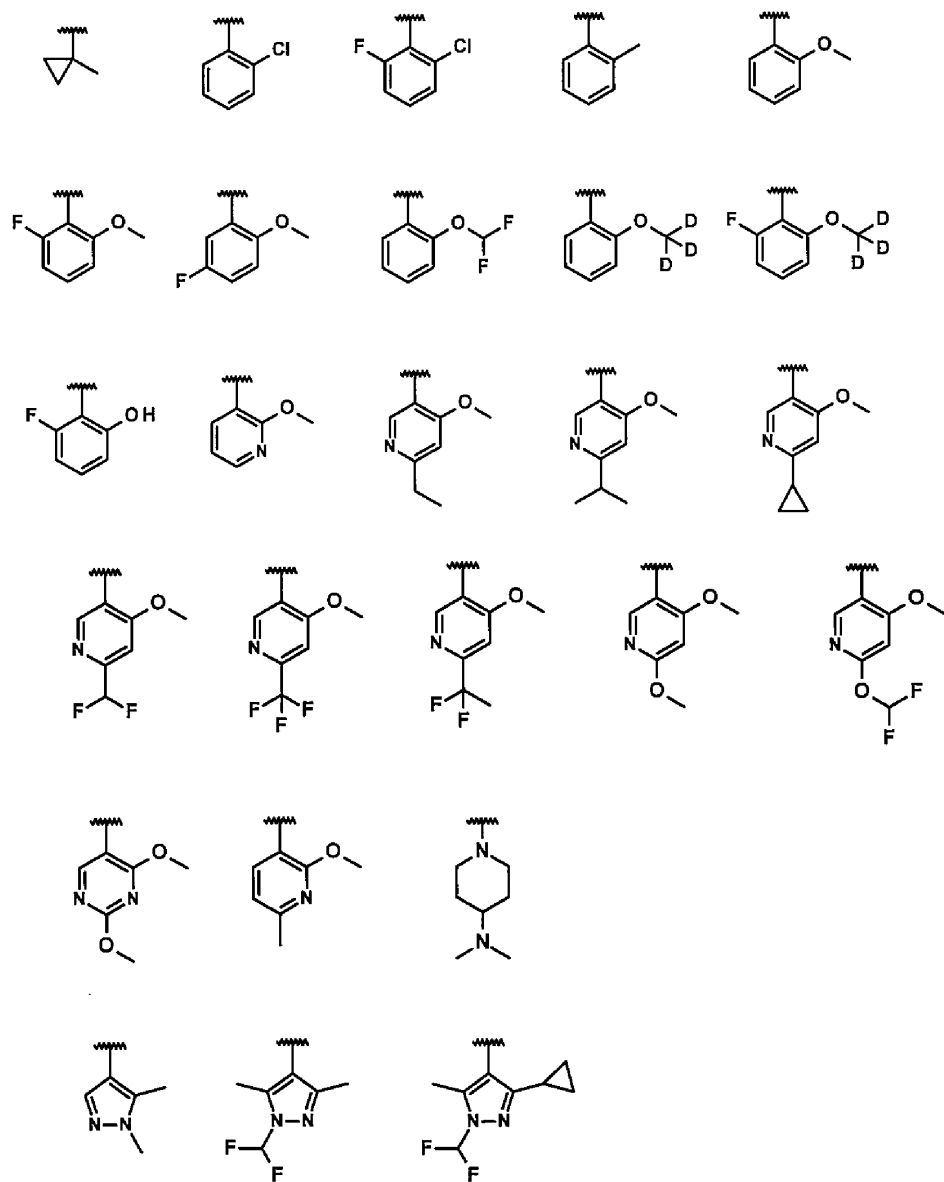
[0039] さらに好適な別の態様としては、R¹は、エチル基、又は、下記から選択されるいずれかの基である。

[化17]



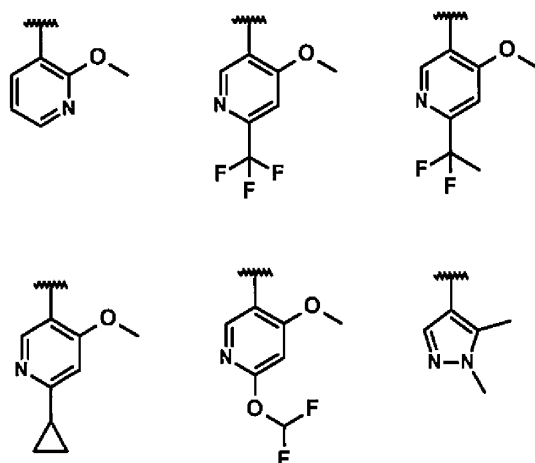
好適な別の態様としては、R²は、水素原子、メチル基、エチル基、又は、下記から選択されるいずれかの基である。

[化18]



[0040] さらに好適な別の態様としては、R²は、下記から選択されるいずれかの基である。

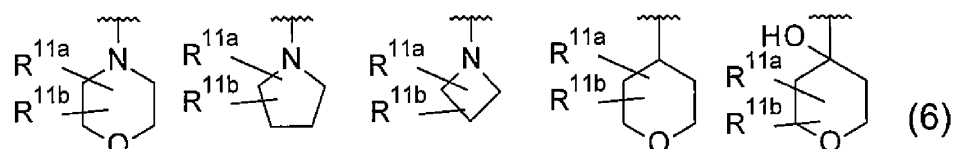
[化19]



[0041] 別の態様における式（１）で表される化合物好適な置換基の組み合わせを下記に示す。

R¹は、水素原子、C1-C6アルキル基、-NR^{11d}R^{11e}、又は、以下の式（６）から選択されるいずれかの基を示し、

[化20]



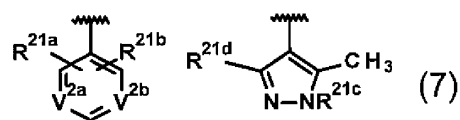
（式（６）中、

R^{11a}、R^{11b}は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、C1-C6アルキル基を示す。

R^{11d}、R^{11e}は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。）

R²は、水素原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキル基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル基、又は、以下の式（７）から選択されるいずれかの基を示し、

[化21]



(式 (7) 中、

 V^{2a} は、 $C-R^{21e}$ 、又は、窒素原子を示し、 V^{2b} は、 $C-R^{21f}$ 、又は、窒素原子を示し、

R^{21a} 、 R^{21b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基 (C1-C6アルコキシ基は、ハロゲン原子、又は、重水素で置換されていてもよい)、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

 R^{21c} は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示し、 R^{21d} は、水素原子、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、 R^{21e} は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示し、 R^{21f} は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示す。) R^3 は、水素原子を示し、 R^4 は、水素原子を示し、 $X-Y$ は、 $C=CH$ 、又は、 $N-CH_2$ を示し、 Z は、ハロゲン原子を示す。

[0042] 本発明の別の態様としては、以下から選択される化合物、又は、その薬学上許容される塩である。

3- {6-クロロ-4- [(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン、

3- {6-クロロ-4- [(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5-(1-メチルシクロプロピル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン、

3- {6-クロロ-4- [(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-

1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -7- (1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(3 S) -3- (ジフルオロメチル) モルホリン-4-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(t r a n s-4-ヒドロキシシクロヘキシル) (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-4- {メチル [1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) エチル] アミノ} -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-4- { [(2 R) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] アミノ} -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-4- { [(2 R) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] アミノ} -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- [4- (5-アミノ-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-クロロ-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(2 R, 4 R) -4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(2 R, 4 R) -4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル}

－5－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）－1，6－ナフチリジン
－2（1 H）－オン、

3－{6－クロロ－4－[（2 R，4 S）－4－ヒドロキシ－2－メチルピ
ロリジン－1－イル]－1 H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル
}－1，6－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3－{6－クロロ－4－[（2 R，4 R）－4－ヒドロキシ－2－メチルピ
ロリジン－1－イル]－1 H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル
}－5－メチル－1，6－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3－{6－クロロ－4－[（2 R，3 S）－3－ヒドロキシ－2－メチルピ
ロリジン－1－イル]－1 H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル
}－5－エチル－1，6－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3－{6－クロロ－4－[（2 R）－2－メチルアゼチジン－1－イル]－
1 H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル}－5－メチル－1，6
－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3－{6－クロロ－4－[（3 R）－3－メチルモルホリン－4－イル]－
1 H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル}－5－メチル－1，6
－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3－[6－クロロ－4－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）－1 H
－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル]－5－メチル－1，6－ナ
フチリジン－2（1 H）－オン、

3－[6－クロロ－4－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）－1 H
－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－イル]－5，7－ジメチル－1，
6－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3－[6－クロロ－4－（4－ヒドロキシ－2，2－ジメチルテトラヒドロ
－2 H－ピラン－4－イル）－1 H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2
－イル]－1，6－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3－（6－クロロ－4－プロピル－1 H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン
－2－イル）－5－メチル－1，6－ナフチリジン－2（1 H）－オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -5-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-イミダゾ [4, 5, c] ピリジン-2-イル] -5- (1-メチルシクロプロピル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- [4- (3-アミノフェニル) -6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -1H-1, 6-ナフチリジン-2-オン、

3- [6-クロロ-4- (2-フルオロフェニル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- {2- [(²H₃) メチルオキシ] フェニル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-フルオロフェニル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-クロロフェニル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-クロロフェニル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

5- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -3- (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-[6-クロロ-4-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-シクロプロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-[6-クロロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}

} - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3-[6-クロロ-4-(1-フルオロエチル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -5-{2-[(²H₃) メチルオキシ] フェニル } - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
N-tert-ブチル-2-[6-クロロ-2-(5-{2-[(²H₃) メチルオキシ] フェニル } - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-イル] アセタミド、
3-[6-クロロ-4-(3-オキソピペラジン-1-イル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -5-{2-[(²H₃) メチルオキシ] フェニル } - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3-(6-クロロ-4-{ [ジメチル (オキシド) -λ 6-スルファニリデン] アミノ } -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5-{2-[(²H₃) メチルオキシ] フェニル } - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
2-[3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-イル] -3-フルオロベンゾニトリル、
3-(6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3-(6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5-[3-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルメチル) フェニル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3-{6-クロロ-4-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5-(2-メチルフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-

2-イル) - 5 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - {2 - [(²H₃) メチルオキシ] フェニル} - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - {6-クロロ-4 - [(3S) - テトラヒドロフラン-3-イルアミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} - 5 - {2 - [(²H₃) メチルオキシ] フェニル} - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - {2-フルオロ-6 - [(²H₃) メチルオキシ] フェニル} - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - {2-フルオロ-6 - [(²H₃) メチルオキシ] フェニル} - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - [4 - (3-アミノピペリジン-1-イル) - 6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] - 5 - (2-メチルフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-

2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [6-(ジフルオロメチル) - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [6-(1, 1-ジフルオロエチル) - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (4-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (4-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [4-メトキシ-6-(プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [6-(ジフルオロメチル) - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-

3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- [6- (1, 1-ジフルオロエチル) -4-メトキシピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- {6-クロロ-4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- (4-メトキシ-2-メチルピリミジン-5-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- {6-クロロ-4- [(2R, 4R) -4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- {6-クロロ-4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-

2-イル) - 5 - (6-エチル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [6-シクロプロピル-4- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [6- (ジフルオロメチル) - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - {6-クロロ-4- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} - 5 - (2-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - {6-クロロ-4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} - 5 - (2-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (4, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [1- (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [1- (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン、

3 - {6-クロロ-4- [(2 R, 4 S) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル

} - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 4 - エチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 4 - エチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - [3 - シクロプロピル - 1 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 4 - エチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - [3 - シクロプロピル - 1 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、
3 - (6 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 5 - [3 - シクロプロピル - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) -

オン、

3- (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -
5- [3- (ジフルオロメチル) -5-メチル-1- (プロパン-2-イル)
)-1H-ピラゾール-4-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -

オン、

3- (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -
5- (6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサ
ジン-3-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(2R) -2-メチルアゼチジン-1-イル] -
1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- [1- (ジフル
オロメチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] -1, 6
-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-
2-イル) -5- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イ
ル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-
2-イル) -5- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -1
, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4- { [(2R) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン
-2-イル] アミノ} -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル
) -5- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1, 6-ナ
フチリジン-2 (1H) -オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H
-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -5- [3-シクロプロピ
ル-1- (ジフルオロメチル) -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イ
ル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-
2-イル) -5- (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル

) - 3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン、
、
3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -
5 - (2-クロロフェニル) - 3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリ
ミジン-2 (1H) -オン、
3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -
5 - (2-メトキシフェニル) - 3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピ
リミジン-2 (1H) -オン、
3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -
5 - [1 - (シクロプロピルスルホニル) - 1, 2, 5, 6-テトラヒドロ
ピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -
5 - [1 - (シクロプロピルカルボニル) - 1, 2, 5, 6-テトラヒドロ
ピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、
3 - (6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -
5 - [1 - (フェニルスルホニル) アゼパン-3-イル] - 1, 6-ナフチ
リジン-2 (1H) -オン、
7-クロロ-18-フルオロ-10, 14-ジメチル-3, 8, 10, 14
、 21, 25, 31-ヘプタアザヘキサシクロ [18. 6. 2. 2^{16,19}. 1^{2,5}
、 0^{4,9}. 0^{24,28}] ヘントリアコンター-1 (27), 2, 4, 6, 8, 16, 1
8, 20 (28), 21, 23, 29-ウンデカエン-15, 26-ジオン
、
7-クロロ-10, 14, 30-トリメチル-3, 8, 10, 14, 22,
26, 31-ヘプタアザヘキサシクロ [19. 6. 2. 1^{2,5}. 1^{16,20}. 0^{4,9}.
0^{25,29}] ヘントリアコンター-1 (28), 2, 4, 6, 8, 16 (30), 1
7, 19, 21 (29), 22, 24-ウンデカエン-15, 27-ジオン
、
7-クロロ-10, 14, 18-トリメチル-3, 8, 10, 14, 21,

25, 31-ヘプタアザヘキサシクロ [18. 6. 2. 2^{16,19}. 1^{2,5}. 0^{4,9}. 0^{24,28}] ヘントリアコンター1 (27), 2, 4, 6, 8, 16, 18, 20 (28), 21, 23, 29-ウンデカエン-13, 26-ジオン、
7-クロロ-32-メチル-17-オキサ-3, 8, 10, 14, 24, 28, 35-ヘプタアザヘプタシクロ [21. 6. 2. 2^{10,14}. 1^{2,5}. 1^{18,22}. 0^{4,9}. 0^{27,31}] ペントリアコンター1 (30), 2, 4, 6, 8, 18 (32), 19, 21, 23 (31), 24, 26-ウンデカエン-15, 29-ジオン、
7-クロロ-12, 12, 31-トリメチル-16-オキサ-3, 8, 10, 13, 23, 27, 32-ヘプタアザヘキサシクロ [20. 6. 2. 1^{2,5}. 1^{17,21}. 0^{4,9}. 0^{26,30}] ドトリアコンター1 (29), 2, 4, 6, 8, 17 (31), 18, 20, 22 (30), 23, 25-ウンデカエン-14, 28-ジオン、
7-クロロ-17-チア-3, 8, 10, 14, 24, 28, 35-ヘプタアザヘプタシクロ [21. 6. 2. 2^{10,14}. 1^{2,5}. 1^{18,22}. 0^{4,9}. 0^{27,31}] ペントリアコンター1 (30), 2, 4, 6, 8, 18 (32), 19, 21, 23 (31), 24, 26-ウンデカエン-15, 29-ジオン 17, 17-ジオキシド、
7-クロロ-10, 15, 20, 31-テトラメチル-3, 8, 10, 15, 18, 19, 23, 27, 32-ノナアザヘキサシクロ [20. 6. 2. 1^{2,5}. 1^{18,21}. 0^{4,9}. 0^{26,30}] ドトリアコンター1 (29), 2, 4, 6, 8, 19, 21 (31), 22 (30), 23, 25-デカエン-16, 28-ジオン、
7-クロロ-10, 14, 16, 19, 30-ペンタメチル-3, 8, 10, 14, 17, 18, 22, 26, 31-ノナアザヘキサシクロ [19. 6. 2. 1^{2,5}. 1^{17,20}. 0^{4,9}. 0^{25,29}] ヘントリアコンター1 (28), 2, 4, 6, 8, 18, 20 (30), 21 (29), 22, 24-デカエン-15, 27-ジオン、

7-クロロ-12, 12, 19, 30-テトラメチル-3, 8, 10, 14, 17, 18, 22, 26, 31-ノナアザヘキサシクロ [19. 6. 2. 1^{2,5}. 1^{17,20}. 0^{4,9}. 0^{25,29}] ヘントリアコンター-1 (28), 2, 4, 6, 8, 18, 20 (30), 21 (29), 22, 24-デカエン-15, 27-ジオン、又は、

7-クロロ-3, 8, 10, 14, 18, 19, 23, 27, 34-ノナアザヘプタシクロ [20. 6. 2. 2^{10,14}. 1^{2,5}. 1^{18,21}. 0^{4,9}. 0^{26,30}] テトラトリアコンター-1 (29), 2, 4, 6, 8, 19, 21 (31), 22 (30), 23, 25-デカエン-15, 28-ジオン

[0043] 本発明の好適な態様としては、以下から選択される化合物、又は、その薬学上許容される塩である。

3- {6-クロロ-4- [(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン、

3- (6-クロロ-4- { [(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] アミノ} -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン、

3- {6-クロロ-4- [(2R, 4R)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン、

3- {6-クロロ-4- [(2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン、

3- {6-クロロ-4- [(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H

ーイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -5-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- [6-クロロ-4- (4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -5-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-イミダゾ [4, 5, c] ピリジン-2-イル] -5- (1-メチルシクロプロピル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- {2- [($^2\text{H}_3$) メチルオキシ] フェニル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-クロロフェニル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-クロロフェニル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

5- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -3- (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2-メチルフェニル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン、

3- (6-クロロ-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -

5-(2-メトキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-[6-クロロ-4-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル]-5-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-{6-クロロ-4-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メチルフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}-1, 6-ナフチリジン-2

(1H) -オン、
3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-
5-{2-フルオロ-6-[⁽²H₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナ
フチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-
2-イル)-5-{2-フルオロ-6-[⁽²H₃)メチルオキシ]フェニル}
-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-
2-イル)-5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1,6-ナ
フチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-
2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル
) -1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-
2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-
3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-
2-イル)-5-[6-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシピリジン-
3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-
2-イル)-5-[6-(1,1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリ
ジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-
5-[4-メトキシ-6-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-
1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-
2-イル)-5-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,
6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (6-エチル-4-メトキシピリジン-3-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- [6- (ジフルオロメチル) -4-メトキシピリジン-3-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- (2-メトキシピリジン-3-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- {6-クロロ-4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- (2-メトキシピリジン-3-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- (4, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- [1- (ジフルオロメチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3- (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-

2-イル) - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - {6-クロロ-4 - [(2R, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル] - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [3-シクロプロピル-1 - (ジフルオロメチル) - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [3-シクロプロピル-1 - (ジフルオロメチル) - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - {6-クロロ-4 - [(2R) - 2-メチルアゼチジン-1-イル] - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - (6-クロロ-4 - { [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] アミノ} - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、

3 - [6-クロロ-4 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] - 5 - [3-シクロプロピル-1 - (ジフルオロメチル) - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン、又は、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル

)-3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン
[0044] 本発明のより好適な態様としては、以下から選択される化合物、又は、その薬学上許容される塩である。

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3-(6-クロロ-4-{[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]アミノ}-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5-[6-(1, 1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、

3-{6-クロロ-4-[(2, 2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル}-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン、又は、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン

[0045] 別の態様における本発明の好適な態様としては、以下から選択される化合物の塩である。

3-[4-(3-アミノフェニル)-6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-

c] ピリジン-2-イル] - 1 H - 1, 6-ナフチリジン-2-オン トリフルオロ酢酸塩、

3 - [4 - (3-アミノピペリジン-1-イル) - 6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] - 5 - (2-メチルフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン 塩酸塩、

3 - [6-クロロ-4 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] - 5-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - [6-クロロ-4 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - [6-クロロ-4 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] - 5-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - [6-クロロ-4 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) - 1 H-イミダゾ [4, 5, c] ピリジン-2-イル] - 5 - (1-メチルシクロプロピル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - {6-クロロ-4 - [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} - 5 - (2-メチルフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - (6-クロロ-4-メチル-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) - オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[⁽²H₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-{6-クロロ-4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-{2-[⁽²H₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン
メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-フルオロ-6-[⁽²H₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-フルオロ-6-[⁽²H₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-エチル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-{6-クロロ-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-{6-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(4,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(1,1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-

2-イル) - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - {6-クロロ-4 - [(2R) - 2-メチルアゼチジン-1-イル] - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - (6-クロロ-4 - { [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] アミノ} - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - [6-クロロ-4 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] - 5 - [3-シクロプロピル-1 - (ジフルオロメチル) - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩、

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン 1, 2-エタンジスルホン

酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン ベンゼンスルホン酸塩、又は

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン アジピン酸塩。

[0046] より好ましくは、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン 1,2-エタンジスルホン酸塩

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン ベンゼンスルホン酸塩、又は

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン アジピン酸塩である。

[0047] さらに別の態様における本発明の好適な態様において、式(1)で表される化合物、又は、その薬学上許容される塩は結晶である。

本発明において、結晶とは、その内部構造が原子あるいは原子団、分子、イオンが空間的に規則正しく配列している固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体、または非晶質体とは区別される。

[0048] 本発明においては、式(1)で表される化合物、又は、その薬学上許容される塩が結晶形態であることは、偏光顕微鏡による観察、粉末X線結晶分析、または、単結晶X線回折測定等を利用することによって確認することができる。さらに、結晶の特徴を予め測定しておいた各指標に基づくデータと比較することにより、その結晶のタイプを特定することもできる。よって、本発明の好ましい態様によれば、本発明による結晶は、このような測定手段を利用して結晶であることが確認できるものである。本発明において結晶形の相違は、特に、粉末X線回折によって区別される。

[0049] 本発明においては、粉末X線回折における回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、回折角度が ± 0.2 の範囲内で一致する結晶も本発明に含まれる。これは、一般に、粒度（粒子径）の不均一性や選択配向などの影響により、同一の結晶であっても測定ごと（測定対象となるサンプル調製ごと）にピーク値に内在する変動があることから、一般的な慣行である（例えば、第十八改正日本薬局方、「2.58 粉末X線回折測定法」、「5. 定性分析(相の同定)」の項参照）。粉末X線回折における回折角度（ 2θ ）は ± 0.2 の範囲内で誤差が生じうるから、上記回折角度の値は ± 0.2 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要があるためである。

[0050] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩の結晶は、好ましくは、
3-（6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル）-5-（6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル）-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン 1,2-エタンジスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 6.33 ± 0.2 、 8.40 ± 0.2 、 12.68 ± 0.2 、 16.87 ± 0.2 、 18.36 ± 0.2 、 20.73 ± 0.2 、 22.39 ± 0.2 、 24.33 ± 0.2 および 25.55 ± 0.2 から選択される回折角度（ 2θ ）

のうち少なくとも5つにピークを有する結晶、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、4.65 $\pm$ 0.2、9.33 $\pm$ 0.2、10.13 $\pm$ 0.2、12.73 $\pm$ 0.2、18.76 $\pm$ 0.2、19.51 $\pm$ 0.2、21.73 $\pm$ 0.2、23.92 $\pm$ 0.2、26.02 $\pm$ 0.2および27.11 $\pm$ 0.2から選択される回折角度(2 θ)のうち少なくとも5つにピークを有する結晶、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、5.75 $\pm$ 0.2、7.08 $\pm$ 0.2、11.55 $\pm$ 0.2、12.76 $\pm$ 0.2、13.34 $\pm$ 0.2、16.04 $\pm$ 0.2、17.18 $\pm$ 0.2、22.91 $\pm$ 0.2、25.41 $\pm$ 0.2および25.73 $\pm$ 0.2から選択される回折角度(2 θ)のうち少なくとも5つにピークを有する結晶、又は

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン アジピン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.76 $\pm$ 0.2、8.11 $\pm$ 0.2、12.23 $\pm$ 0.2、13.54 $\pm$ 0.2、15.88 $\pm$ 0.2、16.75 $\pm$ 0.2、18.88 $\pm$ 0.2、19.71 $\pm$ 0.2、21.35 $\pm$ 0.2および25.76 $\pm$ 0.2から選択される回折角度(2 θ)のうち少なくとも5つにピークを有する結晶である。

[0051] より好ましくは、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)

) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン 1, 2-エタンジスルホン酸塩の結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.33 $\pm$ 0.2、12.68 $\pm$ 0.2、16.87 $\pm$ 0.2、18.36 $\pm$ 0.2および20.73 $\pm$ 0.2の回折角度(2 θ)にピークを有する結晶、3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン メタンスルホン酸塩の結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、4.65 $\pm$ 0.2、9.33 $\pm$ 0.2、12.73 $\pm$ 0.2、18.76 $\pm$ 0.2および27.11 $\pm$ 0.2の回折角度(2 θ)にピークを有する結晶、3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、5.75 $\pm$ 0.2、7.08 $\pm$ 0.2、11.55 $\pm$ 0.2、13.34 $\pm$ 0.2および25.41 $\pm$ 0.2および25.73 $\pm$ 0.2の回折角度(2 θ)にピークを有する結晶、又は3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン アジピン酸塩の結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.76 $\pm$ 0.2、8.11 $\pm$ 0.2、13.54 $\pm$ 0.2、21.35 $\pm$ 0.2および25.76 $\pm$ 0.2の回折角度(2 θ)にピークを有する結晶である。

[0052] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、SMG1阻害作用、NMD阻害作用、単剤による抗がん作用、ならびに免疫チェックポイント阻害剤との併用による抗がん作用を示し、医薬として有用である。

[0053] 本発明の一つの態様は、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩を有効成分として含有し、薬学上許容される担体を含んでも良い、がん

を治療するための医薬組成物に関する。

[0054] 本発明の別の態様は、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩を有効量投与することを特徴とする、がんの治療方法に関する。

[0055] 本発明において、治療の対象となるがんの種類は、本発明の化合物に対して感受性が確認されるがんであれば特に限定されない。なお、本明細書における「がん」とは悪性腫瘍と同義であり、上皮細胞がんならび肉腫からなる固形がん、あるいは血液がん到大別され、その他、中皮腫のような稀ながんも含む。

[0056] 「血液がん」とは、血液細胞ががん化したものであり、その例として、白血病、リンパ腫、ならびに多発性骨髄腫が挙げられる。

「固形がん」とは、上皮細胞がんと肉腫の総称である。このうち「上皮細胞がん」上皮細胞から発生したがんであり、その例として、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、膀胱がん、ならびに脳腫瘍が挙げられる。

「肉腫」とは、骨や軟部組織（脂肪、筋肉、神経など）といった結合組織にできる悪性腫瘍であり、その例として、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫、ならびにユーイング肉腫が挙げられる。

好ましくは、がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである。

[0057] 本明細書における「治療する」及びその派生語は、がんを発症した患者において、がんの臨床状態の寛解、緩和及び／又は悪化の遅延を意味する。

[0058] 本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩が免疫

チェックポイント阻害剤と組み合わせられて投与されることを特徴とする、がんを治療するための医薬組成物に関する。

[0059] 本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩が免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせられて投与されることを特徴とする、がんの治療方法に関する。

[0060] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤は、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有されていても、単一の製剤中に含有されていてもよい。それぞれ異なる製剤の有効成分として含有されている場合、同時に、又は、異なる時間に投与されてもよい。

[0061] 本明細書における「免疫チェックポイント阻害剤」とは、免疫チェックポイント分子もしくはそのリガンドに結合して免疫抑制シグナルの伝達を阻害することで、T細胞の活性化抑制を解除する薬剤である。

[0062] 免疫チェックポイント阻害剤としては、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、抗CTLA-4抗体等が挙げられる。抗PD-1抗体としてはニボルマブ、ペムブロリズマブ、抗PD-L1抗体としてはアテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、抗CTLA-4抗体としてはイピリムマブを挙げることができるがこれらに限定されない。

[0063] 本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするSMG1阻害剤である。

[0064] 本明細書における「SMG1阻害剤」とは、SMG1キナーゼ活性阻害活性を有し、薬理作用を発揮する薬剤である。SMG1のキナーゼ活性がナンセンス変異依存mRNA分解機構（NMD）に必須であることから、SMG1阻害剤はNMD阻害作用を有する薬剤となる。

[0065] 本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするNMD阻害剤である。

[0066] 本明細書における「NMD阻害剤」とはナンセンス変異依存mRNA分解機構（NMD）を阻害し、薬理作用を発揮する薬剤である。

[0067] ナンセンス変異依存mRNA分解機構（NMD）とは、mRNAの品質管理機構のひとつ

つである。具体的にはゲノム上のナンセンス変異やフレームシフト変異によって、あるいはスプライシングにおける異常によって、mRNA上に生じた未成熟終始コドンがNMDで認識され、分解へと導かれる機構である。また一部の長鎖ノンコーディングもNMDの対象となる。

[0068] 未成熟終始コドンとは、本来の終始コドンよりも上流に出現した終始コドンである。

[0069] (製造方法)

以下に式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩の代表的な製造方法について述べる。本発明の化合物は種々の製造方法により製造することができ、以下に示す製造方法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきものではない。

[0070] 式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年等に記載された方法がある。

[0071] その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、または、当該官能基に容易に変換可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。

[0072] このような官能基としては、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、およびカルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、T.W. GreeneおよびP.G. Wuts著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、John Wiley & Sons, Inc.、2006年)」に記載の保護基がある。

[0073] 保護基又は当該官能基に容易に変換可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

[0074] このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じ

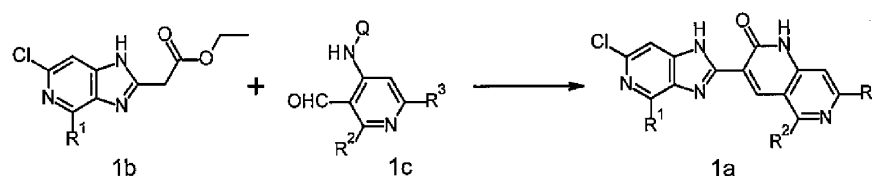
て保護基を除去、あるいは所望の基に変換することにより、所望の化合物を得ることができる。

[0075] 式(1)で表される化合物は、例えば以下の[A1法]、[A2法]、[B1法]、[B2法]、[B3法]、[B4法]、[C1法]、[C2法]、[C3法]、[D1法]、[D2法]、[D3法]、[E法]によって製造することができる。本製造法は市販されている化合物又は下記参考例に示す製造方法によって得ることができる。

[0076] [A1法]

A1法は、式(1)で表される化合物のうち、1aを製造する方法である。

[化22]



[式中、R¹、R²およびR³は、前記と同一の意義を有する。Qは、水素もしくはアルコキシカルボニル基を示す。]

(A1-1工程) 1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン構造を構築する工程

化合物1bおよび1cから、溶媒中にて塩基を用いて反応を行い、化合物1aを得る工程である。

塩基としては、ピペリジン、ピロリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

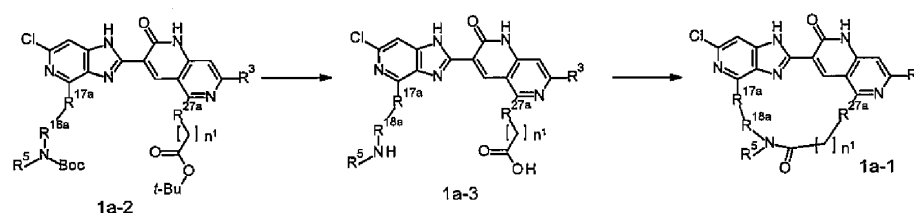
溶媒としては、エタノール、n-ブタノール、2-プロパノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は通常、50℃から120℃であり、反応時間は通常、1時間から24時間程度である。

[0077] [A 2 法]

化合物 1 a の構造が 1 a - 1 で示される場合、A 2 法は、化合物 1 a - 1 を製造する方法である

[化23]



[式中、R^{17a}は、NR^{19a}またはCHR^{19a}を示しR^{18a}は、C1-C6アルキル基で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、またはC3-C8シクロアルキル基を示し、R^{27a}は、フェニル基、ヘテロアリール基、または4-7員ヘテロ環基を示し、n¹は、0、1、または2を示し、R⁵は、水素、ハロゲンで置換されていてもよいC1-C6アルキル基、またはC3-C8シクロアルキル基、R^{19a}は、水素原子、C1-C6アルキル基、を示す。R^{19a}とR⁵は、互いに結合し、環構造を形成していてもよい。また、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示し、t-Buは、tert-ブチル基を示す。]

(A 2 - 1 工程) 脱保護を行う工程

化合物 1 a - 2 から、溶媒中にて酸を用いて反応を行い、化合物 1 a - 3 を得る工程である。

酸としては、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、塩化水素等が挙げられる。溶媒としては、ジクロロメタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から 1 0 0 °C 程度であり、反応時間は通常、3 0 分から 2 4 時間程度である。

(A 2 - 2 工程) 大員環構築を行う工程

化合物 1 a - 3 から、溶媒中にて塩基および縮合剤を用いて反応を行い、化合物 1 a - 1 を得る工程である。

塩基としては、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。

縮合剤としては、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド塩酸塩、N，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド等が挙げられる。

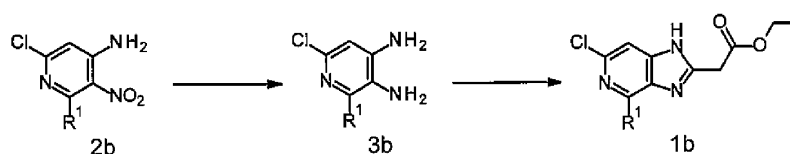
溶媒としては、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から80℃程度であり、反応時間は通常、1時間から3日間程度である。

[0078] [B1法]

B1法は、化合物1bを製造する方法である。

[化24]



[式中、R¹は、前記と同一の意義を有する。]

（B1－1工程）ニトロ基の還元を行う工程

化合物2bから、酸および還元力のある金属を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物3bを得る工程である。

酸としては、塩化アンモニウム、塩酸、酢酸等が挙げられる。

金属としては、鉄、スズ、亜鉛等が挙げられる。

溶媒としては、エタノール、メタノール、2－プロパノール、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、水、またはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は通常、50℃から120℃程度であり、反応時間は通常、1時間から2日間程度である。

(B1-2工程) イミダゾ「4, 5-c」ピリジン構造を構築する工程

化合物 3 b から、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 1 b を得る工程である。

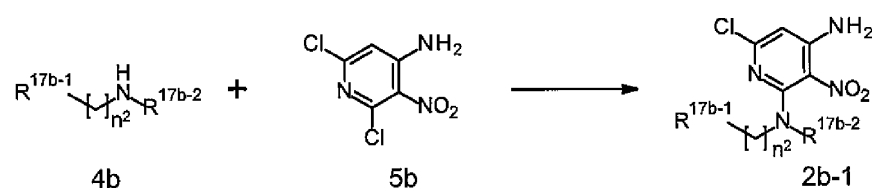
溶媒としては、エタノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、またはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から120℃程度であり、反応時間は通常、1時間から2日間程度である。

[0079] [B2法]

化合物 2 b の構造が 2 b-1 で示される場合、B 2 法は、化合物 2 b-1 を製造する方法である。

[化25]



[式中、R^{17b-1}は、ハロゲンで置換されていてもよいC1-C6アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、C3-C8シクロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、または4-7員ヘテロ環基を示し、n²は、0、1、または2を示し、R^{17b-2}は、水素、またはC1-C6アルキル基を示す。R^{17b-1}とR^{17b-2}は、互いに結合し、環構造を形成していてもよい。]

(B2-1工程) 芳香族求核置換を行う工程

化合物 4 b から、化合物 5 b および塩基を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 2 b-1 を得る工程である。

塩基としては、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N－メチルモルホリン、水素化ナトリウム、1，8－ジアザビシクロ〔5，4，0〕－7－ウンデセン等が挙げられる。

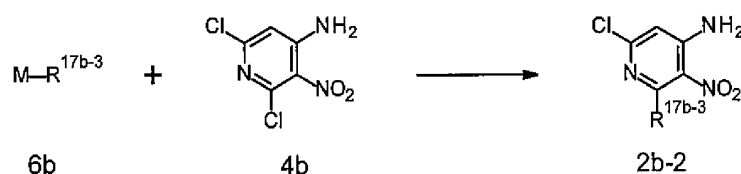
溶媒としては、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、2－プロパノール、エタノール、メタノール等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から120℃程度であり、反応時間は通常、1時間から6日間程度である。

[0080] [B3法]

化合物2bの構造が2b-2で示される場合、B3法は、化合物2b-2を製造する方法である。

[化26]



[式中、R^{17b-3}は、ハロゲン化されていてもよいC1-C6アルキル基、C3-C8シクロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基を示し、Mは、ジアルコキシホウ素などの有機ホウ素、モノアルキル亜鉛などの有機亜鉛、ハロゲン化亜鉛、トリアルキルスズなどの有機スズ、ハロゲン化マグネシウム、ジアルキルアルミニウムなどの有機アルミニウム、またはモノアルキルジルコニウムなどの有機ジルコニウムを示す。]

(B3-1工程) クロスカップリングを行う工程

化合物6bから、化合物4bおよびパラジウム触媒、また必要に応じて塩基を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物2b-2を得る工程である。

パラジウム触媒としては、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン付加物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド等が挙げられる。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三

カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。

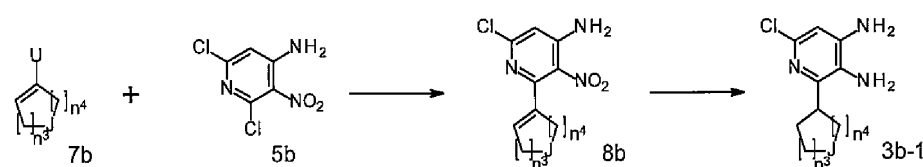
溶媒としては、1, 4-ジオキサン、2, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、またはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から120℃程度であり、反応時間は通常、1時間から2日間程度である。

[0081] [B4法]

化合物3bの構造が3b-1で示される場合、B4法は、化合物3b-1を製造する方法である。

[化27]



[式中、Uは、ジヒドロキシボリル基、または（ピナコラート）ボリル基を示し、Jは、酸素原子、またはNR^{17b-4}を示し、n³およびn⁴は、それぞれ独立して、同一または異なって1、2、または3を示し、R^{17b-4}は、水素、C1-C6アルキル基、C3-C8シクロアルキル基、またはtert-ブトキシカルボニル基を示す。]

（B4-1工程）クロスカップリングを行う工程

化合物7bから、化合物5b、パラジウム触媒および塩基を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物8bを得る工程である。

B3-1工程と同様のパラジウム触媒、塩基を用い、同様の反応温度、反応時間で実施できる。

（B4-2工程）二重結合およびニトロ基の還元を行う工程

化合物8bから、水素、白金触媒を用いて反応を行い、化合物3b-1を得る工程である。

白金触媒としては、酸化白金（IV）、白金（スルフィデッド）炭素等が挙げられる。

溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、またはそれらの混合物等が挙げられる。

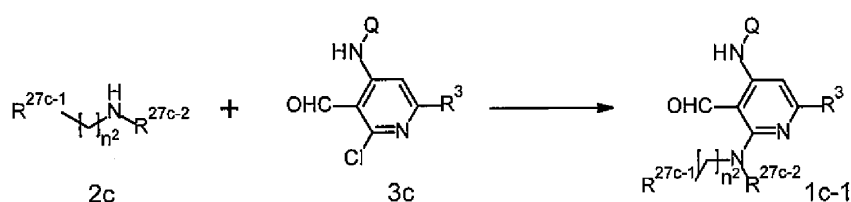
反応温度は通常、室温から 80℃程度であり、反応時間は通常、1 時間から 2 日間程度である。

[0082] 化合物 6 b および 7 b は公知であるか公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知化合物は商業的供給者から購入することができるか、または、文献に記載の方法もしくはそれに類似した方法によって容易に合成することができる。公知文献としては、例えば、J. Am. Chem. Soc., 132, 50, 17701-17703 (2010)、Angew. Chem. Int. Ed., 50, 8230-8232 (2011)、W02010018113、US20100298575、Chem. Commun., (18), 2143-2145 (2008)、Adv. Synth. & Catal., 359, 2741-2746 (2017)、Heterocycles, 91, 1654-1659 (2015)、W02008156726 A1、W02009048527 A1、US20090118284 A1、W02009058801 A1、US20090197864 A1、Eur. J. Org. Chem., 2021, 6551-6560 (2021)、Angew. Chem. Int. Ed., 47, 4851-4854 (2008)、J. Am. Chem. Soc., 139, 7741-7744 (2017)、Eur. J. Org. Chem., 2016, 83-86 (2016)、J. Org. Chem., 65, 5653-5658 (2000)等を挙げることができる。

[0083] [C 1 法]

化合物 1 c の構造が 1 c - 1 で示される場合、C 1 法は、化合物 1 c - 1 を製造する方法である。

[化28]



[式中、R³、Qおよびn²は、前記と同義である。R^{27c-1}は、ハロゲンで置換されていてもよいC1-C6アルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲノ基、アル

コキシカルボニル基、アミノカルボニル基、C3-8シクロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、または4-7員ヘテロ環基を示し、 R^{27c-2} は、水素、またはC1-C6アルキル基を示す。 R^{27c-1} と R^{27c-2} は、互いに結合し、環構造を形成していてもよい。]

(C1-1工程) 芳香族求核置換を行う工程

化合物2cから、化合物3cおよび塩基を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物1c-1を得る工程である。

塩基としては、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、水素化ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

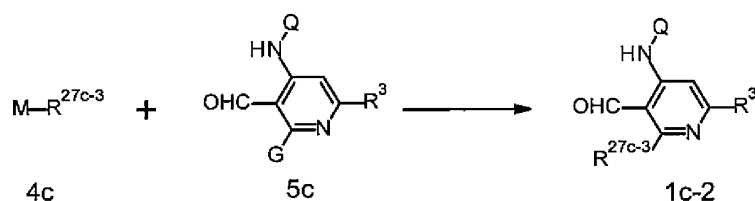
溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、2-プロパノール、エタノール、メタノール等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から120℃程度であり、反応時間は通常、1時間から6日間程度である。

[0084] [C2法]

化合物1cの構造が1c-2で示される場合、C2法は、化合物1c-2を製造する方法である。

[化29]



[式中、 R^3 、MおよびQは、前記と同義である。 R^{27c-3} は、フェニル基、ヘテロアリール基、C1-C6アルキル基、またはC3-C8シクロアルキル基を示し、Gは、クロロ基、ブロモ基、またはヨード基を示す。]

(C 2 - 1 工程) クロスカップリングを行う工程

化合物 4 c から、化合物 5 c およびパラジウム触媒、また必要に応じて塩基を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 1 c - 2 を得る工程である。

パラジウム触媒としては、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド等が挙げられる。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。

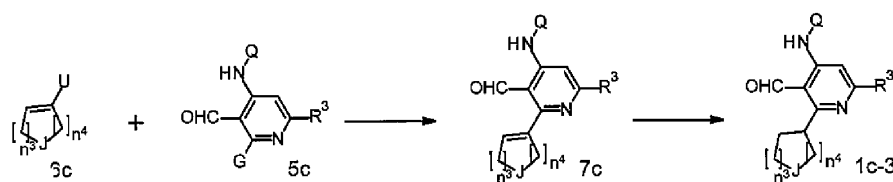
溶媒としては、1, 4 - ジオキサン、2, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N - ジメチルホルムアミド、水、またはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から 120℃程度であり、反応時間は通常、1 時間から 2 日間程度である。

[0085] [C 3 法]

化合物 1 c の構造が 1 c - 3 で示される場合、C 3 法は、化合物 1 c - 3 を製造する方法である。

[化30]



[式中、R³、G、U、J、Q、n³およびn⁴は、前記と同義である。]

(C 3 - 1 工程) クロスカップリングを行う工程

化合物 6 c から、化合物 5 c、パラジウム触媒および塩基を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 7 c を得る工程である。

C 2 - 1 工程と同様のパラジウム触媒、塩基を用い、同様の反応温度、反応時間で実施できる。

(C 3 - 2 工程) 二重結合の還元を行う工程

化合物 7 c から、水素、遷移金属触媒を用いて、溶媒中にて反応を行い、化合物 1 c - 3 を得る工程である。

遷移金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金 (I V)、白金 (スルフィデッド) 炭素、トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロリド等が挙げられる。

溶媒としては、酢酸エチル、エタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、トルエン、またはそれらの混合物等が挙げられる。

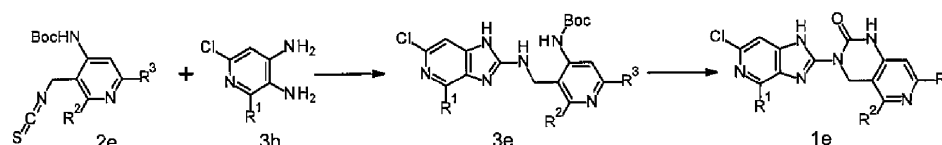
反応温度は通常、室温から 80℃ 程度であり、反応時間は通常、1 時間から 2 日間程度である。

[0086] 化合物 4 c および化合物 6 c は公知であるか公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知化合物は商業的供給者から購入することができるか、または、文献に記載の方法もしくはそれに類似した方法によって容易に合成することができる。公知文献としては、化合物 6 b および化合物 7 b の製造方法において示したものと同一文献を挙げるができる。

[0087] [D 1 法]

D 1 法は、式 (1) で表される化合物のうち、1 e を製造する方法である。

[化31]



[式中、R¹、R²、R³およびBocは、前記と同一の意義を有する。]

(D 1 - 1 工程) 2 - アミノイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン構造を構築する工程

化合物 2 e から、化合物 3 b、塩基およびジイミド化合物を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 3 e を得る工程である。

塩基としては、イミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

ジイミド化合物としては、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等が挙げられる。

溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から120℃程度であり、反応時間は通常、1時間から24時間程度である。

(D1-2工程) 3, 4-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン構造を構築する工程

化合物3eから、酸を用いてBoc基を除去した後、塩基および1, 1'-カルボニルジイミダゾールを用いて溶媒中にて反応を行う、又は、塩基を用いて溶媒中にて反応を行うことによって、化合物1eを得る工程である。

酸としては、塩化水素、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。

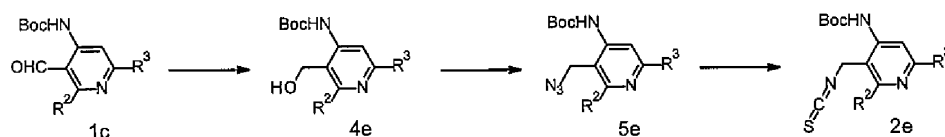
溶媒としては、ジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から110℃程度であり、反応時間は通常、1時間から24時間程度である。

[0088] [D2法]

D2法は、化合物2eを製造する方法である。

[化32]



[式中、R²、R³およびBocは、前記と同一の意義を有する。]

(D 2 - 1 工程) ホルミル基の還元を行う工程

化合物 1 c から、還元剤を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 4 e を得る工程である。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、またはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から 80℃ 程度であり、反応時間は通常、1 時間から 10 時間程度である。

(D 2 - 2 工程) アジド化を行う工程

化合物 4 e から、アジド化試薬、また必要に応じて塩基を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 5 e を得る工程である。

アジド化試薬としては、ジフェニルリン酸アジド単独、四塩化炭素およびアジ化ナトリウムの組み合わせ、アゾジカルボン酸エチル、トリフェニルホスフィンおよびアジ化水素酸の組み合わせ、トリフェニルホスフィン、ヨウ素およびアジ化ナトリウムの組み合わせ等が挙げられる。

塩基としては、1, 8 - ジアザビスクロ [5, 4, 0] - 7 - ウンデセン、イミダゾール、トリエチルアミン等が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から 120℃ 程度であり、反応時間は通常、1 時間から 24 時間程度である。

(D 2 - 3 工程) イソチオシアネート化を行う工程

化合物 5 e から、トリフェニルホスフィンおよび二硫化炭素を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物 2 e を得る工程である。

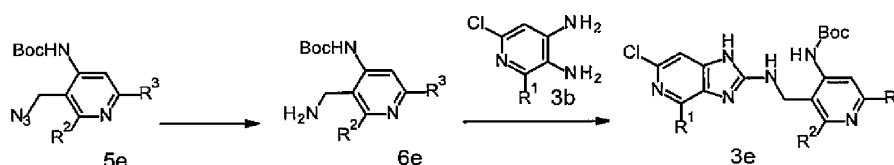
溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から 110℃ 程度であり、反応時間は通常、1 時間から 2 日間程度である。

[0089] [D3法]

D3法は、E1法に代わり、化合物3eを製造する方法である。

[化33]



[式中、R¹、R²、R³およびBocは、前記と同一の意義を有する。]

(D3-1工程) アジドの還元を行う工程

化合物5eから、トリフェニルホスフィンを用いて溶媒中にて反応を行い、化合物6eを得る工程である。

溶媒としては、テトラヒドロフランと水の混合物、メタノール等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から60℃程度であり、反応時間は通常、1時間から2日間程度である。

(D3-2工程) 2-アミノイミダゾ[4,5-c]ピリジン構造を構築する工程

化合物6eから、化合物3b、1,1'-チオカルボニルジイミダゾールおよびジイミド化合物を用いて溶媒中にて反応を行い、化合物3eを得る工程である。

ジイミド化合物としては、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等が挙げられる。

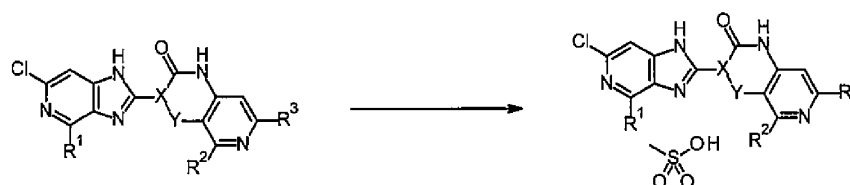
溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から120℃程度であり、反応時間は通常、1時間から24時間程度である。

[0090] [E法]

E法は、式（１）で表される化合物のメタンスルホン酸塩を製造する方法である。

[化34]



[式中、R¹、R²、R³、XおよびYは、前記と同一の意義を有する。]

（E－１工程）メタンスルホン酸塩化を行う工程

式（１）で表される化合物から、メタンスルホン酸を用いて反応を行い、その塩を得る工程である。

溶媒としては、エタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、酢酸エチル等が挙げられる。

反応温度は通常、室温から90℃程度であり、反応時間は通常、1時間から24時間程度である。

[0091] 上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

また、化合物又は製造の中間体が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別再結晶（塩分割）やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。ラセミ体から光学異性体を分割する方法の参考文献としては、J. Jacquesらの「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」を挙げることができる。

[0092] 本発明の化合物またはその薬学上許容される塩のSMG1キナーゼ阻害活性の測定は、例えば、以下に記載の方法で行うことができる。精製ヒトSMG1タンパクならびに基質ペプチドを材料として用い、ADP-Glo Kinase Assayによりキナーゼ活性として測定することができ、被験物質を添加した場合と添加し

ない場合のキナーゼ活性を比較することで、被験物のSMG1キナーゼ阻害活性を評価する。

[0093] 本発明の化合物またはその薬学上許容される塩の細胞におけるNMD阻害活性の測定は、例えば、以下に記載の方法で行うことができる。EMT6マウス乳がん細胞株をin vitroにて被験物質で6時間処置し、既知のNMD標的遺伝子であるSnhg1の転写産物の増加をNMD阻害の指標として定量する。定量はリアルタイムPCRにより実施する。

[0094] 本発明の化合物またはその薬学上許容される塩のin vivoにおけるNMD阻害活性の測定は、例えば、以下に記載の方法で行うことができる。EMT6マウス乳がん細胞株を皮下移植したマウスを用いて、被験物質を経口投与した6時間後の腫瘍組織を摘出し、腫瘍中のNMD阻害の指標として、in vitroにおける手法と同様にSnhg1 の転写産物の増加を定量する。

[0095] 本発明の化合物またはその薬学上許容される塩の同種移植モデルでの抗腫瘍効果の評価は、例えば、以下に記載の方法で行うことができる。C57BL6/JマウスにMC38マウス大腸がん細胞株を皮下移植し、継時的に腫瘍体積を測定する。この際、被験物質（単剤）、免疫チェックポイント阻害剤（単剤）、ならびに被験物質と免疫チェックポイント阻害剤（併用）を投与した群における腫瘍増殖の抑制を、抗腫瘍効果として定量することで、被験物質単独及び、免疫チェックポイント阻害剤との併用効果を評価する。

[0096] 本発明の化合物またはその薬学上許容される塩は、免疫チェックポイント阻害剤に限らず、その有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。

本発明の化合物またはその薬学上許容される塩は、他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。他の抗腫瘍剤としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM（生物学的応性制御物質）、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0097] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスター

ド、ナイトロジェンマスタード-N-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾジン、クロロゾトジンもしくはラニムスチン等のニトロソウンア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0098] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビンもしくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、ペメトレキセド、メトトレキサートもしくはトリメトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

[0099] 抗腫瘍抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクリラルビシン、ドキシソルビシン、ピラルビシン、THP-アドリアマイシン、4'-エピドキシソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシンA3またはアクチノマイシンD等が挙げられる。

[0100] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ピンクリスチンもしくはピンブラスチン等のビンカアルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエピポドフィロトキシン類が挙げられる。

[0101] BRMとしては、例えば、腫瘍壊死因子、またはインドメタシン等が挙げられる。

[0102] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プラスチック、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲス

テロン等が挙げられる。

- [0103] ビタミンとしては、例えば、ビタミンC、またはビタミンA等が挙げられる。

抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、またはソラフェニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ、オシメルチニブ等が挙げられる。

- [0104] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、L-アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポプロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクス、またはクレスチン等が挙げられる。

- [0105] 当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔において投与してもよい。同時投与するための製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

- [0106] 本発明の医薬組成物は、本発明の化合物、又は、その薬学上許容される塩を含み、薬学上許容される担体を含んでも良く、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。薬学上許容される担体とは、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、ある器官または臓器から他の器官または臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料（例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等）を意味する。

本発明の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する製剤は、通常の製剤に用いられる担体、賦形剤等の添加剤を用いて調製される。本発明の化合物の投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等用の注射剤、坐剤、点

眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0107] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物は、1種又は2種以上の有効成分と、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等とからなる。その固体組成物には、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は、必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0108] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0109] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカ

オバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0110] 経口投与のための液体組成物としては、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等が用いられる。このような液体組成物には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを添加することが可能である。その液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0111] 非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤等が用いられる。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液等がある。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はボリスルベート80等がある。このような注射剤組成物には、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでいてもよい。これら注射剤組成物は、例えばバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化することが可能である。また、これら注射剤組成物は、無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0112] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでい

てもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0113] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。上記製剤に含まれる化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。

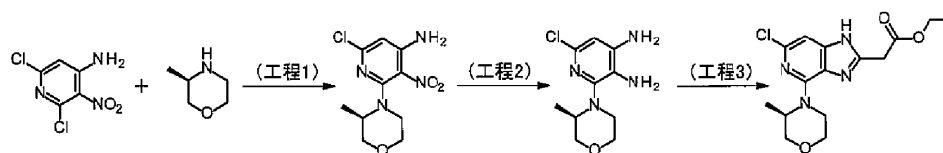
[0114] 本発明の化合物の投与量および投与回数は、患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等を考慮し、適宜決定される。通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001-100mg/kg、好ましくは0.1-30mg/kg、更に好ましくは0.1-10mg/kgが適当であり、これを1回で、あるいは2回以上に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001-10mg/kgが適当で、1日1回又は複数回に分けて投与する。

実施例

[0115] 以下、参考例、実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また本明細書において、特に記載の無い試薬、溶媒及び出発材料は市販の供給源から容易に入手可能である。

[0116] 参考例 1

エチル {6-クロロ-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル} アセテートの製造
[化35]



(工程1) 6-クロロ-2-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-3-ニトロピリジン-4-アミン

(R) - 3 - メチルモルホリン (4.00 mL) および 2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン - 4 - アミン (6.00 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (8.00 g) を加え、同温にて 23 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (6.93 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.04 (1H, s), 6.01 (2H, br s), 4.59-4.51 (1H, m), 3.88-3.83 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J = 11.6, 3.1$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.61-3.51 (2H, m), 2.84-2.74 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

(工程 2) 6 - クロロ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3, 4 - ジアミン

上記工程 1 で得られた化合物 (6.93 g) のエタノール (100 mL) / 水 (50 mL) 混合溶液に、室温にて鉄粉末 (4.30 g) および塩化アンモニウム (1.36 g) を加え、80 °C にて 2 時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、残渣を酢酸エチルおよび水で洗浄した。合わせた濾液を減圧下にて濃縮し、エタノールを留去した後、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣に n - ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) 混合液を加えて固体化した。析出した固体を濾別し、標記化合物 (4.47 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.49 (1H, s), 3.96 (2H, br s), 3.95-3.85 (2H, m), 3.76 (1H, td, $J = 11.0, 2.6$ Hz), 3.60 (2H, br s), 3.52-3.44 (1H, m), 3.37 (1H, dd, $J = 11.0, 9.2$ Hz), 3.02 (1H, ddd, $J = 12.2, 9.2, 2.6$ Hz), 2.83 (1H, dt, $J = 12.2, 2.6$ Hz), 0.83 (3H, d, $J = 6.1$ Hz).

(工程 3) エチル { 6 - クロロ - 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン -

4-イル] - 1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル} アセテート

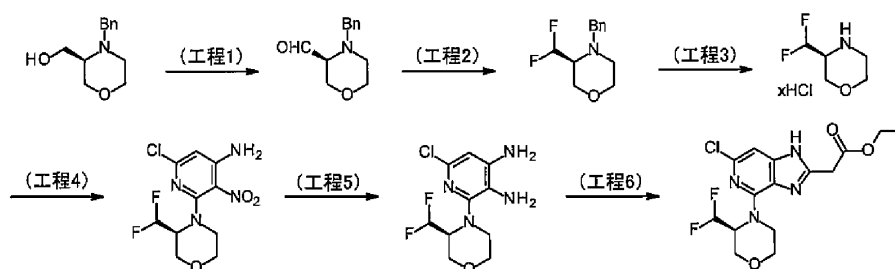
上記工程2で得られた化合物 (5.04 g)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (8.11 g) およびエタノール (70 mL) の混合物を加熱還流下にて9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた油状物質をn-ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) 混合液で固体化した。析出した固体を濾別し、n-ヘキサンで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (6.33 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.07 (1H, br s), 6.76 (1H, s), 5.48-5.37 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.06-4.01 (1H, m), 4.00 (2H, s), 3.87 (1H, dd, J = 11.0, 3.1 Hz), 3.80 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.69 (1H, td, J = 11.0, 3.1 Hz), 3.47 (1H, td, J = 12.8, 3.1 Hz), 1.38-1.33 (6H, m).

[0117] 参考例2

エチル {6-クロロ-4-[(3S)-3-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル} アセテートの製造

[化36]



(工程1) (3S)-4-ベンジルモルホリン-3-カルバルデヒド

[(3R)-4-ベンジルモルホリン-3-イル] メタノール (300 mg, B

LD PHARM社製)のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、室温にて2-ヒドロキシ-2-アザアダマンタン (11.1 mg)、塩化銅 (I) (7.2 mg)、2, 2'-ビピリジル (11.3 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (17.7 mg) を加え、同温にて17時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (297 mg) を得た。

(工程2) (3S)-4-ベンジル-3-(ジフルオロメチル) モルホリン
上記工程1で得られた化合物 (297 mg) のジクロロメタン (7 mL) 溶液に、0℃にてビス(2-メトキシエチル) アミノサルファー トリフルオリド (0.78 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (71.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39-7.22 (5H, m), 6.21 (1H, td, $J = 55.5, 5.5$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 14.1, 3.1$ Hz), 3.90-3.79 (2H, m), 3.78-3.64 (3H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.45-2.37 (1H, m).

(工程3) (3S)-3-(ジフルオロメチル) モルホリン 塩酸塩

上記工程2で得られた化合物 (70 mg) の1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 溶液に、室温にてクロロギ酸 1-クロロエチル (0.1 mL) を加え、加熱還流下にて8時間攪拌した。続いて、反応混合物を室温まで冷却した後、メタノール (1 mL) を加え、加熱還流下にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (54 mg) を得た。

(工程4) 6-クロロ-2-[(3S)-3-(ジフルオロメチル) モルホ

リン-4-イル]-3-ニトロピリジン-4-アミン

上記工程3で得られた化合物 (50.1 mg) の1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 溶液に、室温にてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (155 μ L)、2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (60 mg) を加え、90℃にて7時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) に付し、粗製の標記化合物 (64.5 mg) を得た。

(工程5) 6-クロロ-2-[(3S)-3-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]ピリジン-3, 4-ジアミン

上記工程4で得られた化合物 (64.5 mg) のエタノール (2 mL) / 水 (1 mL) 混合溶液に、室温にて鉄粉末 (76 mg) および塩化アンモニウム (36 mg) を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、残渣を酢酸エチルおよび水で洗浄した。合わせた濾液をジクロロメタンで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (37.9 mg) を得た。

(工程6) エチル {6-クロロ-4-[(3S)-3-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} アセテート

上記工程5で得られた化合物 (37.9 mg)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (68 mg) およびエタノール (1 mL) の混合物を加熱還流下にて1時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (22.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.14 (1H, br s), 6.81 (1H, s), 6.26 (1H, td, $J = 5.6, 3.1$ Hz), 5.80-5.78 (1H, m), 4.81 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.32-4.22 (3H, m), 4.05 (1H, dd, $J = 11.7, 3.1$ Hz), 3.99 (2H, d, $J = 1.8$ Hz),

3.90-3.80 (1H, m), 3.69 (1H, td, J = 11.7, 3.1 Hz), 3.49 (1H, td, J = 13.0, 3.3 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0118] 参考例 3

エチル {6-クロロ-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル} アセテートの製造

[化37]



(工程1) trans-4-[(4-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]シクロヘキサノール

trans-4-(メチルアミノ)シクロヘキサノール (155 mg) および 2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (208 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3.3 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (276 mg) を加え、40℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物を得た。

(工程2および3) エチル {6-クロロ-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル} アセテート

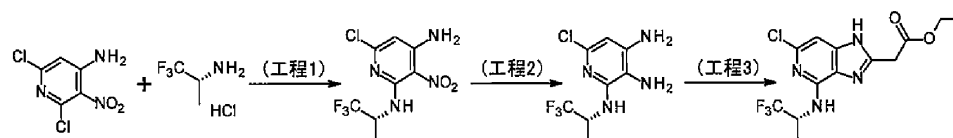
上記工程1で得られた化合物を製造原料とし、参考例2の工程5および6と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.57 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.24-5.06 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.93 (2H, s), 3.45-3.37 (1H, m), 3.14 (3H, s), 1.93-1.85 (2H, m), 1.70-1.56 (4H, m), 1.37-1.25 (2H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[0119] 参考例 4

エチル (6-クロロ-4- { [(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) アセテートの製造

[化38]



(工程1) 6-クロロ-3-ニトロ-N-2- [(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] ピリジン-2, 4-ジアミン

(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン 塩酸塩 (863 mg)、2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (600 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.00 mL) およびジメチルスルホキシド (6.0 mL) の混合物を 120℃ にて 7 時間攪拌した。

反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (723 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.00 (1H, br d, J = 9.4 Hz), 6.07 (1H, s), 5.31-5.17 (1H, m), 2.62 (2H, s), 1.44 (3H, d, J = 7.0 Hz).

(工程2および3) エチル (6-クロロ-4- { [(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) アセテート

上記工程1で得られた化合物を製造原料とし、参考例2の工程5および6と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

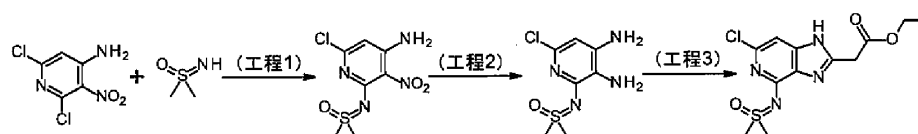
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.69 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.84 (1H, s), 5.31-5.10 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.96 (2H, s), 1.38

(3H, d, J = 7.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz)

[0120] 参考例 5

エチル (6-クロロ-4- { [ジメチル (オキシド) - λ^6 -スルファニリデン] アミノ} -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) アセテートの製造

[化39]



(工程 1) 6-クロロ-2- { [ジメチル (オキシド) - λ^6 -スルファニリデン] アミノ} -3-ニトロピリジン-4-アミン

S, S-ジメチルスルホキシミン (559 mg)、2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (416 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.05 mL) および 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) の混合物を加熱還流下 12 8 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル (3 mL) / n-ヘキサン (9 mL) 混合液で固体化した。析出した固体を濾別し、n-ヘキサン/酢酸エチル混合液で洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (346 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 6.96 (2H, s), 6.30 (1H, s), 3.39 (6H, s).

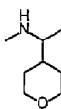
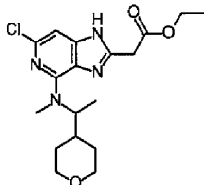
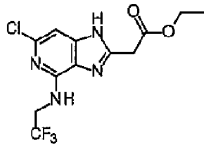
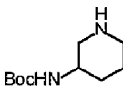
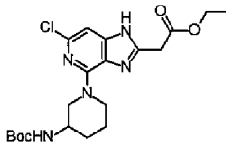
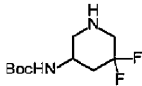
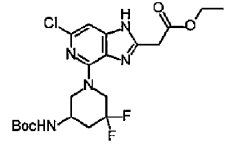
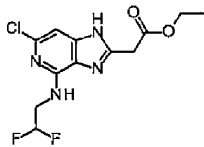
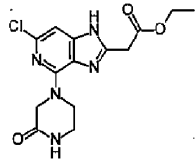
(工程 2 および 3) エチル (6-クロロ-4- { [ジメチル (オキシド) - λ^6 -スルファニリデン] アミノ} -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) アセテート

上記工程 1 で得られた化合物を製造原料とし、参考例 2 の工程 5 および 6 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.51–10.22 (1H, m), 7.18–6.91 (1H, m), 4.32–4.23 (2H, m), 4.08–4.03 (2H, m), 3.51–3.43 (6H, m), 1.36–1.30 (3H, m).

[0121] 参考例 1 から 5 のいずれかの工程と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 1 – 1 および表 1 – 2)。

[0122] [表1-1]

参考例 番号	製造原料	合成法	合成した化合物の構造
6		参考例 3 の工程 1、 参考例 2 の工程 5 および 6	
7		参考例 4 の工程 1、 参考例 2 の工程 5 および 6	
8		参考例 1 の工程 1、 参考例 2 の工程 5 および 6	
9		参考例 3 の工程 1、 参考例 2 の工程 5 および 6	
10		参考例 3 の工程 1、 参考例 2 の工程 5 および 6	
11		参考例 1 の工程 1、 参考例 2 の工程 5 および 6	

[0123]

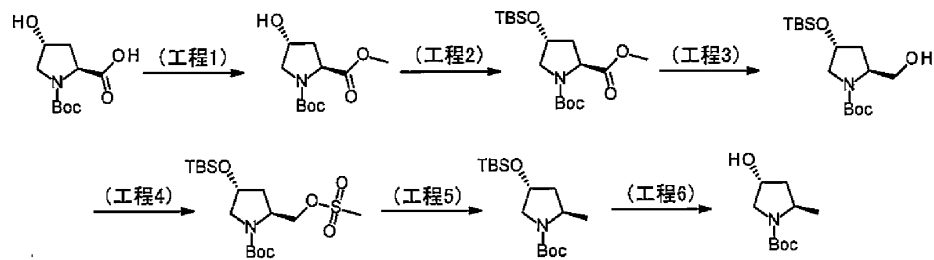
[表1-2]

参考例 番号	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
6	エチル (6-クロロ-4-((メチル[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アセテート	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.57 (1H, s), 6.69 (1H, s), 5.65-5.34 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.93 (2H, s), 3.91-3.84 (1H, m), 3.77-3.69 (1H, m), 3.31-3.15 (2H, m), 3.06 (3H, s), 1.83-1.59 (2H, m), 1.36-1.04 (9H, m).
7	エチル (6-クロロ-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アセテート	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.70 (1H, s), 7.67 (1H, t, J = 6.7 Hz), 6.86 (1H, s), 4.28-4.16 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.96 (2H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz).
8	エチル (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アセテート	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.64 (1H, s), 6.94-6.87 (1H, m), 6.79 (1H, s), 5.07-4.97 (1H, m), 4.82-4.73 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.95 (2H, s), 3.45-3.23 (1H, m), 3.07-2.96 (1H, m), 2.82-2.82 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.79-1.71 (1H, m), 1.52-1.39 (11H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz).
9	エチル (4-((5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-8,8-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.16 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 5.43 (1H, s), 5.22-5.05 (1H, m), 4.84-4.72 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 4.01-3.98 (2H, m), 3.69-3.68 (1H, m), 3.68-3.52 (1H, m), 2.49-2.13 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz).
10	エチル (6-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アセテート	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.65 (1H, s), 7.41 (1H, t, J = 6.3 Hz), 6.81 (1H, s), 6.15 (1H, tt, J = 56.7, 4.3 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.95 (2H, s), 3.86-3.71 (2H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz).
11	エチル (6-クロロ-4-((3-オキソピペラジン-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.16 (1H, br s), 6.81 (1H, s), 6.02 (1H, br s), 4.89 (2H, s), 4.36 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.99 (2H, s), 3.54 (2H, td, J = 5.2, 2.2 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[0124] 参考例 1 2

tert-ブチル (2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレートの製造

[化40]



(工程1) 1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

(4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン (2.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、0℃にて炭酸カリウム (1.8 g) およびヨードメタン (1.1 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液で1回、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (2.0 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.55-4.49 (1H, m), 4.48-4.36 (1H, m), 3.77-3.71 (3H, m), 3.68-3.62 (1H, m), 3.59-3.54 (0.67H, m), 3.49-3.43 (0.33H, m), 2.36-2.20 (1H, m), 2.14-2.02 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.49-1.38 (9H, m).

(工程2) 1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4R)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

上記工程1で得られた化合物 (2.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、0℃にてイミダゾール (1.1 g) およびtert-ブチルジメチルクロロシラン (1.4 g) を加え、室温にて7時間半攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) に付し、粗製の標記化合物 (3.0 g) を得た。

(工程3) tert-ブチル (2S, 4R)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程2で得られた化合物 (3.0 g) のエタノール (30 mL) 溶液に、0

℃にて水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (2.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.28 (1H, br s), 3.73–3.66 (1H, m), 3.58–3.51 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 11.7, 3.7$ Hz), 1.98–1.93 (1H, m), 1.61–1.54 (1H, m), 1.47 (9H, s), 0.87 (9H, s), 0.06 (6H, s).

(工程4) tert-ブチル (2S, 4R) -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -2- { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程3で得られた化合物 (2.5 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (3.1 mL) およびメタンスルホン酸無水物 (2.9 g) を加え、室温にて1時間半攪拌した。反応混合物に水を加え、二層を分離し、水層をクロロホルムで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (2.9 g) を得た。

(工程5) tert-ブチル (2R, 4R) -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程4で得られた化合物 (2.9 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、0℃にて1.01M-水素化トリエチルホウ素リチウム、テトラヒドロフラン溶液 (35 mL) を加え、室温にて3時間半攪拌した。反応混合物に0℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得ら

れた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（2.5 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.36–4.31 (1H, m), 4.03–3.70 (1H, m), 3.49–3.23 (2H, m), 2.04–1.93 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.32–1.18 (4H, m), 0.87 (9H, s), 0.05 (6H, s).

（工程6）tert-ブチル（2R, 4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

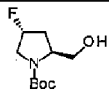
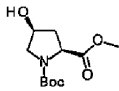
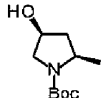
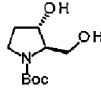
上記工程5で得られた化合物（2.5 g）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に、0℃にて1.0M-テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド、テトラヒドロフラン溶液（10 mL）を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（1.3 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.42–4.37 (1H, m), 4.29–3.94 (1H, m), 3.51–3.43 (2H, m), 2.16–2.04 (1H, m), 1.76–1.68 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$)

[0125] 参考例12の工程1から6のうち、いずれかと同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した（表2-1および表2-2）。

[0126]

[表2-1]

参考例番号	製造原料	合成法	合成した化合物の構造
13	 US20110082165A1等に記載の方法で製造できる	参考例12 工程4および5	
14	 US20110082165A1等に記載の方法で製造できる	参考例12 工程2, 3, 4, 5 および6	
15	 J. Med. Chem. 2006, 49(21), 6254-6263等に記載の方法で製造できる	参考例12 工程1および3	
16	 J. Med. Chem. 2006, 48(24), 7637-7647等に記載の方法で製造できる	参考例12 工程4および5	

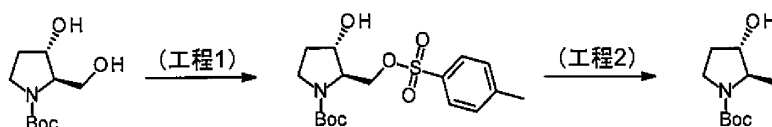
[0127] [表2-2]

参考例番号	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
13	tert-ブチル (2R, 4R) - 4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.10 (1H, d, J = 53.1 Hz), 4.19-3.70 (2H, m), 3.43 (1H, ddd, J = 37.2, 13.4, 3.1 Hz), 2.49-2.35 (1H, m), 1.80-1.57 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.33-1.21 (4H, m).
14	tert-ブチル (2R, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.32-4.27 (1H, m), 3.99-3.48 (2H, m), 3.28-3.15 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.36-1.22 (4H, m), 0.88 (9H, s), 0.06 (6H, s).
15	tert-ブチル (2R, 3S) - 3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.18-3.96 (1H, m), 3.87-3.52 (3H, m), 3.49-3.38 (1H, m), 2.05 (1H, br s), 1.92-1.83 (1H, m), 1.74 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.48 (9H, s).
16	tert-ブチル (2R) - 2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.33-4.24 (1H, m), 3.81 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.33-2.23 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.37 (3H, d, J = 6.1 Hz).

[0128] 参考例17

tert-ブチル (2R, 3S) - 3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレートの製造

[化41]



(工程1) *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-3-ヒドロキシ-2-({[(4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ} メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート

参考例15で得られた化合物 (0.50 g) のピリジン (2.0 mL) 溶液に、室温にて4-メチルベンゼンスルホニル クロリド (0.66 g) を加え、同温にて6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (0.55 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.77 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.39-7.31 (2H, m), 4.39 (1H, br s), 4.21-3.73 (3H, m), 3.59-3.32 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.14-1.73 (3H, m), 1.33-1.44 (9H, m).

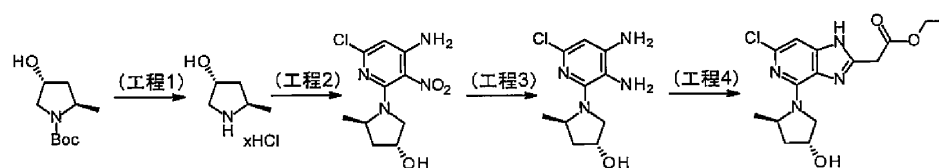
(工程2) *tert*-ブチル (2*R*, 3*S*)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物を製造原料とし、参考例12の工程5と同様の操作を行うことにより、粗製の標記化合物を得た。

[0129] 参考例18

エチル {6-クロロ-4-[(2*R*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル} アセテートの製造

[化42]



(工程1) (3 R, 5 R) - 5 - メチルピロリジン - 3 - オール 塩酸塩

参考例 12 の工程 6 で得られた化合物 (1.3 g) に、室温にて 4 M - 塩化水素, 1, 4 - ジオキサン溶液 (5 mL) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、再び減圧下にて濃縮することにより、粗製の標記化合物 (0.90 g) を得た。

(工程2) (3 R, 5 R) - 1 - (4 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - オール

上記工程 1 で得られた化合物 (0.90 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、室温にて 2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン - 4 - アミン (1.0 g) および炭酸カリウム (2.0 g) を加え、同温にて 27 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (1.6 g) を得た。

(工程3) (3 R, 5 R) - 1 - (3, 4 - ジアミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - オール

上記工程 2 で得られた化合物 (1.6 g)、鉄粉末 (1.3 g)、塩化アンモニウム (0.13 g)、エタノール (20 mL) および水 (5 mL) の混合物を 90℃ にて 1 時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、残渣をエタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去するこ

とにより、粗製の標記化合物 (1.4 g) を得た。

(工程4) エチル {6-クロロ-4-[(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル} アセテート

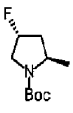
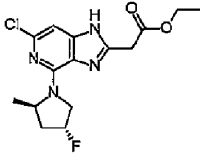
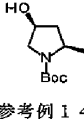
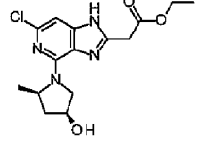
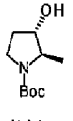
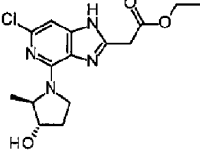
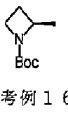
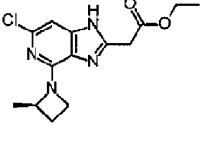
上記工程3で得られた化合物 (1.4 g)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (1.9 g)、エタノール (20 mL) および酢酸 (2.7 mL) の混合物を 90℃ にて4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.15 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.00 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 4.90-4.83 (1H, m), 4.61-4.55 (1H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.21-4.15 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz), 3.97 (2H, s), 2.26-2.19 (1H, m), 1.95-1.88 (1H, m), 1.67 (1H, d, J = 4.9 Hz), 1.58 (9H, s), 1.35-1.31 (6H, m).

[0130] 参考例18の工程1から4と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表3-1)。

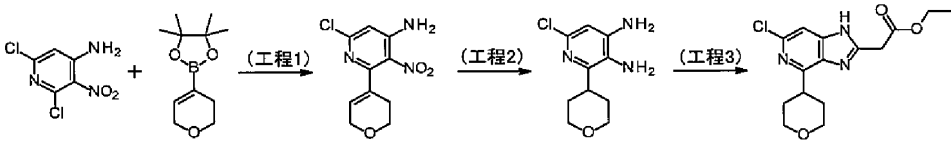
[0131]

[表3-1]

参考例 番号	製造原料	合成した化合物の構造	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
19	 参考例 13		エチル {6-クロロ-4-[(2R, 4R)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル} アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.97 (1H, br s), 6.69 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 59.4 Hz), 4.86 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.63-4.52 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 6.7 Hz), 4.13-3.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 2.59-2.47 (1H, m), 1.97-1.81 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.33 (3H, t, J = 6.7 Hz).
20	 参考例 14		エチル {6-クロロ-4-[(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル} アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.96 (1H, br s), 6.64 (1H, s), 4.88-4.81 (1H, m), 4.60-4.55 (1H, m), 4.27 (2H, q, J = 6.7 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 12.5, 2.7 Hz), 3.98 (2H, s), 2.40-2.38 (1H, m), 1.86-1.79 (1H, m), 1.69 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, t, J = 6.7 Hz).
21	 参考例 17		エチル {6-クロロ-4-[(2R, 3S)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル} アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.94 (1H, br s), 6.63 (1H, s), 4.85-4.79 (1H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.22 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.14-4.05 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.02-3.95 (1H, m), 2.30-2.22 (1H, m), 2.05-1.98 (1H, m), 1.60 (1H, d, J = 4.3 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.1 Hz).
22	 参考例 16		エチル {6-クロロ-4-[(2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル} アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.98 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 4.82-4.75 (1H, m), 4.41 (1H, td, J = 8.9, 5.5 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.23-4.17 (1H, m), 3.98 (2H, s), 2.57-2.49 (1H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0132] 参考例 23

エチル [6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル] アセテートの製造
[化43]



(工程1) 6-クロロ-2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-ニトロピリジン-4-アミン

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン (8.48 g)、2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (8.00 g)、炭酸カリウム (10.6 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン付加物 (785 mg)、1, 4-ジオキサン (80 mL) および水 (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 90℃にて7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液を酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物 (6.08 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.66 (1H, s), 5.95-5.88 (1H, m), 5.63 (2H, br s), 4.25 (2H, q, J = 2.7 Hz), 3.91 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.53-2.44 (2H, m).

(工程2) 6-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-3, 4-ジアミン

上記工程1で得られた化合物 (4.00 g) のエタノール (100 mL) 溶液に、室温にて5%-白金(スルフィデッド)、炭素 (916 mg) を加え、水素雰囲気下 50℃にて7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、減圧下にて濾液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (300 mL) を加え、不溶物を濾去した後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (2.95 g) を得た。

(工程3) エチル [6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル]アセテート

上記工程2で得られた化合物 (3.10 g)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (5.33 g)、エタノール (50 mL) および酢酸 (3.9

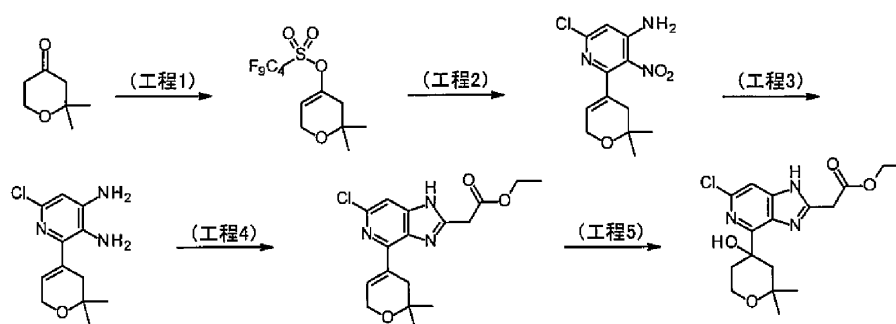
mL) の混合物を加熱還流下にて4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて濃縮し、残渣にトルエンを加え、再び減圧下にて濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで固体化した。析出した固体を濾別し、*n*-ヘキサン／酢酸エチル(1:3)混合液で洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物(2.10 g)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.36 (1H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.13-3.99 (4H, m), 3.72-3.56 (3H, m), 2.21-2.03 (2H, m), 1.83-1.71 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0133] 参考例24

エチル [6-クロロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル] アセテートの製造

[化44]



(工程1) 2,2-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル
ノナフルオロブタン-1-スルホナート

2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (708 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、-70℃にて1.08M-リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ヘキサン-テトラヒドロフラン溶液 (6.2 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した後、ノナフルオロブタン-1-スルホニルフルオリド (1.16 mL) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液を加え、0℃まで昇

温した後、更に2時間半攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ヘキサンで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物および二重結合の位置異性体（6,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル ノナフルオロブタン-1-スルホナート）の混合物（1.60 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.85-5.81 (0.75H, m), 5.74-5.71 (0.25H, m), 4.30-4.25 (1.5H, m), 3.93-3.88 (0.5H, m), 2.42-2.38 (0.5H, m), 2.32-2.28 (1.5H, m), 1.33 (1.5H, s), 1.31-1.27 (4.5H, m).

（工程2）6-クロロ-2-（2,2-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル）-3-ニトロピリジン-4-アミン

上記工程1で得られた化合物（1.00 g）、ビス（ピナコラート）ジボロン（743 mg）、酢酸カリウム（718 mg）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン付加物（200 mg）および1,4-ジオキサン（12 mL）の混合物を窒素雰囲気下80℃にて7時間半攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン（360 mg）、炭酸セシウム（1.67 g）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン付加物（100 mg）および水（3.0 mL）を加え、窒素雰囲気下100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物および二重結合の位置異性体（6-クロロ-2-（6,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル）-3-ニトロピリジン-4-アミン）の混合物（299 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.66-6.63 (1H, m), 5.93-5.90 (0.72H, m), 5.71-5.69

(0.28H, m), 5.57 (2H, br s), 4.28–4.23 (1.44H, m), 3.95–3.89 (0.56H, m), 2.47–2.42 (0.56H, m), 2.37–2.33 (1.44H, m), 1.31 (6.48H, s), 1.27 (2.52H, d, $J = 4.9$ Hz).

(工程3) 6-クロロ-2-(2,2-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-3,4-ジアミン

上記工程2で得られた化合物 (299 mg)、鉄粉末 (590 mg)、塩化アンモニウム (290 mg)、エタノール (8.0 mL) および水 (4.0 mL) の混合物を 80 °C にて 2 時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液をジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物および二重結合の位置異性体 (6-クロロ-2-(6,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-3,4-ジアミン) の混合物 (262 mg) を得た。

(工程4) エチル [6-クロロ-4-(2,2-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル] アセテート

上記工程3で得られた化合物 (260 mg)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (400 mg)、エタノール (14 mL) および酢酸 (0.50 mL) の混合物を加熱還流下にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物および二重結合の位置異性体 (エチル [6-クロロ-4-(6,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル] アセテート) の混合物 (223 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.90–10.66 (0.5H, m), 10.47–10.29 (0.5H, m), 7.77 (0.5H, s), 7.53 (0.5H, d, $J = 13.4$ Hz), 7.33–7.19 (0.5H, m), 6.55–6.38 (0.5H, m), 4.52–4.44 (1.5H, m), 4.36–4.24 (2H, m), 4.16–4.05 (2H, m)

), 4.02-3.94 (0.5H, m), 2.85-2.65 (2H, m), 1.70-1.19 (9H, m).

(工程5) エチル [6-クロロ-4-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル] アセテート

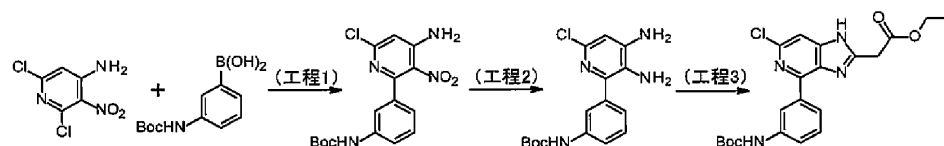
上記工程4で得られた化合物 (88.0 mg) の2-プロパノール (2.8 mL) /ジクロロメタン (0.40 mL) 混合溶液に、0℃にてトリス (2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナート) マンガン (III) (15 mg) を加え、酸素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (31.7 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.12-10.39 (1H, m), 7.55-7.32 (1H, m), 4.38-4.24 (3H, m), 4.11-4.07 (2H, m), 3.94-3.79 (1H, m), 2.82-2.67 (1H, m), 2.56-2.48 (1H, m), 1.80-1.57 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.39-1.32 (3H, m), 1.31-1.25 (3H, m).

[0134] 参考例25

エチル 2-{4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル} アセテートの製造

[化45]



(工程1) tert-ブチル N-[3-(4-アミノ-6-クロロ-3-ニトロ-2-ピリジル)フェニル] カルバメート

3- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニルボロン酸 (228 mg)、2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (200 mg)、炭酸セシウム (284 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (42.7 mg)、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) および水 (1.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (138 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.59 (1H, br s), 7.41-7.36 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.12-7.08 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.61 (1H, br s), 5.81 (2H, s), 1.52 (9H, s).

(工程2) tert-ブチル N-[3-(3, 4-ジアミノ-6-クロロ-2-ピリジル) フェニル] カーバメート

上記工程1で得られた化合物 (138 mg)、塩化アンモニウム (20 mg)、エタノール (4 mL) および水 (2 mL) の混合物に、80℃にて鉄粉末 (211 mg) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (120 mg) を得た。

(工程3) エチル 2-{4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル]-6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} アセテート

上記工程2で得られた化合物 (120 mg)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (140 mg)、酢酸 (0.4 mL) およびエタノール (4 mL) の混合物を90℃にて8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不

溶物を濾去した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（114 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.93 (0.3H, br s), 10.60 (0.7H, br s), 8.34–8.22 (1H, m), 8.05–7.97 (0.3H, m), 7.75–7.50 (1H, m), 7.48–7.27 (1.7H, m), 6.74–6.54 (1H, m), 4.29 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.12 (2H, s), 1.54 (9H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

[0135] 参考例 26

エチル [6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル] アセテートの製造

[化46]



(工程1から3) エチル [6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル] アセテート

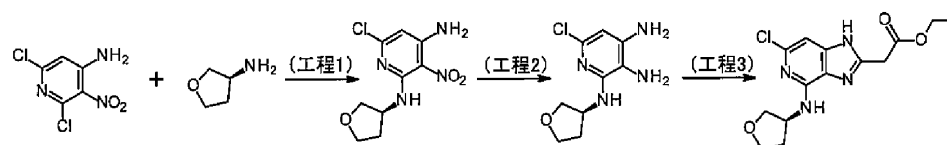
2-フルオロフェニルボロン酸を製造原料とし、参考例25の工程1から3と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.01–10.87 (1H, m), 8.04–8.02 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.47–7.37 (2H, m), 7.25–7.16 (1H, m), 4.31 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 4.14 (2H, s), 1.36–1.34 (3H, m).

[0136] 参考例 27

エチル (6-クロロ-4-{[(3*S*)-テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ}-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル) アセテートの製造

[化47]



(工程1から3) エチル (6-クロロ-4-{[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル) アセテート

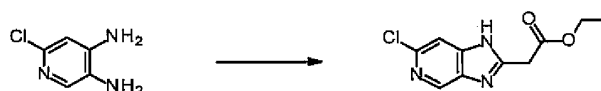
(S)-3-アミノテトラヒドロフランを製造原料とし、参考例1の工程1、参考例25の工程2および3と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.19 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 5.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.92-4.85 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.99 (2H, s), 4.07-3.96 (2H, m), 3.90-3.82 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J = 9.2, 3.7 Hz), 2.42-2.33 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0137] 参考例28

エチル (6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル) アセテートの製造

[化48]



エチル (6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル) アセテート

6-クロロ-3,4-ピリジンジアミン (16.7 g)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (25.0 g) および酢酸(50 mL)の混合物を100℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水(150 mL)を加え、0℃に冷却した。析出した固体を濾別し、冷水で2回洗浄した後、乾燥することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物にエタノール(50 m

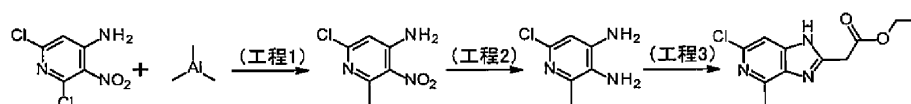
L)および水(250 mL)を加え、60℃にて20分間攪拌した後、温かいうちに不溶物を濾去した。濾液を0℃に冷却し、析出した固体を濾別し、水で洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物(14.9 g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.25-12.83 (1H, m), 8.67 (1H, s), 7.64 (1H, br s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.07 (2H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[0138] 参考例29

エチル (6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル) アセテートの製造

[化49]



(工程1) 6-クロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン-4-アミン

2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (2.08 g) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.16 g) のN, N-ジメチルホルムアミド(24 mL)溶液に、室温にて2.0M-トリメチルアルミニウム、トルエン溶液(6.0 mL)を滴下し、70℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水および酢酸エチルを加えた後、不溶物を濾去した。得られた濾液を酢酸エチルで2回抽出し、続いて水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで更に2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(855 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.64 (1H, s), 5.94 (2H, br s), 2.71 (3H, s).

(工程2) 6-クロロ-2-メチルピリジン-3, 4-ジアミン

上記工程1で得られた化合物(853 mg)、鉄粉末(635 mg)、塩化アンモニウム(608 mg)、エタノール(16 mL)および水(8.0 mL)の混合物を80

℃にて2時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで4回、酢酸エチルで2回、酢酸エチル／テトラヒドロフラン（4：1）混合液で2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物（629 mg）を得た。

（工程3）エチル （6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル）アセテート

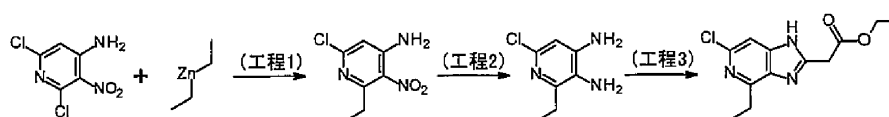
上記工程2で得られた化合物（629 mg）、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩（1.56 g）およびエタノール（20 mL）の混合物を80℃にて4時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル）で精製した。得られた生成物を酢酸エチル（2 mL）／n-ヘキサン（8 mL）混合液で固体化した後、濾別し、n-ヘキサン／酢酸エチル（4：1）混合液で洗浄し、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物（660 mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.89 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, s), 2.64 (3H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[0139] 参考例30

エチル （6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル）アセテートの製造

[化50]



（工程1）6-クロロ-2-エチル-3-ニトロピリジン-4-アミン

2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン（4.00 g）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（I

1) ジクロロメタン付加物 (785 mg) および 1, 4-ジオキサン (40 mL) の混合物に、室温にて 1.12 M-ジエチル亜鉛, n-ヘキサン溶液 (21.0 mL) を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて10分間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.87 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.61 (1H, s), 5.75 (2H, br s), 2.93 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(工程2) 6-クロロ-2-エチルピリジン-3, 4-ジアミン

上記工程1で得られた化合物 (1.87 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) / エタノール (10 mL) / 水 (5.0 mL) 混合溶液に、室温にて鉄粉末 (1.55 g) を加え、70℃に昇温した後、塩化アンモニウム (51.2 mg) を加え、同温にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下にて濃縮し、乾燥することにより、粗製の標記化合物 (1.61 g) を得た。

(工程3) エチル (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) アセテート

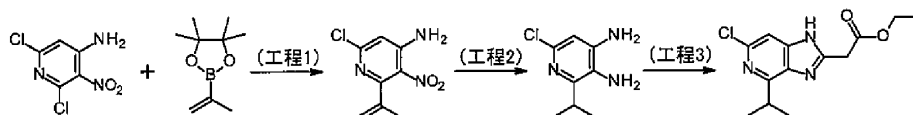
上記工程2で得られた化合物 (1.61 g)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (3.63 g) およびエタノール (25 mL) の混合物を 80℃にて9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、10%-クエン酸水溶液を加え、室温にて数分間攪拌した。続いて、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた油状物質

を酢酸エチル(2.0 mL)/*n*-ヘキサン(20 mL)混合液で固体化した後、濾別し、*n*-ヘキサン/酢酸エチル(10:1)混合液で洗浄し、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物(1.91 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.21-12.74 (1H, m), 7.44 (1H, br s), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.05 (2H, s), 3.09-2.92 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

[0140] 参考例 3 1

エチル [6-クロロ-4-(プロパン-2-イル)-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル] アセテートの製造
[化51]



(工程1) 6-クロロ-3-ニトロ-2-(プロパン-1-エン-2-イル)ピリジン-4-アミン

イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (677 μL)、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (624 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (86 mg)、炭酸カリウム (829 mg)、1,4-ジオキサン (12 mL) および水 (4.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下 90 $^{\circ}\text{C}$ にて 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液を酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(356 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.65 (1H, s), 5.64 (2H, s), 5.21 (1H, s), 5.06 (1H, s), 2.16 (3H, s).

(工程2) 6-クロロ-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3, 4-ジアミン

上記工程1で得られた化合物(354 mg)、酸化白金(IV)(56 mg)およびエタノール(17 mL)の混合物を水素雰囲気下50℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物を得た。

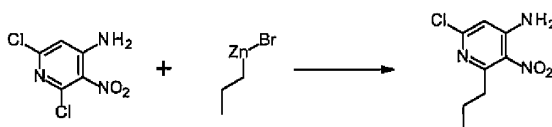
(工程3) エチル [6-クロロ-4-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル] アセテート

上記工程2で得られた化合物を製造原料とし、参考例25の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物(338 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.87 (1H, s), 7.43 (1H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.05 (2H, s), 3.71-3.57 (1H, m), 1.29 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0141] 参考例32

6-クロロ-3-ニトロ-2-プロピルピリジン-4-アミンの製造
[化52]



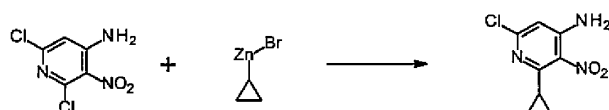
6-クロロ-3-ニトロ-2-プロピルピリジン-4-アミン

2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン(624 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(211 mg)、およびテトラヒドロフラン(7.5 mL)の混合物に、室温にて0.5 M-プロピル亜鉛ブロミド、テトラヒドロフラン溶液(12 mL)を加え、窒素雰囲気下70℃にて5時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)および(n-ヘキサン/ジクロロメタン)で精製することにより、標記化合物(395 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.60 (1H, s), 5.69 (2H, s), 2.90-2.83 (2H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0142] 参考例 3 3

6-クロロ-2-シクロプロピル-3-ニトロピリジン-4-アミンの製造
[化53]



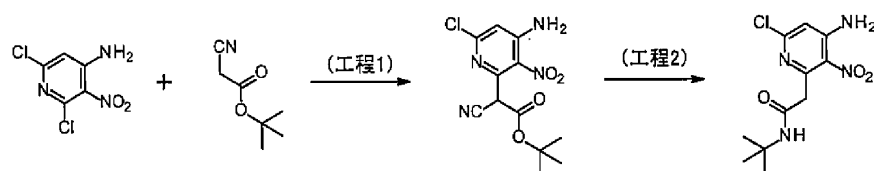
6-クロロ-2-シクロプロピル-3-ニトロピリジン-4-アミン

0.5 M-シクロプロピル亜鉛ブロミド テトラヒドロフラン溶液を製造原料とし、参考例 3 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.47 (1H, s), 5.60 (2H, s), 2.48-2.39 (1H, m), 1.24-1.19 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m).

[0143] 参考例 3 4

2-(4-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)-N-tert-ブチルアセタミドの製造
[化54]



(工程 1) tert-ブチル (4-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) (シアノ) アセテート

2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (500 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (8.0 mL) 溶液に、室温にてシアノ酢酸 tert-ブチル (343 μL) および炭酸カリウム (664 mg) を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、1 M-塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸

ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物（752 mg）を得た。

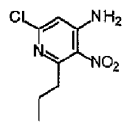
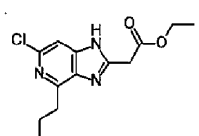
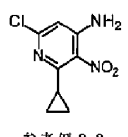
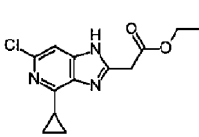
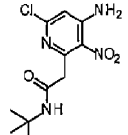
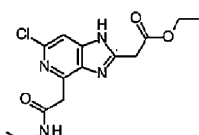
（工程2）2-（4-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル）-N-tert-ブチルアセタミド

上記工程1で得られた化合物（752 mg）のジクロロメタン（5.0 mL）溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸（2.50 mL）を加え、同温にて20時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（132 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.67 (1H, s), 6.29 (2H, br s), 5.64 (1H, br s), 3.97 (2H, s), 1.39 (9H, s).

[0144] 参考例25の工程2および3と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した（表4-1）。

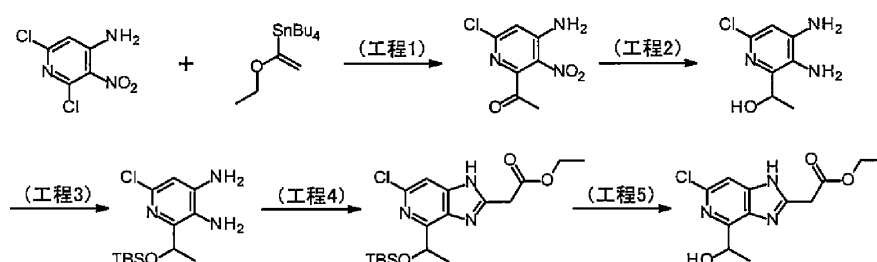
[0145] [表4-1]

参考例番号	製造原料	合成した化合物の構造	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
35	 参考例32		エチル（6-クロロ-4-シクロプロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル）アセテート	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 12.87 (1H, s), 7.44 (1H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, s), 3.02-2.88 (2H, m), 1.83-1.69 (2H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz).
36	 参考例33		エチル（6-クロロ-4-シクロプロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル）アセテート	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 12.85 (1H, s), 7.33 (1H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.05 (2H, s), 2.73-2.57 (1H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.07 (4H, d, J = 5.5 Hz).
37	 参考例34		エチル（4-〔2-（tert-ブチルアミノ）2-オキソエチル〕-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル）アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 11.70-10.49 (1H, m), 7.62-7.31 (1H, m), 6.13 (1H, br s), 4.38-4.29 (2H, m), 4.12-4.08 (2H, m), 4.08-3.86 (2H, m), 1.38-1.33 (9H, m).

[0146] 参考例 3 8

エチル [6-クロロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] アセテートの製造

[化55]



(工程 1) 1-(4-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) エタノン

2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (2.75 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、室温にてトリブチル (1-エトキシビニル) スズ (4.60 mL) および塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (11) (232 mg) を加え、90℃にて3時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣に1, 4-ジオキサン (25 mL) および2 M-塩酸 (30 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に0℃にて1 M-水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣を n-ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン (10 : 1 : 1) 混合液で固体化した。析出した固体を濾別し、n-ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン (10 : 1 : 1) 混合液で洗浄し、減圧下にて乾燥することにより、粗製の標記化合物 (2.24 g) を得た。

(工程 2) 1-(3, 4-ジアミノ-6-クロロピリジン-2-イル) エタ

ノール

上記工程 1 で得られた化合物 (2.24 g) のエタノール (40 mL) 溶液に、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (1.18 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、再度水素化ホウ素ナトリウム (590 mg) を加え、同温にて更に 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液を酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (1.55 g) を得た。

(工程 3) 2 - (1 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) - 6 - クロロピリジン - 3, 4 - ジアミン

上記工程 2 で得られた化合物 (1.55 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (21 mL) 溶液に、室温にてイミダゾール (1.55 g) および t e r t - ブチルジメチルクロシラン (3.50 g) を加え、同温にて 1 6 時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、室温にて 3 0 分間攪拌した。析出した固体を濾別し、水で 2 回、ヘキサンで 2 回洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、粗製の標記化合物 (1.64 g) を得た。

(工程 4) エチル [4 - (1 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) - 6 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) アセテート

上記工程 3 で得られた化合物 (1.64 g) 3 - エトキシー - 3 - イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (2.13 g) およびエタノール (14 mL) の混合物を加熱還流下にて 2 時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.47 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.86 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 5.23 (1H, q, J = 6.1 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.09 (2H, s), 1.57-1.51 (3H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.92 (9H, s), 0.18 (3H, s), 0.10 (3H, s).

(工程5) エチル [6-クロロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] アセテート

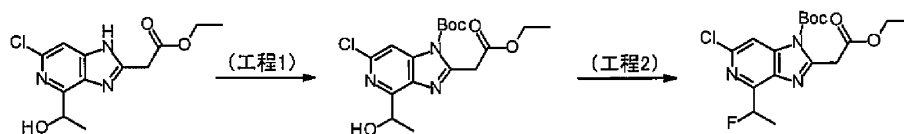
上記工程4で得られた化合物 (1.47 g) の1, 4-ジオキサン (12 mL) 溶液に、室温にて6 M-塩酸 (3.0 mL) を加え、同温にて2時間半攪拌した。反応混合物に0℃にて1 M-水酸化ナトリウム水溶液 (19 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (2 : 1) 混合液で固体化した後、析出した固体を濾別した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁し、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下にて濃縮することにより、標記化合物 (836 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 11.05-10.45 (1H, m), 7.57-7.32 (1H, m), 5.47-5.24 (1H, m), 4.39-4.24 (2H, m), 4.10 (2H, s), 1.73-1.60 (3H, m), 1.42-1.26 (3H, m).

[0147] 参考例39

tert-ブチル 6-クロロ-2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-フルオロエチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-カルボキシラートの製造

[化56]



(工程1) tert-ブチル 6-クロロ-2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-カルボキシレート

参考例38の工程5で得られた化合物 (60.0 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に、室温にて二炭酸ジ-tert-ブチル (51.0 mg) および4

ージメチルアミノピリジン (5.0 mg) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (71.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.76 (1H, s), 5.43-5.31 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.69 (9H, s), 1.64 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

(工程2) tert-ブチル 6-クロロ-2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-フルオロエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-カルボキシレート

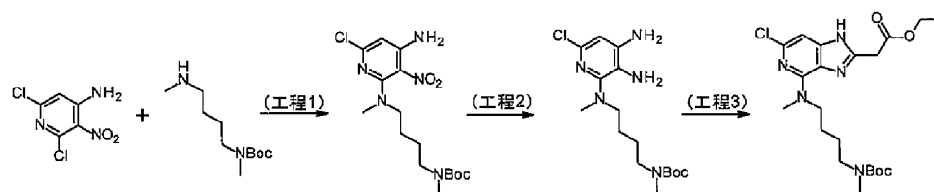
上記工程1で得られた化合物 (71 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、-78°Cにてビス(2-メトキシエチル)アミノサルファー トリフルオリド (80 μL) を加え、0°Cに昇温して3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (59 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.20 (1H, dq, $J = 47.3, 6.7$ Hz), 4.29 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.84 (3H, dd, $J = 23.8, 6.7$ Hz), 1.69 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0148] 参考例40

エチル {4-[{4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブチル}(メチル)アミノ]-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル} アセテートの製造

[化57]



(工程1) tert-ブチル {4-[(4-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]ブチル}メチルカーバメート
tert-ブチル N-メチル-N-[4-(メチルアミノ)ブチル]カーバメート (1.70 g) および 2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-4-アミン (1.60 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (38 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (3.20 g) を加え、同温にて6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (3.00 g) を得た。

(工程2) tert-ブチル {4-[(3, 4-ジアミノ-6-クロロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]ブチル}メチルカーバメート

上記工程1で得られた化合物 (3.00 g)、鉄粉末 (2.23 g)、塩化アンモニウム (215 mg)、エタノール (39 mL) および水 (19 mL) の混合物を90℃にて1時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (2.85 g) を得た。

(工程3) エチル {4-[{4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブチル}(メチル)アミノ]-6-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル}アセテート

上記工程2で得られた化合物 (2.80 g)、3-エトキシ-3-イミノプロピオン酸エチル 塩酸塩 (3.10 g)、エタノール (20 mL) および酢酸 (4.5 mL) の混合物を100℃にて3時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリ

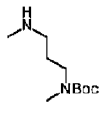
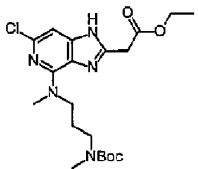
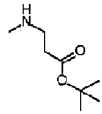
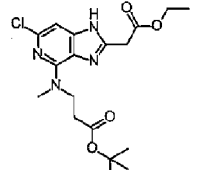
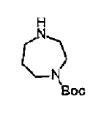
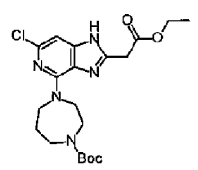
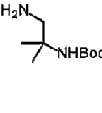
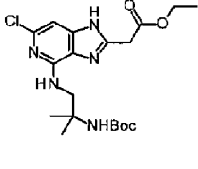
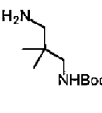
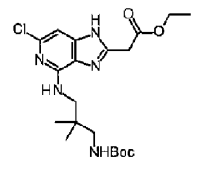
カゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（2.30 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.20 (1H, br s), 6.66 (1H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.06–3.98 (4H, m), 3.37 (3H, br s), 3.27 (2H, br s), 2.83 (3H, s), 1.70–1.62 (2H, m), 1.62–1.54 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0149] 参考例40の工程1から3と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した（表5－1）。

[0150]

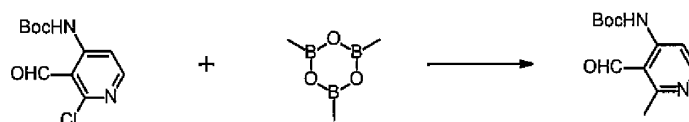
[表5-1]

参考例 番号	製造原料	合成した化合物の構造	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
4 1			エチル (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ) -6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.96 (1H, br s), 6.64 (1H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.98 (2H, s), 4.09-3.98 (2H, m), 3.3 (3H, s), 3.29 (2H, br s), 2.87 (3H, s), 1.92-1.85 (2H, m), 1.44 (9H, br s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz).
4 2			tert-ブチル N-((6-クロロ-2-((2-エトキシ-2-オキソエチル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-イル) -N-メチル-L-ベンターアラニネート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.95 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 4.30-4.23 (4H, m), 3.96 (2H, s), 3.41 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz).
4 3			tert-ブチル 4-((6-クロロ-2-((2-エトキシ-2-オキソエチル) -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.97 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.29-4.23 (1H, m), 4.18-4.08 (2H, m), 4.01 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.96 (2H, s), 3.66-3.58 (2H, m), 3.36 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.27 (1H, t, J = 5.1 Hz), 2.07-2.01 (2H, m), 1.47-1.35 (9H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz).
4 4			エチル [4-((2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-メチルプロピル) アミノ) -6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.17 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.99 (1H, br s), 5.76 (1H, br s), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.00 (2H, s), 3.67 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.43 (9H, s), 1.39 (6H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz).
4 5			エチル [4-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2, 2-ジメチルプロピル) アミノ) -6-クロロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] アセテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.15 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 6.69 (1H, br s), 5.60 (1H, br s), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.01 (2H, s), 3.39 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.90 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (9H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.95 (6H, s).

[0151] 参考例 4 6

tert-ブチル (3-ホルミル-2-メチルピリジン-4-イル) カーバメートの製造

[化58]



tert-ブチル (3-ホルミル-2-メチルピリジン-4-イル) カーバメート

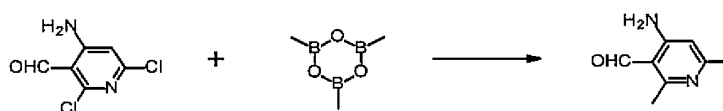
tert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (4.00 g) の1, 2-ジメトキシエタン (30 mL) 溶液に、室温にて50%トリメチルボロキシン、テトラヒドロフラン溶液 (13.4 mL)、炭酸カリウム (6.46 g) および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (318 mg) を加え、窒素雰囲気下、加熱還流下にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライト濾過により除去した後、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (3.26 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.98 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 6.1 Hz), 2.85 (3H, s), 1.54 (9H, s).

[0152] 参考例47

4-アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの製造

[化59]



4-アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド

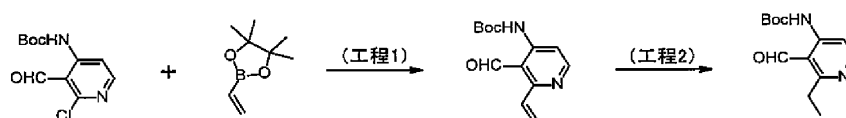
4-アミノ-2, 6-ジクロロピリジン-3-カルボアルデヒドおよび50%トリメチルボロキシン、テトラヒドロフラン溶液を製造原料とし、参考例46と同様の操作を行うことで、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.36 (1H, s), 6.26 (1H, s), 2.72 (3H, s), 2.39 (3H, s).

[0153] 参考例 48

tert-ブチル (2-エチル-3-ホルミルピリジン-4-イル) カーバメートの製造

[化60]



(工程 1) *tert*-ブチル (2-エテニル-3-ホルミルピリジン-4-イル) カーバメート

tert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (2.00 g)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.47 mL)、炭酸セシウム (7.68 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (11) ジクロロメタン付加物 (318 mg)、1, 4-ジオキサン (24 mL) および水 (6.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流下にて2時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.97 (1H, br s), 10.50 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.33 (2H, dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz), 6.27 (1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 5.83 (1H, dd, $J = 10.7, 1.8$ Hz), 1.57 (9H, s).

(工程 2) *tert*-ブチル (2-エチル-3-ホルミルピリジン-4-イル) カーバメート

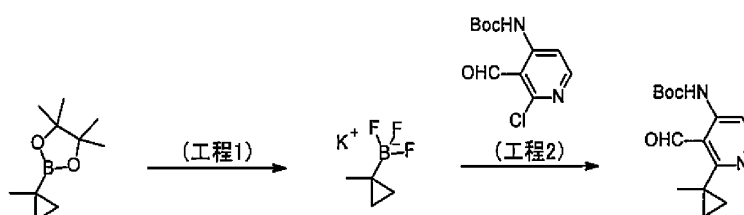
上記工程 1 で得られた化合物 (2.55 g) の酢酸エチル (35 mL) 溶液に、室温にて 10%-パラジウム、炭素 (50%含水、273 mg) を加え、水素雰囲気下同温にて 2 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去した後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (2.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.98 (1H, br s), 10.43 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.15 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.53 (9H, s), 1.35 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

[0154] 参考例 49

tert-ブチル [3-ホルミル-2-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-4-イル] カルボメートの製造

[化61]



(工程 1) カリウム トリフルオロ (1-メチルシクロプロピル) ボレート (1-)

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (383 mg) のアセトニトリル (6.0 mL) / 水 (0.9 mL) 混合溶液に、室温にてフッ化水素酸カリウム (510 mg) を加え、同温にて 4 時間半攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾別し、得られた固体をジエチルエーテルおよびメタノールで洗浄することにより、粗製の標記化合物 (341 mg) を得た。

(工程 2) tert-ブチル [3-ホルミル-2-(1-メチルシクロプロ

ピル) ピリジン-4-イル] カーバメート

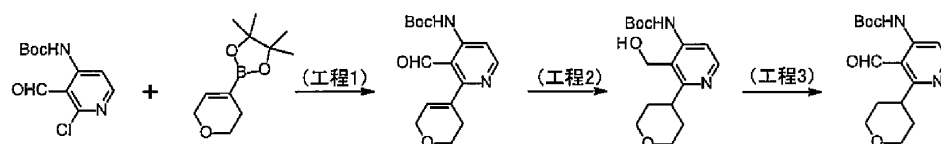
上記工程1で得られた化合物 (287 mg) および *tert*-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (350 mg) のトルエン (8.0 mL) / 水 (2.0 mL) 混合懸濁液に、室温にて炭酸セシウム (1.33 g) および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (11) ジクロロメタン付加物 (111 mg) を加え、窒素雰囲気下 100 °C にて 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (119 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.97 (1H, br s), 10.90 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.55 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.11 (2H, dd, J = 6.1, 4.3 Hz), 0.94 (2H, dd, J = 6.1, 4.3 Hz).

[0155] 参考例 50

tert-ブチル [3-ホルミル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン-4-イル] カーバメートの製造

[化62]



(工程1) *tert*-ブチル [2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -3-ホルミルピリジン-4-イル] カーバメート

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピランを製造原料とし、参考例48の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.85 (1H, br s), 10.15 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.79 (1H, br s), 4.40-4.32 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.74-2.65 (2H, m), 1.55 (9H, s).

(工程2) *tert*-ブチル [3-(ヒドロキシメチル) -2-(テトラヒ

ドロー２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－４－イル］カーバメート

上記工程１で得られた化合物（６６０ ｍｇ）のエタノール（２０ ｍＬ）溶液に、室温にて１０％－パラジウム、炭素（５０％含水、３００ ｍｇ）を加え、水素雰囲気下５０℃にて４時間半撈拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライト濾過により除去した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（２５０ ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.42 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.93 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.85 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.12-4.06 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 11.0 Hz), 3.22-3.14 (1H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 1.97 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.63-1.57 (2H, m), 1.53 (9H, s).

（工程３）tert-ブチル［３－ホルミル－２－（テトラヒドロー２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－４－イル］カーバメート

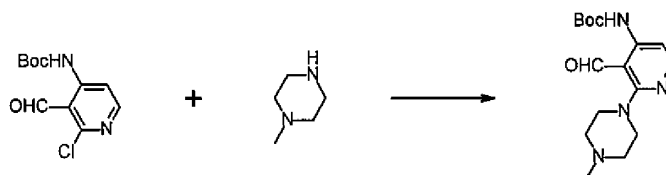
上記工程２で得られた化合物（２５０ ｍｇ）のジクロロメタン（１０ ｍＬ）溶液に、室温にて二酸化マンガ（２５０ ｍｇ）を加え、同温にて９時間半撈拌した後、二酸化マンガ（５００ ｍｇ）を追加し、同温にて９時間半撈拌した。続いて、反応混合物に室温にて二酸化マンガ（５００ ｍｇ）を追加し、同温にて更に７時間撈拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、残渣をジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下にて濃縮することにより、標記化合物（２２０ ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.02 (1H, br s), 10.55 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.11 (2H, dd, J = 11.3, 4.0 Hz), 3.63-3.53 (3H, m), 2.29-2.18 (2H, m), 1.74-1.67 (2H, m), 1.53 (9H, s).

[0156] 参考例５１

tert-ブチル［３－ホルミル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］カーバメートの製造

[化63]



tert-ブチル [3-ホルミル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル] カーバメート

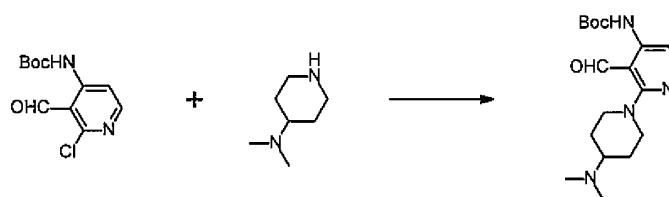
tert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (200 mg)、1-メチルピペラジン (172 μ L)、炭酸カリウム (215 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) の混合物を110℃にて7時間半攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製することにより、標記化合物 (118 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.76 (1H, br s), 9.96 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.45 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.63-2.52 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.53 (9H, s).

[0157] 参考例52

tert-ブチル {2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

[化64]



tert-ブチル {2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート

4-(ジメチルアミノ)ピペリジンを製造原料とし、参考例51と同様の

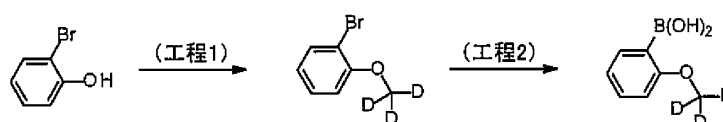
操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.78 (1H, br s), 9.92 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.82–3.72 (2H, m), 3.14–3.04 (2H, m), 2.38–2.29 (7H, m), 2.00–1.88 (2H, m), 1.71–1.61 (2H, m), 1.53 (9H, s).

[0158] 参考例 53

{2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]フェニル} ボロン酸の製造

[化65]



(工程1) 1-ブロモ-2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]ベンゼン

2-ブロモフェノール (3.80 g) およびヨードメタン- d_3 (4.78 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、 0°C にて炭酸ナトリウム (4.66 g) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/ジエチルエーテル) で精製することにより、標記化合物 (3.33 g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.31–7.23 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 6.87–6.81 (1H, m).

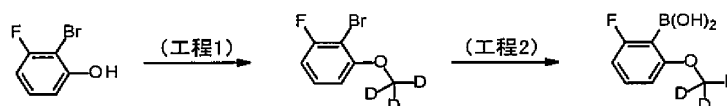
(工程2) {2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]フェニル} ボロン酸

上記工程1で得られた化合物 (3.33 g) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に、 -78°C にて1.58 M-n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (13.3 mL) を滴下し、 0°C にて15分間攪拌した後、 -78°C にてホウ酸トリイソプロピル (5.22 mL) を滴下し、 0°C にて更に1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧

下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物（2.44 g）を得た。

[0159] 参考例 5 4

{2-フルオロ-6-[(²H₃)メチルオキシ]フェニル} ボロン酸の製造
[化66]

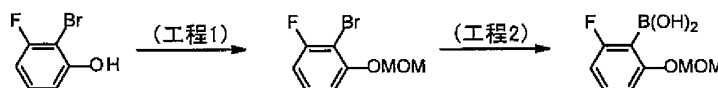


(工程 1 および 2) {2-フルオロ-6-[(²H₃)メチルオキシ]フェニル} ボロン酸

2-ブロモ-3-フルオロフェノールを製造原料とし、参考例 5 3 の工程 1 および 2 と同様の操作を行うことにより、粗製の標記化合物を得た。

[0160] 参考例 5 5

[2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル] ボロン酸の製造
[化67]



(工程 1) 2-ブロモ-1-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンゼン

2-ブロモ-3-フルオロフェノール (1.00 g) のアセトン (18 mL) 溶液に、室温にてクロロ (メトキシ) メタン (510 μL) および炭酸カリウム (1.10 g) を加え、同温にて 15 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.18 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.22 (1H, td, J = 8.4, 6.5 Hz), 6.97-6.93 (1H, m), 6.85-6.79 (1H, m), 5.27 (2H, s), 3.52 (3H, s).

(工程 2) [2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル] ボロン酸

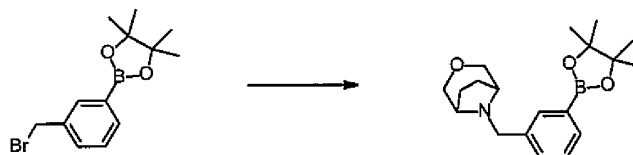
上記工程 1 で得られた化合物を製造原料とし、参考例 5 3 の工程 2 と同様

の操作を行い、得られた固体を *n*-ヘキサンで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.9, 7.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 10.4, 8.5$ Hz), 6.32-6.26 (2H, m), 5.31 (2H, s), 3.52 (3H, s).

[0161] 参考例 5 6

8-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン
[化68]



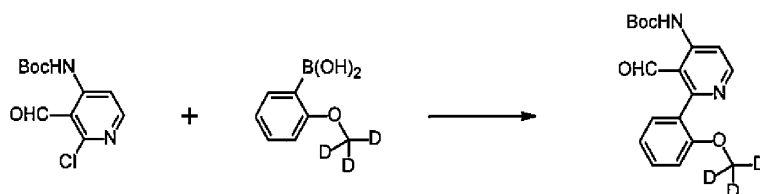
8-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

2-[3-(ブROMOメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (151 mg) および 3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン 塩酸塩 (94 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (212 mg) を加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (167 mg) を得た。

[0162] 参考例 5 7

tert-ブチル (3-ホルミル-2-{2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]フェニル}ピリジン-4-イル)カーバメートの製造

[化69]



tert-ブチル (3-ホルミル-2-{2-[$(^2\text{H}_3)$ メチルオキシ]フェニル}ピリジン-4-イル)カーバメート

tert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (3.85 g)、参考例53の工程2で得られた化合物 (2.44 g)、炭酸ナトリウム (3.18 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (867 mg)、1,4-ジオキサン (38 mL) および水 (19 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100°C にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (3.76 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.91 (1H, br s), 9.72 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.50–7.43 (2H, m), 7.14–7.10 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 1.55 (9H, s).

[0163] 参考例57と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表6-1)。

[0164]

[表6-1]

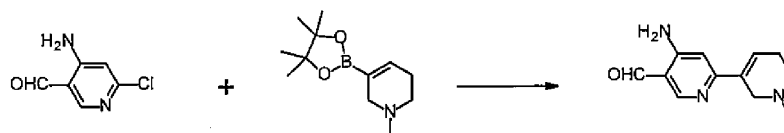
参考例 番号	製造原料	合成した化合物の構造	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
5 8			tert-ブチル [2-(2-フルオロフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.94 (1H, s), 9.86 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.60-7.53 (1H, m), 7.53-7.46 (1H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 1.56 (9H, s).
5 9			tert-ブチル [2-(2-クロロフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.94 (1H, br s), 9.73 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 5.9, 0.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 5.9, 0.8 Hz), 7.51-7.40 (4H, m), 1.56 (9H, s).
6 0			tert-ブチル [3-ホルミル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.93 (1H, s), 9.73 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.48 (2H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.75 (3H, s), 1.56 (9H, s).
6 1			tert-ブチル [2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.92 (1H, s), 9.90 (0.1H, s), 9.78 (0.9H, s), 8.66 (0.9H, d, J = 6.1 Hz), 8.44 (0.9H, d, J = 6.1 Hz), 8.22 (0.1H, d, J = 6.1 Hz), 8.12 (0.1H, d, J = 6.1 Hz), 7.47-7.33 (0.9H, m), 7.28-7.23 (0.1H, m), 6.90-6.78 (1.8H, m), 6.73-6.64 (0.2H, m), 3.79 (0.3H, s), 3.77 (2.7H, s), 1.57 (8.1H, s), 1.53 (0.9H, s).
6 2			tert-ブチル [3-ホルミル-2-(2-メチルフェニル)ピリジン-4-イル] カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.97 (1H, s), 9.74 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.42-7.36 (1H, m), 7.33-7.24 (3H, m), 2.18 (3H, s), 1.58 (9H, s).
6 3			tert-ブチル (2-(2-フルオロ-6-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル) カルバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.91 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.41 (1H, td, J = 8.5, 6.7 Hz), 6.85 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 1.56 (9H, s).

6 4			tert-ブチル { 3-ホルミル-2-[3-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル) フェニル]ピリジン- 4-イル}カーバメー ト	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.98 (1H, s), 9. 92 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.71 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.64 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7. 38 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 1.72 (1 H, s), 1.64 (6H, s), 1.58 (9H, s).
6 5			tert-ブチル { 3-ホルミル-2-[3-(3-オキサ-8 -アザビシクロ [3. 2.1] オクタン-8 -イルメチル)フェニ ル]ピリジン-4-イル }カーバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.97 (1H, s), 9. 94 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.70-7.68 (1H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.57-7.56 (1H, m), 7.51-7.47 (1H, m), 3.74 (2 H, d, J = 10.4 Hz), 3.56 (2H, s), 3.5 2 (2H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 3.04 (2 H, br s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.96-1.8 9 (2H, m), 1.58 (9H, s).
6 6			tert-ブチル (3 -ホルミル-2'-メ トキシ-6'-メチル [2, 3'-ビピリジ ン]-4-イル)カー バメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.91 (1H, s), 9. 77 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.90 (3H, s), 2.55 (3H, s), 1.58 (9H, s).
6 7			tert-ブチル (3 -ホルミル-2'-メ トキシ[2, 3'- ピリジン]-4-イル)カーバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.89 (1H, s), 9. 74 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 5.5, 1.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.3 , 5.5 Hz), 3.90 (3H, s), 1.56 (9H, s).
6 8			tert-ブチル [3 -ホルミル-2-(1 -メチル-1H-ピロ ール-3-イル)ピリ ジン-4-イル]カー バメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.91 (1H, br s), 10.22 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.70-6 .97 (1H, m), 6.71-6.67 (1H, m), 6.44- 6.40 (1H, m), 3.74 (3H, s), 1.55 (9H, s).

[0165] 参考例 6 9

4-アミノ-1'-メチル-1', 2', 5', 6'-テトラヒドロ [2,
3'-ビピリジン]-5-カルボアルデヒドの製造

[化70]



4-アミノ-1'-メチル-1', 2', 5', 6'-テトラヒドロ [2,
3'-ビピリジン]-5-カルボアルデヒド

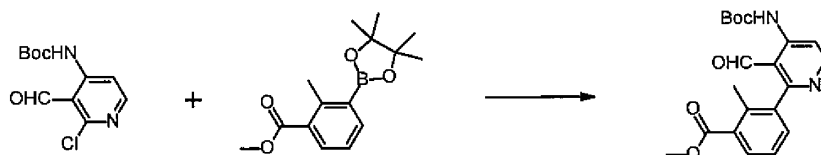
4-アミノ-6-クロロニコチンアルデヒドおよび1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを製造原料とし、参考例57と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 9.88 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.28 (2H, br s), 6.84 (1H, s), 6.83-6.79 (1H, m), 4.20-4.15 (2H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.74-2.67 (2H, m).

[0166] 参考例70

メチル 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-ホルミルピリジン-2-イル}-2-メチルベンゾエートの製造

[化71]



メチル 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-ホルミルピリジン-2-イル}-2-メチルベンゾエート

tert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (200 mg)、メチル 2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート (240 mg)、炭酸セシウム (0.76 g)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (95 mg)、1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (5 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ にて 1 時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (240 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10.93 (1H, s), 9.68 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.40-7.35 (2H, m), 3.92 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.56 (9H, s).

[0167] 参考例 70 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 7-1)。

[0168] [表-1]

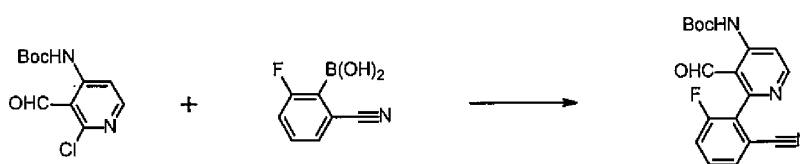
参考例 番号	製造原料	合成した化合物の構造	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
7 1			tert-ブチル [2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.90 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.46-7.32 (2H, m), 7.19-7.12 (1H, m), 1.56 (9H, s).
7 2			tert-ブチル [2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.91 (1H, br s), 9.74 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.30-7.26 (1H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 9.2, 4.3 Hz), 3.74 (3H, s), 1.56 (9H, s).
7 3			tert-ブチル [3-(3-ホルミル-4'-, 6'-ジメトキシ[2, 3'-ビピリジン]-4-イル] カバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.87 (1H, s), 9.73 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H, s), 6.28 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.77 (3H, s), 1.55 (9H, s).
7 4			tert-ブチル [2-(2, 4-ジメトキシピリジン-5-イル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.85 (1H, br s), 9.76 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.50 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.08 (3H, s), 3.96 (3H, s), 1.56 (9H, s).
7 5			tert-ブチル [2-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.93 (1H, s), 10.02 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.52 (1H, s), 3.87 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.55 (9H, s).
7 6			tert-ブチル [2-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.93 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.52 (1H, s), 3.87 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.55 (9H, s).

77			tert-ブチル [3-ホルミル-2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル]カーバメート	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.94 (1H, s), 9.85 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.57 (9H, s).
78			メチル 4-(4-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ)-3-ホルミルピリジン-2-イル)-3-フルオロベンゾエート	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.91 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.98 (3H, s), 1.56 (9H, s).

[0169] 参考例 79

tert-ブチル [2-(2-シアノ-6-フルオロフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル]カーバメートの製造

[化72]



tert-ブチル [2-(2-シアノ-6-フルオロフェニル)-3-ホルミルピリジン-4-イル]カーバメート

tert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (437 mg)、2-シアノ-6-フルオロフェニルボロン酸 (312 mg)、フッ化セシウム (515 mg)、ヨウ化銅 (67.1 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (401 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (5.6 mL) の混合物を窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (200 mg) を得た。

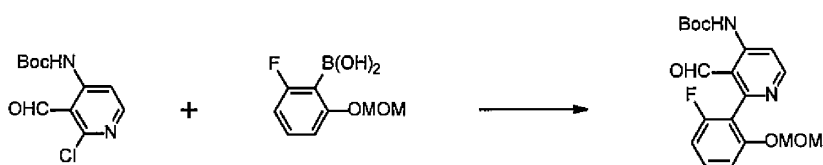
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.88 (1H, br s), 9.78 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.71 (1

H, d, J = 6.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.61 (1H, ddd, J = 8.5, 7.9, 4.9 Hz), 7.45 (1H, td, J = 8.5, 1.2 Hz), 1.56 (9H, s).

[0170] 参考例 80

t e r t -ブチル {2-[2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

[化73]



t e r t -ブチル {2-[2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート

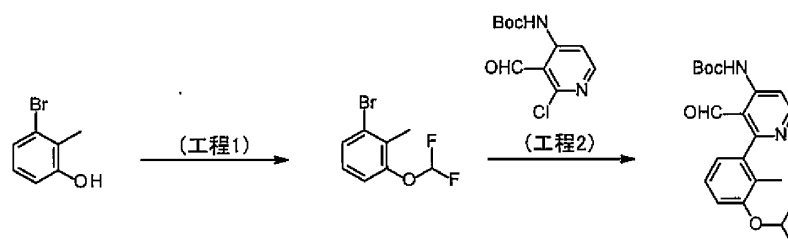
t e r t -ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (215 mg)、参考例 55 の工程 2 で得られた化合物 (170 mg)、炭酸セシウム (550 mg)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (66.0 mg)、1, 4-ジオキサン (8.0 mL) および水 (2.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃にて 1 時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (225 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.90 (1H, br s), 9.81 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.39 (1H, td, J = 8.5, 6.7 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, t, J = 8.5 Hz), 5.13 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.04 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.32 (3H, s), 1.55 (9H, s).

[0171] 参考例 81

t e r t -ブチル {2-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

ル] - 3 - ホルミルピリジン - 4 - イル} カーバメートの製造
[化74]



(工程1) 1-ブromo-3-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルベンゼン
3-ブromo-2-メチルフェノール (500 mg) のN, N-ジメチルホルム
アミド (10 mL) 溶液に、室温にて2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸, ナ
トリウム塩 (820 mg) および炭酸セシウム (1.75 g) を加え、90℃にて9
時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチル
で3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒
を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキ
サン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (400 mg) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44-7.41 (1H, m), 7.07-7.05 (2H, m), 6.49 (1H, t, J = 73.9 Hz), 2.38 (3H, s).

(工程2) tert-ブチル {2-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-メ
チルフェニル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート

上記工程1で得られた化合物 (400 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン
(640 mg)、酢酸カリウム (500 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホス
フィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (11) ジクロロメタン付加物
(140 mg) および1, 4-ジオキサン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下90
℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (5.0 mL)、tert-
ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (300 mg) および炭酸セシウム (1.10 g) を加え、窒素雰囲気下90℃にて2
時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回

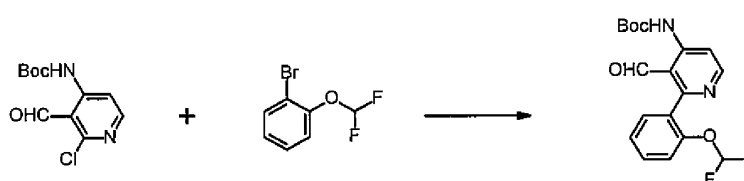
抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（220 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.93 (1H, br s), 9.71 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.55 (1H, t, $J = 73.9$ Hz), 2.08 (3H, s), 1.56 (9H, s).

[0172] 参考例 8 2

tert-ブチル {2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

[化75]



tert-ブチル {2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート

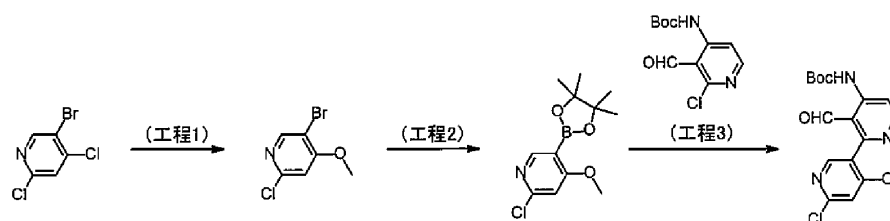
1-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンを製造原料とし、参考例 8 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.93 (1H, br s), 9.77 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.40 (1H, t, $J = 76.0$ Hz), 1.56 (9H, s).

[0173] 参考例 8 3

tert-ブチル (6'-クロロ-3-ホルミル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル) カーバメートの製造

[化76]



(工程1) 5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリジン

5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリジン (45.0 g) のメタノール (250 mL) 溶液に、0℃にて1 M-ナトリウムメトキシド、メタノール溶液 (200 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物に氷水 (300 mL) を加え、30分間攪拌した。析出した固体を濾別し、水で1回、冷メタノールで1回洗浄した後、トルエンとの共沸で水分を除去する操作を3度繰り返すことにより、標記化合物 (38.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (1H, s), 6.84 (1H, s), 3.97 (3H, s).

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

上記工程1で得られた化合物 (13.0 g) および2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (13.1 g) のテトラヒドロフラン (240 mL) 溶液に、-78℃にて1.57 M-n-ブチルリチウム、ヘキサン溶液 (52.0 mL) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応混合物に-78℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した後、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (15.8 g) を得た。

(工程3) tert-ブチル (6'-クロロ-3-ホルミル-4'-メトキシ[2, 3'-ビピリジン]-4-イル) カーバメート

上記工程2で得られた化合物 (15.8 g) およびtert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (13.0 g)、炭酸カリウ

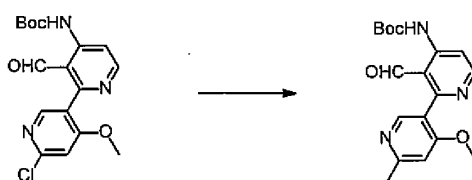
ム (14.0 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(825 mg)、1, 4-ジオキサン(120 mL)および水(60 mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた固体をn-ヘキサン/酢酸エチル(6:1)混合液で洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物(11.0 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.84 (1H, s), 9.69 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.39 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.84 (3H, s), 1.55 (9H, s).

[0174] 参考例84

tert-ブチル (3-ホルミル-4'-メトキシ-6'-メチル[2, 3'-ビピリジン]-4-イル)カーバメートの製造

[化77]



tert-ブチル (3-ホルミル-4'-メトキシ-6'-メチル[2, 3'-ビピリジン]-4-イル)カーバメート

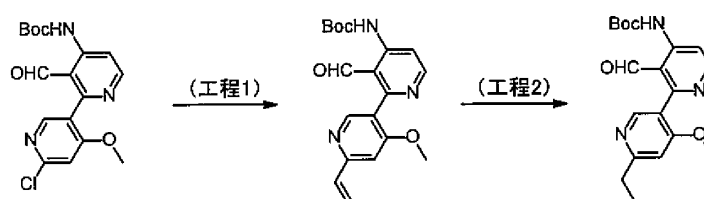
参考例83の工程3で得られた化合物(800 mg)の1, 2-ジメトキシエタン(12 mL)溶液に、室温にて50%トリメチルボロキシシラン、テトラヒドロフラン溶液(750 μL)、炭酸カリウム(610 mg)および[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(90 mg)を加え、加熱還流下にて5時間攪拌した。反応混

化合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）で精製し、得られた固体を *n*-ヘキサン／酢酸エチル（5：1）混合液で洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物（623 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.90 (1H, br s), 9.73 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.79 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.65 (3H, s), 1.58 (9H, s).

[0175] 参考例 8 5

tert-ブチル（6'-エチル-3-ホルミル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル）カーバメートの製造
[化78]



（工程1および2）*tert*-ブチル（6'-エチル-3-ホルミル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル）カーバメート

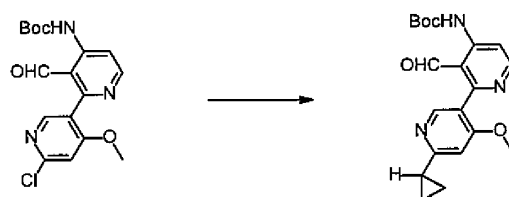
参考例 8 3 の工程 3 で得られた化合物を製造原料とし、参考例 4 8 の工程 1 および 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.88 (1H, br s), 9.72 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.76 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.88 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.55 (9H, s), 1.35 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

[0176] 参考例 8 6

tert-ブチル（6'-シクロプロピル-3-ホルミル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル）カーバメートの製造

[化79]



tert-ブチル (6'-シクロプロピル-3-ホルミル-4'-メトキシ
[2,3'-ビピリジン]-4-イル) カーバメート

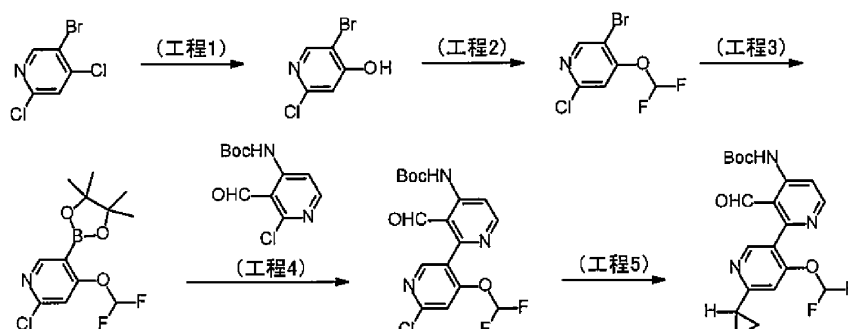
参考例83の工程3で得られた化合物 (12.2 g)、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート (6.45 g)、炭酸セシウム (32.8 g)、酢酸パラジウム (11) (565 mg)、ブチル [ジ (トリシクロ [3.3.1.1~3,7~] デカン-1-イル)] ホスファン (1.80 g)、トルエン (170 mL) および水 (17 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ にて 11 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた油状物質にエタノール (30 mL) / 水 (30 mL) 混合液を加え、70℃ にて 15 分間攪拌した後、混合物を室温まで冷却した。析出した固体を濾別し、水およびエタノール/水 (1:2) 混合液で順次洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (10.6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.87 (1H, br s), 9.71 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.40 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.76 (1H, s), 3.81 (3H, s), 2.12-2.01 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.21-0.99 (4H, m).

[0177] 参考例87

tert-ブチル [6'-シクロプロピル-4'-(ジフルオロメトキシ)-3-ホルミル [2,3'-ビピリジン]-4-イル] カーバメートの製造

[化80]



(工程1) 5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-オール

5-ブロモ-2,4-ジクロロピリジン (300 mg) の1,4-ジオキサン (1 mL) 懸濁液に、室温にて12 M-塩酸 (1 mL) を加え、100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、1 M-水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (188 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.27 (1H, br s), 8.33 (1H, s), 6.90 (1H, s).

(工程2) 5-ブロモ-2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

上記工程1で得られた化合物 (185 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (4.4 mL) 溶液に、室温にて炭酸セシウム (578 mg) およびブロモジフルオロ酢酸ナトリウム (262 mg) を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (156 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (1H, s), 7.19-7.15 (1H, m), 6.70 (1H, t, $J = 7.1$ Hz).

(工程3および4) tert-ブチル [6'-クロロ-4'-(ジフルオロメトキシ)-3-ホルミル[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメ

ート

上記工程 2 で得られた化合物を製造原料とし、参考例 83 の工程 2 および 3 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.86 (1H, br s), 9.76 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.52 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 71.1$ Hz), 1.56 (9H, s)., MS (m/z): 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(工程 5) tert-ブチル [6'-シクロプロピル-4'-(ジフルオロメトキシ)-3-ホルミル[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメート

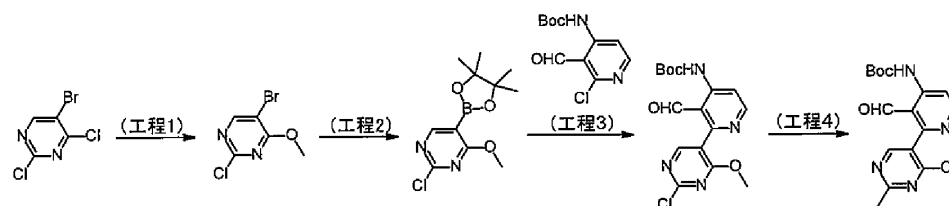
上記工程 4 で得られた化合物 (78.0 mg)、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート (86.0 mg)、炭酸セシウム (127 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (16.0 mg)、トルエン (2.0 mL) および水 (0.5 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100°C にて 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (18.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.89 (1H, br s), 9.77 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.01 (1H, s), 6.56 (1H, t, $J = 72.1$ Hz), 2.14-2.03 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.22-0.99 (4H, m).

[0178] 参考例 88

tert-ブチル [3-ホルミル-2-(4-メトキシ-2-メチルピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル]カーバメートの製造

[化81]



(工程1から4) *tert*-ブチル [3-ホルミル-2-(4-メトキシ-2-メチルピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル]カーバメートの

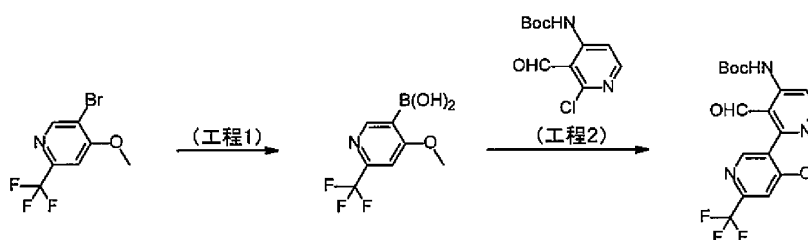
5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジンを製造原料とし、参考例83の工程1、2、参考例70および参考例84と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.88 (1H, s), 9.76 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.97 (3H, s), 2.73 (3H, s), 1.57 (9H, s).

[0179] 参考例89

tert-ブチル [3-ホルミル-4'-メトキシ-6'-(トリフルオロメチル) [2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメートの製造

[化82]



(工程1) [4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸

5-ブロモ-4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (200 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) 溶液に、 -78°C にて1.56 M-*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (500 μL) を加え、同温にて30分間攪拌し

た後、ホウ酸トリイソプロピル (270 μ L) を加え、0℃に昇温し、更に20分間時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (172 mg) を得た。

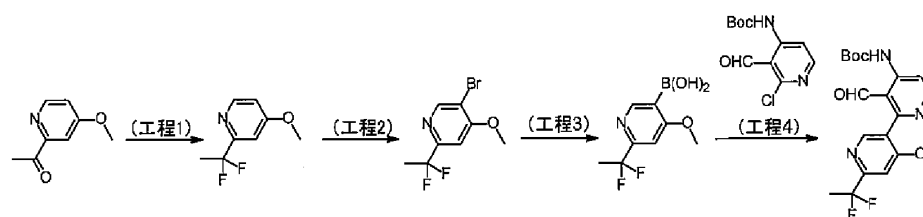
(工程2) *tert*-ブチル [3-ホルミル-4'-メトキシ-6'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン]-4-イル] カーバメート
上記工程1で得られた化合物 (171 mg)、*tert*-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (299 mg)、炭酸セシウム (758 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (129 mg)、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) および水 (1.5 mL) の混合物を窒素雰囲気下90℃にて3時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (127 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.85 (1H, s), 9.70 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.29 (1H, s), 3.92 (3H, s), 1.56 (9H, s).

[0180] 参考例90

tert-ブチル [6'-(1, 1-ジフルオロエチル)-3-ホルミル-4'-メトキシ [2, 3'-ビピリジン]-4-イル] カーバメートの製造

[化83]



(工程1) 2-(1, 1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン

1-(4-メトキシピリジン-2-イル) エタノン (1.00 g) のジクロロメタン (7.0 mL) 溶液に、0℃にて (ジエチルアミノ) サルファー トリフルオリド (8.60 mL) を加え、室温にて9時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意しながら加えた後、ジクロロメタンで2回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (937 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.46 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 5.5, 2.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 2.00 (3H, t, $J = 17.7$ Hz).

(工程2) 5-ブロモ-2-(1, 1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン

上記工程1で得られた化合物 (300 mg) に、0℃にて硫酸 (1.7 mL) およびN-ブロモスクシンイミド (312 mg) を注意しながら加え、60℃にて1時間半攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチルおよび10M-水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えた後、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (297 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H, s), 7.19 (1H, s), 4.03 (3H, s), 2.03 (3H, t, $J = 17.4$ Hz).

(工程3) [6-(1, 1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル] ボロン酸

上記工程2で得られた化合物 (297 mg) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に、 -78°C にて 1.56 M-*n*-ブチルリチウム *n*-ヘキサン溶液 (760 μL) を滴下した後、ホウ酸トリイソプロピル (540 μL) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (255 mg) を得た。

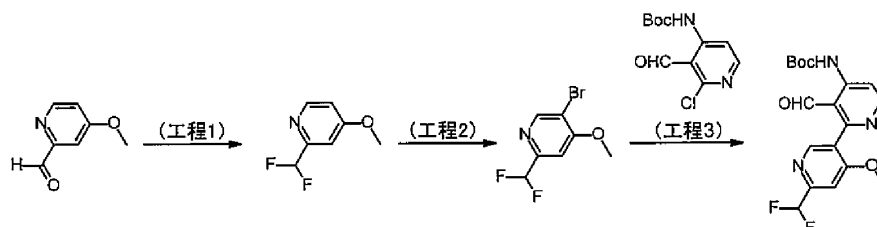
(工程4) *tert*-ブチル [6'-(1, 1-ジフルオロエチル)-3-ホルミル-4'-メトキシ[2, 3'-ビピリジン]-4-イル] カーバメート

上記工程3で得られた化合物 (256 mg)、*tert*-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (303 mg)、炭酸セシウム (1.14 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (11) ジクロロメタン付加物 (193 mg)、1, 4-ジオキサソ (6.0 mL) および水 (2.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下 90°C にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (181 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.89 (1H, s), 9.73 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.64 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.91 (3H, s), 2.08 (3H, t, $J = 18.6$ Hz), 1.58 (9H, s).

[0181] 参考例 9 1

tert-ブチル [6'-(ジフルオロメチル)-3-ホルミル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメートの製造
[化84]



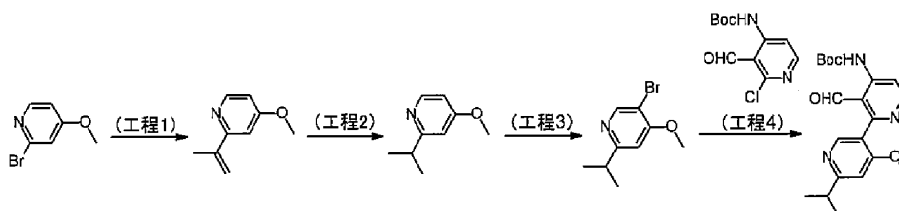
(工程1から3) *tert*-ブチル [6'-(ジフルオロメチル)-3-ホルミル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメート

4-メトキシピリジン-2-カルボアルデヒドを製造原料とし、参考例90の工程1、2、および参考例81の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.88 (1H, s), 9.72 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.65 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.41 (1H, s), 6.84-6.50 (1H, m), 3.92 (3H, s), 1.58 (9H, s).

[0182] 参考例92

tert-ブチル [3-ホルミル-4'-メトキシ-6'-(プロパン-2-イル)[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメートの製造
[化85]



(工程1から4) *tert*-ブチル [3-ホルミル-4'-メトキシ-6'-(プロパン-2-イル)[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバ

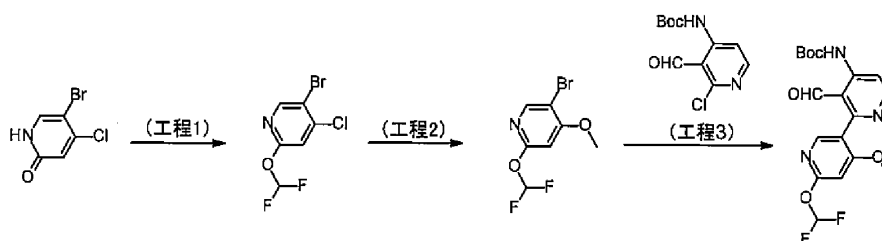
メート

2-ブロモ-4-メトキシピリジンを製造原料とし、参考例48の工程1、2、参考例90の工程2および参考例81の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.89 (1H, s), 9.74 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.52 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.77 (1H, s), 3.84 (3H, s), 1.56 (9H, s), 1.36 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).

[0183] 参考例93

tert-ブチル [6'-(ジフルオロメトキシ)-3-ホルミル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメートの製造
[化86]



(工程1) 5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン
5-ブロモ-4-クロロ-1H-ピリジン-2-オン (938 mg)、フッ化セシウム (752 mg)、トリメチルシリル ジフルオロ (フルオロスルホニル) アセテート (3.60 mL) およびアセトニトリル (15 mL) の混合物に、0℃にて55%-水素化ナトリウム、油性 (241 mg) を加え、同温にて18時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (578 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.34 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J = 72.3$ Hz), 7.06 (1H, s).

(工程2) 5-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシピリジン

上記工程1で得られた化合物(533 mg)、水酸化ナトリウム(423 mg)およびメタノール(4.2 mL)の混合物を70℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(162 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.18 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J = 72.6$ Hz), 6.68 (1H, s), 3.99 (3H, s).

(工程3) tert-ブチル [6'-(ジフルオロメトキシ)-3-ホルミル-4'-メトキシ[2, 3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメート

上記工程2で得られた化合物(162 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン(199 mg)、酢酸カリウム(189 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(115 mg)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)の混合物を窒素雰囲気下90℃にて30分間攪拌した。続いて、反応混合物に90℃にてtert-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート(216 mg)、炭酸ナトリウム(221 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)および水(1.6 mL)を加え、同温にて更に1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(49.1 mg)を得た。

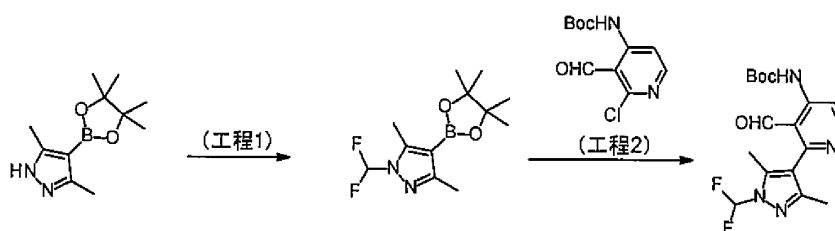
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.85 (1H, s), 9.71 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.20 (1H, s), 7.54 (1H, t, $J = 72.9$ Hz)

, 6.46 (1H, s), 3.83 (3H, s), 1.56 (9H, s).

[0184] 参考例 9 4

tert-ブチル {2-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

[化87]



(工程 1) 1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール

3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール (200 mg) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、室温にて 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸、ナトリウム塩 (165 mg) および 18-クラウン-6 (50.0 mg) を加え、90℃にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (220 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.13 (1H, t, J = 59.8 Hz), 2.57 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.31 (12H, s).

(工程 2) *tert*-ブチル {2-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イ

ル} カーバメート

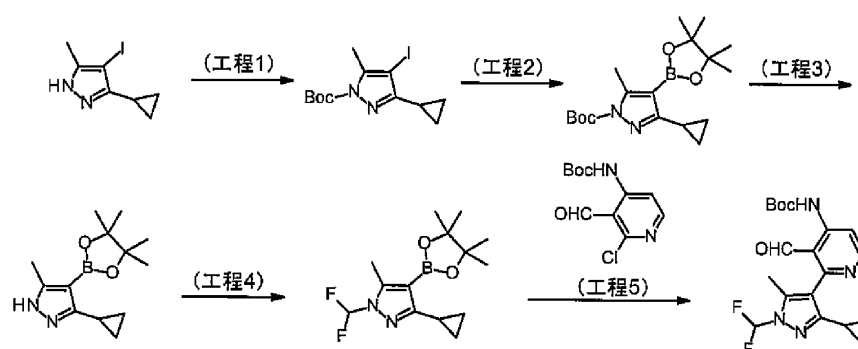
上記工程1で得られた化合物 (180 mg)、*tert*-ブチル 2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イルカーバメート (125 mg)、炭酸セシウム (0.48 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (11) ジクロロメタン付加物 (60 mg)、1, 4-ジオキサン (4 mL) および水 (2 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃にて1時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (150 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.90 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.20 (1H, t, J = 59.2 Hz), 2.37 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.56 (9H, s).

[0185] 参考例 9 5

tert-ブチル {2-[3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

[化88]



(工程1) *tert*-ブチル 3-シクロプロピル-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート

3-シクロプロピル-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール (1.00 g、US20140256706A1等に記載の方法で製造できる) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、室温にて二炭酸ジ-tert-ブチル (1.10 g)、4-ジメチルアミノピリジン (100 mg) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.10 mL) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 1.86-1.77 (1H, m), 1.62 (9H, s), 1.02-0.89 (4H, m).

(工程2) tert-ブチル 3-シクロプロピル-5-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物を製造原料とし、参考例83の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 2.30-2.22 (1H, m), 1.60 (9H, s), 1.31 (12H, s), 1.02-0.97 (2H, m), 0.89-0.83 (2H, m).

(工程3) 3-シクロプロピル-5-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

上記工程2で得られた化合物 (370 mg) を180℃で20分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え、減圧下にて溶媒を留去することにより、標記化合物 (260 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.35-2.28 (1H, m), 1.31 (12H, s), 0.96-0.89 (2H, m), 0.86-0.80 (2H, m).

(工程4および5) tert-ブチル {2-[3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート

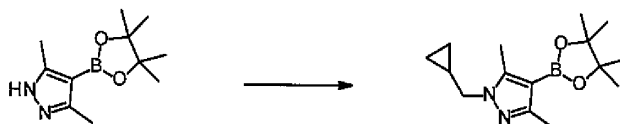
上記工程3で得られた化合物を製造原料とし、参考例94の工程1および2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.95 (1H, s), 9.93 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 59.2$ Hz), 2.40 (3H, s), 1.56 (9H, s), 1.04–0.98 (1H, m), 0.88–0.77 (4H, m).

[0186] 参考例 9 6

1 – (シクロプロピルメチル) – 3, 5 – ジメチル – 4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) – 1 H – ピラゾールの製造

[化89]



1 – (シクロプロピルメチル) – 3, 5 – ジメチル – 4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) – 1 H – ピラゾール

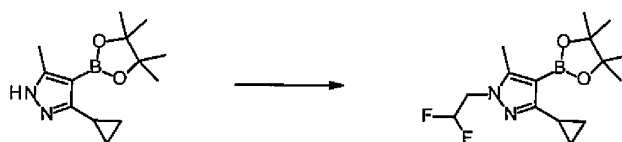
3, 5 – ジメチル – 4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) – 1 H – ピラゾール (200 mg) の N, N – ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温にて (ブROMOMETHYL) シクロプロパン (360 mg) および炭酸セシウム (450 mg) を加え、90℃にて10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n – ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (205 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.85 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.29 (12H, s), 1.19–1.27 (1H, m), 0.51–0.57 (2H, m), 0.31–0.36 (2H, m).

[0187] 参考例 9 7

3-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの製造

[化90]



3-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

参考例95の工程3で得られた化合物(250 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に、0℃にて55%-水素化ナトリウム、油性(70.0 mg)を加え、室温にて30分間攪拌した後、0℃にて1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン(0.40 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶液を加え、室温にて更に2時間攪拌した。続いて、反応混合物に0℃にて55%-水素化ナトリウム、油性(70.0 mg)および1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン(0.40 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶液を追加し、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(160 mg)を得た。

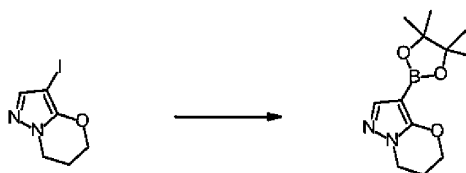
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.04 (1H, tt, $J = 55.8, 4.6$ Hz), 4.27 (2H, td, $J = 13.3, 4.6$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.24-2.33 (1H, m), 1.30 (12H, s), 0.82-0.90 (4H, m).

[0188] 参考例98

3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキ

サジンの製造

[化91]



3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン

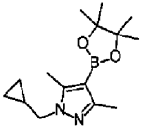
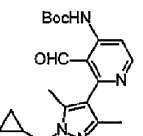
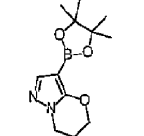
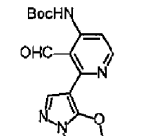
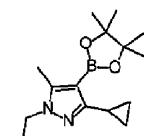
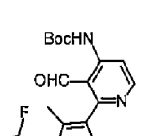
3-ヨード-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン (620 mg) および 2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (677 μ L) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、0℃にて 1.3 M-イソプロピルマグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体、テトラヒドロフラン溶液 (2.5 mL) を加え、同温で 2 時間半攪拌した。反応混合物にメタノール (3.0 mL) を加えて減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (327 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (1H, s), 4.40-4.34 (2H, m), 4.21-4.12 (2H, m), 2.31-2.18 (2H, m), 1.31 (12H, s).

[0189] 参考例 94 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 8-1)。

[0190]

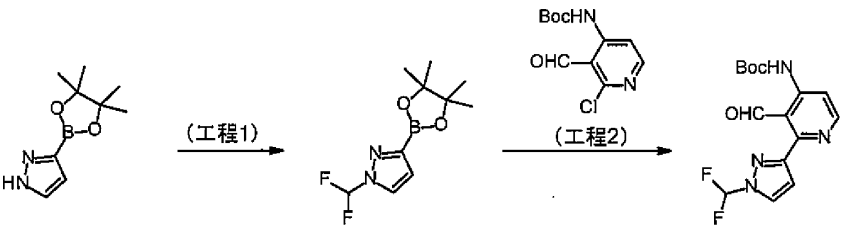
[表8-1]

参考例 番号	製造原料 1	合成した化合物の構造	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
99	 参考例 96		tert-ブチル {2-[1-(シクロプロピルメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.93 (1H, s), 9.84 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.93 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.24 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.55 (9H, s), 1.22-1.29 (1H, m), 0.58-0.63 (2H, m), 0.36-0.42 (2H, m).
100	 参考例 98		tert-ブチル {2-[6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジンを3-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.90 (1H, br s), 9.96 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.72 (1H, s), 4.37 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.38-2.29 (2H, m), 1.54 (9H, s).
101	 参考例 97		tert-ブチル {2-[3-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.96 (1H, s), 9.93 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.12 (1H, tt, J = 55.5, 4.5 Hz), 4.40-4.31 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.55 (9H, s), 1.29-1.23 (1H, m), 0.95-0.74 (4H, m).

[0191] 参考例 102

tert-ブチル {2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

[化92]



(工程1および2) tert-ブチル {2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート

3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-

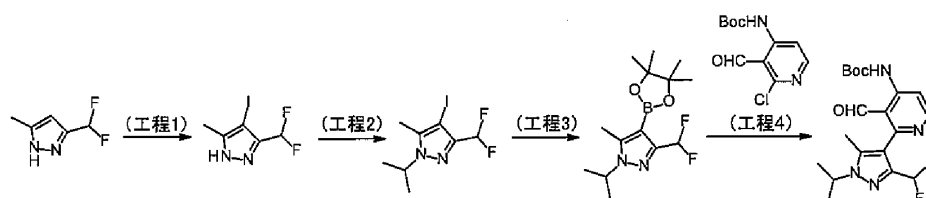
2-イル) - 1H-ピラゾールを製造原料とし、参考例94の工程1および2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.99 (1H, s), 10.51 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, t, J = 60.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.56 (9H, s).

[0192] 参考例103

tert-ブチル {2-[3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメートの製造

[化93]



(工程1) 3-(ジフルオロメチル)-4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール

3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール (1.00 g) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、室温にてN-ヨードスクシンイミド (1.70 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に5%-チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (2.00 g) を得た。

(工程2から4) tert-ブチル {2-[3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-ホルミルピリジン-4-イル} カーバメート

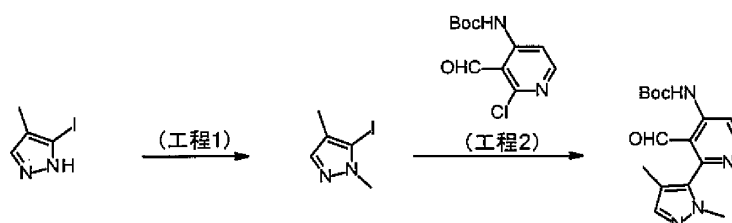
上記工程2で得られた化合物および2-ヨードプロパンを製造原料とし、

参考例 9 7、参考例 8 3 の工程 2 および参考例 9 4 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.95 (1H, br s), 9.87 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.70 (1H, t, $J = 54.3$ Hz), 4.53–4.46 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.55 (9H, s), 1.55 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.51 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

[0193] 参考例 1 0 4

t e r t -ブチル [2-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カーバメートの製造
[化94]



(工程 1) 5-ヨード-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール

3-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール (1.10 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、0℃にて55%-水素化ナトリウム、油性 (0.46 g) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物を再び0℃に冷却し、ヨードメタン (1.30 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (350 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05 (1H, s), 3.87 (3H, s), 1.98 (3H, s).

(工程 2) t e r t -ブチル [2-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ホルミルピリジン-4-イル] カーバメート

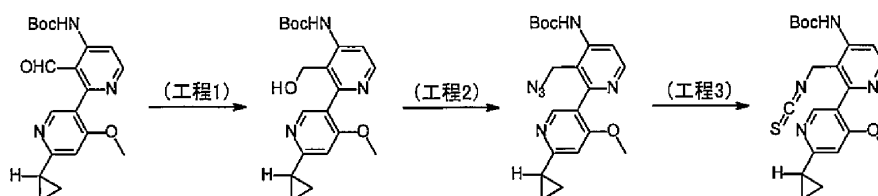
上記工程 1 で得られた化合物を製造原料とし、参考例 8 1 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.89 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.40 (1H, s), 3.84 (3H, s), 1.93 (3H, s), 1.56 (9H, s).

[0194] 参考例 105

tert-ブチル [6'-シクロプロピル-3-(イソチオシアナートメチル)-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメートの製造

[化95]



(工程 1) *tert*-ブチル [6'-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメート

参考例 86 で得られた化合物 (800 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (161 mg) を加え、同温にて 1 時間半攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (759 mg) を得た。

(工程 2) *tert*-ブチル [3-(アジドメチル)-6'-シクロプロピル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメート

上記工程 1 で得られた化合物 (390 mg) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に、室温にてジフェニルリン酸アジド (455 μL) および 1,8-ジアザ

ビスクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (315 μ L) を加え、同温にて15時間半攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (276 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.55 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.43 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 4.27 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.84 (3H, s), 2.13-2.01 (1H, m), 1.56 (9H, s), 1.18-0.99 (4H, m).

(工程3) tert-ブチル [6'-シクロプロピル-3-(イソチオシアナートメチル)-4'-メトキシ[2, 3'-ビピリジン]-4-イル] カーバメート

上記工程2で得られた化合物 (236 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (161 mg) を加え、50°Cにて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣に、室温にてアセトニトリル (3.0 mL) および二硫化炭素 (360 μ L) を加え、80°Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をアセトニトリル (3.0 mL) で1回洗浄し、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.58 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.26 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.67 (1H, br s), 4.52-4.08 (2H, m), 3.88 (3H, s), 2.14-2.01 (1H, m), 1.71 (9H, s), 1.18-1.03 (4H, m).

[0195] 参考例106

tert-ブチル [3-(アミノメチル)-2-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] カーバメートの製造

[化96]



(工程1および2) tert-ブチル [3-(アジドメチル)-2-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] カーバメート

参考例59で得られた化合物を製造原料とし、参考例105の工程1および2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.53-7.46 (1H, m), 7.44-7.30 (4H, m), 4.29 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 1.57 (9H, s).

(工程3) tert-ブチル [3-(アミノメチル)-2-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] カーバメート

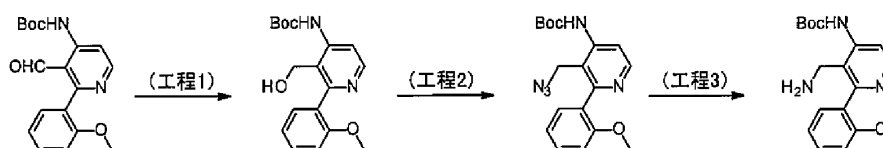
上記工程2で得られた化合物 (170 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) / 水 (3.0 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (161 mg) を加え、同温にて22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (152 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.37 (1H, br s), 8.48 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.51-7.43 (1H, m), 7.40-7.31 (3H, m), 3.86 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 1.57 (9H, s).

[0196] 参考例107

tert-ブチル [3-(アミノメチル)-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル] カーバメートの製造

[化97]



(工程1から3) tert-ブチル [3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]カーバメート

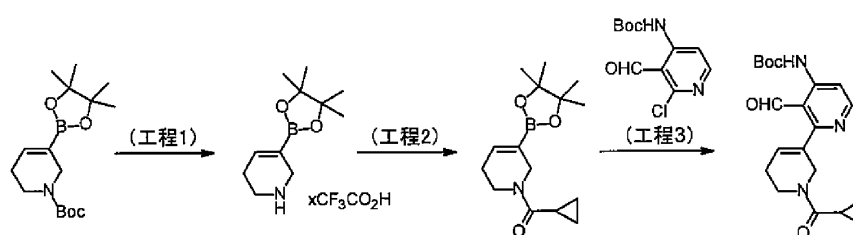
参考例60で得られた化合物を製造原料とし、参考例105の工程1、2および参考例106の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.48 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.43-7.36 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.86 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.78 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 13.4 Hz), 1.57 (9H, s).

[0197] 参考例108

tert-ブチル [1'-(シクロプロパンカルボニル)-3-ホルミル-1', 2', 5', 6'-テトラヒドロ[2, 3'-ビピリジン]-4-イル]カーバメートの製造

[化98]



(工程1) 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ

キサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシラート (1.00 g) のジクロロメタン (7.0 mL) 溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸 (2.50 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した後、トルエンを用いて過剰のトリフルオロ酢酸を共沸により除去し、粗製の標記化合物 (1.04 g) を得た。

(工程2) シクロプロピル [5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル] メタノン

上記工程1で得られた化合物 (207 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (266 μL) およびシクロプロパンカルボニルクロリド (75.0 μL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (110 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.83-6.57 (1H, m), 4.33-4.14 (2H, m), 3.80-3.60 (2H, m), 2.38-2.17 (2H, m), 1.88-1.71 (1H, m), 1.32-1.22 (12H, m), 1.03-0.95 (2H, m), 0.81-0.71 (2H, m).

(工程3) tert-ブチル [1'-(シクロプロパンカルボニル)-3-ホルミル-1', 2', 5', 6'-テトラヒドロ [2, 3'-ビピリジン]-4-イル] カーバメート

上記工程2で得られた化合物を製造原料とし、参考例70と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

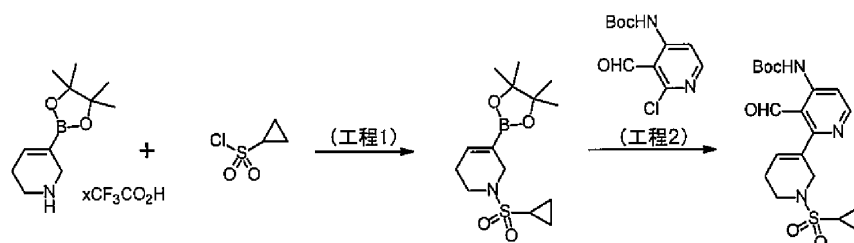
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.84 (1H, br s), 10.18-10.06 (1H, m), 8.58-8.45 (1H, m), 8.40-8.21 (1H, m), 6.05-5.79 (1H, m), 4.73 (1H, s), 4.58 (1H, s), 3.96-3.76 (2H, m), 2.55-2.35 (2H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.32-1.18 (1H, m), 1.12-0.98 (2H, m), 0.86-0.74 (2H, m).

[0198] 参考例109

tert-ブチル [1'-(シクロプロピルスルホニル)-3-ホルミル-1', 2', 5', 6'-テトラヒドロ [2, 3'-ビピリジン]-4-イル]

〕カーバメートの製造

[化99]



(工程1および2) tert-ブチル [1' - (シクロプロピルスルホニル) - 3 - ホルミル - 1' , 2' , 5' , 6' - テトラヒドロ [2, 3' - ビピリジン] - 4 - イル] カーバメート

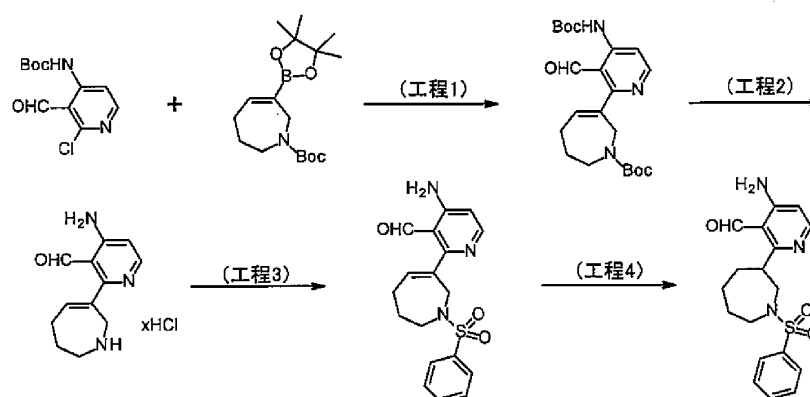
参考例108の工程1で得られた化合物およびシクロプロパンスルホニルクロリドを製造原料とし、参考例108の工程2および参考例57と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.84 (1H, br s), 10.12 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.92–5.88 (1H, m), 4.38–4.33 (2H, m), 3.59–3.53 (2H, m), 2.57–2.51 (2H, m), 2.42–2.35 (1H, m), 1.28–1.19 (11H, m), 1.05–0.97 (2H, m).

[0199] 参考例110

4 - アミノ - 2 - [1 - (フェニルスルホニル) アゼパン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボアルデヒドの製造

[化100]



(工程1) tert-ブチル 6- {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-ホルミルピリジン-2-イル} -2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート [251 mg、二重結合の位置異性体 (tert-ブチル 6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート) を含む] を製造原料とし、参考例57と同様の操作を行うことにより、標記化合物および二重結合の位置異性体 (tert-ブチル 6- {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-ホルミルピリジン-2-イル} -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート) の混合物 (242 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.88 (0.6H, br s), 10.84 (0.4H, br s), 10.10 (0.6H, s), 10.06 (0.4H, s), 8.49 (0.6H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.47 (0.4H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.26 (0.6H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.22 (0.4H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.84-5.78 (0.6H, m), 5.76-5.71 (0.4H, m), 4.43-4.30 (2H, m), 3.82-3.56 (2H, m), 2.55-2.43 (2H, m), 1.96-1.85 (2H, m), 1.55 (5.4H, s), 1.54 (3.6H, s), 1.45 (3.6H, s), 1.23 (5.4H, s).

(工程2) 4-アミノ-2-(2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-3-イル)ピリジン-3-カルボアルデヒド 塩酸塩

上記工程1で得られた化合物(53 mg)、酢酸エチル(1 mL)および4 M-塩化水素、1, 4-ジオキサン溶液(0.3 mL)の混合物を室温にて18時間半攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮することにより、粗製の標記化合物および二重結合の位置異性体(4-アミノ-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-3-イル)ピリジン-3-カルボアルデヒド 塩酸塩)の混合物(41 mg)を得た。

(工程3) 4-アミノ-2-[1-(ベンゼンスルホニル)-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-3-イル]ピリジン-3-カルボアルデヒド

上記工程2で得られた化合物およびベンゼンスルホニルクロリドを製造原料とし、参考例108の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物および二重結合の位置異性体(4-アミノ-2-[1-(ベンゼンスルホニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-3-イル]ピリジン-3-カルボアルデヒド)の混合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.04 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.78 (2H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 7.59-7.42 (3H, m), 6.42 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.89-5.82 (1H, m), 4.39-4.26 (2H, m), 3.59-3.50 (2H, m), 2.53-2.40 (2H, m), 2.03-1.94 (2H, m).

(工程4) 4-アミノ-2-[1-(フェニルスルホニル)アゼパン-3-イル]ピリジン-3-カルボアルデヒド

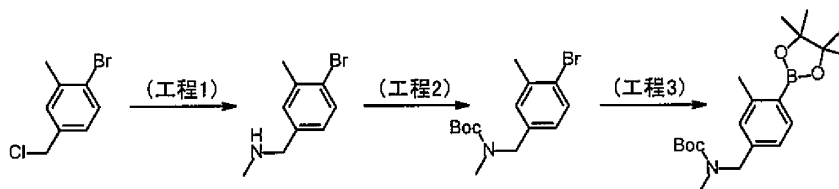
上記工程3で得られた化合物(30 mg)、10%-パラジウム炭素(30 mg)および酢酸エチル(2 mL)の混合物を水素雰囲気下室温にて2時間半攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物(25 mg)を得た。

[0200] 参考例111

tert-ブチル メチル [3-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチ

ル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル] カーバメートの製造

[化101]



(工程1) 1-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-N-メチルメタンアミン

2 M-メチルアミン, テトラヒドロフラン溶液 (6.80 mL) に、0℃にて1-ブロモ-4-(クロロメチル)-2-メチルベンゼン (1.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を加え、室温にて4時間半攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒をすることにより、標記化合物 (1.00 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 3.67 (2H, s), 2.39 (3H, s).

(工程2) tert-ブチル (4-ブロモ-3-メチルベンジル) メチルカーバメート

上記工程1で得られた化合物 (1.00 g) のエタノール (20 mL) 溶液に、室温にて二炭酸ジ-tert-ブチル (1.20 g) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.00 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 4.34 (2H, s), 2.85-2.75 (3H, m), 2.38 (3H, s), 1.47 (9H, s).

(工程3) tert-ブチル メチル [3-メチル-4-(4, 4, 5, 5-

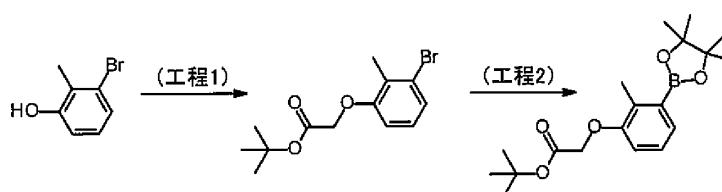
テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル] カーバメート

上記工程2で得られた化合物 (1.00 g)、ビス (ピナコラート) ジボロン (1.20 g)、酢酸カリウム (0.95 g)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 (0.26) および1, 4-ジオキサン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下90℃にて10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過により除去した。得られた濾液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.00 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.06-6.98 (2H, m), 4.38 (2H, br s), 2.86-2.72 (3H, m), 2.52 (3H, s), 1.51-1.43 (9H, m), 1.34 (12H, s).

[0201] 参考例 1 1 2

t e r t -ブチル [2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] アセテートの製造 [化102]



(工程1) t e r t -ブチル (3-ブロモ-2-メチルフェノキシ) アセテート

3-ブロモ-2-メチルフェノール (500 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、室温にてt e r t -ブチル ブロモアセテート (0.59 mL) および炭酸カリウム (550 mg) を加え、90℃にて7時間半攪拌した

。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（0.80 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.52 (2H, s), 2.38 (3H, s), 1.48 (9H, s).

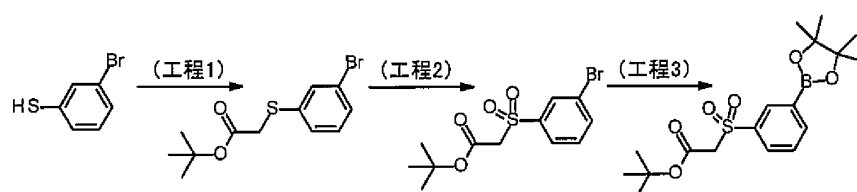
（工程2）*tert*-ブチル [2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]アセテート

上記工程1で得られた化合物を製造原料とし、参考例111の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.51 (2H, s), 2.49 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.34 (12H, s).

[0202] 参考例113

tert-ブチル { [3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルホニル}アセテートの製造
[化103]



（工程1）*tert*-ブチル [(3-ブロモフェニル)スルファニル]アセテート

3-ブロモベンゼンチオール（1.00 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液に、室温にて*tert*-ブチル ブロモアセテート（1.20 mL）および炭酸カリウム（1.10 g）を加え、同温にて8時間攪拌した。反応混合

物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（1.60 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.35–7.29 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.56 (2H, s), 1.42 (9H, s).

（工程2）*tert*-ブチル [（3-ブロモフェニル）スルホニル] アセテート

上記工程1で得られた化合物（1.60 g）の1, 4-ジオキサン（20 mL）溶液に、0℃にて水（20 mL）およびペルオキシ-硫酸 カリウム塩（9.70 g）を加え、室温にて1時間半攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（1.10 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.89 (1H, dt, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.82 (1H, dt, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.47 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.05 (2H, s), 1.39 (9H, s).

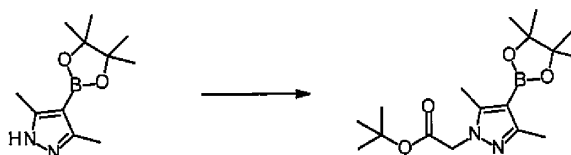
（工程3）*tert*-ブチル { [3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル] スルホニル} アセテート

上記工程2で得られた化合物を製造原料とし、参考例111の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37 (1H, br s), 8.08 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 8.02 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.05 (2H, s), 1.36 (9H, s), 1.35 (12H, s).

[0203] 参考例114

tert-ブチル [3, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル] アセテートの製造
[化104]



tert-ブチル [3, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル] アセテート

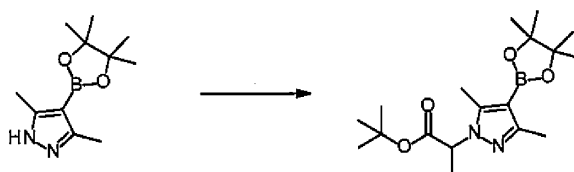
3, 5-ジメチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (500 mg) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温にて*tert*-ブチル プロモアセテート (0.40 mL) および炭酸セシウム (1.10 g) を加え、同温にて8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (0.76 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.67 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.57 (9H, s), 1.28 (12H, s).

[0204] 参考例 115

tert-ブチル 2-[3, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパノエートの製造

[化105]



tert-ブチル 2-〔3, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル〕プロパノエート

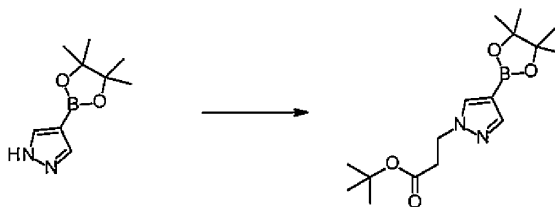
3, 5-ジメチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (400 mg) および tert-ブチル 2-ブロモプロピオネート (0.9 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (9 mL) 溶液に、室温にて 55%-水素化ナトリウム、油性 (91 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (596 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.82-4.71 (1H, m), 2.37 (2.1H, s), 2.35 (2.1H, s), 2.23 (0.9H, s), 2.21 (0.9H, s), 1.77 (2.1H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.75 (0.9H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.31-1.24 (12H, m).

[0205] 参考例 116

tert-ブチル 3-〔4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル〕プロパノエートの製造

[化106]



tert-ブチル 3-〔4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル〕プロパノエート

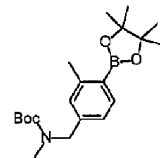
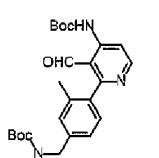
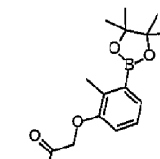
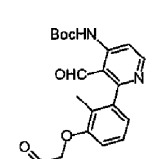
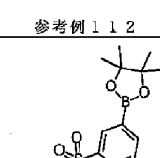
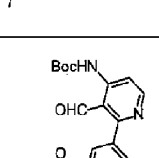
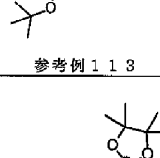
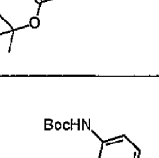
4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.00 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、室温にてアクリル酸 tert-ブチル (1.50 mL) および 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (0.38 mL) を加え、同温にて 19 時間半攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.40 g) を得た。

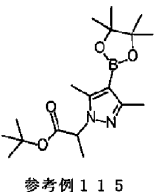
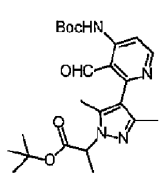
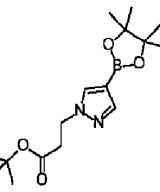
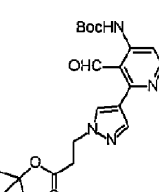
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.78 (1H, s), 7.72 (1H, s), 4.38 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.41 (9H, s), 1.31 (12H, s).

[0206] 参考例 70 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 9-1)。

[0207]

[表9-1]

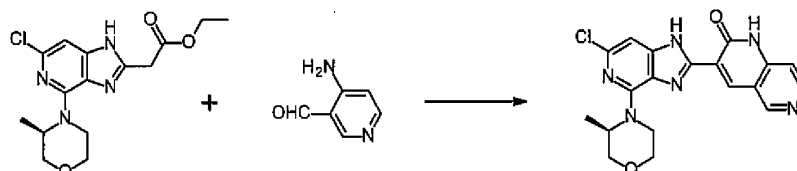
参考例 番号	製造原料	合成した化合物の構造	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
117	 参考例111		tert-ブチル (4- {4-[(tert-ブ トキシカルボニル)アミ ノ}-3-ホルミルピリ ジン-2-イル}-3- メチルベンジル)メチル カーバメート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.94 (1H , s), 9.72 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.22-7.10 (3H, m), 4 .45 (2H, br s), 2.90-2.77 (3H, m), 2.15 (3H, s), 1.56 (9H, s), 1.50 (9H, br s).
118	 参考例112		tert-ブチル (3- {4-[(tert-ブ トキシカルボニル)アミ ノ}-3-ホルミルピリ ジン-2-イル}-2- メチルフェノキシ)アセ テート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.94 (1H , br s), 9.71 (1H, s), 8.61 (1H , d, J = 6.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.57 (2H, s), 2.07 (3H, s), 1.5 5 (9H, s), 1.50 (9H, s).
119	 参考例113		tert-ブチル [(3- {4-[(tert-ブ トキシカルボニル)ア ミノ}-3-ホルミルピ リジン-2-イル)フェ ニル)スルホニル]アセ テート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.95 (1H , br s), 9.92 (1H, s), 8.63 (1H , d, J = 6.1 Hz), 8.46 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.14 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H , d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.10 (2H, s), 1.56 (9H, s), 1.41 (9H, s).
120	 参考例114		tert-ブチル (4- {4-[(tert-ブ トキシカルボニル)アミ ノ}-3-ホルミルピリ ジン-2-イル}-3, 5-ジメチル-1H-ピ ラゾール-1-イル)ア セテート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.94 (1H , s), 9.86 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.82 (1H, d, J = 17. 2 Hz), 4.69 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.18 (3H, s), 2.17 (3H, s) , 1.55 (9H, s), 1.49 (9H, s).

121	 参考例 115	 参考例 116	tert-ブチル 2- (4-{4-[(tert- ブトキシカルボニル アミノ]-3-ホルミ ルピリジン-2-イル) -3,5-ジメチル-1- H-ピラゾール-1-イ ル}プロパノエート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.97-10.9 2 (1H, m), 9.87 (0.65H, s), 9.8 1 (0.35H, s), 8.66-8.62 (1H, m , 8.35-8.32 (1H, m), 4.93 (0.3 5H, q, J = 7.3 Hz), 4.82 (0.65 H, q, J = 7.3 Hz), 2.21 (3H, s , 2.20-2.19 (3H, m), 1.85 (1.9 5H, d, J = 7.3 Hz), 1.80 (1.05 H, d, J = 7.3 Hz), 1.57 (9H, s , 1.46 (9H, s).
122	 参考例 115	 参考例 116	tert-ブチル 3-(4-{4-[(tert- ブトキシカルボニル アミノ]-3-ホルミ ルピリジン-2-イル)- 1H-ピラゾール-1-イ ル}プロパノエート	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.90 (1H , s), 10.19 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.26 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.83 (1H, s), 7.75 (1H, s), 4.46 (2H, t, J = 6.7 H z), 2.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1 .55 (9H, s), 1.43 (9H, s).

[0208] 実施例 1

3-{6-クロロ-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-
1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,6-ナフチリジ
ン-2(1H)-オンの製造

[化107]



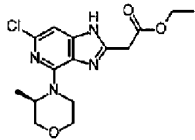
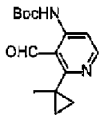
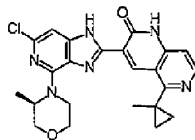
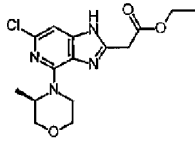
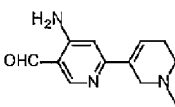
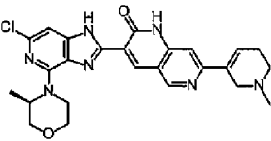
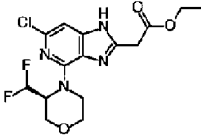
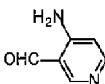
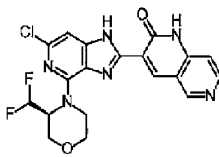
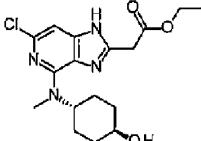
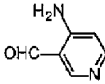
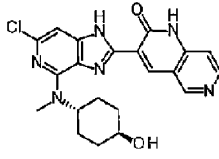
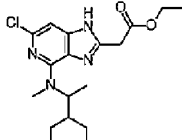
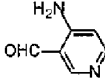
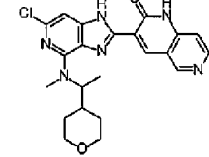
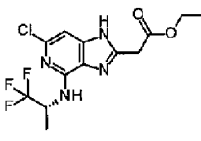
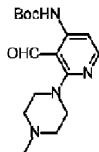
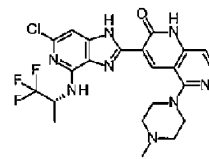
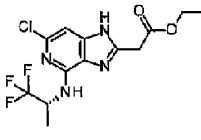
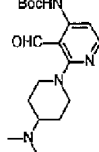
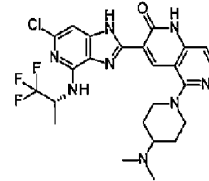
3-{6-クロロ-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-
1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-1,6-ナフチリジ
ン-2(1H)-オン

参考例 1 の工程 3 で得られた化合物 (3.60 g)、4-アミノピリジン-3-
カルボアルデヒド (1.30 g)、ピペリジン (2.94 mL) およびエタノール (55 mL) の混合物を加熱還流下にて 9 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで 2 回洗浄し、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (3.76 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12.84 (1H, br s), 12.73 (1H, br s), 9.13 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.99 (1H, s), 5.47-5.34 (1H, m), 4.96-4.75 (1H, m), 4.04-3.92 (1H, m), 3.84-3.69 (2H, m), 3.64-3.52 (1H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 1.27 (3H, d, $J = 6.7$ Hz)., MS (m/z): 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0209] 実施例 1 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した（表 10-1 および表 10-2）。

[表10-1]

実施例 番号	製造原料 1	製造原料 2	合成した化合物の構造
2	 参考例 1 工程 3	 参考例 4 9 工程 2	
3	 参考例 1 工程 3	 参考例 6 9	
4	 参考例 2 工程 6	 参考例 6 9	
5	 参考例 3 工程 3	 参考例 6 9	
6	 参考例 6 工程 3	 参考例 6 9	
7	 参考例 4 工程 3	 参考例 5 1	
8	 参考例 4 工程 3	 参考例 5 2	

[0210]

[表10-2]

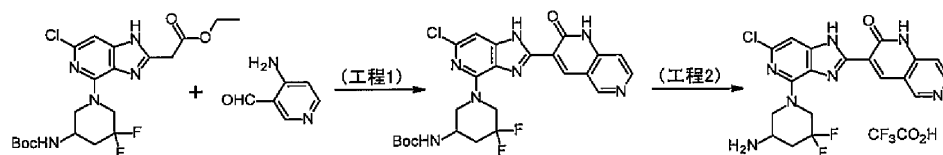
実施例 番号	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
2	3-〔6-クロロ-4-〔(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル〕-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-(1-メチルシクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.83-12.58 (2H, m), 9.43 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.94 (1H, s), 5.60-5.42 (1H, m), 4.88-4.71 (1H, m), 4.04-3.93 (1H, m), 3.81-3.59 (2H, m), 3.62-3.52 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.32 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.05-0.98 (2H, m), 0.92-0.85 (2H, m), MS (m/z): 451 (M+H) ⁺ .
3	3-〔6-クロロ-4-〔(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル〕-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル〕-7-(1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.79 (1H, br s), 12.58 (1H, br s), 9.05 (1H, s), 8.96 (1H, s), 7.28 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 5.50-5.34 (1H, m), 4.93-4.75 (1H, m), 4.04-3.92 (1H, m), 3.83-3.71 (2H, m), 3.64-3.52 (1H, m), 3.43-3.20 (3H, m), 2.54-2.44 (2H, m), 2.42-2.29 (5H, m), 1.27 (3H, d, J = 6.7 Hz), MS (m/z): 492 (M+H) ⁺ .
4	3-〔6-クロロ-4-〔(3S)-3-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル〕-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル〕-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.89 (1H, br s), 12.72 (1H, br s), 9.10 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.55-8.50 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.05 (1H, s), 6.53 (1H, td, J = 55.5, 6.1 Hz), 5.95-5.73 (1H, m), 5.01-4.70 (1H, m), 4.13 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.04-3.95 (1H, m), 3.89-3.79 (1H, m), 3.66-3.56 (1H, m), 3.56-3.43 (1H, m), MS (m/z): 433 (M+H) ⁺ .
5	3-〔6-クロロ-4-〔(trans)-4-ヒドロキシシクロヘキシル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル〕-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73 (2H, s), 9.08 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.87 (1H, s), 5.33-5.13 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.51-3.41 (1H, m), 3.29 (3H, s), 2.02-1.91 (2H, m), 1.78-1.65 (4H, m), 1.50-1.36 (2H, m), MS (m/z): 425 (M+H) ⁺ .
6	3-〔6-クロロ-4-〔メチル〔1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル〕-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73 (1H, s), 12.72 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.87 (1H, s), 5.84-5.26 (1H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.32-3.13 (5H, m), 1.92-1.66 (2H, m), 1.47-1.11 (6H, m), MS (m/z): 439 (M+H) ⁺ .
7	3-〔6-クロロ-4-〔(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98-12.54 (2H, m), 9.09-8.90 (1H, m), 8.31-7.55 (2H, m), 7.04-6.92 (1H, m), 6.93-6.83 (1H, m), 5.86-4.90 (1H, m), 3.43-3.33 (4H, m), 2.59-2.51 (4H, m), 2.29-2.18 (3H, m), 1.49-1.33 (3H, m), MS (m/z): 507 (M+H) ⁺ .
8	3-〔6-クロロ-4-〔(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97-12.50 (2H, m), 9.03-8.92 (1H, m), 8.24-7.54 (2H, m), 7.05-6.92 (1H, m), 6.92-6.78 (1H, m), 5.69-4.99 (1H, m), 3.89-3.74 (2H, m), 3.08-2.91 (2H, m), 2.21 (6H, s), 1.96-1.80 (2H, m), 1.71-1.53 (2H, m), 1.46-1.33 (3H, m), MS (m/z): 535 (M+H) ⁺ .

[0211] 実施例9

3-〔4-(5-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6

ークロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,6-
ナフチリジン-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

[化108]



(工程1) tert-ブチル {1-[6-クロロ-2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-5,5-ジフルオロピペリジン-3-イル}カーバメート

参考例9の工程3で得られた化合物および4-アミノピリジン-3-カルボアルデヒドを製造原料とし、実施例1の工程1と同様の操作を行うことにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.03 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.06 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 5.59-5.41 (1H, m), 5.31-5.18 (1H, m), 3.88-3.73 (1H, m), 3.69-3.52 (1H, m), 2.53-2.34 (2H, m), 2.31-1.96 (1H, m), 1.42 (9H, s).

(工程2) 3-[4-(5-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン トリフルオロ酢酸塩

上記工程1で得られた化合物(33.8 mg)に、室温にてトリフルオロ酢酸(650 μL)を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した後、過剰に残存するトリフルオロ酢酸をトルエンとの共沸により除去し、残渣に酢酸エチルを加えて固体化した。固体を濾別し、ヘキサンで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物(31.5 mg)を得た。

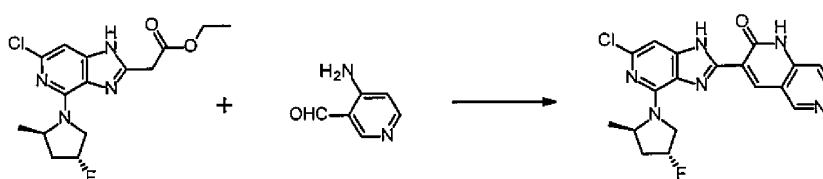
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.02-12.87 (2H, m), 9.21 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.33-8.16 (3H, br s), 7.40 (1H, d, J = 5.5

Hz), 7.13 (1H, s), 5.69-5.49 (1H, m), 5.04-4.89 (1H, m), 4.19-4.03 (1H, m), 3.66-3.43 (2H, m), 2.45-2.13 (2H, m)., MS (m/z): 432 (M+H)⁺.

[0212] 実施例 10

3- {6-クロロ-4- [(2R, 4R)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オンの製造

[化109]



3- {6-クロロ-4- [(2R, 4R)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン

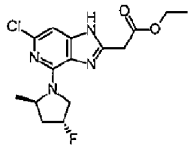
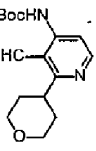
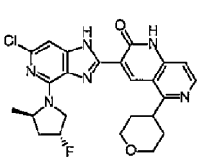
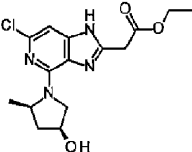
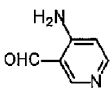
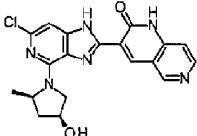
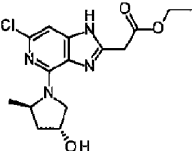
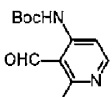
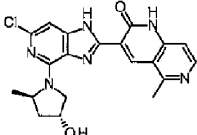
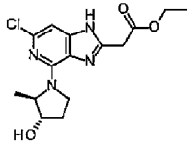
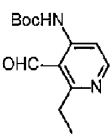
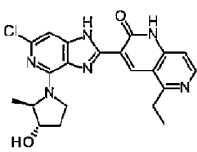
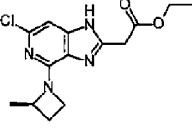
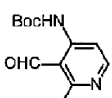
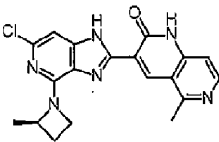
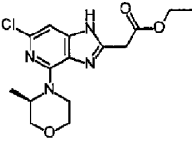
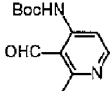
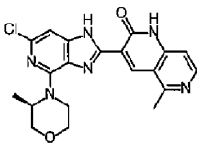
参考例 19 で得られた化合物 (60 mg)、4-アミノピリジン-3-カルボアルデヒド (24 mg)、ピペリジン (50 μ L) およびエタノール (5.0 mL) の混合物を 90℃ にて 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣に n-ヘキサン/酢酸エチル混合液を加え、濾別することにより、標記化合物 (48 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.80 (2H, br s), 9.12 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.92 (1H, s), 5.45 (1H, br d, J = 54.3 Hz), 4.84-4.59 (2H, m), 4.14-3.96 (1H, m), 2.53-2.42 (1H, m), 2.11-1.78 (1H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.1 Hz).

[0213] 実施例 10 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 11-1 および表 11-2)。

[0214]

[表11-1]

実施例 番号	製造原料 1	製造原料 2	合成した化合物の構造
1 1	 参考例 1 9	 参考例 5 0 工程 3	
1 2	 参考例 2 0		
1 3	 参考例 1 8 工程 4	 参考例 4 6	
1 4	 参考例 2 1	 参考例 4 8 工程 2	
1 5	 参考例 2 2	 参考例 4 6	
1 6	 参考例 1 工程 3	 参考例 4 6	

[0215]

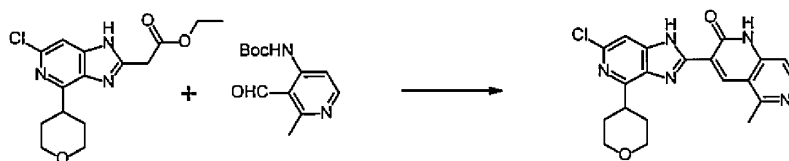
[表11-2]

実施例 番号	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
1 1	3- {6-クロロ-4- [(2 R, 4 R) -4-フルオロ-2-メチルピロリジ ン-1-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5- (テ トラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7. 21 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.91 (1H, s), 5.45 (1H, d, J = 54.3 Hz), 4. 83 (1H, br s), 4.58 (1H, br s), 4.09-3.94 (3H, m), 3.76-3.55 (3H, m), 2.49-2.44 (1H, m), 2.08-1.89 (3H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.1 Hz).
1 2	3- {6-クロロ-4- [(2 R, 4 S) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリ ジン-1-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.72 (2H, br s), 9.12 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.84 (1H, s), 5.07 (1H, br s), 4.79 (1H, br s), 4.45-4.35 (1H, m), 4.19-3.90 (2H, m), 2.27 (1H, br s), 1.73 (1H, d, J = 12.2 Hz), 1.46 (3H, d, J = 5.5 Hz).
1 3	3- {6-クロロ-4- [(2 R, 4 R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリ ジン-1-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5-メ チル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.71 (2H, br s), 9.01 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.85 (1H, s), 4.96-4.91 (1H, m), 4.74 (1H, br s), 4.45 (1H, br s), 4.07-4.01 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.11-2.05 (1H, m), 1.88-1.79 (1H, m), 1.33 (3H, d, J = 6. 1 Hz).
1 4	3- {6-クロロ-4- [(2 R, 3 S) -3-ヒドロキシ-2-メチルピロリ ジン-1-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -5-エ チル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H) -オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.69 (2H, br s), 9.06 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.83 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.72 (1H, br s), 4.09 (1H, s), 3.83 (1H, br s), 3.44 (1H, br s), 3.20-3.13 (1H, m), 2.25-2.13 (2H, m), 1.94-1.84 (1H, m), 1.34 (3H , t, J = 7.9 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz).
1 5	3- {6-クロロ-4- [(2 R) -2 -メチルアゼチジン-1-イル] -1 H -イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 -イル} -5-メチル-1, 6-ナフチ リジン-2 (1 H) -オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.71 (1H, br s), 12.69 (1H, br s), 9.02 (1 H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.89 (1 H, s), 4.80-4.69 (1H, m), 4.33 (1H, br s), 4.19 (1H, d, J = 7.9 Hz , 2.79 (3H, s), 2.57-2.50 (1H, m), 2.12-1.99 (1H, m), 1.66 (3H, d, J = 5.5 Hz).
1 6	3- {6-クロロ-4- [(3 R) -3 -メチルモルホリン-4-イル] -1 H -イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2 -イル} -5-メチル-1, 6-ナフチ リジン-2 (1 H) -オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.83 (1H, s), 12.70 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.98 (1H, s), 5.45-5.31 (1H, m), 4.93-4.79 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.81-3. 72 (2H, m), 3.62-3.35 (2H, m), 2.81 (3H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), MS (m/z): 411 (M+H) ⁺ .

[0216] 実施例 1 7

3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H
-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] -5-メチル-1, 6-ナ
フチリジン-2 (1 H) -オンの製造

[化110]



3-[6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

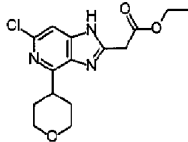
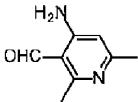
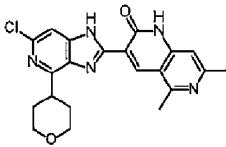
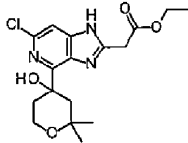
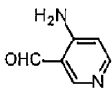
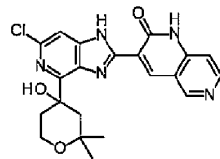
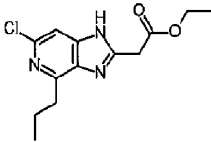
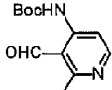
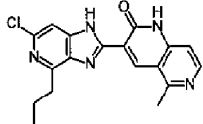
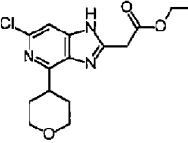
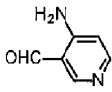
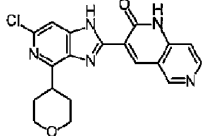
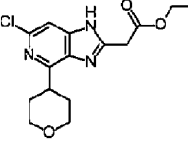
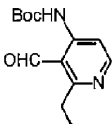
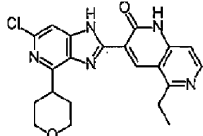
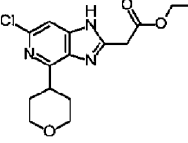
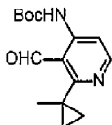
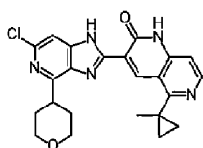
参考例23の工程3で得られた化合物(2.00 g)、参考例46で得られた化合物(1.46 g)、ピペリジン(1.70 mL)およびエタノール(35 mL)の混合物を加熱還流下にて4時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで2回洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物(2.27 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 13.03 (1H, br s), 12.78 (1H, br s), 9.14 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.05-4.95 (2H, m), 3.82-3.70 (1H, m), 3.64-3.51 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.08-1.93 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m)., MS (m/z): 396 ($M+H$) $^+$.

[0217] 実施例17と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した(表12-1および表12-2)。

[0218]

[表12-1]

実施例 番号	製造原料 1	製造原料 2	合成した化合物の構造
18	 参考例 2 3 工程 3	 参考例 4 7	
19	 参考例 2 4 工程 5	 参考例 4 6	
20	 参考例 3 5	 参考例 4 6	
21	 参考例 2 3 工程 3	 参考例 4 6	
22	 参考例 2 3 工程 3	 参考例 4 8 工程 2	
23	 参考例 2 3 工程 3	 参考例 4 9 工程 2	

[0219]

(工程 1 および 2) 3-[4-(3-アミノフェニル)-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,6-ナフチリジン-2-オン トリフルオロ酢酸塩

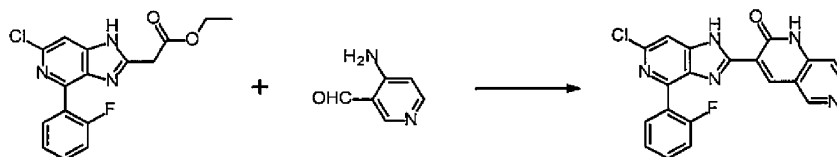
参考例 25 の工程 3 で得られた化合物を製造原料とし、実施例 1 および実施例 9 の工程 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.24 (2H, br s), 9.38 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.80-8.70 (1H, m), 8.67 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.51-8.41 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.56 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz)., MS (m/z): 389 ($M+H$) $^+$.

[0221] 実施例 25

3-[6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

[化112]



3-[6-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

参考例 26 の工程 3 で得られた化合物を製造原料とし、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

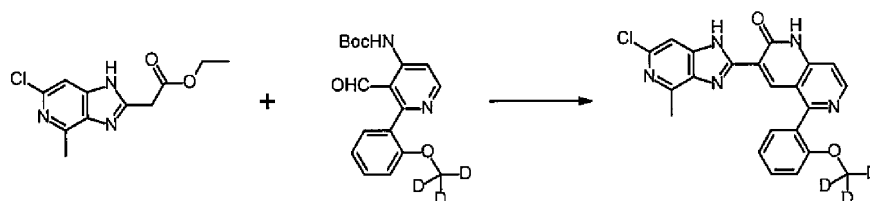
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.16 (1H, s), 12.79 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.79 (1H, td, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.60-7.56 (1H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 6.1$ Hz)., MS (m/z): 392 ($M+H$) $^+$.

[0222] 実施例 26

3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-

2-イル)-5-{2-[(²H₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

[化113]



3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[(²H₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

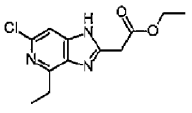
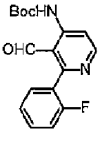
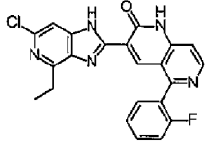
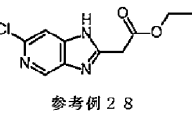
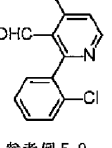
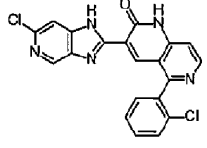
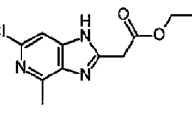
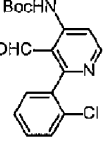
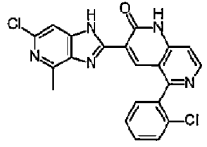
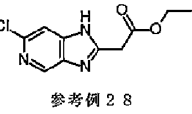
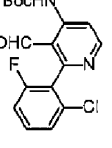
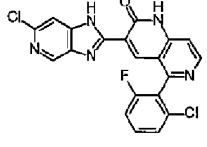
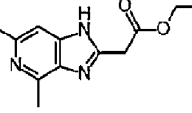
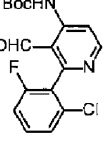
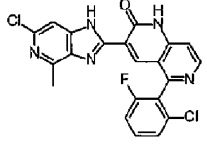
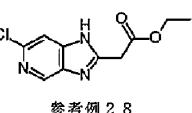
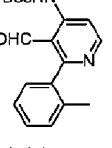
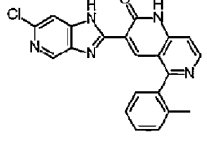
参考例29の工程3で得られた化合物(34 mg)、参考例57で得られた化合物(40 mg)、ピペリジン(24 μL)およびエタノール(1.5 mL)の混合物を80℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物(48 mg)を得た。

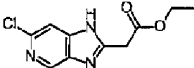
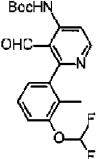
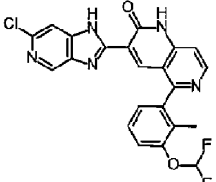
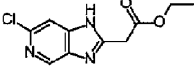
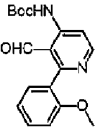
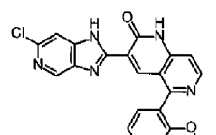
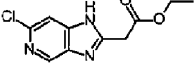
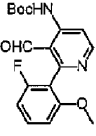
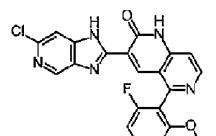
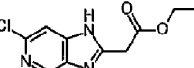
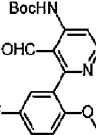
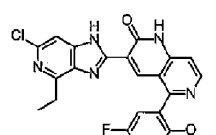
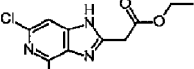
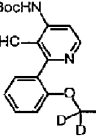
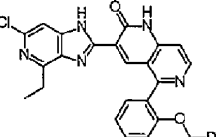
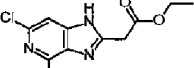
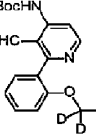
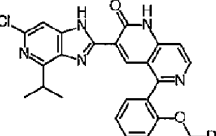
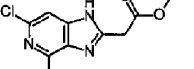
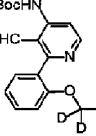
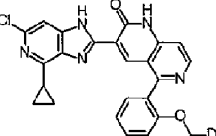
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.97 (1H, s), 12.87 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.64-7.56 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.46-7.40 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.22-7.15 (1H, m), 2.63 (3H, s)., MS (m/z): 421 (M+H)⁺.

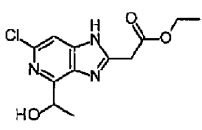
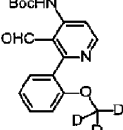
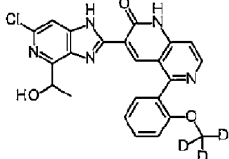
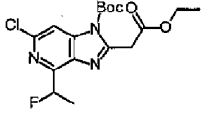
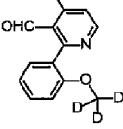
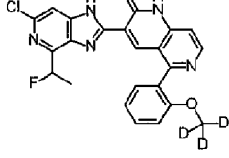
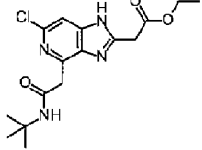
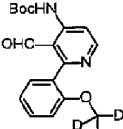
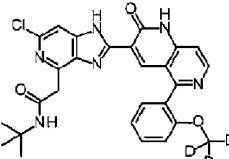
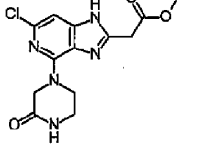
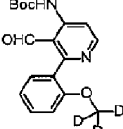
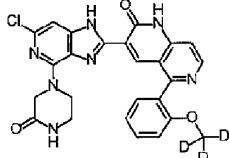
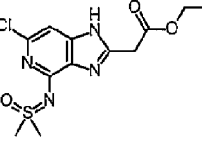
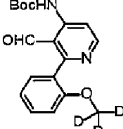
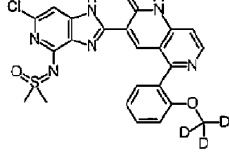
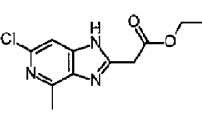
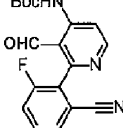
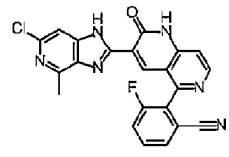
[0223] 実施例26と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した(表13-1および表13-2)。

[0224]

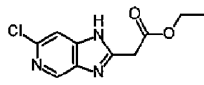
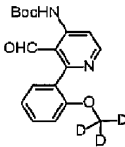
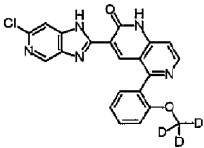
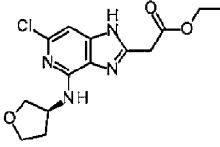
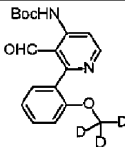
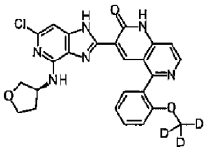
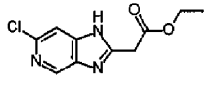
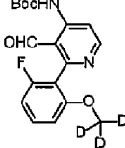
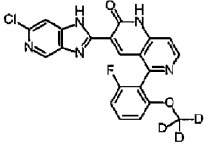
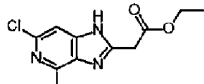
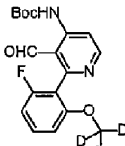
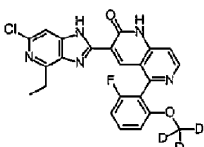
[表13-1]

実施例 番号	製造原料 1	製造原料 2	合成した化合物の構造
2 7	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 5 8	
2 8	 参考例 2 8	 参考例 5 9	
2 9	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 5 9	
3 0	 参考例 2 8	 参考例 7 1	
3 1	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 7 1	
3 2	 参考例 2 8	 参考例 6 2	

3 3	 参考例 2 8	 参考例 8 1 工程 2	
3 4	 参考例 2 8	 参考例 5 0	
3 5	 参考例 2 8	 参考例 5 1	
3 6	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 7 2	
3 7	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 5 7	
3 8	 参考例 3 1 工程 3	 参考例 5 7	
3 9	 参考例 3 6	 参考例 5 7	

4 0	 参考例 3 8 工程 5	 参考例 5 7	
4 1	 参考例 3 9 工程 2	 参考例 5 7	
4 2	 参考例 3 7	 参考例 5 7	
4 3	 参考例 1 1	 参考例 5 7	
4 4	 参考例 5 工程 3	 参考例 5 7	
4 5	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 7 9	

4 6	参考例 2 8	参考例 6 4	
4 7	参考例 2 8	参考例 6 5	
4 8	参考例 7	参考例 6 2	
4 9	参考例 3 0 工 程 3	参考例 6 1	
5 0	参考例 2 9 工 程 3	参考例 7 2	
5 1	参考例 2 9 工 程 3	参考例 8 2	

5 2	 参考例 2 8	 参考例 5 7	
5 3	 参考例 2 7 工程 3	 参考例 5 7	
5 4	 参考例 2 8	 参考例 5 3	
5 5	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 5 3	

[0225]

[表13-2]

実施例 番号	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
27	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.00 (2H, s), 8.75-8.67 (2H, m), 7.74-7.39 (6H, m), 3.02 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz). MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .
28	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-クロロフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.12-12.96 (1H, m), 8.81-8.72 (1H, m), 8.72-8.53 (1H, m), 8.63-8.51 (1H, m), 7.79-7.70 (1H, m), 7.70-7.52 (3H, m), 7.50-7.37 (1H, m). MS (m/z): 408 (M+H) ⁺ .
29	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-クロロフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.00 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.54 (1H, s), 7.76-7.41 (6H, m), 2.61 (3H, s). MS (m/z): 422 (M+H) ⁺ .
30	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.08 (2H, s), 9.77 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.49 (1H, s), 7.78-7.52 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz). MS (m/z): 426 (M+H) ⁺ .
31	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.07 (1H, s), 13.02 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.46 (1H, s), 7.78-7.52 (2H, m), 7.59-7.45 (3H, m), 2.62 (3H, s). MS (m/z): 440 (M+H) ⁺ .
32	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.11-13.02 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.59 (1H, s), 7.72-7.65 (1H, m), 7.53-7.38 (5H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 2.09 (3H, s). MS (m/z): 388 (M+H) ⁺ .
33	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルフェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.75 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, br s), 7.49 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.43-7.38 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 74.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.3 Hz), 2.00 (3H, s).
34	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.19-12.86 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.71-8.61 (2H, m), 7.72-7.64 (1H, m), 7.63-7.57 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.30 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.21-7.15 (1H, m), 3.71 (3H, s). MS (m/z): 404 (M+H) ⁺ .
35	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (2H, br s), 8.76 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.55 (1H, s), 7.69 (1H, br s), 7.68-7.60 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.72 (3H, s). MS (m/z): 422 (M+H) ⁺ .

36	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.95 (1H, br s), 12.87 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.47 (1H, s), 7.43 (1H, td, J = 8.5, 3.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.34-7.26 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.01 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz), MS (m/z): 460 (M+H) ⁺ .
37	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (1H, s), 12.87 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.64-7.57 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.46-7.42 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.22-7.15 (1H, m), 3.10-2.94 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), MS (m/z): 435 (M+H) ⁺ .
38	3-[6-クロロ-4-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-{2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.96 (1H, s), 12.86 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.64-7.57 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.47-7.42 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.22-7.15 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 1.30 (6H, d, J = 6.7 Hz), MS (m/z): 449 (M+H) ⁺ .
39	3-(6-クロロ-4-シクロプロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.96 (1H, s), 12.87 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.62-7.56 (1H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21-7.15 (1H, m), 2.64-2.56 (1H, m), 1.16-1.02 (4H, m), MS (m/z): 447 (M+H) ⁺ .
40	3-[6-クロロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-{2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.16-12.59 (2H, m), 8.74-8.60 (2H, m), 7.65-7.53 (2H, m), 7.50-7.34 (2H, m), 7.34-7.14 (2H, m), 6.31-5.02 (2H, m), 1.61-1.40 (3H, m), MS (m/z): 451 (M+H) ⁺ .
41	3-[6-クロロ-4-(1-フルオロエチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-{2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.27-12.70 (2H, m), 8.72 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.69 (1H, s), 7.63-7.55 (1H, m), 7.48-7.41 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.16 (1H, m), 6.30-5.99 (1H, m), 1.75 (3H, dd, J = 24.4, 6.1 Hz), MS (m/z): 463 (M+H) ⁺ .
42	N-tert-ブチル-2-[6-クロロ-2-(5-{2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]アセタミド	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.19-12.79 (2H, m), 8.66 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.12 (0.25H, s), 7.77 (0.75H, m), 7.67-7.52 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.32-7.24 (1H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 4.00 (0.5H, s), 3.83 (1.5H, s), 1.28 (2.25H, s), 1.19 (6.75H, s), MS (m/z): 520 (M+H) ⁺ .
43	3-[6-クロロ-4-(3-オキソピペラジン-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-{2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, br s), 12.75 (1H, br s), 8.59 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.56 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.55-7.49 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15-7.10 (1H, m), 6.96 (1H, s), 4.52 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.32-4.15 (2H, m), 3.29-3.24 (2H, m), MS (m/z): 505 (M+H) ⁺ .

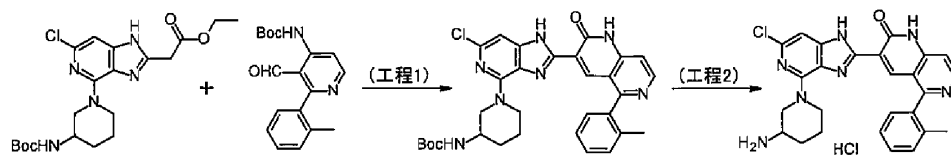
44	3-(6-クロロ-4-{[ジメチル(オキシド)- λ^6 -スルファニリデン]アミノ}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.92-12.75 (2H, m), 8.66-8.47 (2H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 7.41-7.10 (5H, m), 3.56-3.43 (6H, m), MS (m/z): 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
45	2-[3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-イル]-3-フルオロベンゾニトリル	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.74 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 8.00-7.88 (2H, m), 7.54-7.48 (2H, m), 2.62 (3H, s), MS (m/z): 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
46	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.09-12.98 (2H, m), 9.06 (1H, br s), 8.74-8.69 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.76 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.64 (1H, s), 7.54 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 1.50 (6H, s), MS (m/z): 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
47	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルメチル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.96 (1H, br s), 9.08 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 8.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.71 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.60-7.56 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.58-3.51 (3H, m), 3.35-3.29 (4H, m), 3.12-3.09 (2H, m), 2.02-1.95 (2H, m), 1.77-1.70 (2H, m), MS (m/z): 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
48	3-(6-クロロ-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.93-12.88 (2H, m), 8.62-8.60 (1H, m), 8.51-8.47 (1H, m), 7.59-7.31 (6H, m), 6.94 (1H, br s), 4.32 (1H, br s), 4.18 (1H, br s), 2.08 (3H, br s), MS (m/z): 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
49	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.9 (1H, br s), 12.95 (1H, br s), 8.67 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.54 (1H, s), 7.64 (1H, dd, J = 15.9, 8.6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.07-2.96 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.8 Hz), MS (m/z): 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
50	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.98 (1H, br s), 12.90 (1H, br s), 8.69-8.60 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.45 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.36-7.28 (2H, m), 3.73 (3H, s), 2.64 (3H, s), MS (m/z): 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
51	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.98 (2H, br s), 8.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.55 (1H, s), 7.70 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.54-7.45 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.16 (1H, t, J = 73.9 Hz), 2.62 (3H, s), MS (m/z): 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

52	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.15-12.88 (2H, br m), 8.72 (1H, s), 8.53 (1H, br s), 8.61 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.70-7.64 (1H, br m), 7.57 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.16 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz), MS (m/z): 407 (M+H) ⁺ .
53	3-{6-クロロ-4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.86 (1H, br s), 12.77 (1H, br s), 8.64-8.52 (2H, m), 8.03 (1H, br s), 7.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.44-7.13 (4H, m), 6.86-6.83 (1H, m), 4.70-4.54 (1H, m), 3.96-3.53 (4H, m), 2.31-2.10 (1H, m), 2.02-1.84 (1H, m).
54	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (2H, br s), 8.76 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.55 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 7.64 (1H, dd, J = 15.9, 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, t, J = 8.6 Hz), MS (m/z): 425 (M+H) ⁺ .
55	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.99 (1H, s), 12.95 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.54 (1H, s), 7.68-7.59 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.11-7.04 (1H, m), 3.07-2.95 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), MS (m/z): 453 (M+H) ⁺ .

[0226] 実施例56

3-[4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-(2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の製造

[化114]



(工程1) tert-ブチル(1-{6-クロロ-2-[5-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル}ピペリジン-3-イル)カーバメート

参考例8の工程3で得られた化合物(70.3 mg)、参考例62で得られた化合物(50.2 mg)、ピペリジン(31.8 μL)およびエタノール(4.0 mL)の混合物を90℃にて12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減

圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）に付し、粗製の標記化合物（64.1 mg）を得た。

（工程2）3-〔4-（3-アミノピペリジン-1-イル）-6-クロロ-1*H*-イミダゾ〔4, 5-*c*〕ピリジン-2-イル〕-5-（2-メチルフェニル）-1, 6-ナフチリジン-2（1*H*）-オン 塩酸塩

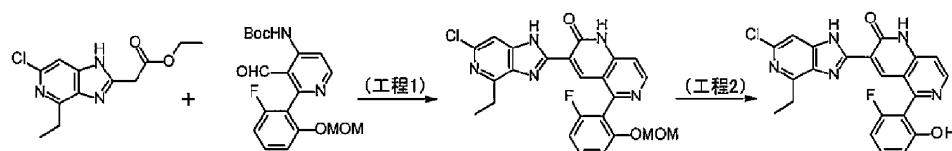
上記工程1で得られた化合物（64.1 mg）および4*M*-塩化水素、1, 4-ジオキサン溶液（2.0 mL）の混合物に、80℃にてエタノール（0.50 mL）を加え、同温にて8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて濃縮し、得られた残渣にエタノール（3.0 mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。析出した固体を濾別し、エタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物（43.2 mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-*D*₆) δ: 13.37 (1*H*, br s), 12.87 (1*H*, s), 8.71 (1*H*, d, *J* = 5.9 Hz), 8.45 (1*H*, s), 8.27-8.05 (3*H*, m), 7.70-7.55 (2*H*, m), 7.54-7.39 (3*H*, m), 6.97 (1*H*, s), 5.04-4.92 (1*H*, m), 4.61-4.46 (1*H*, m), 3.48-3.34 (1*H*, m), 3.26-3.10 (2*H*, m), 2.17 (3*H*, s), 2.13-2.00 (1*H*, m), 1.78-1.43 (3*H*, m)., MS (*m/z*): 486 (*M*+*H*)⁺.

[0227] 実施例57

3-（6-クロロ-4-エチル-1*H*-イミダゾ〔4, 5-*c*〕ピリジン-2-イル）-5-（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）-1, 6-ナフチリジン-2（1*H*）-オンの製造

[化115]



（工程1）3-（6-クロロ-4-エチル-1*H*-イミダゾ〔4, 5-*c*〕ピリジン-2-イル）-5-〔2-フルオロ-6-（メトキシメトキシ）フ

エニル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン

参考例30の工程3で得られた化合物、参考例80で得られた化合物を製造原料として用い、実施例26と同様の操作を行うことにより、粗製の標記化合物を得た。

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2 (1H) -オン

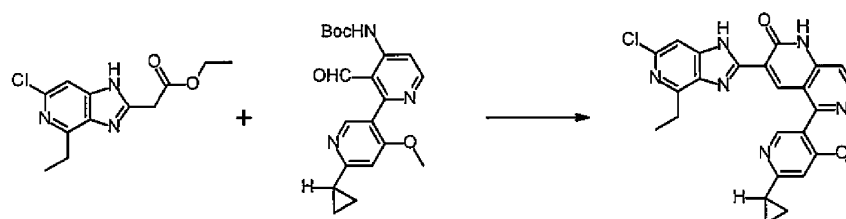
上記工程1で得られた化合物 (124 mg) の1,4-ジオキサン (2.0 mL) 懸濁液に、室温にて6M-塩酸 (0.20 mL) を加え、80℃にて4時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、1M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、析出した固体を濾別し、水で洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (105 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.00 (1H, br s), 12.93 (1H, br s), 10.27 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.62 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 12.2, 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.95-6.83 (2H, m), 3.02 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz)., MS (m/z): 436 (M+H)⁺.

[0228] 実施例58

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2 (1H) -オンの製造

[化116]



3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)

) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン

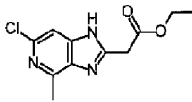
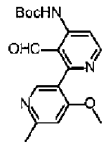
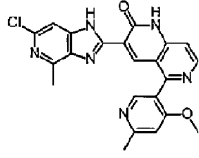
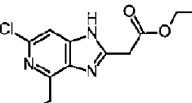
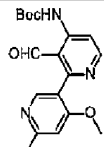
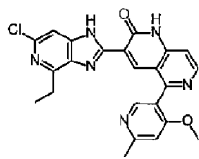
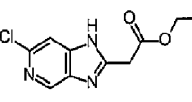
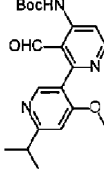
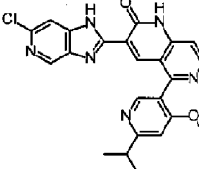
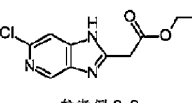
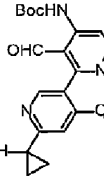
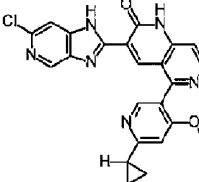
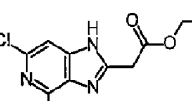
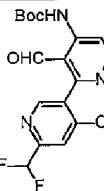
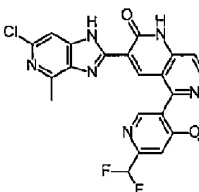
参考例30の工程3で得られた化合物 (1.00 g)、参考例86で得られた化合物 (1.38 g)、ピペリジン (738 μ L) およびエタノール (10 mL) の混合物を 90 °C にて 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (1.53 g) を得た。

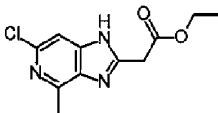
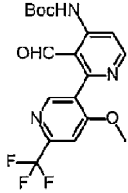
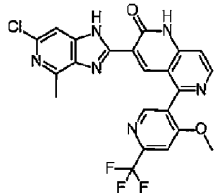
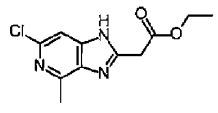
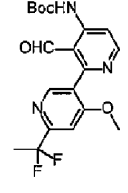
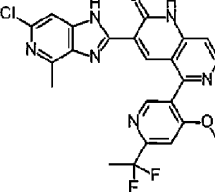
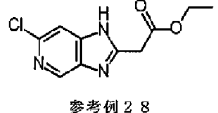
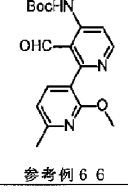
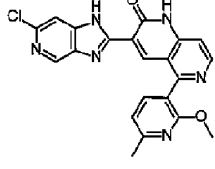
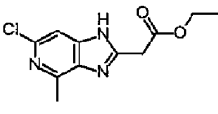
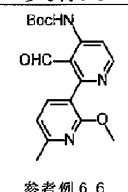
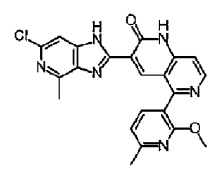
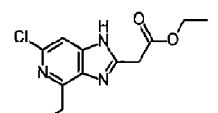
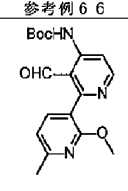
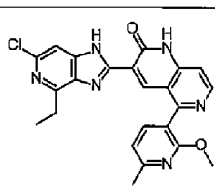
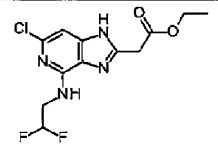
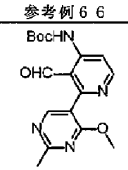
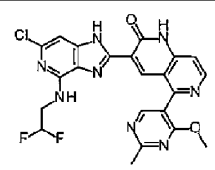
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 13.01-12.78 (2H, m), 8.69-8.60 (1.9H, m), 8.52 (0.1H, s), 8.32 (0.9H, s), 8.28 (0.1H, s), 7.60 (0.1H, s), 7.50 (0.9H, s), 7.37 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.33 (0.9H, s), 7.29 (0.1H, s), 3.84 (2.7H, s), 3.80 (0.3H, s), 3.19-3.11 (0.2H, m), 3.06 (1.8H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.32-2.20 (1H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.10-0.99 (4H, m)., MS (m/z): 473 ($M+H$) $^+$.

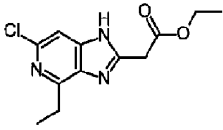
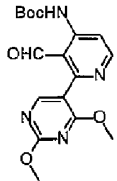
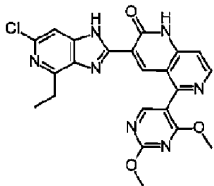
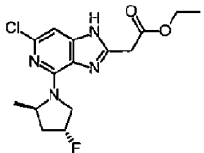
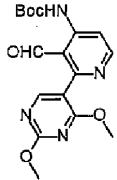
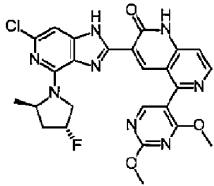
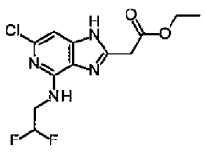
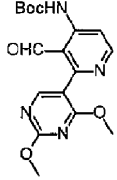
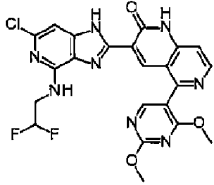
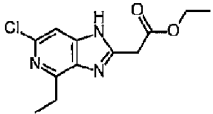
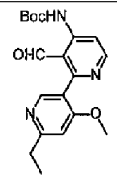
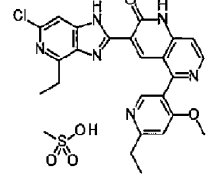
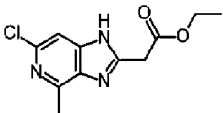
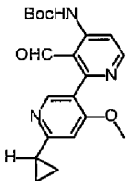
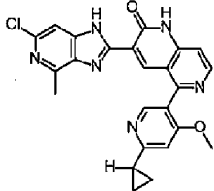
[0229] 実施例58と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 14-1 および表 14-2)。

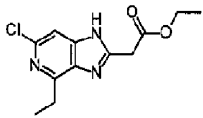
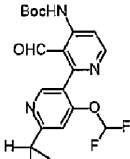
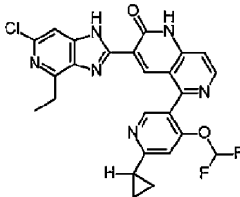
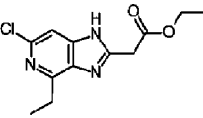
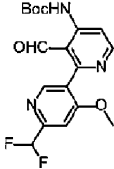
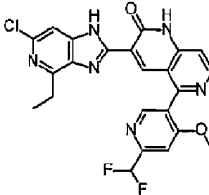
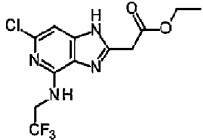
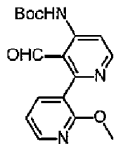
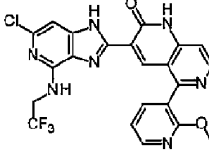
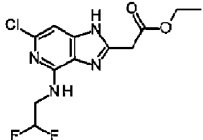
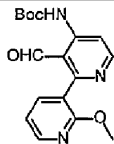
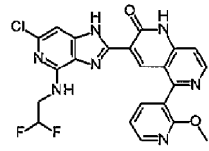
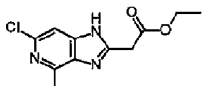
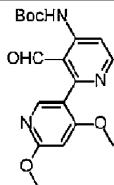
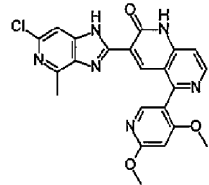
[0230]

[表14-1]

実施例 番号	製造原料 1	製造原料 2	合成した化合物の構造
5 9	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 8 4	
6 0	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 8 4	
6 1	 参考例 2 8	 参考例 9 2 工程 4	
6 2	 参考例 2 8	 参考例 8 6	
6 3	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 9 1 工程 3	

6 4	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 8 7 工程 5	
8 5	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 9 0 工程 4	
6 6	 参考例 2 8	 参考例 6 6	
6 7	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 6 6	
6 8	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 6 6	
6 9	 参考例 1 0 工程 3	 参考例 7 4	

7 0	 参考例 30 工程 3	 参考例 7 4	
7 1	 参考例 19 工程 4	 参考例 7 4	
7 2	 参考例 10 工程 3	 参考例 7 4	
7 3	 参考例 30 工程 3	 参考例 8 5 工程 2	
7 4	 参考例 29 工程 3	 参考例 8 6	

7 5	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 8 7 工程 5	
7 6	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 9 1 工程 3	
7 7	 参考例 7 工程 3	 参考例 6 7	
7 8	 参考例 1 0 工程 3	 参考例 6 7	
7 9	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 7 3	

[0231]

[表14-2]

実施例 番号	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
59	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(4-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.96 (1H, br s), 12.90 (1H, br s), 8.74-8.59 (2H, m), 8.36 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.28 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.50 (3H, s), MS (m/z): 433 (M+H) ⁺ .
60	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(4-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.96 (1H, br s), 12.90 (1H, br s), 8.77-8.59 (2H, m), 8.37 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.28 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.05 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.61 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), MS (m/z): 447 (M+H) ⁺ .
61	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.25-12.92 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.68-8.63 (2H, m), 8.39 (1H, s), 7.76-7.66 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.23 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.20-3.12 (1H, m), 1.36 (6H, d, J = 6.7 Hz), MS (m/z): 447 (M+H) ⁺ .
62	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.93 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 8.64-8.58 (2H, m), 8.26 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.29 (1H, s), 3.78 (3H, s), 2.27-2.19 (1H, m), 1.07-0.98 (4H, m), 445 (M+H) ⁺ .
63	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (1H, s), 12.94 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.61 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.07 (1H, t, J = 54.9 Hz), 3.91 (3H, s), 2.63 (3H, s), MS (m/z): 469 (M+H) ⁺ .
64	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.96 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.58 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.98 (3H, s), 2.65 (3H, s), MS (m/z): 487 (M+H) ⁺ .
65	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(1,1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.99 (1H, s), 12.96 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.61 (2H, s), 7.62 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.94 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.11 (3H, t, J = 19.2 Hz), MS (m/z): 453 (M+H) ⁺ .
66	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.18 (0.34H, br s), 13.06 (0.66H, br s), 12.94 (1H, br s), 8.77 (1H, s), 8.71-8.62 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.75 (0.34H, s), 7.67 (0.66H, s), 7.38 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.80 (3H, s), 2.57 (3H, s), MS (m/z): 419 (M+H) ⁺ .

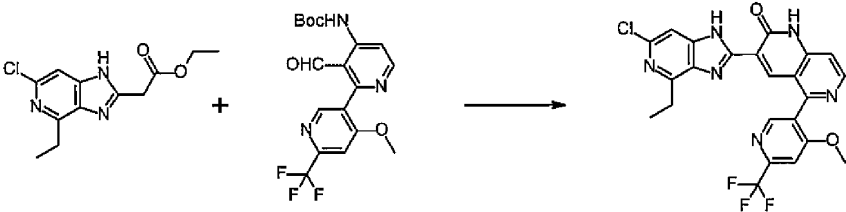
67	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (2H, br s), 8.69 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.84 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.56 (3H, s), MS (m/z): 433 (M+H) ⁺ .
68	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, br s), 12.89 (1H, br s), 8.69 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.50 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.84 (3H, s), 3.04 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.56 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz), MS (m/z): 447 (M+H) ⁺ .
69	3-(6-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(4-メトキシ-2-メチルピリミジン-5-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.04-12.77 (2H, m), 8.67-8.53 (3H, m), 8.28-8.22 (0.25H, m), 7.51-7.45 (0.75H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 6.93 (0.25H, s), 6.93 (0.75H, s), 6.39-6.00 (1H, m), 3.95-3.74 (5H, m), 2.70 (3H, s), MS (m/z): 499 (M+H) ⁺ .
70	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.99 (2H, br s), 8.69 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.56 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.05 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.07 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), MS (m/z): 464 (M+H) ⁺ .
71	3-(6-クロロ-4-[(2R,4R)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.76 (2H, br s), 8.62 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.58 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.88 (1H, s), 5.39 (1H, d, J = 53.7 Hz), 4.75 (1H, br s), 4.49 (1H, br s), 4.04 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 2.45-2.30 (1H, m), 2.11-1.90 (1H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), MS (m/z): 537 (M+H) ⁺ .
72	3-(6-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.99-12.82 (2H, m), 8.66-8.57 (2H, m), 8.54 (0.7H, s), 8.52 (0.3H, s), 8.26-8.23 (0.3H, m), 7.52-7.47 (0.7H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 6.94 (0.3H, s), 6.93 (0.7H, s), 6.22 (0.3H, tt, J = 55.8, 4.0 Hz), 6.18 (0.7H, tt, J = 55.8, 4.0 Hz), 4.04 (3H, s), 3.92-3.75 (5H, m), MS (m/z): 515 (M+H) ⁺ .
73	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-エチル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, br s), 12.90 (1H, br s), 8.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.65 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.27 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.04 (2H, q, J = 7.9 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.9 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.9 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.9 Hz).
74	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, s), 12.89 (1H, s), 8.64 (2H, d, J = 4.9 Hz), 8.31 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.33 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.29-2.23 (1H, m), 1.07-1.04 (4H, m), MS (m/z): 459 (M+H) ⁺ .

75	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.84 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.50 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.37-6.97 (2H, m), 3.16-3.06 (2H, m), 2.35-2.23 (1H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.20-1.10 (4H, m).
76	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.60 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.07 (1H, t, J = 54.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.03 (2H, q, J = 8.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 8.3 Hz), MS (m/z): 483 (M+H) ⁺ .
77	3-[6-クロロ-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97-12.86 (2H, m), 8.67-8.52 (2H, m), 8.47-8.39 (1H, m), 7.93-7.86 (1H, m), 7.63 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.42-7.35 (1H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 7.00-6.95 (1H, s), 4.42-4.31 (1H, m), 4.30-4.16 (1H, m), 3.85-3.78 (3H, m), MS (m/z): 502 (M+H) ⁺ .
78	3-(6-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.00-12.79 (2H, m), 8.66-8.60 (1H, m), 8.57 (0.3H, s), 8.54 (0.7H, s), 8.46-8.41 (1H, m), 7.92-7.87 (1H, m), 7.43-7.36 (1.7H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.39-5.98 (1H, m), 3.97-3.73 (5H, m), MS (m/z): 484 (M+H) ⁺ .
79	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(4,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (1H, s), 12.89 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.14 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.73 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.66 (3H, s), MS (m/z): 449 (M+H) ⁺ .

[0232] 実施例 80

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

[化117]



3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン

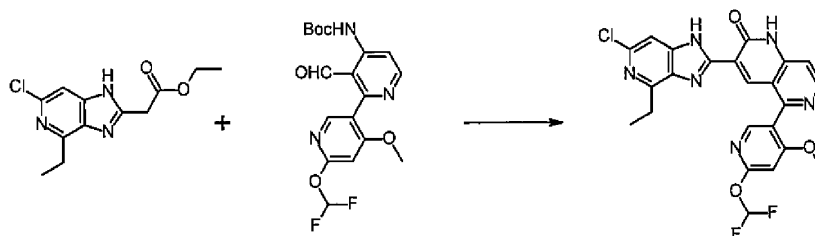
参考例30の工程3で得られた化合物 (76.0 mg)、参考例89の工程2で得られた化合物 (51.2 mg)、ピペリジン (53 μ L) およびエタノール (2.0 mL) の混合物を 90 °C にて 9 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (40.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 13.00 (1H, s), 12.98 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.59 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.04 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)., MS (m/z): 501 ($M+H$) $^+$.

[0233] 実施例 8 1

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- [6- (ジフルオロメトキシ) -4-メトキシピリジン-3-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オンの製造

[化118]



3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5- [6- (ジフルオロメトキシ) -4-メトキシピリジン-3-イル] -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン

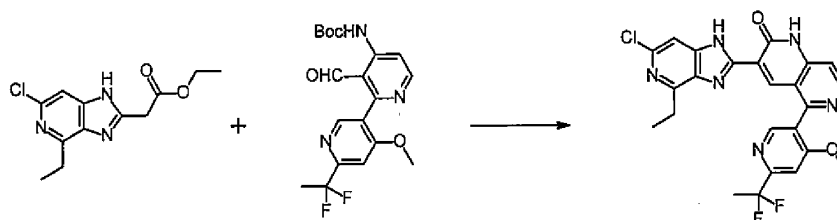
参考例30の工程3で得られた化合物 (45.3 mg)、参考例93の工程3で得られた化合物 (66.9 mg)、ピペリジン (47 μ L) およびエタノール (1.1 mL) の混合物を 90 °C にて 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (43.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12.96 (1H, s), 12.91 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.84 (1H, t, $J = 72.6$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.08 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.04 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)., MS (m/z): 499 ($M+H$) $^+$.

[0234] 実施例 8 2

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(1,1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

[化119]



3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(1,1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

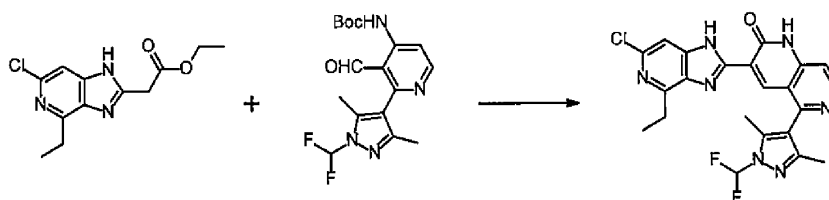
参考例 30 の工程 3 で得られた化合物 (60.4 mg)、参考例 90 の工程 4 で得られた化合物 (82.1 mg)、ピペリジン (58 μL) およびエタノール (4.2 mL) の混合物を 90 $^{\circ}\text{C}$ にて 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (64.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12.99 (1H, s), 12.96 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.61 (2H, s), 8.60 (2H, s), 7.62 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.04 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.11 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)., MS (m/z): 497 ($M+H$) $^+$.

[0235] 実施例 8 3

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-

２－イル）－５－〔１－（ジフルオロメチル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オンの製造
[化120]



（工程１）３－（６－クロロ－４－エチル－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕ピリジン－２－イル）－５－〔１－（ジフルオロメチル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

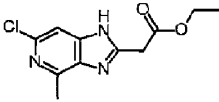
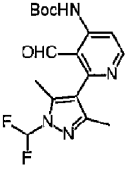
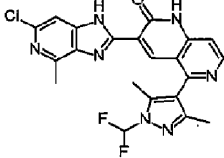
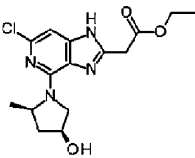
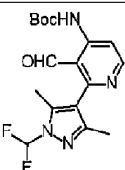
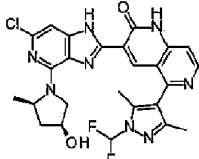
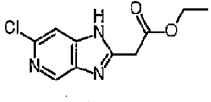
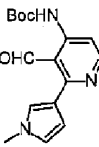
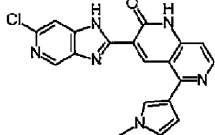
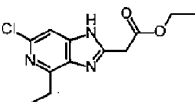
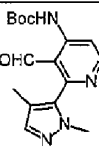
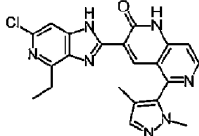
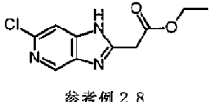
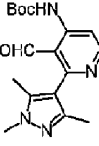
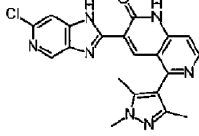
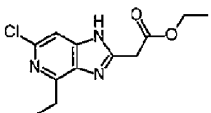
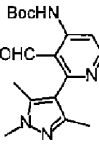
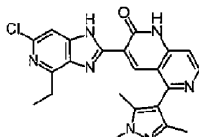
参考例３０の工程３で得られた化合物（５０ ｍｇ）、参考例９４の工程２で得られた化合物（８０ ｍｇ）、ピペリジン（６０ μ Ｌ）およびエタノール（５ ｍＬ）の混合物を９０℃にて１６時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて濃縮し、得られた残渣にｎ－ヘキサン／酢酸エチル混合液を加えた。析出した固体を濾別し、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物（６４ ｍｇ）を得た。

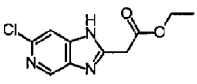
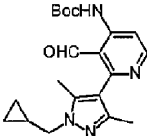
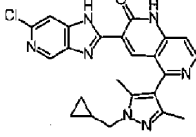
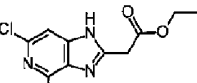
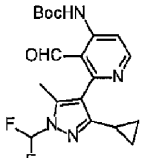
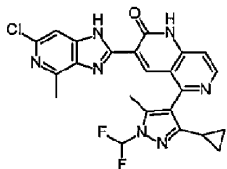
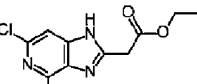
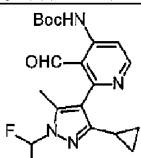
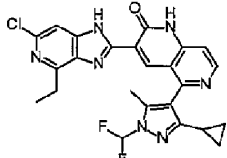
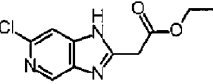
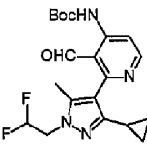
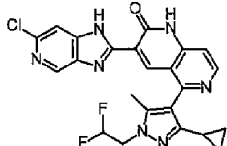
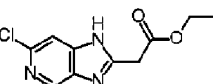
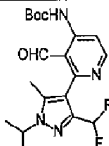
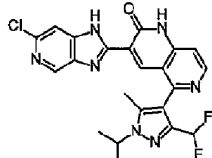
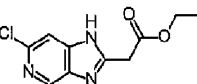
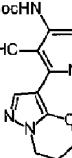
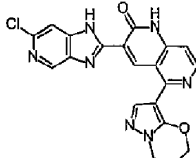
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.98 (1H, br s), 12.91 (1H, br s), 8.74 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.93 (1H, t, $J = 57.7$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.07 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)., MS (m/z): 470 ($M+H$) $^+$.

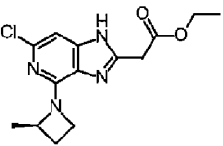
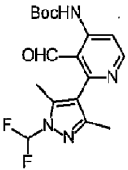
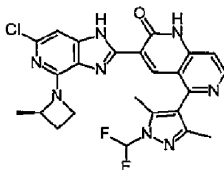
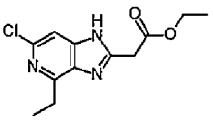
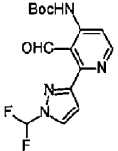
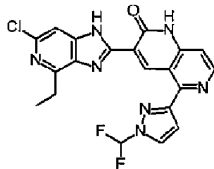
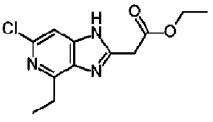
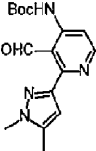
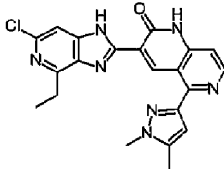
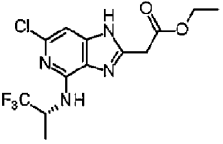
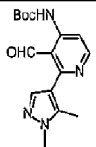
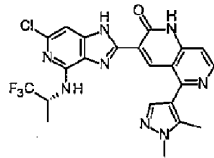
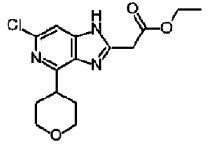
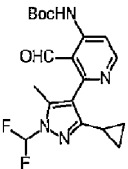
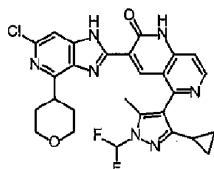
[0236] 実施例８３と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した（表１５－１および表１５－２）。

[0237]

[表15-1]

8 4	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 9 4 工程 2	 参考例 2 9 工程 3
8 5	 参考例 2 0 工程 4	 参考例 9 4 工程 2	 参考例 2 9 工程 3
8 6	 参考例 2 8	 参考例 6 8	 参考例 2 9 工程 3
8 7	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 1 0 4 工程 2	 参考例 2 9 工程 3
8 8	 参考例 2 8	 参考例 7 7	 参考例 2 9 工程 3
8 9	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 7 7	 参考例 2 9 工程 3

9 0	 参考例 2 8	 参考例 9 9	
9 1	 参考例 2 9 工程 3	 参考例 9 7 工程 5	
9 2	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 9 5 工程 5	
9 3	 参考例 2 8	 参考例 1 0 1	
9 4	 参考例 2 8	 参考例 1 0 3 工程 4	
9 5	 参考例 2 8	 参考例 1 0 0 工程 1	

9 6	 参考例 2 2 工程 1	 参考例 9 4 工程 2	
9 7	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 1 0 2	
9 8	 参考例 3 0 工程 3	 参考例 7 5	
9 9	 参考例 4 工程 3	 参考例 7 6	
1 0 0	 参考例 2 3 工程 3	 参考例 9 5 工程 5	

[0238]

[表15-2]

84	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.83 (1H, br s), 8.72 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.93 (1H, t, J = 57.7 Hz), 7.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 2.68 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.17 (3H, s), MS (m/z): 456 (M+H) ⁺ .
85	3-(6-クロロ-4-[(2R,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.82 (1H, br s), 12.69 (1H, s), 8.64-8.61 (2H, m), 7.91 (1H, t, J = 57.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.82 (1H, s), 5.03-4.81 (2H, m), 4.37 (1H, br s), 3.91-3.65 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.27-2.20 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.73 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.1 Hz), MS (m/z): 541 (M+H) ⁺ .
86	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.18-13.01 (1H, m), 12.76 (1H, br s), 9.55-9.50 (1H, m), 8.81-8.76 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.76 (0.33H, br s), 7.69 (0.67H, br s), 7.38-7.34 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.99-6.96 (1H, m), 6.66-6.53 (1H, m), 3.78 (3H, s), MS (m/z): 377 (M+H) ⁺ .
87	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.00 (1H, s), 12.99 (1H, s), 8.74-8.72 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.78 (3H, s), 3.07 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.94 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .
88	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.16 (0.36H, br s), 13.05 (0.64H, br s), 12.90-12.85 (1H, m), 8.83 (0.36H, s), 8.80 (0.64H, s), 8.79 (0.64H, s), 8.77 (0.36H, s), 8.64 (0.36H, d, J = 6.1 Hz), 8.63 (0.64H, d, J = 6.1 Hz), 7.77 (0.36H, s), 7.67 (0.64H, s), 7.29 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.82 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.06 (3H, s), MS (m/z): 406 (M+H) ⁺ .
89	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, s), 12.84 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.51 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.82 (3H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.23 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.7 Hz), MS (m/z): 434 (M+H) ⁺ .
90	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(シクロプロピルメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.68 (1H, br s), 8.82 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.70 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.01 (2H, br s), 2.22 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.36-1.23 (1H, m), 0.62-0.56 (2H, m), 0.45-0.41 (2H, m), MS (m/z): 446 (M+H) ⁺ .

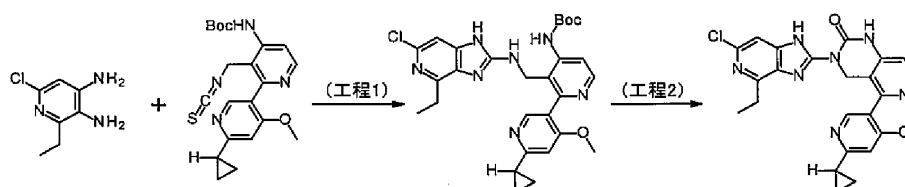
91	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (2H, br s), 8.95 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.88 (1H, t, J = 57.7 Hz), 7.51 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 2.69 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.70-1.60 (1H, m), 1.02-0.73 (4H, m). MS (m/z): 482 (M+H) ⁺ .
92	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.88 (1H, t, J = 57.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.16-3.02 (2H, m), 2.38 (3H, s), 1.70-1.59 (1H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.03-0.75 (4H, m). MS (m/z): 496 (M+H) ⁺ .
93	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.92 (2H, br s), 8.97 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.70 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.43 (1H, t, J = 54.9 Hz), 4.63 (2H, t, J = 14.3 Hz), 2.24 (3H, s), 1.64-1.53 (1H, m), 0.84-0.77 (2H, m), 0.71-0.52 (2H, m). MS (m/z): 482 (M+H) ⁺ .
94	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.75 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.69 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.93 (1H, t, J = 53.7 Hz), 4.78-4.70 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.51 (5H, br s). MS (m/z): 470 (M+H) ⁺ .
95	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (1H, br s), 12.76 (1H, br s), 9.26 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.71 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.24 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.33-2.22 (2H, m). MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .
96	3-(6-クロロ-4-[(2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.68 (1H, br s), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.32 (1H, s), 7.90 (1H, t, J = 58.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.86 (1H, s), 4.73-4.63 (1H, m), 4.22-4.05 (2H, m), 2.55-2.50 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.06-1.96 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.1 Hz).
97	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (2H, br s), 10.36 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00 (1H, t, J = 58.9 Hz), 7.52 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.14 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.5 Hz).

98	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (1H, br s), 9.13 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.75 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.89 (3H, s), 3.10 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz).
99	3-(6-クロロ-4-([2R]-1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.06 (1H, br s), 8.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.99 (1H, s), 5.21 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.3 Hz).
100	3-[6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-[3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, s), 12.89 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.86 (1H, t, J = 57.7 Hz), 7.50 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.98-3.97 (2H, br m), 3.63-3.56 (1H, m), 3.47 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.35 (3H, s), 1.95-1.93 (2H, br m), 1.81-1.78 (2H, br m), 1.69-1.68 (1H, br m), 0.96-0.94 (1H, br m), 0.89-0.86 (1H, br m), 0.82-0.80 (2H, br m). MS (m/z): 552 (M+H) ⁺ .

[0239] 実施例101

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンの製造

[化121]



(工程1) tert-ブチル (3-{[(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アミノ]メチル}-6'-シクロプロピル-4'-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-4-イル)カーバメート

参考例30の工程2で得られた化合物(45.5 mg)、参考例105の工程3で得られた化合物(100 mg)、イミダゾール(16.5 mg)およびN,N-ジメ

チルホルムアミド (1.5 mL) の混合物を 80℃にて9時間攪拌した後、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (84.0 μL) を加え、同温にて更に7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製することにより、標記化合物 (68.1 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.54 (1H, s), 10.79 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.17 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.22 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.22-4.83 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.93 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.24-2.16 (1H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.04-0.97 (4H, m).

(工程2) 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

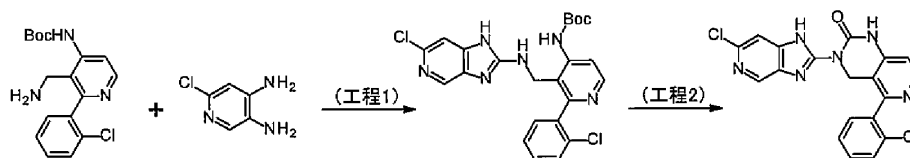
上記工程1で得られた化合物 (68.1 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、室温にて4.0M-塩化水素, 1,4-ジオキサン溶液 (330 μL) を加え、同温にて17時間半攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残渣に、室温にてN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、トリエチルアミン (51.5 μL) および1,1'-カルボニルジイミダゾール (40.0 mg) を加え、同温にて30分攪拌した後、70℃にて更に4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製することにより、標記化合物 (34.4 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.51 (1H, br s), 10.76 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.14 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.19 (1H, s), 6.92 (1H, d, J

= 4.9 Hz), 5.00 (2H, br s), 3.78 (3H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.21–2.13 (1H, m), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.01–0.95 (4H, m)., MS (m/z): 476 (M+H)⁺.

[0240] 実施例 102

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンの製造
[化122]



(工程1) tert-ブチル [3-{[(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アミノ]メチル}-2-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]カーバメート

参考例106の工程3で得られた化合物(150 mg)のアセトニトリル(4 mL)溶液に、室温にて1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール(96 mg)を加え、同温にて1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)および6-クロロピリジン-3,4-ジアミン(77.4 mg)を加え、80℃にて更に2時間攪拌した。続いて、反応混合物に80℃にてN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(84 μL)を加え、同温にて7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(128 mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 11.06(0.35H, s), 10.93(0.65H, s), 10.68(0.65H, br s), 10.43(0.35H, br s), 8.46–8.35(1.35H, m), 8.18(0.35H, d, J =

6.1 Hz), 8.15 (0.65H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.96 (0.65H, s), 7.42–6.90 (5H, m), 5.14 (0.65H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.89 (0.35H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.44 (1.30H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.41 (0.70H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.63 (5.85H, s), 1.59 (3.15H, s).

(工程2) 3-(6-クロロ-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル)-5-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2(1*H*)-オン

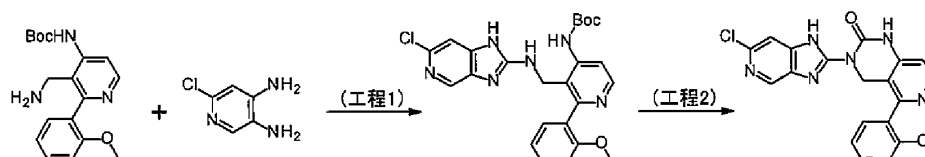
上記工程1で得られた化合物(125 mg)の*N,N*-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液に、室温にて55%-水素化ナトリウム、油性(56 mg)を加え、70℃にて9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製することにより、標記化合物(40.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.63 (1H, br s), 10.90 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.62–7.41 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.98 (2H, s), 3.33 (3H, s)., MS (m/z): 411 ($M+H$) $^+$.

[0241] 実施例103

3-(6-クロロ-1*H*-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2(1*H*)-オンの製造

[化123]



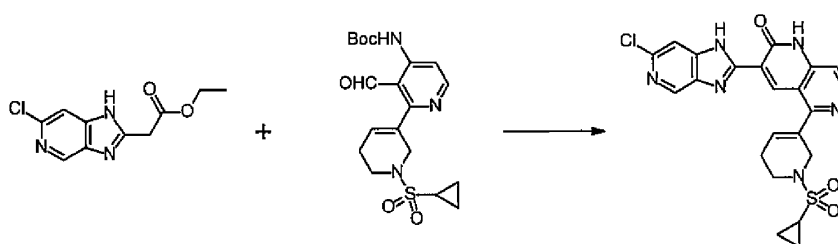
(工程 1 および 2) 3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

参考例 107 の工程 3 で得られた化合物を製造原料とし、実施例 102 の工程 1 および 2 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.59 (1H, br s), 10.81 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.57-7.40 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 7.4$, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.98 (2H, s), 3.72 (3H, s)., MS (m/z): 407 ($M+H$) $^+$.

[0242] 実施例 104

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(シクロプロピルスルホニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造
[化124]



3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(シクロプロピルスルホニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

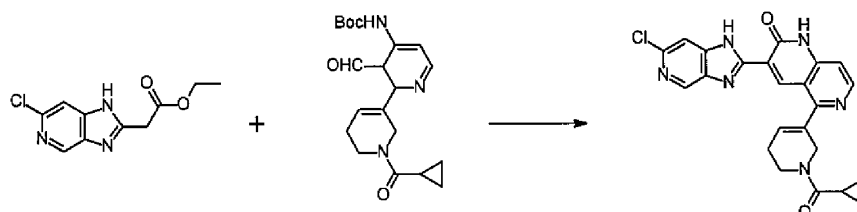
参考例 28 で得られた化合物 (65 mg)、参考例 109 の工程 2 で得られた化合物 (110 mg)、ピペリジン (49 μL) およびエタノール (3 mL) の混合物を 90°C にて 1 時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (58.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.20-12.77 (2H, m), 9.27 (1H, s), 8.80 (1H, s),

8.57 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.70 (1H, br s), 7.29 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.25–6.20 (1H, m), 4.35–4.29 (2H, m), 3.59–3.51 (2H, m), 2.77–2.70 (1H, m), 2.60–2.53 (2H, m), 1.08–0.98 (4H, m)., MS (m/z): 483 ($M+H$)⁺.

[0243] 実施例 105

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(シクロプロピルカルボニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造
[化125]



3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(シクロプロピルカルボニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

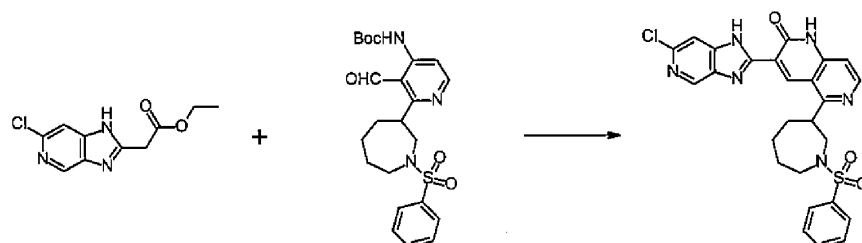
参考例 28 で得られた化合物および参考例 108 の工程 3 で得られた化合物を製造原料とし、実施例 104 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO- D_6) δ : 9.24 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.30–6.15 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.48 (1H, s), 3.99–3.88 (1H, m), 3.80–3.67 (1H, m), 2.46–2.34 (2H, m), 2.17–1.93 (1H, m), 0.82–0.67 (4H, m)., MS (m/z): 447 ($M+H$)⁺.

[0244] 実施例 106

3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[1-(フェニルスルホニル)アゼパン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの製造

[化126]



3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-
5-[1-(フェニルスルホニル)アゼパン-3-イル]-1,6-ナフチ
リジン-2(1H)-オン

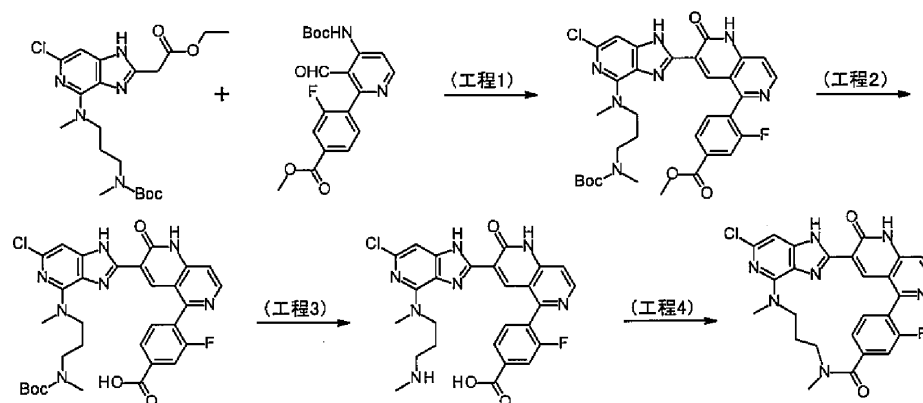
参考例28で得られた化合物および参考例110の工程4で得られた化合物を製造原料とし、実施例104と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 13.21 (0.35H, s), 13.10 (0.65H, s), 12.89-12.85 (1H, m), 9.24 (0.35H, s), 9.22 (0.65H, s), 8.90 (0.65H, s), 8.81 (0.35H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.51 (0.35H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.50 (0.65H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.87 (0.35H, s), 7.82 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.71 (0.65H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.66-7.59 (3H, m), 7.24 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.84-3.61 (3H, m), 3.57-3.47 (1H, m), 3.23-3.11 (1H, m), 2.04-1.83 (3H, m), 1.80-1.58 (3H, m)., MS (m/z): 535($M+H$) $^+$.

[0245] 実施例107

7-クロロ-18-フルオロ-10,14-ジメチル-3,8,10,14,21,25,31-ヘプタアザヘキサシクロ[18.6.2.2^{16,19}.1^{2,5}.0^{4,9}.0^{24,28}]ヘントリアコンター1(27),2,4,6,8,16,18,20(28),21,23,29-ウンデカエン-15,26-ジオンの製造

[化127]



(工程1) メチル 4- (3- {4- [{3- [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] プロピル} (メチル) アミノ] -6-クロロ-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-イル) -3-フルオロベンゾエート

参考例41の工程3で得られた化合物 (170 mg)、参考例78で得られた化合物 (190 mg)、ピペリジン (0.10 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物を 90℃ にて 21 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣に n-ヘキサン/酢酸エチル混合液を加え、析出した固体を濾別することにより、粗製の標記化合物 (118 mg) を得た。

(工程2) 4- (3- {4- [{3- [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] プロピル} (メチル) アミノ] -6-クロロ-1 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-5-イル) -3-フルオロ安息香酸

上記工程1で得られた化合物 (118 mg) のメタノール (2 mL) -テトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、室温にて 1 M-水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、同温にて 24 時間攪拌した。反応混合物に 1 M-塩酸 (2.3 mL) および水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (110 mg)

を得た。

(工程3) 4-[3-(6-クロロ-4-{メチル[3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-イル]-3-フルオロ安息香酸

上記工程2で得られた化合物(110 mg)のジクロロメタン(5 mL)懸濁液に、室温にてトリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、混合物を同温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した後、残存するトリフルオロ酢酸をトルエンと共沸させて除去することにより、粗製の標記化合物(100 mg)を得た。

(工程4) 7-クロロ-18-フルオロ-10,14-ジメチル-3,8,10,14,21,25,31-ヘプタアザヘキサシクロ[18.6.2.2^{16,19}.1^{2,5}.0^{4,9}.0^{24,28}]ヘントリアコンター-1(27), 2,4,6,8,16,18,20(28), 21,23,29-ウンデカエン-15,26-ジオン

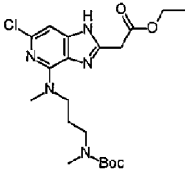
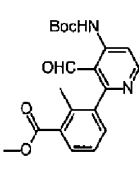
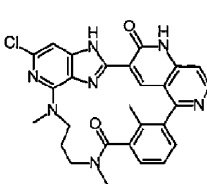
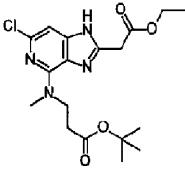
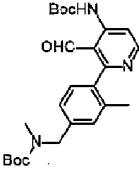
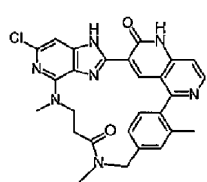
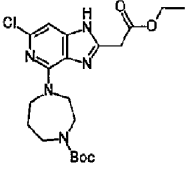
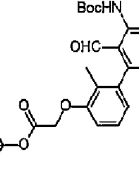
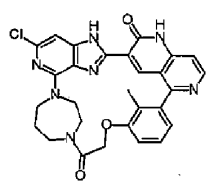
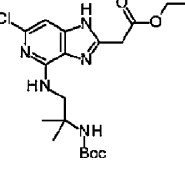
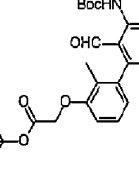
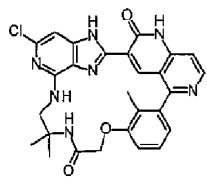
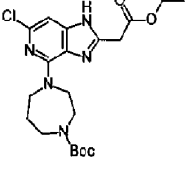
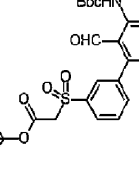
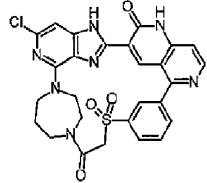
上記工程3で得られた化合物(100 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(18 mL)溶液に、室温にてO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロりん酸塩(0.14 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16 mL)を加え、同温にて13時間半攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した後、有機層と水層を分離した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層を濾過後、減圧下にて溶媒を留去し、残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル混合液で懸濁し、析出した固体を濾別することにより、標記化合物(73 mg)を得た。

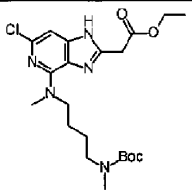
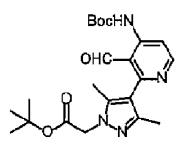
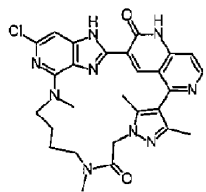
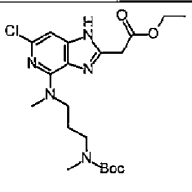
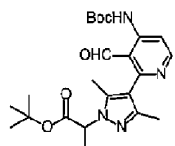
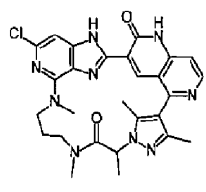
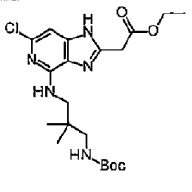
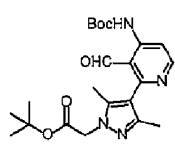
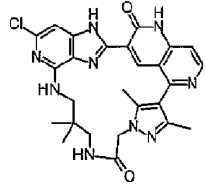
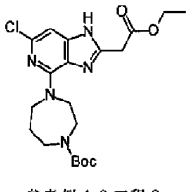
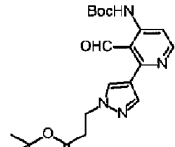
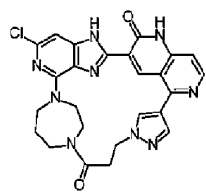
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.85 (1H, s), 12.69 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 9.8, 1.2 Hz), 7.44-7.40 (2H, m), 6.88 (1H, s), 4.20-4.09 (1H,

m), 3.73–3.65 (1H, m), 3.12–3.03 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.06–1.87 (2H, m)., MS (m/z): 518 (M+H)⁺.

[0246] 実施例 107 の工程 1 から 4 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した（表 15 – 3 および表 15 – 4）。

[0247] [表15-3]

実施例 番号	製造原料 1	製造原料 2	合成した化合物の構造
108	 参考例 41 工程 3	 参考例 70	
109	 参考例 42 工程 3	 参考例 117	
110	 参考例 43 工程 3	 参考例 113	
111	 参考例 44 工程 3	 参考例 113	
112	 参考例 43 工程 3	 参考例 119	

1 1 3	 参考例 4 0 工程 3	 参考例 1 2 0	
1 1 4	 参考例 4 1 工程 3	 参考例 1 2 1	
1 1 5	 参考例 4 5 工程 3	 参考例 1 2 0	
1 1 6	 参考例 4 3 工程 3	 参考例 1 2 2	

[0248]

[表15-4]

参考例 番号	合成した化合物の名称	合成法	スペクトルデータ
108	7-クロロ-10, 14, 30-トリメチル-3, 8, 10, 14, 22, 26, 31-ヘプタアザヘキサシクロ [19, 6, 2, 1 ² , 5, 1 ¹⁰ , 20, 0 ⁴ , 9, 0 ²⁵ , 20] ヘントリアコンター-1 (28), 2, 4, 6, 8, 16 (30), 17, 19, 21 (29), 22, 24-ウンデカエン-15, 27-ジオン	実施例107 工程1から4	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 12.85 (1H, br s), 12.71 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.48 (1H, s), 7.49 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.3, 1.5 Hz), 7.40-7.36 (2H, m), 6.86 (1H, s), 4.90-4.83 (1H, m), 3.34-3.27 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.07 (3H, s), 2.96-2.85 (1H, m), 2.09-1.96 (2H, m), 1.91 (3H, s), MS (m/z): 514 (M+H) ⁺ .
109	7-クロロ-10, 14, 18-トリメチル-3, 8, 10, 14, 21, 25, 31-ヘプタアザヘキサシクロ [18, 6, 2, 2 ¹⁰ , 19, 1 ² , 5, 0 ⁴ , 9, 0 ²⁴ , 26] ヘントリアコンター-1 (27), 2, 4, 6, 8, 16, 18, 20 (28), 21, 23, 29-ウンデカエン-13, 26-ジオン	実施例107 工程1、3および4	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 13.83 (1H, s), 12.79 (1H, s), 8.77 (1H, dd, J = 4.3, 1.2 Hz), 8.62 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.54-7.50 (1H, m), 7.41-7.32 (2H, m), 6.87 (1H, s), 4.57-4.13 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.63-2.55 (2H, m), 2.02-1.97 (5H, m), MS (m/z): 514 (M+H) ⁺ .
110	7-クロロ-32-メチル-17-オキサ-3, 8, 10, 14, 24, 28, 35-ヘプタアザヘプタシクロ [21, 6, 2, 2 ¹⁰ , 14, 1 ² , 5, 1 ¹⁸ , 22, 0 ⁴ , 9, 0 ²⁷ , 31] ペンタトリアコンター-1 (30), 2, 4, 6, 8, 18 (32), 19, 21, 23 (31), 24, 26-ウンデカエン-15, 29-ジオン	実施例107 工程1、3および4	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 12.83 (1H, s), 12.72 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.58 (1H, s), 7.43 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.91 (1H, s), 5.06 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.73 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.62-4.51 (1H, m), 4.46-4.34 (1H, m), 4.10-3.95 (2H, m), 3.68-3.59 (1H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.37-3.29 (1H, m), 2.84-2.74 (1H, m), 2.27-2.15 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.89-1.77 (1H, m), MS (m/z): 542 (M+H) ⁺ .
111	7-クロロ-12, 12, 31-トリメチル-16-オキサ-3, 8, 10, 13, 23, 27, 32-ヘプタアザヘキサシクロ [20, 6, 2, 1 ² , 5, 1 ¹ , 7, 21, 0 ⁴ , 9, 0 ²⁶ , 30] ドトリアコンター-1 (29), 2, 4, 6, 8, 17 (31), 18, 20, 22 (30), 23, 25-ウンデカエン-14, 28-ジオン	実施例107 工程1、3および4	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 12.79 (1H, br s), 12.57 (1H, br s), 8.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.49 (1H, br s), 7.47-7.23 (5H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.76 (1H, s), 4.85 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.67 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.06-3.72 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.22 (3H, s), MS (m/z): 530 (M+H) ⁺ .

112	7-クロロ-17-チア-3, 8, 10, 14, 24, 28, 35-ヘプタアザヘプタシクロ [21. 6. 2. 2 ¹⁰ . 14. 12. 5. 118. 22. 04. 9. 027 ³¹] ペンタトリアコンター-1 (30), 2, 4, 6, 8, 18 (32), 19, 21, 23 (31), 24, 26-ウンデカエン-15, 29-ジオン 17, 17-ジオキシド	実施例 107 工程 1、3 および 4 * 70℃にて実施	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.86 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.32 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.92 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.47-4.44 (2H, m), 3.98-3.93 (2H, m), 3.86 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.68-3.63 (2H, m), 1.69-1.61 (2H, m), MS (m/z): 576 (M+H) ⁺ .
113	7-クロロ-10, 15, 20, 31-テトラメチル-3, 8, 10, 15, 18, 19, 23, 27, 32-ノナアザヘキサシクロ [20. 6. 2. 12 ⁵ . 118. 21. 04. 9. 025. 30] トリアコンター-1 (29), 2, 4, 6, 8, 19, 21 (31), 22 (30), 23, 25-デカエン-16, 28-ジオン	実施例 107 工程 1、3 および 4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.78-12.66 (2H, m), 8.70 (0.5H, s), 8.60 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.53 (0.5H, s), 7.29-7.25 (1H, m), 6.85 (0.5H, s), 6.83 (0.5H, s), 5.14-4.89 (2H, m), 4.85-4.76 (0.5H, m), 4.48-4.37 (0.5H, m), 3.85-3.68 (1.5H, m), 3.68-3.57 (0.5H, m), 3.31-3.20 (1H, m), 3.16-3.04 (4.5H, m), 2.91-2.83 (1.5H, m), 2.20-1.96 (6H, m), 1.77-1.39 (3H, m), 1.28-1.12 (1H, m), MS (m/z): 546 (M+H) ⁺ .
114	7-クロロ-10, 14, 16, 19, 30-ペンタメチル-3, 8, 10, 14, 17, 18, 22, 26, 31-ノナアザヘキサシクロ [19. 6. 2. 12 ⁵ . 117. 20. 04. 9. 025. 29] ヘントリアコンター-1 (28), 2, 4, 6, 8, 18, 20 (30), 21 (29), 22, 24-デカエン-15, 27-ジオン	実施例 107 工程 1、3 および 4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73-12.70 (2H, m), 8.63-8.61 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.90 (1H, s), 5.35-5.31 (1H, m), 4.73-4.65 (1H, m), 4.14-4.01 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.22-3.14 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.94-2.92 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.45 (3H, br s), 1.18-1.17 (1H, m), MS (m/z): 546 (M+H) ⁺ .
115	7-クロロ-12, 12, 19, 30-テトラメチル-3, 8, 10, 14, 17, 18, 22, 26, 31-ノナアザヘキサシクロ [19. 6. 2. 12 ⁵ . 117. 20. 04. 9. 025. 29] ヘントリアコンター-1 (28), 2, 4, 6, 8, 18, 20 (30), 21 (29), 22, 24-デカエン-15, 27-ジオン	実施例 107 工程 1、3 および 4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.70 (1H, s), 12.58 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.95 (1H, br s), 7.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.84 (1H, br s), 6.80 (1H, s), 4.94 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.78 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.06-3.94 (1H, m), 3.35-3.20 (2H, m), 3.12-2.97 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.92 (3H, s), MS (m/z): 532 (M+H) ⁺ .
116	7-クロロ-3, 8, 10, 14, 18, 19, 23, 27, 34-ノナアザヘプタシクロ [20. 6. 2. 2 ¹⁰ . 14. 12. 5. 118. 21. 04. 9. 026. 30] テトラトリアコンター-1 (29), 2, 4, 6, 8, 19, 21 (31), 22 (30), 23, 25-デカエン-15, 28-ジオン	実施例 107 工程 1、3 および 4 * 60℃にて実施	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.74 (2H, br s), 9.15 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.90 (1H, s), 7.24-7.21 (1H, m), 6.91 (1H, s), 4.58-4.47 (4H, m), 4.16-4.11 (2H, m), 3.93-3.87 (2H, m), 3.65-3.59 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.9 Hz), 1.69-1.60 (2H, m), MS (m/z): 516 (M+H) ⁺ .

[0249] 実施例 117

3- {6-クロロ-4- [(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン p-トルエンスルホン酸塩の製造

3- {6-クロロ-4- [(3R) -3-メチルモルホリン-4-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン p-トルエンスルホン酸塩

実施例1で得られた化合物 (3.76 g) のエタノール (53 mL) 懸濁液に、室温にてp-トルエンスルホン酸 一水和物 (1.80 g) を加え、90℃にて1時間半攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (5.01 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.26 (1H, br s), 12.90 (1H, br s), 9.41 (1H, br s), 9.10 (1H, s), 8.69-8.63 (1H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.99 (1H, s), 5.51-5.37 (1H, m), 4.91-4.76 (1H, m), 4.04-3.94 (1H, m), 3.82-3.72 (2H, m), 3.64-3.54 (1H, m), 3.42-3.32 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.28 (3H, d, J = 6.7 Hz)., MS (m/z): 397 (M+H)⁺.

[0250] 実施例118

3- {6-クロロ-4- [(2R, 4R) -4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン メタンスルホン酸塩の製造
3- {6-クロロ-4- [(2R, 4R) -4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル} -1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン メタンスルホン酸塩

実施例10で得られた化合物 (48 mg) のエタノール (2.0 mL) 懸濁液に、室温にてメタンスルホン酸 (8.2 μL) を加え、同温にて8時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体を濾別し、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (56 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.34 (1H, s), 12.83 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.91 (1H, s), 5.45 (1H, d, J = 53.7 Hz), 4.86-4.57 (2H, m), 4.04 (1H, dd, J =

36.6, 12.8 Hz), 2.31 (3H, s), 2.32-2.27 (1H, m), 2.09-1.93 (1H, m), 1.36 (3H, d, J = 6.1 Hz)., MS (m/z): 399 (M+H)⁺.

[0251] 実施例 118 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 16)。

[0252] [表16]

実施例 番号	製造原料	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
119	実施例 11	3-〔6-クロロ-4-〔(2R, 4R)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1-イル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, s), 12.80 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.91 (1H, s), 5.45 (1H, d, J = 54.3 Hz), 4.90-4.46 (2H, m), 4.11-3.95 (3H, m), 3.89-3.75 (1H, m), 3.61 (2H, t, J = 12.2 Hz), 2.49-2.42 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.09-1.90 (3H, m), 1.79 (2H, d, J = 1.6 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.1 Hz)., MS (m/z): 483 (M+H) ⁺ .
120	実施例 12	3-〔6-クロロ-4-〔(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル〕-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (1H, br s), 12.73 (1H, s), 9.30 (1H, br s), 9.03 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.44 (1H, br s), 6.84 (1H, s), 4.86-4.73 (1H, m), 4.42 (1H, br s), 4.15-3.91 (2H, m), 3.54-3.47 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.34-2.24 (2H, m), 1.77-1.70 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 6.1 Hz)., MS (m/z): 397 (M+H) ⁺ .
121	実施例 13	3-〔6-クロロ-4-〔(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.25 (1H, br s), 12.78 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.45 (1H, br s), 6.85 (1H, s), 4.74 (1H, br s), 4.49-4.43 (1H, m), 4.04 (2H, br s), 2.96 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.13-2.05 (1H, m), 1.88-1.79 (1H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz)., MS (m/z): 411 (M+H) ⁺ .
122	実施例 14	3-〔6-クロロ-4-〔(2R, 3S)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.36 (1H, s), 12.78 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.81 (1H, s), 4.67 (1H, br s), 4.13-3.25 (4H, m), 2.49-2.44 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.19 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.95-1.84 (1H, m), 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, d, J = 5.5 Hz)., MS (m/z): 425 (M+H) ⁺ .
123	実施例 15	3-〔6-クロロ-4-〔(2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.42 (1H, s), 12.82 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.86 (1H, s), 4.80-4.70 (1H, m), 4.37 (1H, br s), 4.22 (1H, d, J = 7.3 Hz), 2.99 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.34-2.30 (1H, m), 2.12-2.01 (1H, m), 1.64 (3H, d, J = 6.1 Hz)., MS (m/z): 381 (M+H) ⁺ .
124	実施例 16	3-〔6-クロロ-4-〔(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル〕-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-2-イル〕-5-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.38 (1H, br s), 12.92 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.97 (1H, s), 5.44-5.30 (1H, m), 4.97-4.79 (1H, m), 4.04-3.95 (1H, m), 3.83-3.71 (2H, m), 3.63-3.53 (1H, m), 3.44-3.32 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz)., MS (m/z): 411 (M+H) ⁺ .

[0253] 実施例 1 2 5

3-[6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩の製造

3-[6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩

実施例 1 7 で得られた化合物 (273 mg) のエタノール (7.0 mL) 懸濁液に、室温にてメタンスルホン酸 (67.0 μ L) を加え、90℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (339 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.47 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.58–7.50 (2H, m), 4.06–3.96 (2H, m), 3.83–3.72 (1H, m), 3.61–3.51 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.08–1.93 (2H, m), 1.86–1.75 (2H, m)., MS (m/z): 396 ($M+H$) $^+$.

[0254] 実施例 1 2 5 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 1 7)。

[0255]

[表17]

実施例 番号	製造原料	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
126	実施例21	3-[6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.21 (1H, br s), 9.41 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.55-7.47 (2H, m), 4.00 (2H, dd, J = 11.0, 4.0 Hz), 3.75-3.66 (1H, m), 3.52 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.27 (3H, s), 2.07-1.95 (2H, m), 1.83-1.75 (2H, m), MS (m/z): 382 (M+H) ⁺ .
127	実施例22	3-[6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]-5-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.31 (1H, br s), 9.13 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.46 (1H, s), 3.98 (2H, dd, J = 10.4, 3.7 Hz), 3.81-3.70 (1H, m), 3.60-3.49 (2H, m), 3.39-3.28 (2H, m), 2.29-2.26 (3H, m), 2.04-1.90 (2H, m), 1.82-1.74 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 6.7 Hz), MS (m/z): 410 (M+H) ⁺ .
128	実施例23	3-[6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5,c]ピリジン-2-イル]-5-(1-メチルシクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.30 (1H, br s), 9.43 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.55 (1H, s), 7.51-7.45 (1H, m), 3.99 (2H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz), 3.76-3.62 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.28 (3H, s), 2.09-1.95 (2H, m), 1.90-1.79 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.20-1.13 (2H, m), 1.13-1.06 (2H, m), MS (m/z): 436 (M+H) ⁺ .
129	実施例48	3-{6-クロロ-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.19-13.14 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.45 (1H, s), 7.61-7.43 (5H, m), 6.95 (1H, s), 4.23 (2H, s), 2.27 (3H, s), 2.10 (3H, s), MS (m/z): 485 (M+H) ⁺ .
130	実施例49	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.06 (1H, br s), 8.70 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.53 (1H, s), 7.67 (1H, q, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, s), 7.48-7.43 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.07-2.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), MS (m/z): 450 (M+H) ⁺ .
131	実施例50	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (1H, br s), 8.68-8.59 (2H, m), 7.51-7.37 (3H, m), 7.37-7.30 (2H, m), 3.72 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.28-2.26 (3H, m), MS (m/z): 436 (M+H) ⁺ .

132	実施例51	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.09 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.63 (1H, s), 7.73 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56-7.45 (4H, m), 7.17 (1H, t, J = 73.2 Hz), 2.64 (3H, s), 2.31 (3H, s), MS (m/z): 454 (M+H) ⁺ .
133	実施例52	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.29 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.66 (1H, s), 7.74-7.85 (2H, m), 7.57-7.47 (2H, m), 7.39-7.34 (1H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 2.31 (3H, s), MS (m/z): 407 (M+H) ⁺ .
134	実施例53	3-{6-クロロ-4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-{2-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.27 (1H, br s), 8.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.57 (1H, s), 7.70 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.59-7.49 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, s), 4.61 (1H, br s), 3.99-3.69 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.26-2.15 (1H, m), 1.99-1.88 (1H, m), MS (m/z): 492 (M+H) ⁺ .
135	実施例54	3-(6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルオキシ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.53 (1H, s), 7.66-7.51 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.5 Hz), 2.28 (3H, s), MS (m/z): 425 (M+H) ⁺ .
136	実施例55	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-{2-フルオロ-6-[(² H ₃)メチルオキシ]フェニル}-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.10 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.53 (1H, s), 7.72-7.64 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.09-2.98 (2H, m), 2.31 (2H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), MS (m/z): 453 (M+H) ⁺ .
137	実施例57	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.19 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 8.75-8.66 (1H, m), 8.58 (1H, s), 7.57-7.42 (3H, m), 7.02-6.86 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.3 Hz), MS (m/z): 436 (M+H) ⁺ .

[0256] 実施例138

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩の製造

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩

実施例58で得られた化合物 (30.32 mg) に、室温にて1.002 mol/Lのメタ

ンスルホン酸水溶液 (66 μ L) および水 (234 μ L) を加え、40℃にて24時間攪拌した。析出した固体を濾別し、室温にて17時間乾燥することにより、標記化合物 (35.13 mg) を結晶として得た (元素分析実測値; C: 48.34%、H: 5.18%、N: 12.95%、Cl: 5.50%、S: 4.97%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 13.05 (1H, br s), 8.70 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.67 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 7.42 (1H, s), 4.00 (3H, s), 3.08 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 2.46–2.36 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.43–1.24 (7H, m)., MS (*m/z*): 473 (M+H)⁺.

得られた固体を粉末X線回折装置 (SmartLab、株式会社リガク製) で測定した結果を図1に示す。粉末X線回折 (Cu K α 、 λ = 1.54 オングストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターンを示した図1において、本結晶に特徴的なピークを表18に、全ピークを表19に示す。なお表19において、ピーク番号に*を付与したものは全ピークのうち相対強度が最も高いものから10位までを示す。

[0257] [表18]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	4.65	18.99	39	6	19.51	4.54	25
2	9.33	9.47	100	7	21.73	4.08	24
3	10.13	8.72	26	8	23.92	3.72	24
4	12.73	6.94	43	9	26.02	3.42	24
5	18.76	4.72	28	10	27.11	3.29	27

[0258]

[表19]

No.	位置 (2θ)	位置 (θ)	d値	強度	相対強度
3*	4.65	2.32	18.99	48582	39
1*	9.33	4.66	9.47	123714	100
6*	10.13	5.06	8.72	31700	26
33	10.70	5.35	8.26	6975	6
2*	12.73	6.37	6.94	53196	43
11	13.29	6.64	6.65	29137	24
44	13.68	6.84	6.46	4856	4
19	14.01	7.00	6.31	18941	15
18	16.02	8.01	5.53	19970	16
12	16.30	8.15	5.43	27579	22
22	17.30	8.65	5.12	11923	10
23	18.37	9.19	4.82	11767	10
4*	18.76	9.38	4.72	34684	28
13	19.01	9.50	4.66	24879	20
7*	19.51	9.76	4.54	30476	25
14	19.64	9.82	4.51	24216	20
26	19.85	9.92	4.47	8776	7
24	20.08	10.04	4.42	9228	7
16	20.38	10.19	4.35	22529	18
9*	21.73	10.87	4.08	29908	24
17	22.03	11.02	4.03	22204	18
36	23.00	11.50	3.86	6286	5
40	23.43	11.72	3.79	5961	5
10*	23.92	11.96	3.72	29523	24
15	24.01	12.00	3.70	23067	19
34	24.20	12.10	3.67	6581	5
25	24.65	12.33	3.61	8920	7
35	25.26	12.63	3.52	6564	5
20	25.76	12.88	3.45	14663	12
8*	26.02	13.01	3.42	29987	24
27	26.36	13.18	3.38	8335	7
41	26.67	13.34	3.34	5581	5
39	26.78	13.39	3.32	6140	5
5*	27.11	13.55	3.29	33762	27
38	28.30	14.15	3.15	6155	5
42	29.05	14.52	3.07	5309	4
28	29.39	14.69	3.04	8297	7
45	29.73	14.87	3.00	4621	4

51	30.19	15.10	2.96	4068	3
32	30.35	15.18	2.94	7521	6
29	30.57	15.29	2.92	8079	7
31	30.81	15.41	2.90	7635	6
37	31.21	15.61	2.86	6179	5
21	32.09	16.05	2.79	13186	11
43	33.01	16.51	2.71	4970	4
53	33.51	16.76	2.67	3672	3
50	33.68	16.84	2.66	4083	3
48	35.08	17.54	2.55	4156	3
52	35.45	17.72	2.53	3846	3
30	37.19	18.60	2.41	7957	6
54	37.82	18.91	2.38	3466	3
47	38.07	19.03	2.36	4261	3
46	38.65	19.33	2.33	4323	3
49	38.94	19.47	2.31	4102	3

[0259] 実施例 1 3 8 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した（表 2 0）。

[0260]

[表20]

実施例 番号	製造原料	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
139	実施例73	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-エチル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.02 (1H, br s), 8.83 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.03 (3H, s), 3.06-3.03 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), MS (m/z): 461 (M+H) ⁺ .
140	実施例74	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.62 (1H, s), 8.58 (1H, br s), 7.51 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.39 (1H, s), 3.97 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.41-2.31 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.28-1.25 (4H, m), MS (m/z): 459 (M+H) ⁺ .
141	実施例76	3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.62 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.08 (1H, t, J = 54.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.29 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz), MS (m/z): 483 (M+H) ⁺ .
142	実施例77	3-{6-クロロ-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.98 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.56 (1H, s), 8.46 (1H, dd, J = 5.2, 2.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 7.3, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.3, 5.2 Hz), 6.98 (1H, s), 4.28 (2H, br s), 3.83 (3H, s), 2.30 (3H, s), MS (m/z): 502 (M+H) ⁺ .
143	実施例78	3-{6-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.10 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.55 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.3, 4.9 Hz), 6.93 (1H, s), 6.18 (1H, tt, J = 56.5, 4.3 Hz), 4.83-4.39 (1H, m), 3.92-3.76 (5H, m), 2.31 (3H, s), MS (m/z): 484 (M+H) ⁺ .
144	実施例79	3-(6-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(4,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.69-8.64 (2H, m), 8.17 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.75 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.30 (3H, s), MS (m/z): 449 (M+H) ⁺ .

[0261] 実施例145

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンメタンスルホン酸塩の製造

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

－２－イル）－５－〔４－メトキシ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン メタンスルホン酸塩

実施例８０で得られた化合物（４０．０ ｍｇ）のアセトニトリル（２．６ ｍＬ）懸濁液に、室温にてメタンスルホン酸（５．１ μＬ）を加え、同温にて２時間半攪拌した。析出した固体を濾別し、アセトニトリルで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物（４６．３ ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.58 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.97 (3H, s), 3.05 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.31 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz)., MS (m/z): 501 (M+H)⁺.

[0262] 実施例１４６

３－（６－クロロ－４－エチル－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕ピリジン－２－イル）－５－〔６－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシピリジン－３－イル〕－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン メタンスルホン酸塩の製造

３－（６－クロロ－４－エチル－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕ピリジン－２－イル）－５－〔６－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシピリジン－３－イル〕－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン メタンスルホン酸塩

実施例８１で得られた化合物を製造原料とし、実施例１４５と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.58 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.97 (3H, s), 3.05 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.31 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz)., MS (m/z): 499 (M+H)⁺.

[0263] 実施例１４７

３－（６－クロロ－４－エチル－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕ピリジン－

2-イル) - 5 - [6 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩の製造

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [6 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩

実施例 82 で得られた化合物を製造原料とし、実施例 145 と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 13.04 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.63 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.05 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.11 (3H, t, $J = 19.2$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)., MS (m/z): 497 ($M+H$) $^+$.

[0264] 実施例 148

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩の製造

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) - オン メタンスルホン酸塩

実施例 83 で得られた化合物 (35 mg) のエタノール (2 mL) 懸濁液に、室温にてメタンスルホン酸 (5.0 μL) を加え、90°Cにて3時間半攪拌した後、室温にて1時間半攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体を濾別し、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (32 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 13.13 (1H, s), 8.69-8.72 (2H, m), 7.95 (1H, t, J

= 57.7 Hz), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 6.1 Hz), 2.38 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.19 (3H, s)., MS (m/z): 470 (M+H)⁺.

[0265] 実施例 148 と同様の操作を行うことにより、以下の化合物を合成した (表 21)。

[0266] [表21]

実施例 番号	製造原料	合成した化合物の名称	スペクトルデータ
149	実施例96	3- (6-クロロ-4- [(2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル]-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5- [1- (ジフルオロメチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.02 (1H, s), 12.74 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.59 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 58.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.86 (1H, s), 4.74-4.64 (1H, m), 4.24-4.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.37-2.32 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.07-1.97 (1H, m), 1.67 (3H, d, J = 6.1 Hz)., MS (m/z): 511 (M+H) ⁺ .
150	実施例97	3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5- [1- (ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.97 (1H, s), 10.33 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, t, J = 58.6 Hz), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.14 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.35 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.5 Hz)., MS (m/z): 442 (M+H) ⁺ .
151	実施例98	3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.34 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.90 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.94 (3H, s), 3.11 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.42 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz)., MS (m/z): 420 (M+H) ⁺ .
152	実施例99	3- (6-クロロ-4- [(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.20 (1H, br s), 8.97 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.98 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.43 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 5.22 (1H, br s), 3.92 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 6.7 Hz)., MS (m/z): 503 (M+H) ⁺ .
153	実施例100	3- [6-クロロ-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル]-5- [3-シクロプロピル-1- (ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン メタンスルホン酸塩	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.00 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.90 (1H, t, J = 57.7 Hz), 7.53 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.00 (2H, dd, J = 10.7, 4.0 Hz), 3.71-3.56 (1H, m), 3.54-3.47 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.95 (2H, br s), 1.89-1.78 (2H, m), 1.73-1.70 (1H, m), 0.99 (1H, br s), 0.86-0.83 (3H, m)., MS (m/z): 552 (M+H) ⁺ .

[0267] 実施例 154

3- (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5- (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル

) - 3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン
メタンスルホン酸塩の製造

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン
メタンスルホン酸塩

実施例 101 で得られた化合物 (23.5 mg) のエタノール (3.0 mL) 懸濁液に、室温にて 10%-メタンスルホン酸、エタノール溶液 (47.6 μ L) を加え、同温にて 6 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、エタノールで洗浄した後、減圧下にて乾燥することにより、標記化合物 (14.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12.58 (1H, br s), 11.13 (1H, br s), 8.51 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.39 (1H, s), 7.38-7.35 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.07 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 3.03-2.85 (2H, m), 2.35-2.24 (3H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21-1.10 (4H, m)., MS (m/z): 476 ($M+H$) $^+$.

[0268] 実施例 155

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン 1, 2-エタンジスルホン酸塩の製造

3 - (6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5 - (6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル) - 1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン 1, 2-エタンジスルホン酸塩

実施例 58 で得られた化合物 (30.30 mg) に、室温にて 1.000 mol/L の 1, 2-エタンジスルホン酸水溶液 (33 μ L) および水 (267 μ L) を加え、40°C にて 24 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、室温にて 17 時間乾燥することにより、標記化合物 (29.91 mg) を結晶として得た (元素分析実測値; C: 51.53%, H: 4.80%, N: 13.79%, Cl: 5.84%, S: 5.26%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6

) δ : 13.05 (1H, br s), 8.70 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.66 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.42 (1H, s), 4.00 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.65–2.60 (2H, m), 2.44–2.35 (1H, m), 1.40–1.25 (7H, m)., MS (m/z): 473 (M+H)⁺.

得られた固体を粉末X線回折装置 (SmartLab、株式会社リガク製) で測定した結果を図2に示す。粉末X線回折 (Cu Kα、λ = 1.54 Å) の回折パターンを示した図2において、本結晶に特徴的なピークを表22に、全ピークを表23に示す。なお表23において、ピーク番号に*を付与したものは全ピークのうち相対強度が最も高いものから10位までを示す。

[0269] [表22]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	6.33	13.95	74	5	18.36	4.83	41
2	8.40	10.51	17	6	20.73	4.28	25
3	12.68	6.97	100	7	22.39	3.97	18
4	16.87	5.25	30	8	24.33	3.65	17
				9	25.55	3.48	10

[0270]

[表23]

No.	位置 (2θ)	位置 (θ)	d値	強度	相対強度
2*	6.33	3.16	13.95	85738	74
18	7.70	3.85	11.47	17783	15
15	8.40	4.20	10.51	19734	17
41	11.93	5.97	7.41	6328	5
1*	12.68	6.34	6.97	116635	100
5*	13.21	6.60	6.70	45443	39
11	13.33	6.66	6.63	21155	18
35	13.47	6.74	6.57	8550	7
19	14.87	7.43	5.95	16811	14
50	15.07	7.54	5.87	3808	3
20	15.77	7.88	5.61	16606	14
26	15.94	7.97	5.55	11506	10
7*	16.87	8.43	5.25	34919	30
22	17.65	8.83	5.02	14167	12
4*	18.36	9.18	4.83	47331	41
28	18.69	9.35	4.74	11238	10
21	19.05	9.52	4.65	14687	13
45	19.51	9.75	4.54	5614	5
29	20.31	10.15	4.37	10881	9
8*	20.73	10.37	4.28	28722	25
30	21.87	10.94	4.06	10210	9
23	22.08	11.04	4.02	13856	12
17	22.22	11.11	4.00	18794	16
12	22.39	11.20	3.97	21007	18
33	22.62	11.31	3.93	9355	8
36	22.76	11.38	3.90	8126	7
31	23.86	11.93	3.72	9939	9
40	24.10	12.05	3.69	6469	6
16	24.33	12.17	3.65	19507	17
27	24.91	12.45	3.57	11350	10
32	25.09	12.55	3.54	9661	8
25	25.55	12.77	3.48	11578	10
10*	25.93	12.96	3.43	26567	23
9*	26.09	13.04	3.41	27894	24
6*	26.23	13.11	3.39	40287	35
14	26.62	13.31	3.34	19925	17
3*	26.84	13.42	3.32	83829	72
13	27.14	13.57	3.28	20735	18

43	27.89	13.95	3.19	5935	5
46	28.42	14.21	3.14	5554	5
24	28.95	14.48	3.08	13457	12
39	29.20	14.60	3.05	6723	6
37	29.93	14.97	2.98	8010	7
34	31.25	15.63	2.86	8841	8
38	32.07	16.04	2.79	7302	6
42	33.85	16.92	2.65	5952	5
48	34.27	17.14	2.61	4854	4
53	35.26	17.63	2.54	3304	3
44	35.95	17.98	2.50	5747	5
54	36.62	18.31	2.45	3248	3
49	37.12	18.56	2.42	3835	3
52	38.26	19.13	2.35	3602	3
51	38.74	19.37	2.32	3660	3
47	39.40	19.70	2.28	5026	4

[0271] 実施例 1 5 6

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン ベンゼンスルホン酸塩の製造

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン ベンゼンスルホン酸塩

実施例 58 で得られた化合物 (30.82 mg) に、室温にて 1.000 mol/L のベンゼンスルホン酸水溶液 (67 μ L) および水 (233 μ L) を加え、40℃にて 24 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、室温にて 17 時間乾燥することにより、標記化合物 (35.92 mg) を結晶として得た (元素分析実測値; C: 55.17%、H: 4.75%、N: 12.24%、Cl: 5.24%、S: 4.77%)。¹H-NMR (DMSO- D_6) δ : 13.05 (1H, br s), 8.70 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.67 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 7.61-7.57 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.42 (1H, s), 7.35-7.27 (3H, m), 4.00 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.

45-2.37 (1H, m), 1.45-1.26 (7H, m)., MS (m/z): 473 (M+H)⁺.

得られた固体を粉末X線回折装置（SmartLab、株式会社リガク製）で測定した結果を図3に示す。粉末X線回折（Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 20° /min）の回折パターンを示した図3において、本結晶に特徴的なピークを表24に、全ピークを表25に示す。なお表25において、ピーク番号に＊を付与したものは全ピークのうち相対強度が最も高いものから10位までを示す。

[0272] [表24]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	5.75	15.35	48	6	16.04	5.52	21
2	7.08	12.47	75	7	17.18	5.16	27
3	11.55	7.65	100	8	22.91	3.88	30
4	12.76	6.93	23	9	25.41	3.50	47
5	13.34	6.63	38	10	25.73	3.46	24

[0273]

[表25]

No.	位置 (2 θ)	位置 (θ)	d値	強度	相対強度
3*	5.75	2.87	15.35	51915	48
2*	7.08	3.54	12.47	82037	75
19	8.51	4.25	10.38	12064	11
15	9.71	4.86	9.10	16664	15
1*	11.55	5.77	7.65	109159	100
34	12.11	6.05	7.30	6928	6
20	12.36	6.18	7.15	11487	11
9*	12.76	6.38	6.93	25283	23
5*	13.34	6.67	6.63	41882	38
25	14.04	7.02	6.30	9453	9
51	14.16	7.08	6.25	4299	4
31	14.35	7.18	6.16	7704	7
38	14.61	7.30	6.06	6309	6
36	15.64	7.82	5.66	6360	6
10*	16.04	8.02	5.52	23269	21
43	16.55	8.28	5.35	5392	5
7*	17.18	8.59	5.16	29359	27
27	17.64	8.82	5.02	9069	8
23	17.93	8.97	4.94	10897	10
49	18.46	9.23	4.80	5012	5
28	18.75	9.37	4.73	8953	8
11	19.84	9.92	4.47	22797	21
29	20.04	10.02	4.42	8513	8
40	20.30	10.15	4.37	6136	6
17	20.73	10.36	4.28	15882	15
14	21.03	10.51	4.22	16811	15
18	21.41	10.71	4.14	14651	13
41	21.66	10.83	4.10	5892	5
44	22.04	11.02	4.03	5333	5
22	22.27	11.13	3.99	11140	10
33	22.39	11.20	3.97	7135	7
6*	22.91	11.46	3.88	32710	30
24	23.26	11.63	3.82	9978	9
30	23.97	11.98	3.71	8242	8
37	24.40	12.20	3.64	6320	6
26	24.67	12.34	3.60	9308	9
16	25.05	12.53	3.55	16659	15
4*	25.41	12.71	3.50	51004	47
8*	25.73	12.87	3.46	26535	24

13	25.99	13.00	3.42	19846	18
12	27.10	13.55	3.29	21486	20
32	27.60	13.80	3.23	7561	7
35	28.38	14.19	3.14	6391	6
21	28.68	14.34	3.11	11381	10
39	29.84	14.92	2.99	6244	6
42	30.37	15.19	2.94	5600	5
46	31.60	15.80	2.83	5197	5
48	32.17	16.08	2.78	5054	5
52	34.23	17.12	2.62	3708	3
47	35.08	17.54	2.55	5088	5
50	36.37	18.19	2.47	4689	4
45	38.21	19.10	2.35	5281	5

[0274] 実施例 1 5 7

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン アジピン酸塩の製造

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン アジピン酸塩

実施例 58 で得られた化合物 (29.52 mg) に、室温にて 1.000 mol/L のベンゼンスルホン酸水溶液 (67 μ L) および水 (233 μ L) を加え、40℃にて 24 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、室温にて 17 時間乾燥することにより、標記化合物 (29.96 mg) を結晶として得た (元素分析実測値; C: 60.89%, H: 4.91%, N: 14.98%, Cl: 6.39%, S: 0.00%)。¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 12.97 (1H, s), 12.86 (0.6H, br s), 12.04 (0.4H, br s), 8.67-8.60 (2H, m), 8.32 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.33 (1H, s), 4.84 (3H, s), 3.06 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.31-2.15 (3H, m), 1.54-1.45 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.10-0.98 (4H, m)., MS (m/z): 473 (M+H)⁺.

得られた固体を粉末X線回折装置（SmartLab、株式会社リガク製）で測定した結果を図4に示す。粉末X線回折（Cu K α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = $20^{\circ} / \text{min}$ ）の回折パターンを示した図4において、本結晶に特徴的なピークを表26に、全ピークを表27に示す。なお表27において、ピーク番号に＊を付与したものは全ピークのうち相対強度が最も高いものから10位までを示す。

[0275] [表26]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	6.76	13.07	100	6	16.75	5.29	9
2	8.11	10.89	15	7	18.88	4.70	6
3	12.23	7.23	11	8	19.71	4.50	8
4	13.54	6.53	30	9	21.35	4.16	12
5	15.88	5.57	7	10	25.76	3.45	15

[0276]

[表27]

No.	位置 (2θ)	位置 (θ)	d値	強度	相対強度
1*	6.76	3.38	13.07	423970	100
4*	8.11	4.06	10.89	63061	15
17	8.60	4.30	10.27	17715	4
13	10.21	5.11	8.65	23117	5
6*	12.23	6.11	7.23	48650	11
20	12.96	6.48	6.83	12350	3
28	13.20	6.60	6.70	8708	2
2*	13.54	6.77	6.53	126783	30
42	14.01	7.01	6.31	5115	1
49	15.15	7.58	5.84	4239	1
18	15.34	7.67	5.77	14192	3
9*	15.88	7.94	5.57	29925	7
7*	16.75	8.37	5.29	36038	9
21	17.27	8.63	5.13	12055	3
31	17.54	8.77	5.05	7187	2
14	18.06	9.03	4.90	20000	5
29	18.55	9.28	4.78	7927	2
10*	18.88	9.44	4.70	24180	6
19	19.18	9.59	4.62	13153	3
8*	19.71	9.85	4.50	34270	8
26	20.54	10.27	4.32	9683	2
47	20.77	10.38	4.27	4567	1
5*	21.35	10.67	4.16	51906	12
15	21.79	10.90	4.07	19445	5
41	22.48	11.24	3.95	5352	1
11	23.01	11.50	3.86	23977	6
30	23.31	11.66	3.81	7337	2
39	23.69	11.84	3.75	5740	1
12	24.47	12.23	3.63	23487	6
22	25.40	12.70	3.50	11447	3
3*	25.76	12.88	3.45	63608	15
25	26.13	13.06	3.41	9926	2
27	26.52	13.26	3.36	9140	2
16	27.41	13.70	3.25	19027	4
24	27.72	13.86	3.21	10409	2
45	28.62	14.31	3.12	4810	1
36	29.07	14.53	3.07	5992	1

23	29.92	14.96	2.98	11420	3
34	30.90	15.45	2.89	6116	1
32	31.17	15.59	2.87	6399	2
48	31.65	15.83	2.82	4395	1
43	32.08	16.04	2.79	5089	1
35	32.46	16.23	2.76	6018	1
53	32.83	16.41	2.72	3148	1
38	33.51	16.75	2.67	5791	1
52	34.12	17.06	2.62	3236	1
51	34.73	17.37	2.58	3256	1
40	35.32	17.66	2.54	5495	1
50	35.55	17.78	2.52	3853	1
37	37.33	18.67	2.41	5807	1
44	37.77	18.88	2.38	5034	1
33	38.13	19.06	2.36	6172	1
46	39.33	19.66	2.29	4704	1

[0277] (試験例)

本発明の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0278] <試験例 1 SMG1 kinase活性の測定>

反応は、384 well plateを用い、アッセイバッファー (100 mM HEPES (pH 7.5), 50 mM NaCl, 10 mM MnCl₂, 0.01% BSA, 0.1% Tween 20, 5 mM TCEP) の条件下で、ADP-Glo Kinase Assay (Promega, カタログ番号V9102) により実施した。被験物質 (DMSO溶液: 最終DMSO濃度1%) と精製したヒトSMG1酵素 (Genes Dev. 2011 Jan 15; 25(2): 153-164、第一三共RDノバーレ株式会社にて作製, 最終濃度: 5 nM) を室温で15分間インキュベートした後、基質であるUpf1ペプチド (Biotin-(PEG8) QIDVALSQDSTYQG, Eurofins genomicsにて作製, 最終濃度: 8 µg/mL) とATP (Promega: 4 µM) を添加後、室温で60分間反応させた (Upf1ペプチドについては非特許文献R. Melero, et al., Structure Volume 22, Issue 8, 5 August 2014, Pages 1105-1119を参照)。ADP-Glo Reagentを添加し、室温で40分間反応させ、Kinase Detection Reagentを添加後さらに30分反応し、EnVision (PerkinElmer) にて発光強度を測定した。

被験物質添加ウェルの活性値（％）は、DMSO添加ウェルの平均の発光強度を0%とし、SMG1酵素非添加のウェルの平均発光強度を－100%として、以下の数式から算出した。

被験物質添加ウェルの活性値（％）＝〔（各ウェル発光強度－SMG1非添加ウェル平均発光強度）／（DMSO添加ウェル平均発光強度－SMG1非添加ウェル平均発光強度）〕× 100 － 100

被験物質のqAC50（50%阻害を示す化合物濃度、IC50と同義）は、各濃度における活性値（％）を用い、Screener（Genedata）のSmart fitより算出した。なお、Smart fitは一般的な4パラメータロジスティック回帰モデルである。IC50値を表28に示す。

[0279] <試験例2 細胞におけるNMD阻害活性の測定>

NMD阻害活性は、EMT6マウス乳がん細胞株（ATCC）を被験物質で処置し、NMD標的遺伝子であるSnhg1の転写産物の増加を定量することにより測定した（NMD標的遺伝子については、F. Usui, et al., Scientific Reports volume 9, Article number: 1279 (2019)を参照）。つまり、Waymouth's 培地（Gibco, 15%FBS）にEMT6細胞を懸濁し、96 well plateに 2×10^4 cells/wellにて播種し一日培養した。翌日、段階希釈した被験物質（DMSO溶液、最終DMSO濃度：2％）を添加し6時間培養後、上清を除去し、RNeasy（登録商標）96 kit（QIAGEN, 74182）を用いてRNAを抽出した。High Capacity cDNA Reverse Transcription kit（Applied Biosystems, 4368813）を用いてcDNAを合成後、cDNA およびPrime Time（登録商標）gene Expression Master Mix（Integrated DNA Technologies）と各種probeを混合し、QantStudio（登録商標）6 Flex（Thermo Fisher Scientific Inc.）を用いて遺伝子発現を定量した。NMD標的であるSnhg1遺伝子のprobe には、Mm.PT.58.44039547（FAM）（Integrated DNA Technologies）を、内在性コントロールであるTbp遺伝子のprobeには、Mm00446973_m1 Tbp（VIC-PL）（Applied Biosystems）を用いた。Snhg1の転写産物の相対的定量は、Tbpを内在性コントロールとし無処置のウェルのSnhg1の発現量を1として、 $\Delta\Delta CT$ 法により算出した。

NMD阻害の陽性対照薬として既知のNMD阻害化合物（ピリミジン誘導体Example 11i, Bioorg Med Chem Lett. 2012, 22(21), 6636-41）を用いた。被験物質添加ウェルのNMD阻害活性は、無処置のウェルに対する、陽性対照薬添加ウェルのSngH1発現の最大変動倍数をNMD阻害の最大活性とし、その1/2の変動を示す被験物質濃度EC50（50%の活性を示す化合物濃度）をMicrosoft ExcelのGROWTH関数式により算出した。算出した各被験物質のEC50値を表28に示す。

[0280]

[表28]

実施例	試験例 1	試験例 2	実施例	試験例 1	試験例 2
	ADP-Glo IC ₅₀ (nM)	Cell-based Snhg1 EC ₅₀ (nM)		ADP-Glo IC ₅₀ (nM)	Cell-based Snhg1 EC ₅₀ (nM)
2	4.9	94	91	1.8	34
3	4.6	161	92	1.9	20
4	2.4	41	93	1.2	81
5	1.4	30	94	1.5	60
6	1.4	8.6	95	1.0	82
7	6.0	95	102	2.8	76
8	1.8	36	103	3.3	71
9	4.0	122	104	0.79	75
18	0.57	43	105	1.5	59
19	2.4	111	106	2.5	87
20	2.0	13	107	0.64	30
24	2.2	76	108	1.0	2.0
25	1.8	39	109	2.3	165
26	0.99	28	110	1.3	1.1
27	1.0	2.8	111	1.6	8.4
28	2.0	78	112	1.3	510
29	2.0	56	113	0.38	8.3
30	1.9	40	114	1.1	3.2
31	1.3	34	115	0.64	58
32	2.4	77	116	1.2	38
33	3.0	48	117	5.1	80
34	2.2	25	118	1.8	34
35	1.4	40	119	3.4	24
36	1.2	11	120	0.96	37
37	0.36	9.4	121	1.4	46
38	1.7	10	122	2.2	28
39	1.9	19	123	1.6	46
40	0.53	11	124	3.2	55
41	1.1	4.8	125	0.72	23
42	2.6	124	126	1.6	29
43	0.97	24	127	0.96	34
44	0.50	54	128	4.5	56
45	0.80	11	129	3.5	17
46	1.8	115	130	1.6	11
47	2.1	117	131	0.78	22
56	0.52	1.2	132	3.5	50
59	0.52	41	133	2.4	44

60	0.71	5.7	134	1.1	18
61	1.4	26	135	2.2	39
62	0.95	16	136	0.63	5.3
63	0.68	14	137	1.2	10
64	0.84	15	138	0.36	1.8
65	0.69	15	139	0.31	4.3
66	2.2	67	140	1.0	8.8
67	1.0	32	141	0.37	3.1
68	0.62	10	142	0.63	3.7
69	0.91	6.8	143	0.85	12
70	0.56	15	144	0.95	19
71	1.3	2.3	145	1.2	3.1
72	0.81	4.5	146	0.49	3.8
75	1.2	51	147	0.67	3.9
84	1.0	42	148	0.73	12
85	0.39	0.47	149	0.67	0.61
86	1.8	43	150	3.6	66
87	1.3	59	151	1.5	16
88	1.1	46	152	1.1	4.0
89	0.59	14	153	0.96	5.1
90	1.5	74	154	0.53	0.50

[0281] ＜試験例 3 in vivoにおけるNMD阻害活性の評価＞

本試験では、EMT6マウス乳がん細胞株皮下移植マウスを用いて、被験物質を経口投与した際の腫瘍組織におけるNMD阻害活性を評価した。NMD阻害活性の指標として、NMD標的遺伝子であるSnhg1 の転写産物の増加を定量した。まず、BALB/cマウスにEMT6細胞 (ATCC) を皮下移植し7日後に生着を確認した。被験物質は0.5%メチルセルロース懸濁液を調製し、表 2 2 に示す通りの用量にて経口投与した。被験物質投与 6 時間後にマウスを安楽殺し、採材した腫瘍組織を凍結保存した。腫瘍組織のRNAはillustra (登録商標) RNAspin Mini RNA Isolation kit (GE Healthcare Life Sciences) を用いて抽出し、High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kits (Applied Biosystems, 4368813) を用いてcDNAを合成後、cDNA およびPrime Time (登録商標) gene Expression Master Mix (Integrated DNA Technologies) と各種probeを混合し、QantStudio (登録商標) 6 Flex (Thermo Fisher Scientific Inc.) にて遺伝子発現を定量した。NMD標的であるSnhg1遺伝子のprobe には、Mm.PT.58.44 039547 (FAM) (Integrated DNA Technologies) を、内在性コントロールであるGapdh遺伝子のprobeには、Mm99999915_g2 (VIC-PL) (Applied Biosyste

ms) を用いた。各サンプルのSnhg1の転写産物の相対的定量は、Gapdhを内在性コントロールとして $\Delta\Delta CT$ 法により算出し、各被験物質投与群のSnhg1の発現量は、Vehicle群 (0.5%メチルセルロース投与群) の発現量を1として算出した。結果を表29に示す。

[表29]

実施例	用量 (mg/kg)	Snhg1 fold change	実施例	用量 (mg/kg)	Snhg1 fold change
8	30	4.1	127	10	6.2
19	100	7.5	128	30	6.2
26	10	12	129	10	9.0
28	25	8.8	130	10	9.2
29	30	4.6	131	10	7.1
31	10	5.5	132	10	7.4
32	50	12	133	12.5	8.2
34	25	6.2	135	12.5	10
35	10	4.6	136	10	4.8
36	10	7.5	137	25	5.1
37	10	8.4	138	10	12
38	30	9.2	139	10	7.5
61	100	4.3	140	10	6.3
68	30	8.3	141	10	8.4
70	10	3.6	142	10	11
72	30	4.3	143	10	8.5
84	10	4.6	144	30	4.8
85	10	6.9	145	10	8.9
91	10	5.9	146	10	10
92	10	6.5	147	10	9.5
117	10	5.1	148	10	5.8
118	10	9.1	149	10	12
123	30	4.4	152	10	7.9
124	10	4.6	153	10	6.9
125	10	6.5	154	10	10
126	30	4.1			

[0282] <試験例4 同種移植モデルでの抗腫瘍試験の実施>

本試験では、MC38マウス大腸がん細胞株皮下移植マウスを用いて、被験物質ならびに免疫チェックポイント阻害剤との併用による抗腫瘍効果を検討した。C57BL6/Jマウス (日本クレア) にMC38マウス大腸がん細胞株 (NCI) を 3×10^5 cells/headにて皮下移植した。被験物質はメノウ乳鉢にて粉碎後、0.5%メチルセルロース溶液 (富士フィルム和光純薬 (株), #133-17815) を用い

て懸濁液を調製し、それぞれ図5～図9に示す用量にて、皮下移植翌日から一日一回経口投与した。抗マウスPD-1抗体（Bio X cell, BE0146, clone: RMP1-14）あるいは抗マウスPD-L1抗体（Bio X cell, BE0101, clone: 10F.9G2）はPBSで所定の濃度に希釈し、それぞれ皮下移植3日後から3～4日毎に計4回、あるいは皮下移植7日後から3～4日毎に計3回、10mg/kgにて腹腔内投与した。各群の腫瘍は、経時的にノギス（Mitutoyo, CD-15AX）を用いて腫瘍径を測定し、腫瘍体積はSMAD2システム（（株）ジェイマックソフト）を用いて以下の計算式により算出した。

腫瘍体積（mm³）＝長径（mm）×[短径（mm）]²×1/2

抗腫瘍効果は、Vehicle群（0.5%メチルセルロース投与群）の腫瘍体積に対する各群の腫瘍体積の比較により行った。結果を図5～図9に示す。

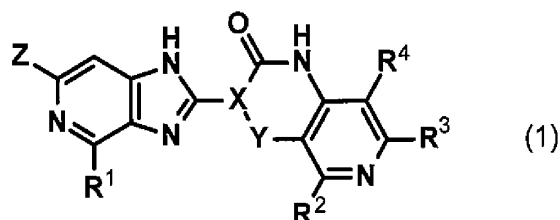
産業上の利用可能性

[0283] 本発明の化合物、又は、その薬学上許容される塩は、SMG1ならびにNMD阻害活性を示し、また単剤による抗がん作用ならびに免疫チェックポイント阻害剤との併用による抗がん作用を示す。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)で表される化合物、又は、その薬学上許容される塩。

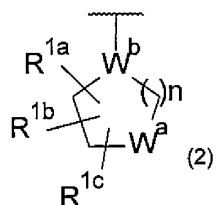
[化1]



式(1)中、

R¹は、水素原子、C1-C6アルキル基(C1-C6アルキル基は、水酸基、又は、ハロゲン原子で置換されていても良い)、C3-C6シクロアルキル基、フェニル基(フェニル基は、アミノ基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、2-tertブチルアミノ-2-オキソ-エチル基、[ジメチル(オキシド)-λ6-スルファニリデン]アミノ基、又は、以下の式(2)で示される基、

[化2]



(式(2)中、

W^aは、CH₂、酸素原子、又は、N-R^{1f}を示し、

W^bは、CH、窒素原子、又は、C-OHを示し、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、アミノ基、又は、オキシ基を示し、

nは、0、1、又は、2を示す。)

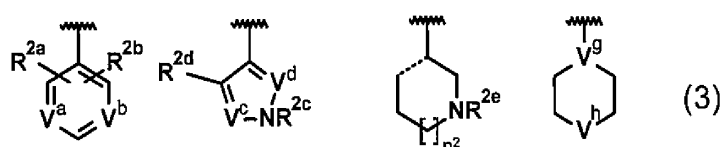
又は、 $-NR^{1d}R^{1e}$ 、を示し、

R^{1d} 、 R^{1e} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、C1-C6アルキル基（C1-C6アルキル基は、ハロゲン原子、又は、4-7員ヘテロ環基で置換されていてもよい）、4-7員ヘテロ環基、又は、水酸基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{1f} は、水素原子、C1-C6アルキル基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R^2 は、水素原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキル基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、2,4-ジメチルピラゾリル基、又は、以下の式（3）から選択されるいずれかの基を示し、

[化3]



（式（3）中、

破線は、単結合又は二重結合を示し、

V^a は、C- R^{2f} 、又は、窒素原子を示し、

V^b は、C- R^{2g} 、又は、窒素原子を示し、

V^c は、C- R^{2j} 、又は、窒素原子を示し、

V^d は、C- R^{2k} 、又は、窒素原子を示し、

V^g は、CH、又は、窒素原子を示し、

V^h は、 $CHN(CH_3)_2$ 、N- R^{2l} 、又は、酸素原子を示し、

n^2 は、1、又は、2を示し、

R^{2a} 、 R^{2b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C1-C6アルキル基（C1-C6アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、又は、4-7員ヘテロ環基で置換されていてもよい）、C1-C6アルコキシ基（C1-C6アルコキシ基は、ハロゲン原

子、又は、重水素で置換されていてもよい）、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

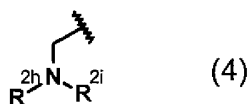
R^{2e} は、C3-C6シクロアルキル基、又は、C1-C6アルキル基（C1-C6アルキル基は、C3-C6シクロアルキル基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）を示し、

R^{2d} は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{2e} は、C1-C6アルキルスルホニル基、C3-C6シクロアルキルスルホニル基、ベンゼンスルホニル基（ベンゼンスルホニル基は、C1-C6アルキル基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、C3-C6シクロアルキルカルボニル基、C1-C6アルキルカルボニル基、又は、ベンゾイル基（ベンゾイル基は、C1-C6アルキル基、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）を示し、

R^{2f} 、 R^{2g} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、又は、水酸基で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、又は下記の式（4）を示し、

[化4]



（式（4）中、

R^{2h} 、 R^{2i} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、C1-C6アルキル基を示すか、

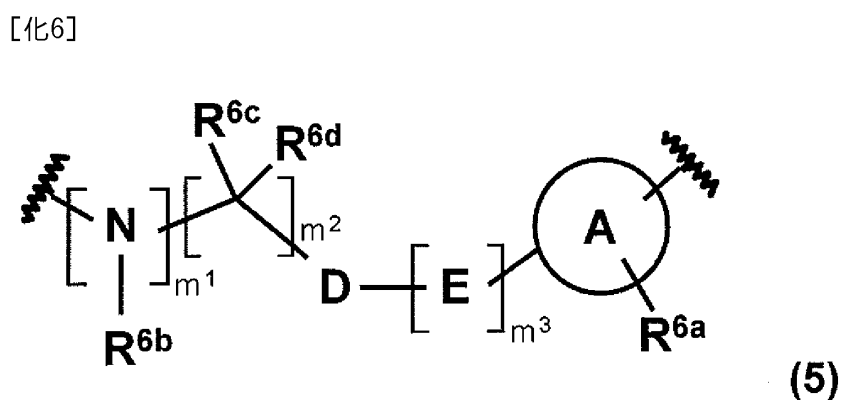
或いは、 R^{2h} 、 R^{2i} は、互いに結合して、C1-C6アルキル基で置換されていてもよい4-7員ヘテロ環基を形成してもよい。）

R^{2j} 、 R^{2k} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、又は、C3-C6シ

クロアルキル基を示すか、
 或いは、 R^{2c} と R^{2k} は互いに結合して以下に示される基を形成してもよく、
 [化5]



R^{2l} は、C1-C6アルキル基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示す。）
 或いは、 R^1 と R^2 は、互いに結合して下記の式（5）に示される基を形成してもよく、
 （それぞれの基の、左端の結合は式（1）で表される化合物の芳香環と R^1 との結合を表し、右端の結合は式（1）で表される化合物の芳香環と R^2 との結合を表す。）



（式（5）中、
 A は、アリール基、ヘテロアリール基、又は、4-7員ヘテロ環基を示し、
 R^{6a} は、水素原子、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、C3-C6シクロアルキル基、又は、C1-C6アルコキシ基を示し、
 D は、 $-NR^{6e}CO-$ 、又は、 $-CONR^{6f}-$ を示し、
 E は、 $-CR^{6g}R^{6h}-$ 、 $-NR^{6i}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、又は、 $-SO_2-$ を示し、 E が複数の場合、複数の E はそれぞれ同じでも異なってもよく、

R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} は、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基、若しくは、C3-C6シクロアルキル基を示し、又は、

R^{6b} と R^{6c} 、 R^{6b} と R^{6e} 、若しくは、 R^{6c} と R^{6d} は互いに結合して環を形成してもよく、

m^1 は、0、又は、1を示し、

m^2 は、1、2、3、4、又は、5を示し、

m^3 は、0、1、2、又は、3を示す。）

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、又は、1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラジン-5-イル基を示し、

R^4 は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示し、

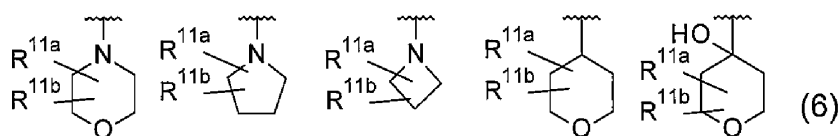
$X-Y$ は、 $C=CH$ 、又は、 $N-CH_2$ を示し、

Z は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、シアノ基、又は、C1-C6アルコキシカルボニル基を示す。

[請求項2]

R^1 が、水素原子、C1-C6アルキル基、 $-NR^{11d}R^{11e}$ 、又は、以下の式(6)から選択されるいずれかの基を示す、請求項1に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[化7]



(式(6)中、

R^{11a} 、 R^{11b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、C1-C6アルキル基を示す。

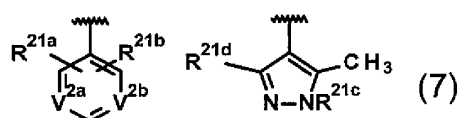
R^{11d} 、 R^{11e} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、又は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。

)

[請求項3]

R^2 が、水素原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキル基で置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル基、又は、以下の式(7)から選択されるいずれかの基を示す、請求項1または2に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[化8]



(式(7)中、

V^{2a} は、C- R^{21e} 、又は、窒素原子を示し、

V^{2b} は、C- R^{21f} 、又は、窒素原子を示し、

R^{21a} 、 R^{21b} は、それぞれ独立して、同一、又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基(C1-C6アルコキシ基は、ハロゲン原子、又は、重水素で置換されていてもよい)、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{21c} は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示し、

、

R^{21d} は、水素原子、又は、C3-C6シクロアルキル基を示し、

R^{21e} は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示し、

R^{21f} は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示す。))

[請求項4]

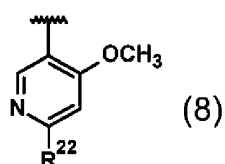
R^3 が、水素原子を示し、

R^4 が、水素原子を示し、

X-Yが、C=CH、又は、N-CH₂を示し、

Zが、ハロゲン原子を示す、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

- [請求項5] R^1 が、エチル基、2,2-ジフルオロエチルアミノ基、又は、[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]アミノ基から選択されるいずれかの基を示し、
 R^2 が、2-メトキシピリジン-3-イル基、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル基、又は、以下の式(8)で示される基を示し、
 [化9]



- (式(8)中、
 R^{22} は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、又は、C3-C6シクロアルキル基を示す。)
 R^3 が、水素原子を示し、
 R^4 が、水素原子を示し、
 $X-Y$ が、 $C=CH$ 、又は、 $N-CH_2$ を示し、
 Z が、ハロゲン原子を示す、請求項1に記載の化合物又は、その薬学上許容される塩。
 [請求項6] 以下の化合物から選択される請求項1に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。
 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、
 、

3-(6-クロロ-4-{[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]アミノ}-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(1,1-ジフルオロエチル)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-[6-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシピリジン-3-イル]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、

3-{6-クロロ-4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル}-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、又は

3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン。

【請求項7】 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン、またはその薬学上許容される塩。

【請求項8】 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン 1,2-エタンジスルホン酸塩。

- [請求項9] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン メタン
スルホン酸塩。
- [請求項10] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン ベンゼ
ンスルホン酸塩。
- [請求項11] 3-(6-クロロ-4-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-(6-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン アジピ
ン酸塩。
- [請求項12] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学
上許容される塩を有効成分とするSMG1阻害剤。
- [請求項13] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学
上許容される塩を有効成分とするNMD阻害剤。
- [請求項14] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学
上許容される塩を有効成分として含有し、薬学上許容される担体を含
んでいても良い医薬組成物。
- [請求項15] がんを治療するための、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学
上許容される塩が免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせられて投与
されることを特徴とする、請求項15に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学
上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異な
る製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与され
ることを特徴とする、請求項16に記載の医薬組成物。
- [請求項18] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学

上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に有効成分として含有されていることを特徴とする、請求項 16 に記載の医薬組成物。

[請求項19] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、抗CTLA-4抗体である、請求項 16 から 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項20] がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、請求項 15 から 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項21] 請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効成分とする抗がん剤。

[請求項22] 請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩を有効量投与することを特徴とする、がんの治療方法。

[請求項23] 請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩が免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせられて投与されることを特徴とする、がんの治療方法。

[請求項24] 請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 23 に記載の治療方法。

[請求項25] 請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に

有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、請求項 2 3 に記載の治療方法。

[請求項26] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、抗CTLA-4抗体である、請求項 2 3 から 2 5 のいずれかに 1 項に記載の治療方法。

[請求項27] がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、請求項 2 2 から 2 6 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項28] がんの治療における使用のための、請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項29] 免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて投与されることを特徴とする、がんの治療における使用のための請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項30] 請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 2 9 に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項31] 請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、請求項 2 9 に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項32] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は

、抗CTLA-4抗体である、請求項29から31のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項33] がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、請求項28から32のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩。

[請求項34] がんの治療のための医薬の製造における、請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩の使用。

[請求項35] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩が、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて投与されることを特徴とする、請求項34に記載の使用。

[請求項36] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、それぞれ異なる製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項35に記載の使用。

[請求項37] 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、又は、その薬学上許容される塩と、免疫チェックポイント阻害剤とが、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とする、請求項35に記載の使用。

[請求項38] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は、抗CTLA-4抗体である、請求項35から37のいずれか1項に記載の使用。

[請求項39] がんが白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫よりなる群から選択される血液がん、骨肉腫、脊索腫、軟骨肉腫及びユーイング肉腫よりなる

群から選択される肉腫、又は、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肝臓がん、腎臓がん、舌がん、甲状腺がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膵臓がん、皮膚がん、副腎がん、胆道がん、胸腺がん、中皮腫、膀胱がん及び脳腫瘍よりなる群から選択される固形がんである、請求項 34 から 38 のいずれか 1 項に記載の使用。