

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-518267

(P2014-518267A)

(43) 公表日 平成26年7月28日 (2014.7.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 1 2	4 C 0 7 2
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 C S P	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/545 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 513 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-518932 (P2014-518932)	(71) 出願人	000001395
(86) (22) 出願日	平成24年6月26日 (2012.6.26)		杏林製薬株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成26年2月25日 (2014.2.25)		東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/044267	(71) 出願人	596129215
(87) 国際公開番号	W02013/003383		メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(87) 国際公開日	平成25年1月3日 (2013.1.3)		Merck Sharp & Dohme Corp.
(31) 優先権主張番号	61/501,692		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(32) 優先日	平成23年6月27日 (2011.6.27)		126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U. S. A.
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

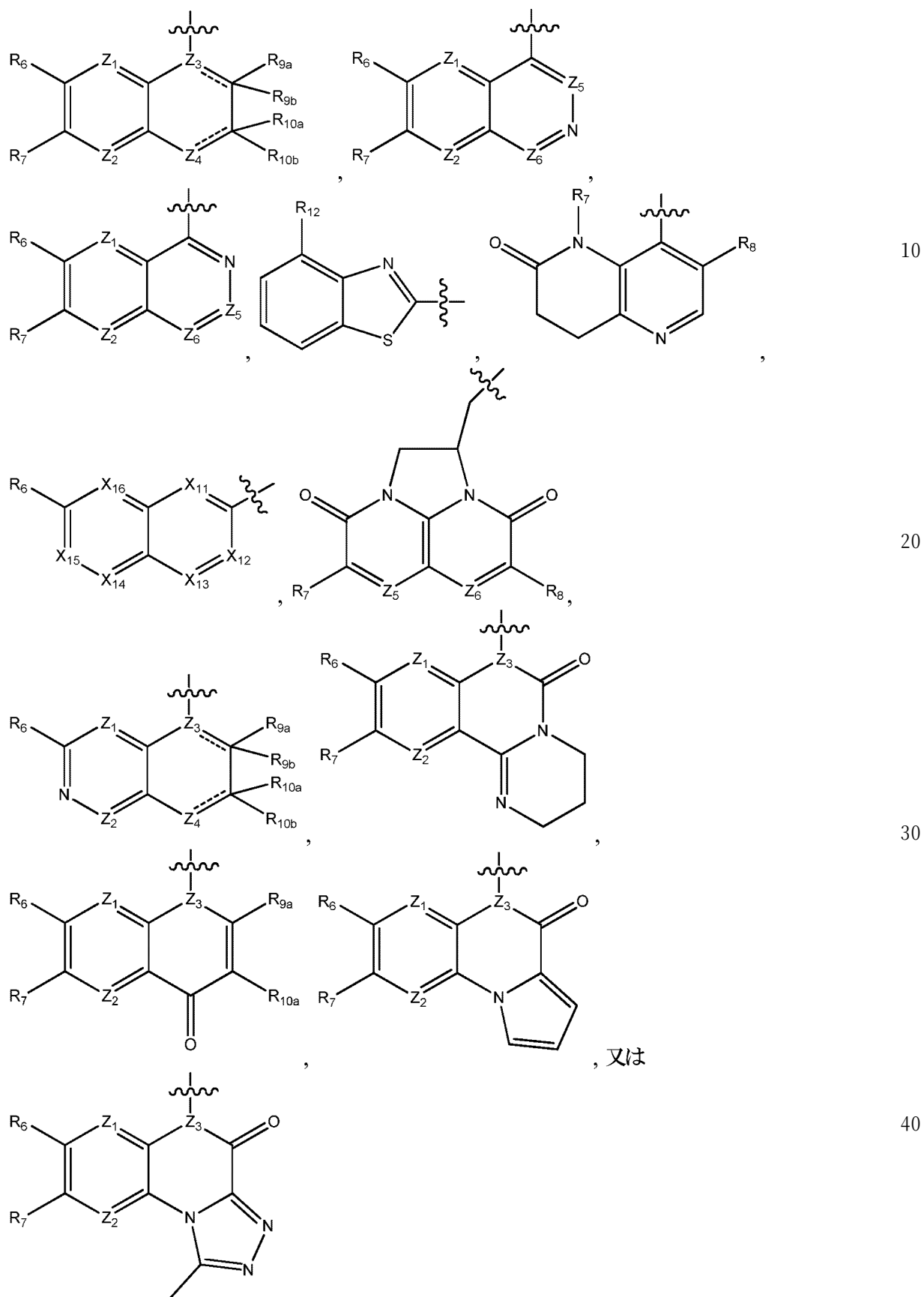
(54) 【発明の名称】 細菌感染症の治療のための架橋二環式化合物

(57) 【要約】

新規の架橋二環式化合物が、その医薬として許容し得る塩、水和物、及びプロドラッグとともに、本明細書に開示される。また開示されるのは、そのような化合物を含む組成物、そのような化合物を調製する方法、及びそのような化合物を抗菌剤として使用する方法である。開示される化合物、その医薬として許容し得る塩、水和物、及びプロドラッグ、並びにそのような化合物、塩、水和物、及びプロドラッグを含む組成物は、細菌感染症、並びに関連する疾患及び疾病を治療するのに有用である。

【選択図】 なし

【化 3】



のうちの1つを有する基であり；

Z₁は、CR_{1a}又はNであり；

Z₂、Z₅、及びZ₆は、独立に、CR_{1b}又はNであり；

Z_3 は、C又はNであり；

ここで、 Z_3 は、それが結合している結合
【化 4】

=====

が二重結合である場合、Nではなく；

Z_4 は、 $CR_{11a}R_{11b}$ 、N、 CR_{11a} 、 NR_{11a} 、又はOであり；

ここで、 Z_4 は、それが結合している結合
【化 5】

=====

が二重結合である場合、Oでも、 NR_{11a} でも、 $CR_{11a}R_{11b}$ でもなく；

10

X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} は、独立に、N又は CR_{1a} であり；

ここで、 X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} のうちの少なくとも1つはNであり；

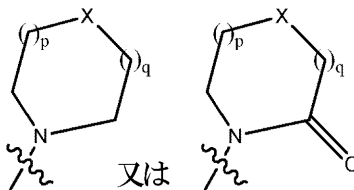
X_{12} は、CH、C- (C_{1-6}) アルキル、C- (C_{1-6}) アルコキシ、C-ハロ、又はC-COOHであり；

X_{15} は、CH、C- (C_{1-6}) アルキル、又はC-ハロであり；

R_6 は、H；OH； $NR_{13}R_{14}$ ； (C_{1-6}) アルキル；C(O) OR_{13} ；ハロ； CF_3 ；シアノ；アリルオキシ； $-R_{15}CO$
OR₁₄； $-OR_{15}COOR_{14}$ ； $-OR_{15}CONR_{13}R_{14}$ ； $NR_{13}R_{14}$ 、CONR₁₃R₁₄、OH、ハロ、 CF_3 、COOR₁₄、シア
ノ、オキソ、 (C_{1-6}) アルキル、もしくは (C_{1-6}) アルコキシから選択される1～3個の置換基
で任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルコキシ、 (C_{3-6}) 複素環オ
キシ、 (C_{3-10}) シクロアルキルアルコキシ、もしくは (C_{3-10}) ヘテロシクロアルコキシ； (C_{1-6}) アルキルで任意に置換されたS(O)₂R₁₃；又は

20

【化 6】



であり、

ここで、Xは、 CR_{1c} 、O、S、又はSO₂であり；

各々のp及びqは、0、1、又は2であり、但し、XがO又はSである場合、pとqの両方ともが
0であることはできず；

30

各々の R_7 及び R_8 は、独立に、H、ハロ、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $NR_{13}R_{14}$ 、 CF_3 、又はシ
アノであり；

R_{9a} は、H、ハロ、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、NH₂、もしくはシアノであり； R_{9b} は存在せず；
かつ Z_3 に結合している結合

【化 7】

=====

は二重結合であり；又は

R_{9a} 及び R_{9b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_3 に結合している結合

40

【化 8】

=====

は単結合であり；

R_{10a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり； R_{10b} は存在せず；かつ Z_4 に結合している結合

【化 9】

=====

は二重結合であり；又は

R_{10a} 及び R_{10b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_4 に結合している結合

【化 10】

=====

50

は単結合であり;

R_{11a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり;かつ R_{11b} は存在せず;かつ Z_4 に結合している結合

【化 1 1】



は二重結合であるか、もしくは Z_4 は NR_{11a} であり;又は

R_{11a} 及び R_{11b} は、一緒に、オキソを形成し;かつ Z_4 に結合している結合

【化 1 2】



は単結合であり;又は

R_{10a} 及び R_{11a} は、それらが結合している原子と一緒に、0~3個のNを有し、かつ (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、5員の飽和、不飽和、もしくは芳香族環を形成し、ここで、 R_{10b} 及び R_{11b} は、結合価によって、Hであるか、もしくは存在せず;

各々の R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、又は (C_{1-6}) ヒドロキシアルキルであり;

各々の R_{15} は、独立に、 (C_1-C_6) アルキレン又は (C_2-C_6) アルケニレンであり、但し、 R_6 が $-OR_{15}COOR_{14}$ であるとき、 R_{15} は C_2 アルケニレンではなく;

R_{1a} は、H、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ、又はハロであり;

R_{1b} は、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ、シアノ、又は $C(0)OR_{13}$ であり;

R_{1c} は、H、OH、ハロ、又は (C_{1-6}) アルキルであり;

Ar_2 は、

(i)-OH、ハロ、シアノ、 $NR_{13}R_{14}$ 、もしくは (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、 C_3-C_6 -シクロアルキル;

(ii)アリール(ここで、アリールは、OH、ハロ、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ (C_{1-6}) アルコキシ、及び (C_{1-6}) アルキルから選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルもしくはナフチルである);

(iii)ヘテロシクリル(ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有し、OH、ハロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、及びN、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5~6員の芳香族もしくは非芳香族環から選択される1~3個の置換基で任意に置換された、5~6員の非芳香族もしくは芳香族環であり;ここで、 (C_{1-6}) アルコキシもしくは (C_{1-6}) アルキルは、1個もしくは2個のハロで任意に置換されている);又は

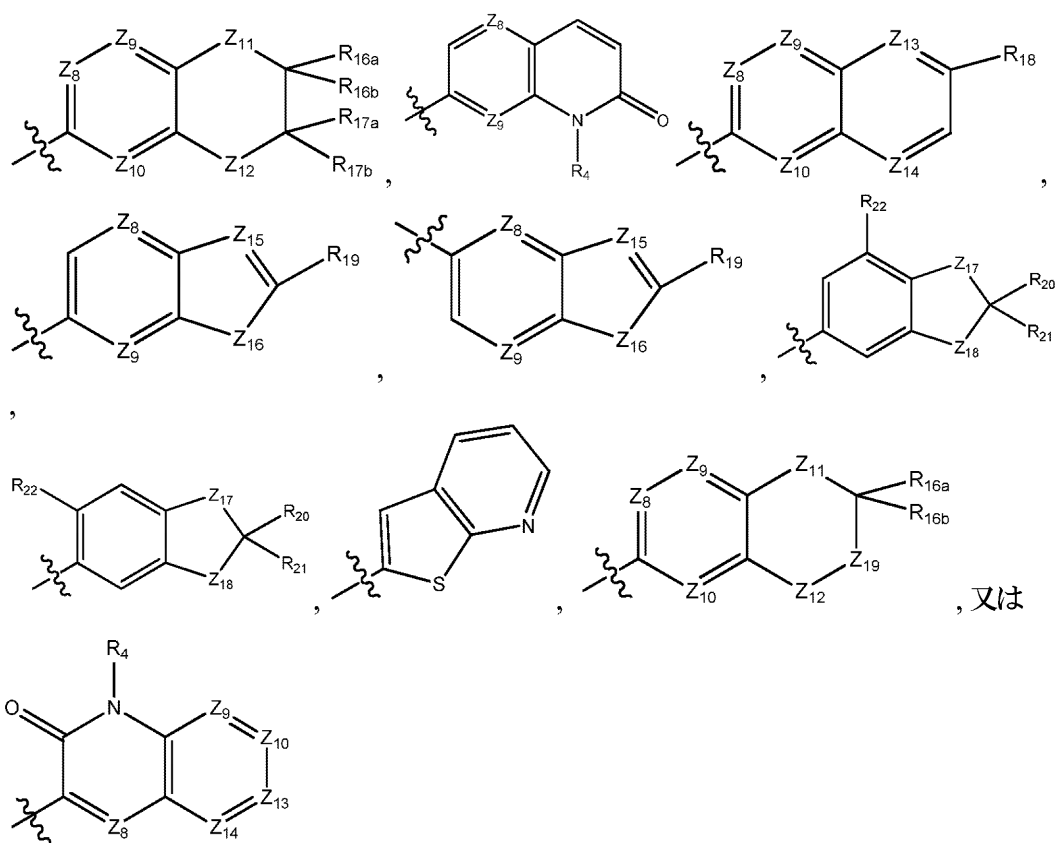
(iv)以下の構造:

10

20

30

【化 1 3】



10

20

のうちの1つを有する基であり；

各々のZ₈、Z₉、及びZ₁₀は、独立に、CR_{1a}、CR_{1b}、又はNであり；

Z₁₁及びZ₁₂は、各々独立に、CR_{1a}R_{1b}、NR₄、O、SO₂、又はSであり；

Z₁₃及びZ₁₄は、各々独立に、CR_{1a}又はNであり；

Z₁₅は、CR_{1a}又はNであり；

Z₁₆は、CR_{1a}R_{1b}又はNHであり；

各々のZ₁₇及びZ₁₈は、独立に、NR₄又はOであり；

Z₁₉はSO₂であり；

各々のR_{16a}及びR_{16b}は、独立に、HもしくはCH₃であり；又は

R_{16a}及びR_{16b}は、一緒に、オキシを形成し；

各々のR_{17a}及びR_{17b}はHであり；又は

R_{17a}及びR_{17b}は、一緒に、オキシもしくは=NOR₃を形成し；

R₁₈は、H又は(C₁₋₆)アルコキシであり；

R₁₉は、H又はハロであり；

各々のR₂₀、R₂₁、及びR₂₂は、独立に、Hもしくはハロであり；又は

R₂₀及びR₂₁は、一緒に、オキシを形成する)。

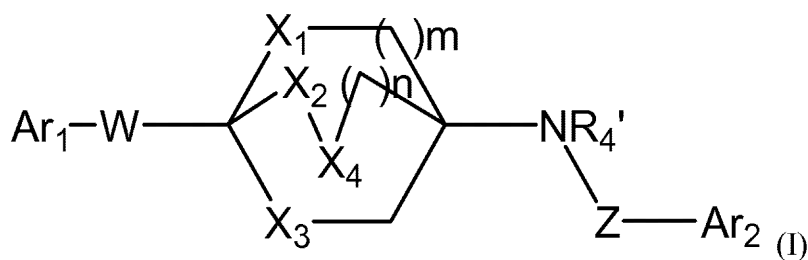
30

40

【請求項 2】

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 1 4】



10

(式中:

X_1 、 X_2 、及び X_3 は、独立に、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり;

X_4 は、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、 NR_0 であるか、又は存在せず;

但し、 X_2 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_4 は CR_1R_2 であり、 X_4 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_2 は CR_1R_2 であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のうちの2つ以下が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり;

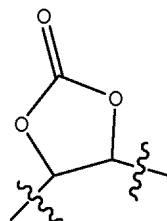
m は、1、2、又は3であり;

n は、0、1、又は2であり;

W は、 $C(=O)$ 、 $-CR_1R_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1'R_2'-$ 、 $-O-CR_1R_2-$ 、 $-NR_4-CR_1R_2-$ 、又は以下の構造:

20

【化 1 5】



の基であり;

R_0 は、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、アシル、又はスルホニルであり;

30

各々の R_1 、 R_2 、 R_1' 、及び R_2' は、独立に、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ヒドロキシアルキル、 $-CO_2R_3$ 、 $-CONR_4R_5$ 、ハロゲン、 OR_3 、 CF_3 、アリール、ヘテロアリール、又は NHR_4 であり;

但し、 R_2 が、 OR_3 又は NHR_4 であるとき、 R_1 は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく、 R_2' が、 OR_3 又は NHR_4 であるとき、 R_1' は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく;

ここで、同じ炭素上の R_1 及び R_2 、又は R_1' 及び R_2' は、一緒に、 $=O$ 又は $=NOR_4$ を形成していてもよく;

R_3 は、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、又は CF_3 であり;

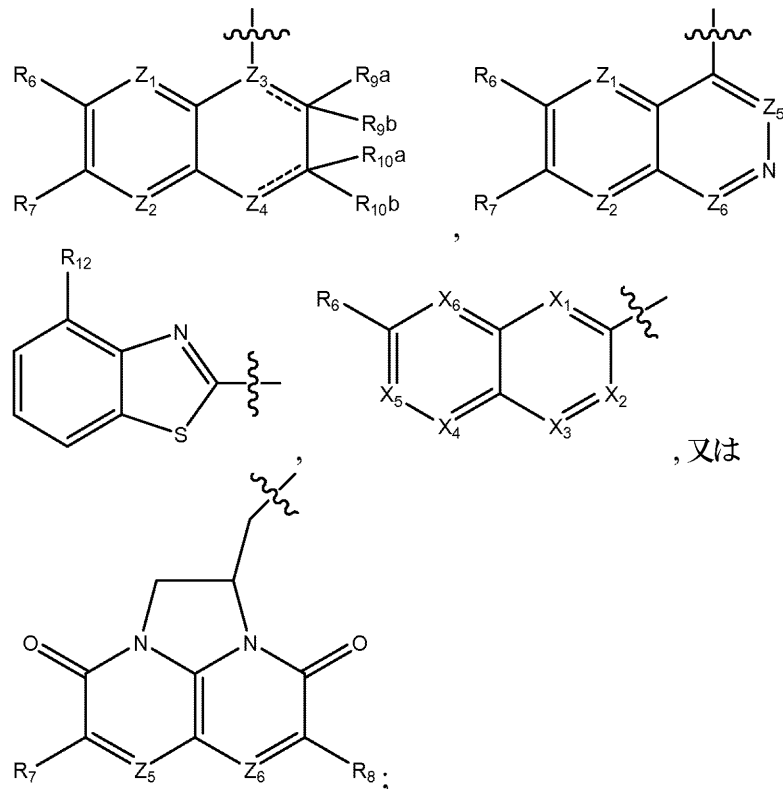
R_4 、 R_4' 、及び R_5 は、独立に、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、又は CO_2R_3 であり;

Z は、 CH_2 、 $C(=O)$ 、 $CH_2-CH=CH$ 、又は SO_2 であり;

40

Ar_1 は、以下の構造:

【化 1 6】



10

20

のうちの1つを有する基であり；

Z_1 は、 CR_{1a} 又はNであり；

Z_2 、 Z_5 、及び Z_6 は、独立に、 CR_{1b} 又はNであり；

Z_3 は、それが結合している結合

【化 1 7】

=====

が単結合である場合、CもしくはNであり；又は

Z_3 は、それが結合している結合

【化 1 8】

=====

が二重結合である場合、Cであり；

Z_4 は、それが結合している結合

【化 1 9】

=====

が単結合である場合、 $CR_{11a}R_{11b}$ 、 NR_{11a} 、もしくはOであり；又は

Z_4 は、それが結合している結合

【化 2 0】

=====

が二重結合である場合、 CR_{11a} もしくはNであり；

X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_6 は、独立に、N又は CR_{1a} であり；

ここで、 X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_6 のうちの少なくとも1つはNであり；

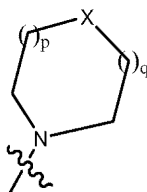
X_2 は、CH、C- (C_{1-6}) アルキル、C- (C_{1-6}) アルコキシ、C-ハロ、又はC-COOHであり；

X_5 は、CH、C- (C_{1-6}) アルキル、又はC-ハロであり；

R_6 は、H；OH； $NR_{13}R_{14}$ ； (C_{1-6}) アルキル；C(O) OR_{13} ；ハロ； CF_3 ；シアノ；アリルオキシ； $-R_{15}COOR_{14}$ ； $-OR_{15}COOR_{14}$ ； $NR_{13}R_{14}$ 、OH、 CF_3 、 $COOR_{14}$ 、シアノ、オキシ、 (C_{1-6}) アルキル、もしくは (C_{1-6}) アルコキシで任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルコキシ、 (C_{3-6}) 複素環オキシ、 (C_{3-6}) シクロアルキルアルコキシ、もしくは (C_{3-6}) ヘテロシクロアルコキシ； (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された $S(O)_2R_{13}$ ；又は

50

【化 2 1】



であり、

ここで、Xは、 CR_{1c} 、O、又はSであり；

各々のp及びqは、0、1、又は2であり、但し、XがO又はSである場合、pとqの両方ともが0であることはできず；

各々の R_7 及び R_8 は、独立に、H、ハロ、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 CF_3 、又はシアノであり；

R_{9a} は、H、ハロ、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、 NH_2 、もしくはシアノであり； R_{9b} は存在せず；かつ Z_3 に結合している結合

【化 2 2】



は二重結合であり；又は

R_{9a} 及び R_{9b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_3 に結合している結合

【化 2 3】



は単結合であり；

R_{10a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり； R_{10b} は存在せず；かつ Z_4 に結合している結合

【化 2 4】



は二重結合であり；又は

R_{10a} 及び R_{10b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_4 に結合している結合

【化 2 5】



は単結合であるか、又は Z_4 は NR_{11a} であり；

R_{11a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり；かつ R_{11b} は存在せず；かつ Z_4 に結合している結合

【化 2 6】



は二重結合であり；又は

R_{11a} 及び R_{11b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_4 に結合している結合

【化 2 7】



は単結合であり；又は

R_{10a} 及び R_{11a} は、それらが結合している原子と一緒に、0～3個のNを有し、かつ (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、5員の飽和、不飽和、もしくは芳香族環を形成し、ここで、 R_{10b} 及び R_{11b} は、結合価によって、Hであるか、もしくは存在せず；

各々の R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} は、独立に、H又は (C_{1-6}) アルキルであり；

各々の R_{15} は、独立に、 (C_1-C_6) アルキレン又は (C_2-C_6) アルケニレンであり、但し、 R_6 が $-\text{OR}_{15}\text{COOR}_{14}$ であるとき、 R_{15} は C_2 アルケニレンではなく；

R_{1a} は、H、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ、又はハロであり；

R_{1b} は、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ、シアノ、又は $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ であり；

R_{1c} は、H、ハロ、又は (C_{1-6}) アルキルであり；

Ar_2 は、

(i)-OH、ハロ、シアノ、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、もしくは (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、 C_3-C_6

10

20

30

40

50

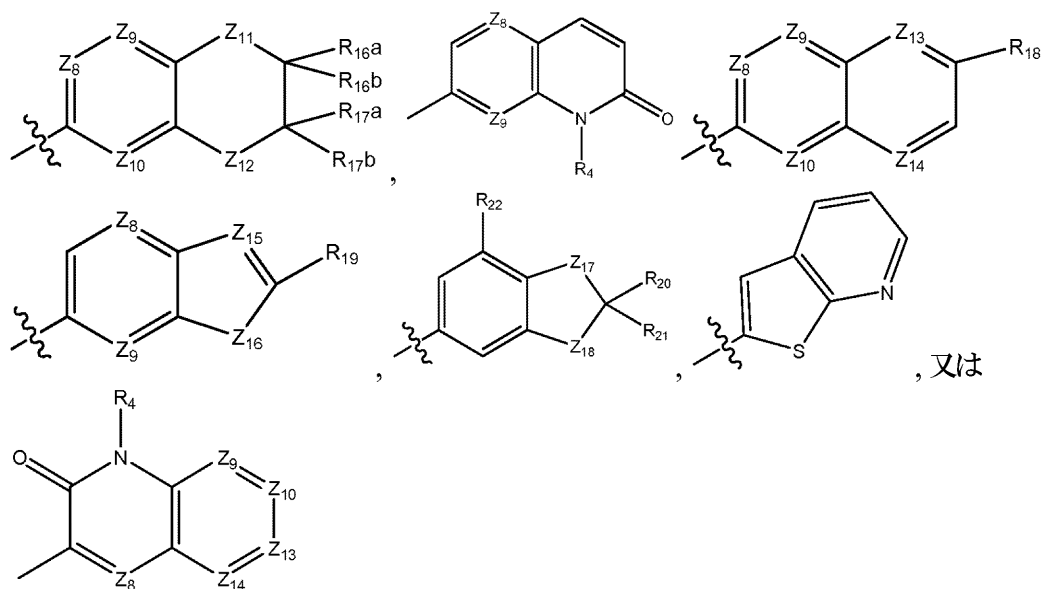
-シクロアルキル;

(ii)アリール(ここで、アリールは、OH、ハロ、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ (C_{1-6}) アルコキシ、及び (C_{1-6}) アルキルから選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルもしくはナフチルである);

(iii)ヘテロシクリル(ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有し、OH、ハロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、及びN、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5~6員の芳香族もしくは非芳香族環から選択される1~3個の置換基で任意に置換された、5~6員の非芳香族もしくは芳香族環であり;ここで、 (C_{1-6}) アルコキシもしくは (C_{1-6}) アルキルは、1個もしくは2個のハロで任意に置換されている);又は

(iv)以下の構造:

【化28】



のうちの1つを有する基であり;

各々の Z_8 、 Z_9 、及び Z_{10} は、独立に、 CR_{1a} 又はNであり;

Z_{11} 及び Z_{12} は、各々独立に、 $CR_{1a}R_{1b}$ 、 NR_4 、O、又はSであり;

Z_{13} 及び Z_{14} は、各々独立に、 CR_{1a} 又はNであり;

Z_{15} は、 CR_{1a} 又はNであり;

Z_{16} は、 $CR_{1a}R_{1b}$ 又はNHであり;

各々の Z_{17} 及び Z_{18} は、独立に、 NR_4 又はOであり;

各々の R_{16a} 及び R_{16b} は、独立に、Hもしくは CH_3 であり;又は

R_{16a} 及び R_{16b} は、一緒に、オキソを形成し;

各々の R_{17a} 及び R_{17b} はHであり;又は

R_{17a} 及び R_{17b} は、一緒に、オキソもしくは $=NOR_3$ を形成し;

R_{18} は、H又は (C_{1-6}) アルコキシであり;

R_{19} は、H又はハロであり;

各々の R_{20} 、 R_{21} 、及び R_{22} は、独立に、Hもしくはハロである)。

【請求項3】

式(Ia)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩:

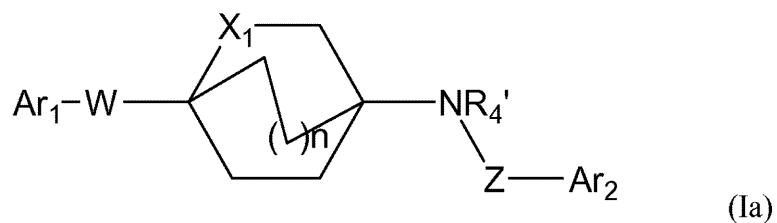
10

20

30

40

【化 2 9】



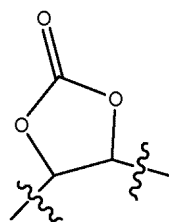
(式中:

10

 X_1 は、 CH_2 、 O 、又は NR_0 であり； n は、 0 又は 1 であり；

W は、 $C(=O)$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1R_2-$ 、 $-O-CR_1R_2-CR_1R_2-$ 、 $-CH_2-CR_1R_2-$ 、 $-CR_1R_2-CH_2-$ 、 $-O-CR_1R_2-$ 、 $-NHR_4-CR_1R_2-$ 、又は以下の構造：

【化 3 0】



20

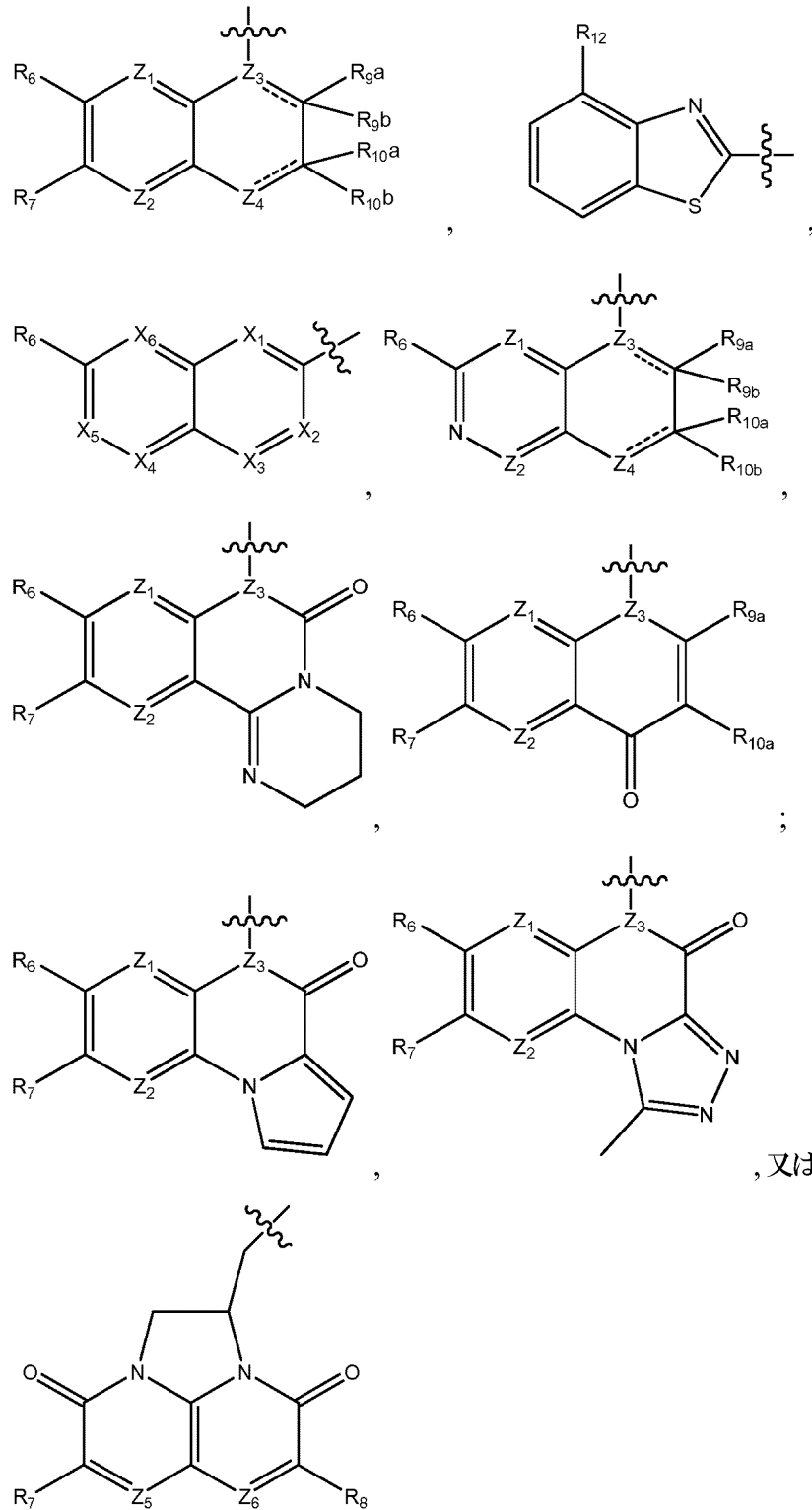
の基であり；

各々の R_1 及び R_2 は、独立に、 H 、ハロ、 (C_{1-6}) アルキル、 OR_3 、もしくは NHR_4 であり、ここで、同じ炭素上の R_1 もしくは R_2 のうちの1つだけが、 OR_3 もしくは NHR_4 であり；又は

同じ炭素上の R_1 及び R_2 は、一緒に、 $=O$ もしくは $=NOR_3$ を形成し；

 R_3 は、 H 又は (C_{1-6}) アルキルであり； Ar_1 は、以下の構造：

【化 3 1】



のうちの1つを有する基であり；かつ

他の全ての変数は、請求項1記載の通りである）。

【請求項 4】

請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩
(式中、

X_1 は、 CH_2 又は 0 であり；

n は 1 であり；

W は、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1R_2-$ 、 $-CH_2-CR_1R_2-$ 、 $-CR_1R_2-CH_2-$ 、又は $-O-CH_2-$ であり

;

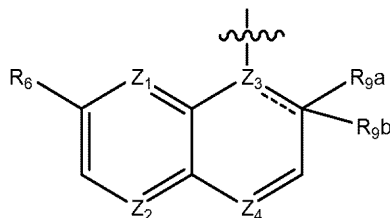
各々の R_1 及び R_2 は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、又はOHであり、ここで、同じ炭素上の R_1 又は R_2 の1つだけがOHであり;

R_4' は、H又は (C_{1-6}) アルキルであり;

Zは、 CH_2 又は $CH_2-CH=CH$ であり;

Ar_1 は、以下の構造:

【化32】



10

の基であり;

Z_4 は、 CR_{11a} 又はNであり;かつ

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 のうちの3つ以下がNであり;

R_6 は、OH; (C_{1-6}) アルキル; ハロ; CF_3 ; シアノ; $NR_{13}R_{14}$; OH、 CF_3 、 $COOR_{14}$ 、シアノ、オキソ、又は (C_{1-6}) アルコキシで任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルコキシ、 (C_{3-6}) 複素環オキシ、 (C_{3-6}) シクロアルキルアルコキシ、又は (C_{3-6}) ヘテロシクロアルコキシであり;

20

R_{9a} は、H、F、Cl、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、もしくはシアノであり; R_{9b} は存在せず;かつ Z_3 に結合している結合

【化33】



は二重結合であり;又は

R_{9a} 及び R_{9b} は、一緒に、オキソを形成し;かつ Z_3 に結合している結合

【化34】



30

は単結合であり;

R_{11a} は、H又は (C_{1-6}) アルキルであり;

R_{1a} は、H、ハロ、又は (C_{1-6}) アルコキシであり;

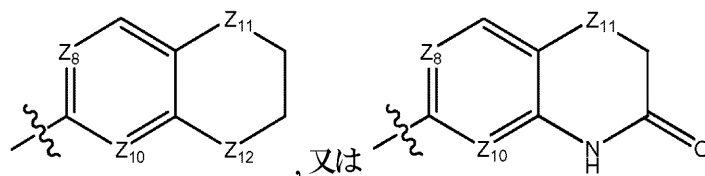
R_{1b} は、H、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ、又は (C_{1-6}) アルコキシであり;

Ar_2 は、

アリール(ここで、アリールは、1個もしくは2個のハロで任意に置換されたフェニルである);又は

以下の構造:

【化35】



40

の基から選択され;

Z_{10} は、CH又はNであり;

Z_{11} 及び Z_{12} は、 $CR_{1a}R_{1b}$ 、N- (C_{1-6}) アルキル、O、又はSであり;かつ

他の全ての変数は、請求項1記載の通りである)。

【請求項5】

50

請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩
(式中、

X_1 は、 CH_2 又は O であり；

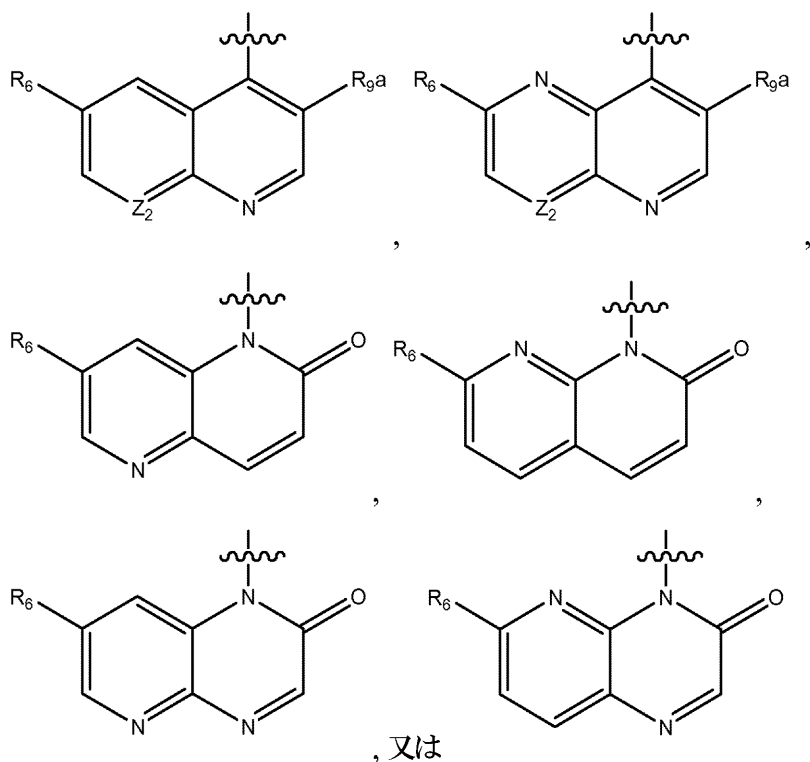
n は1であり；

W は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)OH-$ 、又は $-O-CH_2-$ であり；

Z は、 CH_2 又は $-CH_2-CH=CH-$ であり；

Ar_1 は、以下の構造：

【化 3 6】



のうちの1つを有する基であり；

Z_2 は CR_{1b} であり；

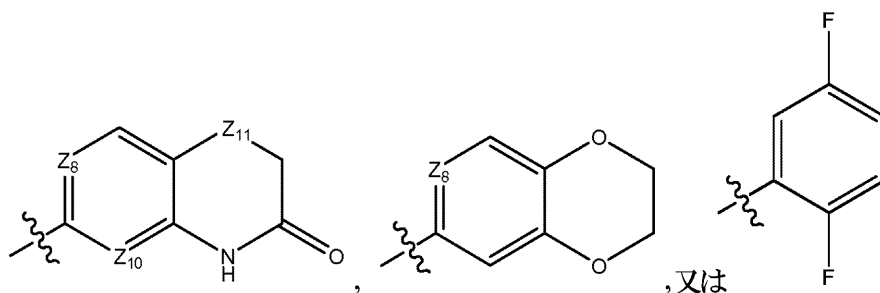
R_6 は、 (C_{1-6}) アルキル；ハロ；シアノ；又は OH 、 $COOR_{14}$ 、シアノ、もしくはオキソで任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルキルアルコキシ、もしくは (C_{3-6}) ヘテロシクロアルコキシであり；

R_{9a} は、 H 、 F 、 Cl 、 OH 、又はシアノであり；

R_{1b} は、 H 、 F 、 Cl 、又は (C_{1-6}) アルキルであり；

Ar_2 は、以下の構造：

【化 3 7】



のうちの1つを有する基であり；

Z_8 及び Z_{10} は、独立に、 CR_{1a} 又は N であり；

R_{1a} は、H、F、Cl、又は (C_{1-6}) アルコキシであり；

Z_{11} は、O又はSであり；かつ

他の変数は、請求項1記載の通りである）。

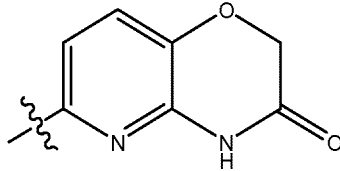
【請求項6】

Zが $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

Ar_2 が

【化38】



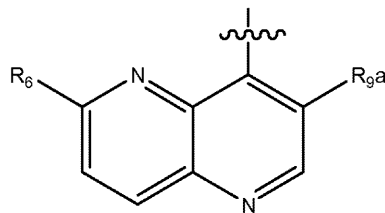
10

である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

Ar_1 が

【化39】



20

である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

X_1 がOである、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

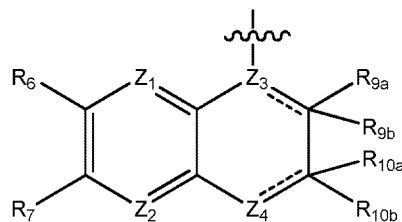
各々の R_1 、 R_2 、 R_1' 、及び R_2' が、独立に、H、OH、 (C_{1-6}) アルキル、又は (C_{1-6}) ヒドロキシアルキルである、請求項1記載の化合物。

30

【請求項11】

Ar_1 が

【化40】



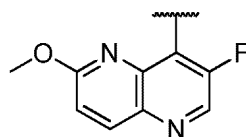
40

である、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

Ar_1 が

【化41】

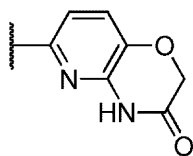


である、請求項1記載の化合物。

【請求項13】

50

Ar₂が
【化 4 2】



である、請求項1記載の化合物。

【請求項 1 4】

以下のものである、請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体：

(E)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン；

7-クロロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル；

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-((1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン；

7-フルオロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；

10

20

30

40

50

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン;

7-フルオロ-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

10

20

30

40

50

6-(((1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

1-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール;

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル;

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン;

6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-((3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

((1-(1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;及び

6-(((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

ナトリウム2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-3-(4-(((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパノエート;

10

20

30

40

50

7-クロロ-N-(4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキサミド;

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((7-フルオロ-8-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

N-((7-エチル-8-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((8-メチル-3-オキソ-7-ビニル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

(R)-N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチル)-4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミニウムクロリド;

(S)-N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチル)-4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミニウムクロリド;

1-(2-(6-シアノ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

1-(2-(6-ブロモ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

(S)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

(S)-N-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

(S)-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アンモニオ)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イウムクロリド;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アンモニオ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イウムクロリド;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-2-チアビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩;

6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1

10

20

30

40

50

,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(2-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2,7-ジカルボニトリル;

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-((1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(7-メトキシ-4-オキソキノリン-1(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

1-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン;

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-((3R,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-((3S,4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

5-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

5-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

5-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

5-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[2,3-e][1,3,4]オキサチアジン-2,2-ジオキシド;

6-((1-(2-(6-(((2S,3R)-3-アミノ-4-オキソアゼチジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メ

10

20

30

40

50

チル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-(((1r,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン;

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-((3R,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

8-クロロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン;

(E)-6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)ピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル;

10

20

30

40

50

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-((3S,4S)-4-アミノ-5-オキソピロリジン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸;

6-((1-(2-(6-(((2R,3R)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

エチル4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート;

4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸;

6-((1-(2-(6-(((2S,3R)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-5-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-6(5H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-((2-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタンニトリル;

エチル4-(7-シアノ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート;

4-(7-シアノ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸;

6-((1-(2-(6-(((2S,3S)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(2-(7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキ

10

20

30

40

50

サジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタノエート;

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩;

5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタン酸;

メチル7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシレート;

7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボン酸;

6-((1-(2-(6-(((2R,3S)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

エチル2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート;

2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタンアミド;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサ

10

20

30

40

50

ジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸;

1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル;

2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩;

6-((1-(2-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

5,8-ジフルオロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド;

N-((5,8-ジフルオロ-2-メトキシキノリン-3-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン;

N-(2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン;

4-(7-フルオロ-8-((2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド;

2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

(S)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

(R)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

10

20

30

40

50

ル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

2-(8-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド;

(E)-2-(8-(2-(4-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)アリルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド;

(E)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)アリル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン。

10

【請求項 15】

請求項1~14のいずれか一項記載の化合物及び医薬として許容し得る担体、補助剤、又はビヒクルを含む組成物。

【請求項 16】

カルバペネム、ペニシリン、及びセファロスポリンからなる群から選択される第二の治療剤をさらに含む、請求項15記載の組成物。

【請求項 17】

細菌感染症をその必要がある患者において治療する方法であって、該患者に、有効量の請求項1~16のいずれか一項記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 18】

20

有効量の第二の治療剤の投与をさらに含む、請求項17記載の方法。

【請求項 19】

細菌感染症を治療するための薬剤の製造のための有効量の請求項1~14のいずれか一項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、あたかも以下に完全に記載されているかのように、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2011年6月27日に提出された米国仮特許出願第61/501,692号の恩典及び該米国仮特許出願に対する優先権を主張する。

30

【0002】

(共同研究契約)

本発明は、Merck & Co社とキョーリン製薬(Kyorin Pharmaceutical Co.)との間の共同研究契約、及びMerck & Co社とWuXi AppTecとの間の共同研究契約の範囲内で行なわれる活動の成果としてなされた。

【0003】

(発明の分野)

本発明は、新規の架橋二環式化合物(その医薬として許容し得る塩、水和物、及びプロドラッグを含む)、そのような化合物を含む組成物、そのような化合物の合成、並びにそのような化合物の抗菌剤としての使用に関する。本開示の新規化合物、及びそのような化合物を含む組成物は、細菌感染症、並びに関連する疾患及び疾病を治療するのに有用である。

40

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

細菌感染症は重要な医療問題であり、病院で獲得される細菌性疾患の発生率は、特に、薬物耐性株とともに、増加し続けている。Chuらの文献、1996, J. Med. Chem. 39:3853-3874を参照されたい。薬物耐性の結果として、多くの細菌感染症は、現在の抗生物質での治療が困難であるか、又は治療不可能でさえあるかのいずれかである。この問題は、特定

50

の細菌株、例えば、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、ヒト結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、腸球菌種(*Enterococcus* sp.)、及び緑膿菌種(*Pseudomonas* sp.)における多剤耐性の発生を伴って、特に深刻になっている。バンコマイシン耐性腸球菌の出現は、特に憂慮すべきことであるが、それは、バンコマイシンが、以前は、この感染を治療するための唯一の効果的な抗生物質であり、また、多くの感染症に関して、「最後の手段」の薬物であると考えられていたからである。

【0005】

特に病院は、薬物耐性生物の形成及び伝播の中心として機能する。病院で起こる感染は、院内感染として知られ、ますます深刻な問題となっている。毎年病院で感染する200万人の米国人のうち、半数を超えるこれらの感染は、少なくとも1つの抗生物質に耐性である。疾病管理予防センター(The Center for Disease Control)は、1992年に、13,000人を超える入院患者が、抗生物質治療に耐性である細菌感染症によって死亡したと報告した。Lewisの文献、「抗生物質耐性感染の増加(The Rise of Antibiotic-Resistant Infections)」, FDA Consumer, 第29巻, 1995年9月を参照されたい。感染率は増加し続けており; 2007年に報告されたように、18,000人を超える患者が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染の結果として死亡した。Klevensらの文献、2007, J. Am. Med. Assoc. 298:1763-1771を参照されたい。

【0006】

抗生物質に対する細菌の耐性が重要な公衆衛生問題となっているので、より新しくかつより強力な抗生物質を開発することが継続的に必要である。より具体的には、細菌感染症の治療にこれまで使用されていない新しい化合物群に相当する抗生物質が必要である。そのような化合物は、耐性細菌の形成及び伝播がますます広まりつつある病院での院内感染を治療する際に特に有用となるであろう。

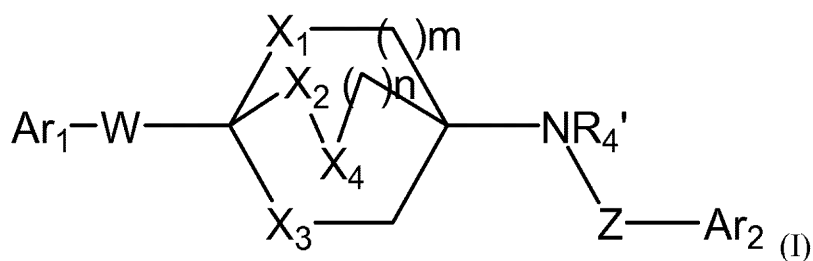
【発明の概要】

【0007】

(発明の概要)

本発明は、架橋二環式化合物に関する。これらの化合物、又はその医薬として許容し得る塩は、限定されないが、黄色ブドウ球菌を含む、様々な病原体の1つ又は複数によって引き起こされる細菌感染症の治療において有用である。特に、本発明は、式Iの化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む：

【化1】



(式中：

X_1 、 X_2 、及び X_3 は、独立に、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり；

X_4 は、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、 NR_0 であるか、又は存在せず；

但し、 X_2 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_4 は CR_1R_2 であり、 X_4 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_2 は CR_1R_2 であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のうちの2つ以下が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり；

m は、1、2、又は3であり；

n は、0、1、又は2であり；

W は、 $C(=O)$ 、 $-CR_1R_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1'R_2'-$ 、 $-O-CR_1R_2-$ 、 $-NR_4-CR_1R_2-$ 、又は以下の構造：

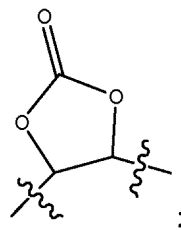
10

20

30

40

【化 2】



の基であり；

R_0 は、H、 (C_{1-6}) アルキル、アシル、又はスルホニルであり；

10

各々の R_1 、 R_2 、 R_1' 、及び R_2' は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ヒドロキシア
ルキル、 $-\text{CO}_2R_3$ 、 $-\text{CONR}_4R_5$ 、ハロゲン、 OR_3 、 CF_3 、アリール、ヘテロアリール、又は NHR_4
あり；

但し、 R_2 が、 OR_3 又は NHR_4 であるとき、 R_1 は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく、 R_2' が、 OR_3 又は NH
 R_4 であるとき、 R_1' は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく；

ここで、同じ炭素上の R_1 及び R_2 、又は R_1' 及び R_2' は、一緒に、 $=\text{O}$ 又は $=\text{NOR}_4$ を形成して
いてもよく；

R_3 は、H、 (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、又は CF_3 であり；

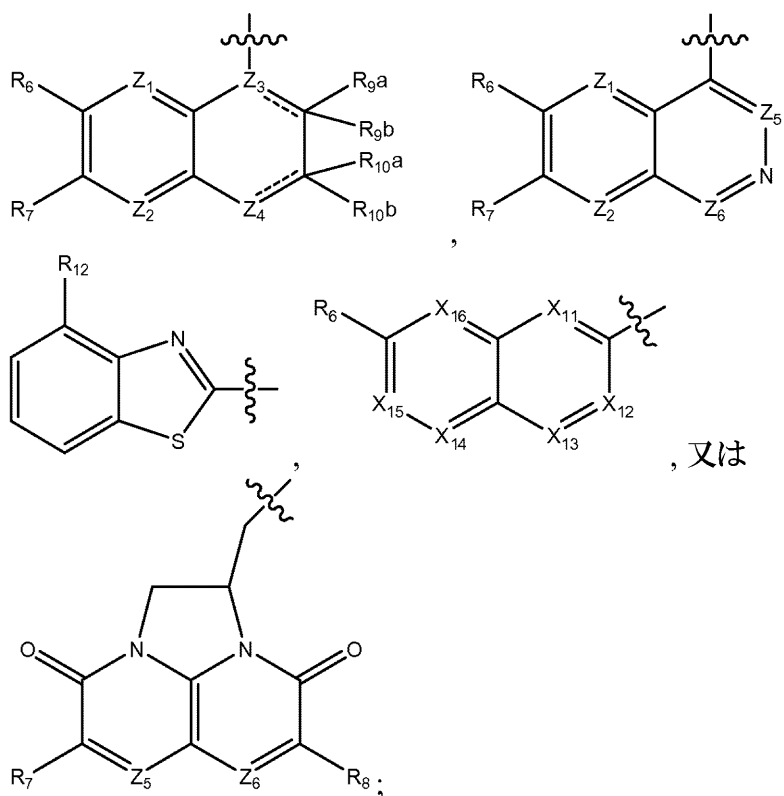
R_4 、 R_4' 、及び R_5 は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、又は CO_2R_3 であり；

Z は、 CH_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ 、又は SO_2 であり；

20

Ar_1 は、以下の構造：

【化 3】



30

40

のうちの1つを有する基であり；

Z_1 は、 CR_{1a} 又はNであり；

Z_2 、 Z_5 、及び Z_6 は、独立に、 CR_{1b} 又はNであり；

Z_3 は、C又はNであり；

ここで、 Z_3 は、それが結合している結合

【化 4】



が二重結合である場合、Nではなく；

Z_4 は、 $CR_{11a}R_{11b}$ 、N、 CR_{11a} 、 NR_{11a} 、又はOであり；

ここで、 Z_4 は、それが結合している結合

【化 5】



が二重結合である場合、Oでも、 NR_{11a} でも、 $CR_{11a}R_{11b}$ でもなく；

10

X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} は、独立に、N又は CR_{1a} であり；

ここで、 X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} のうちの少なくとも1つはNであり；

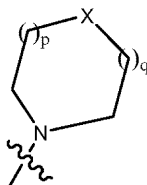
X_{12} は、CH、C- (C_{1-6}) アルキル、C- (C_{1-6}) アルコキシ、C-ハロ、又はC-COOHであり；

X_{15} は、CH、C- (C_{1-6}) アルキル、又はC-ハロであり；

R_6 は、H；OH； $NR_{13}R_{14}$ ； (C_{1-6}) アルキル； $C(O)OR_{13}$ ；ハロ； CF_3 ；シアノ；アリルオキシ； $-R_{15}COOR_{14}$ ； $-OR_{15}COOR_{14}$ ； $NR_{13}R_{14}$ 、OH、 CF_3 、 $COOR_{14}$ 、シアノ、オキソ、 (C_{1-6}) アルキル、もしくは (C_{1-6}) アルコキシで任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルコキシ、 (C_{3-6}) 複素環オキシ、 (C_{3-6}) シクロアルキルアルコキシ、もしくは (C_{3-6}) ヘテロシクロアルコキシ； (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された $S(O)_2R_{13}$ ；又は

【化 6】

20



であり、

ここで、Xは、 CR_{1c} 、O、S、又は SO_2 であり；

各々のp及びqは、0、1、又は2であり、但し、XがO又はSである場合、pとqの両方ともが0であることはできず；

30

各々の R_7 及び R_8 は、独立に、H、ハロ、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $NR_{13}R_{14}$ 、 CF_3 、又はシアノであり；

R_{9a} は、H、ハロ、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、 NH_2 、もしくはシアノであり； R_{9b} は存在せず；かつ Z_3 に結合している結合

【化 7】



は二重結合であり；又は

R_{9a} 及び R_{9b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_3 に結合している結合

【化 8】

40



は単結合であり；

R_{10a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり； R_{10b} は存在せず；かつ Z_4 に結合している結合

【化 9】



は二重結合であり；又は

R_{10a} 及び R_{10b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_4 に結合している結合

【化 1 0】

=====

は単結合であり;

R_{11a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり;かつ R_{11b} は存在せず;かつ Z_4 に結合している結合

【化 1 1】

=====

は二重結合であるか、もしくは Z_4 は NR_{11a} であり;又は

10

R_{11a} 及び R_{11b} は、一緒に、オキソを形成し;かつ Z_4 に結合している結合

【化 1 2】

=====

は単結合であり;又は

R_{10a} 及び R_{11a} は、それらが結合している原子と一緒に、0~3個のNを有し、かつ (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、5員の飽和、不飽和、もしくは芳香族環を形成し、ここで、 R_{10b} 及び R_{11b} は、結合価によって、Hであるか、もしくは存在せず;

各々の R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} は、独立に、H又は (C_{1-6}) アルキルであり;

各々の R_{15} は、独立に、 (C_1-C_6) アルキレン又は (C_2-C_6) アルケニレンであり、但し、 R_6 が $-OR_{15}COOR_{14}$ であるとき、 R_{15} は C_2 アルケニレンではなく;

20

R_{1a} は、H、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ、又はハロであり;

R_{1b} は、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ、シアノ、又は $C(O)OR_{13}$ であり;

R_{1c} は、H、ハロ、又は (C_{1-6}) アルキルであり;

Ar_2 は、

(i)-OH、ハロ、シアノ、 $NR_{13}R_{14}$ 、もしくは (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、 C_3-C_6 -シクロアルキル;

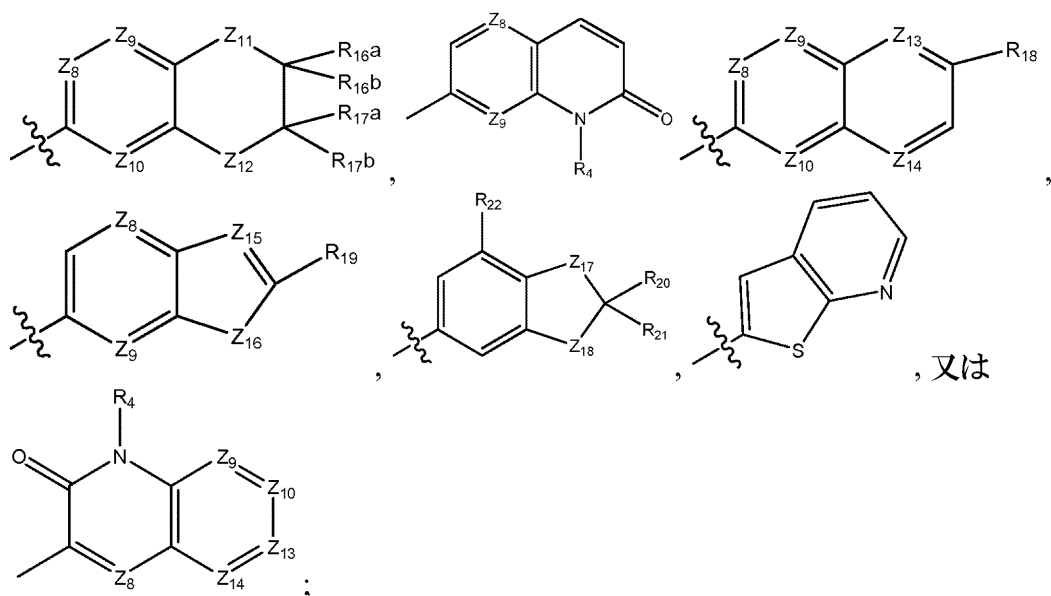
(ii)アリール(ここで、アリールは、OH、ハロ、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ (C_{1-6}) アルコキシ、及び (C_{1-6}) アルキルから選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルもしくはナフチルである);

(iii)ヘテロシクリル(ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有し、OH、ハロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、及びN、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5~6員の芳香族もしくは非芳香族環から選択される1~3個の置換基で任意に置換された、5~6員の非芳香族もしくは芳香族環であり;ここで、 (C_{1-6}) アルコキシもしくは (C_{1-6}) アルキルは、1個もしくは2個のハロで任意に置換されている);又は

30

(iv)以下の構造:

【化 1 3】



10

のうちの1つを有する基
であり;

- 各々の Z_8 、 Z_9 、及び Z_{10} は、独立に、 CR_{1a} 又は N であり;
- Z_{11} 及び Z_{12} は、各々独立に、 $CR_{1a}R_{1b}$ 、 NR_4 、 O 、又は S であり;
- Z_{13} 及び Z_{14} は、各々独立に、 CR_{1a} 又は N であり;
- Z_{15} は、 CR_{1a} 又は N であり;
- Z_{16} は、 $CR_{1a}R_{1b}$ 又は NH であり;
- 各々の Z_{17} 及び Z_{18} は、独立に、 NR_4 又は O であり;
- 各々の R_{16a} 及び R_{16b} は、独立に、 H もしくは CH_3 であり; 又は
- R_{16a} 及び R_{16b} は、一緒に、オキソを形成し;
- 各々の R_{17a} 及び R_{17b} は H であり; 又は
- R_{17a} 及び R_{17b} は、一緒に、オキソもしくは $=NOR_3$ を形成し;
- R_{18} は、 H 又は (C_{1-6}) アルコキシであり;
- R_{19} は、 H 又はハロであり;
- 各々の R_{20} 、 R_{21} 、及び R_{22} は、独立に、 H もしくはハロである)。

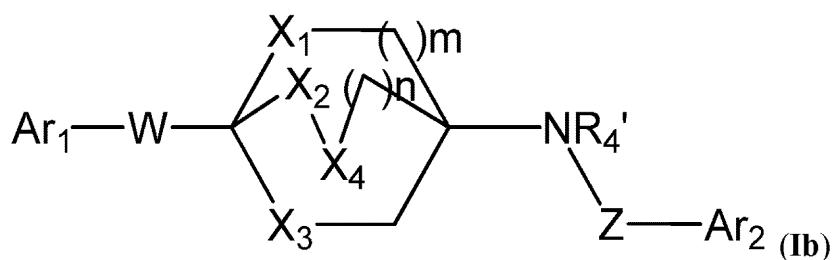
20

30

【0008】

一実施態様において、式 (Ib) の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が提供される

【化 1 4】



40

(式中:

- X_1 、 X_2 、及び X_3 は、独立に、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり;
- X_4 は、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、 NR_0 であるか、又は存在せず;
- 但し、 X_2 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_4 は CR_1R_2 であり、 X_4 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_2 は CR_1R_2 であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のうちの2つ以下が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり;

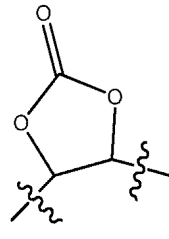
50

mは、1、2、又は3であり；

nは、0、1、又は2であり；

Wは、 $C(=O)$ 、 $-CR_1R_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1'R_2'-$ 、 $-O-CR_1R_2-$ 、 $-O-CR_1R_2-CR_1'R_2'-$ 、 $-NR_4-CR_1R_2-$ 、又は以下の構造：

【化 1 5】



10

の基であり；

R_0 は、H、 (C_{1-6}) アルキル、アシル、又はスルホニルであり；

各々の R_1 、 R_2 、 R_1' 、及び R_2' は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ヒドロキシアルキル、 $-CO_2R_3$ 、 $-CONR_4R_5$ 、ハロゲン、 OR_3 、 CF_3 、アリール、ヘテロアリール、又は NHR_4 であり；

但し、 R_2 が、 OR_3 又は NHR_4 であるとき、 R_1 は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく、 R_2' が、 OR_3 又は NHR_4 であるとき、 R_1' は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく；

ここで、同じ炭素上の R_1 及び R_2 、又は R_1' 及び R_2' は、一緒に、 $=O$ 又は $=NOR_4$ を形成していてもよく；

20

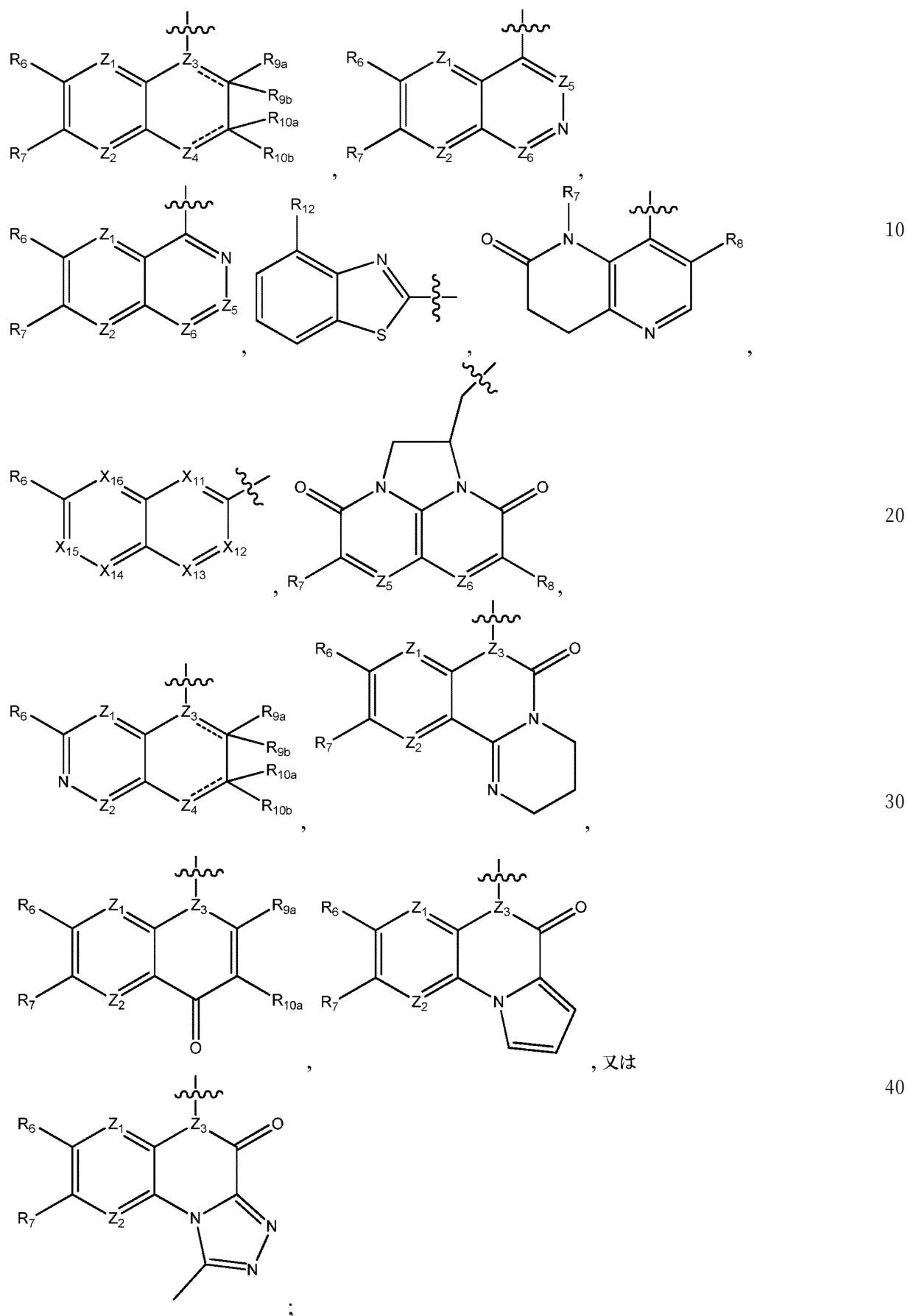
R_3 は、H、 (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、又は CF_3 であり；

R_4 、 R_4' 、及び R_5 は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、又は CO_2R_3 であり；

Zは、 CH_2 、 $C(=O)$ 、 $CH_2-CH=CH$ 、 CH_2-CH_2-O 、又は SO_2 であり；

Ar_1 は、以下の構造：

【化 1 6】



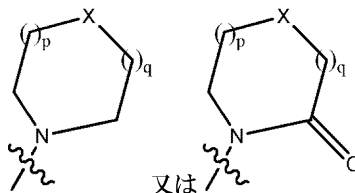
Z_1 は、 CR_{1a} 又はNであり；
 Z_2 、 Z_5 、及び Z_6 は、独立に、 CR_{1b} 又はNであり；
 Z_3 は、C又はNであり；
 ここで、 Z_3 は、それが結合している結合
 【化 1 7】

=====

が二重結合である場合、Nではなく；
 Z_4 は、 $CR_{11a}R_{11b}$ 、N、 CR_{11a} 、 NR_{11a} 、又はOであり；
 ここで、 Z_4 は、それが結合している結合
 【化 1 8】

=====

が二重結合である場合、Oでも、 NR_{11a} でも、 $CR_{11a}R_{11b}$ でもなく；
 X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} は、独立に、N又は CR_{1a} であり；
 ここで、 X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} のうちの少なくとも1つはNであり；
 X_{12} は、CH、C-(C_{1-6})アルキル、C-(C_{1-6})アルコキシ、C-ハロ、又はC-COOHであり；
 X_{15} は、CH、C-(C_{1-6})アルキル、又はC-ハロであり；
 R_6 は、H；OH； $NR_{13}R_{14}$ ；(C_{1-6})アルキル；C(O) OR_{13} ；ハロ； CF_3 ；シアノ；アリルオキシ；- $R_{15}CO$
 OR_{14} ；- $OR_{15}COOR_{14}$ ；- $OR_{15}CONR_{13}R_{14}$ ； $NR_{13}R_{14}$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、OH、ハロ、 CF_3 、 $COOR_{14}$ 、シア
 ノ、オキシ、(C_{1-6})アルキル、もしくは(C_{1-6})アルコキシから選択される1～3個の置換基
 で任意に置換されている、(C_{1-6})アルコキシ、(C_{3-6})シクロアルコキシ、(C_{3-6})複素環オ
 キシ、(C_{3-10})シクロアルキルアルコキシ、もしくは(C_{3-10})ヘテロシクロアルコキシ；(C_{1-6})アルキルで任意に置換されたS(O) $_2R_{13}$ ；又は
 【化 1 9】



であり、
 ここで、Xは、 CR_{1c} 、O、S、又は SO_2 であり；
 各々のp及びqは、0、1、又は2であり、但し、XがO又はSである場合、pとqの両方ともが0であることはできず；
 各々の R_7 及び R_8 は、独立に、H、ハロ、OH、(C_{1-6})アルコキシ、 $NR_{13}R_{14}$ 、 CF_3 、又はシアノであり；
 R_{9a} は、H、ハロ、OH、(C_{1-6})アルコキシ、 NH_2 、もしくはシアノであり； R_{9b} は存在せず；
 かつ Z_3 に結合している結合
 【化 2 0】

=====

は二重結合であり；又は
 R_{9a} 及び R_{9b} は、一緒に、オキシを形成し；かつ Z_3 に結合している結合
 【化 2 1】

=====

は単結合であり；
 R_{10a} は、Hもしくは(C_{1-6})アルキルであり； R_{10b} は存在せず；かつ Z_4 に結合している結合

10

20

30

40

【化 2 2】



は二重結合であり;又は

R_{10a} 及び R_{10b} は、一緒に、オキソを形成し;かつ Z_4 に結合している結合

【化 2 3】



は単結合であり;

R_{11a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり;かつ R_{11b} は存在せず;かつ Z_4 に結合している結合

10

【化 2 4】



は二重結合であるか、もしくは Z_4 は NR_{11a} であり;又は

R_{11a} 及び R_{11b} は、一緒に、オキソを形成し;かつ Z_4 に結合している結合

【化 2 5】



は単結合であり;又は

20

R_{10a} 及び R_{11a} は、それらが結合している原子と一緒に、0~3個のNを有し、かつ (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、5員の飽和、不飽和、もしくは芳香族環を形成し、ここで、 R_{10b} 及び R_{11b} は、結合価によって、Hであるか、もしくは存在せず;

各々の R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、又は (C_{1-6}) ヒドロキシアルキルであり;

各々の R_{15} は、独立に、 (C_1-C_6) アルキレン又は (C_2-C_6) アルケニレンであり、但し、 R_6 が $-OR_{15}COOR_{14}$ であるとき、 R_{15} は C_2 アルケニレンではなく;

R_{1a} は、H、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ、又はハロであり;

R_{1b} は、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ、シアノ、又は $C(O)OR_{13}$ であり;

30

R_{1c} は、H、OH、ハロ、又は (C_{1-6}) アルキルであり;

Ar_2 は、

(i)-OH、ハロ、シアノ、 $NR_{13}R_{14}$ 、もしくは (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、 C_3-C_6 -シクロアルキル;

(ii)アリール(ここで、アリールは、OH、ハロ、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ (C_{1-6}) アルコキシ、及び (C_{1-6}) アルキルから選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルもしくはナフチルである);

(iii)ヘテロシクリル(ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有し、OH、ハロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、及びN、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5~6員の芳香族もしくは非芳香族環から選択される1~3個の置換基で任意に置換された、5~6員の非芳香族もしくは芳香族環であり;ここで、 (C_{1-6}) アルコキシもしくは (C_{1-6}) アルキルは、1個もしくは2個のハロで任意に置換されている);又は

40

(iv)以下の構造:

20

各々の Z_8 、 Z_9 、及び Z_{10} は、独立に、 CR_{1a} 、 CR_{1b} 、又はNであり；
 Z_{11} 及び Z_{12} は、各々独立に、 $CR_{1a}R_{1b}$ 、 NR_4 、O、 SO_2 、又はSであり；
 Z_{13} 及び Z_{14} は、各々独立に、 CR_{1a} 又はNであり；
 Z_{15} は、 CR_{1a} 又はNであり；
 Z_{16} は、 $CR_{1a}R_{1b}$ 又はNHであり；
 各々の Z_{17} 及び Z_{18} は、独立に、 NR_4 又はOであり；
 Z_{19} は SO_2 であり；
 各々の R_{16a} 及び R_{16b} は、独立に、Hもしくは CH_3 であり；又は
 R_{16a} 及び R_{16b} は、一緒に、オキソを形成し；
 各々の R_{17a} 及び R_{17b} はHであり；又は
 R_{17a} 及び R_{17b} は、一緒に、オキソもしくは $=NOR_3$ を形成し；
 R_{18} は、H又は (C_{1-6}) アルコキシであり；
 R_{19} は、H又はハロであり；
 各々の R_{20} 、 R_{21} 、及び R_{22} は、独立に、Hもしくはハロであり；又は
 R_{20} 及び R_{21} は、一緒に、オキソを形成する)。

30

40

これらの化合物は、細菌感染症と関連する病原体に対して有用な強力な抗菌剤である。

本発明の追加の態様は、本発明の化合物を任意に第二の治療剤の存在下で含む組成物に関する。さらに、本発明の態様は、本発明の化合物を調製する方法、本発明の組成物を調製する方法、本発明の化合物を用いて患者における細菌感染症を治療する方法、及び本発明の化合物を用いて患者における細菌感染症を制御する方法に関する。

本発明の他の実施態様、態様、及び特色は、次の説明、実施例、及び添付の特許請求の範囲にさらに記載されているか、又はそれらから明白であるかのいずれかである。

50

【発明を実施するための形態】

【0012】

(発明の詳細な説明)

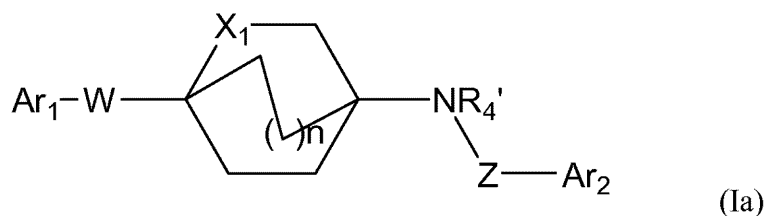
本発明は、上で定義されているような、式(I)の化合物及びその医薬として許容し得る塩、並びに本発明の第一の実施態様に関する。式(I)の変数をさらに記載している様々な実施態様が以下に記載されている。

【0013】

本発明の第二の実施態様において、本発明は、式(Ia)の化合物、及びその医薬として許容し得る塩に関する。

【化27】

10



(式中:

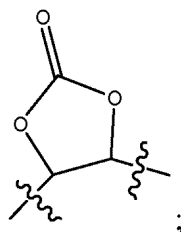
X_1 は、 CH_2 、 O 、又は NR_0 であり；

n は、 0 又は 1 であり；

W は、 $C(=O)$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1R_2-$ 、 $-CH_2-CR_1R_2-$ 、 $-CR_1R_2-CH_2-$ 、 $-O-CR_1R_2-$ 、 $-NHR_4-CR_1R_2-$ 、又は以下の構造：

20

【化28】



30

の基であり；

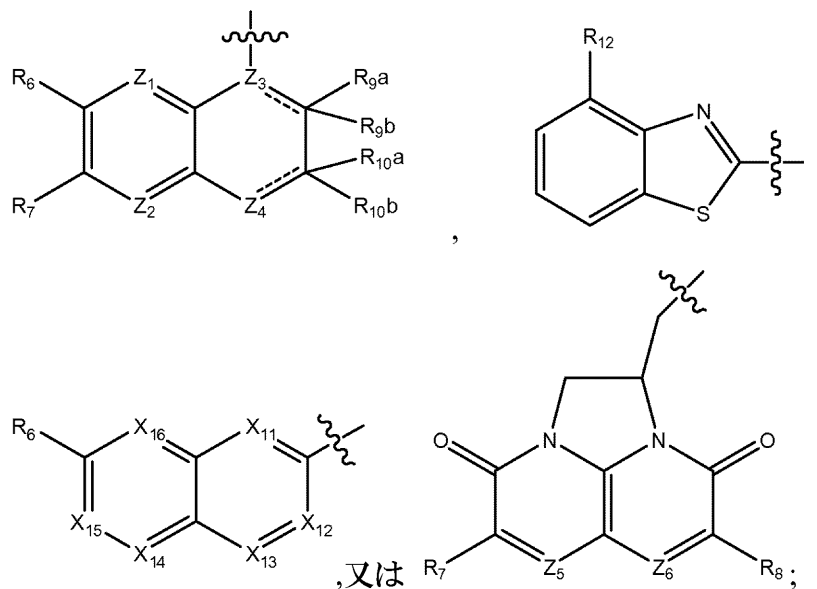
各々の R_1 及び R_2 は、独立に、 H 、ハロ、 (C_{1-6}) アルキル、 OR_3 、又は NHR_4 であり、ここで、同じ炭素上の R_1 又は R_2 のうちの1つ以下が、 OR_3 もしくは NHR_4 であり；又は

同じ炭素上の R_1 及び R_2 は、一緒に、 $=O$ もしくは $=NOR_3$ を形成し；

R_3 は、 H 又は (C_{1-6}) アルキルであり；

Ar_1 は、以下の構造：

【化 2 9】



10

のうちの1つを有する基であり;かつ

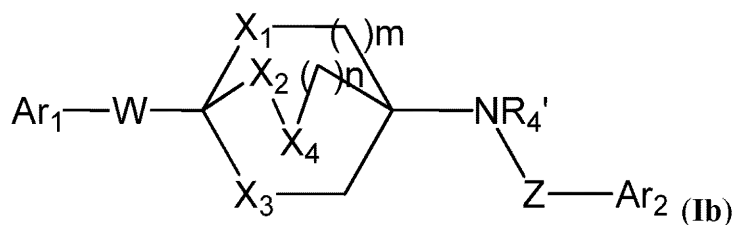
他の全ての変数は、第一の実施態様に提供されている通りである。)

【0014】

20

一実施態様において、式(Ib)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が提供される:

【化 3 0】



30

(式中:

X_1 、 X_2 、及び X_3 は、独立に、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり;

X_4 は、 CR_1R_2 、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、 NR_0 であるか、又は存在せず;

但し、 X_2 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_4 は CR_1R_2 であり、 X_4 が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 である場合、 X_2 は CR_1R_2 であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のうちの2つ以下が、 O 、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、又は NR_0 であり;

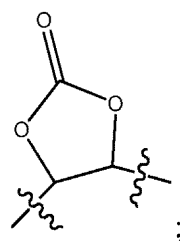
m は、1、2、又は3であり;

n は、0、1、又は2であり;

W は、 $C(=O)$ 、 $-CR_1R_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1'R_2'-$ 、 $-O-CR_1R_2-$ 、 $-O-CR_1R_2-CR_1'R_2'-$ 、 $-NR_4-CR_1R_2-$ 、又は以下の構造:

40

【化 3 1】



の基であり;

R_0 は、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、アシル、又はスルホニルであり;

50

各々の R_1 、 R_2 、 R_1' 、及び R_2' は、独立に、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ヒドロキシアルキル、 $-CO_2R_3$ 、 $-CONR_4R_5$ 、ハロゲン、 OR_3 、 CF_3 、アリール、ヘテロアリール、又は NHR_4 であり；

但し、 R_2 が、 OR_3 又は NHR_4 であるとき、 R_1 は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく、 R_2' が、 OR_3 又は NHR_4 であるとき、 R_1' は、 OR_3 でも NHR_4 でもなく；

ここで、同じ炭素上の R_1 及び R_2 、又は R_1' 及び R_2' は、一緒に、 $=O$ 又は $=NOR_4$ を形成していてもよく；

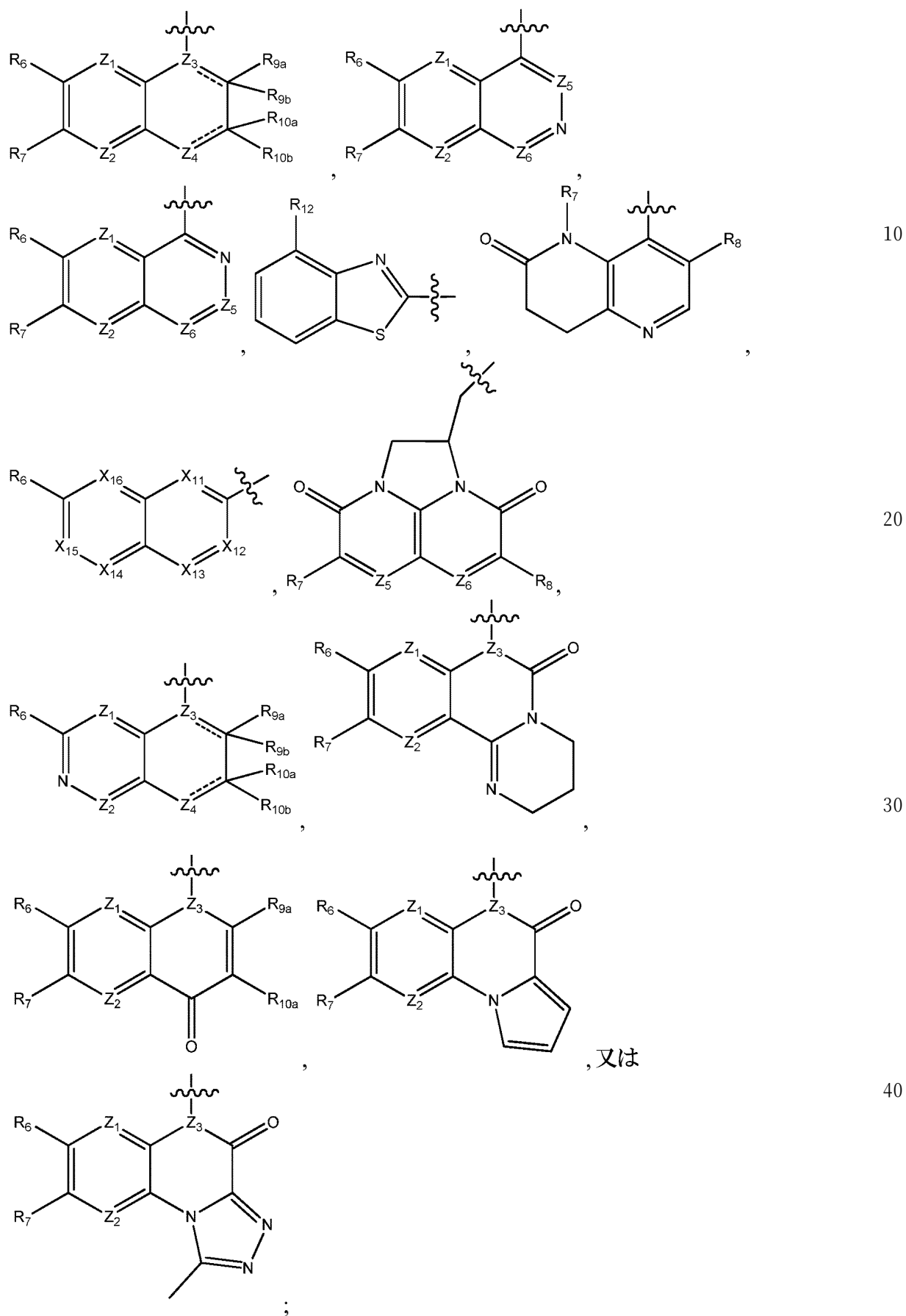
R_3 は、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、又は CF_3 であり；

R_4 、 R_4' 、及び R_5 は、独立に、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、又は CO_2R_3 であり；

Z は、 CH_2 、 $C(=O)$ 、 $CH_2-CH=CH$ 、 CH_2-CH_2-O 、又は SO_2 であり；

Ar_1 は、以下の構造：

【化 3 2】



のうちの1つを有する基であり；

Z_1 は、 CR_{1a} 又は N であり；
 Z_2 、 Z_5 、及び Z_6 は、独立に、 CR_{1b} 又は N であり；
 Z_3 は、 C 又は N であり；
 ここで、 Z_3 は、それが結合している結合

【化 3 3】

=====

が二重結合である場合、 N ではなく；

Z_4 は、 $CR_{11a}R_{11b}$ 、 N 、 CR_{11a} 、 NR_{11a} 、又は O であり；
 ここで、 Z_4 は、それが結合している結合

【化 3 4】

=====

が二重結合である場合、 O でも、 NR_{11a} でも、 $CR_{11a}R_{11b}$ でもなく；

X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} は、独立に、 N 又は CR_{1a} であり；

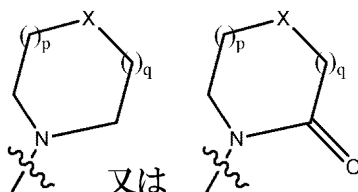
ここで、 X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、及び X_{16} のうちの少なくとも 1 つは N であり；

X_{12} は、 CH 、 $C-(C_{1-6})$ アルキル、 $C-(C_{1-6})$ アルコキシ、 C -ハロ、又は $C-COOH$ であり；

X_{15} は、 CH 、 $C-(C_{1-6})$ アルキル、又は C -ハロであり；

R_6 は、 H ； OH ； $NR_{13}R_{14}$ ； (C_{1-6}) アルキル； $C(O)OR_{13}$ ；ハロ； CF_3 ；シアノ；アリルオキシ； $-R_{15}CO$ ； OR_{14} ； $-OR_{15}COOR_{14}$ ； $-OR_{15}CONR_{13}R_{14}$ ； $NR_{13}R_{14}$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 OH 、ハロ、 CF_3 、 $COOR_{14}$ 、シアノ、オキソ、 (C_{1-6}) アルキル、もしくは (C_{1-6}) アルコキシから選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルコキシ、 (C_{3-6}) 複素環オキシ、 (C_{3-10}) シクロアルキルアルコキシ、もしくは (C_{3-10}) ヘテロシクロアルコキシ； (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された $S(O)_2R_{13}$ ；又は

【化 3 5】



であり、

ここで、 X は、 CR_{1c} 、 O 、 S 、又は SO_2 であり；

各々の p 及び q は、 0 、 1 、又は 2 であり、但し、 X が O 又は S である場合、 p と q の両方ともが 0 であることはできず；

各々の R_7 及び R_8 は、独立に、 H 、ハロ、 OH 、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $NR_{13}R_{14}$ 、 CF_3 、又はシアノであり；

R_{9a} は、 H 、ハロ、 OH 、 (C_{1-6}) アルコキシ、 NH_2 、もしくはシアノであり； R_{9b} は存在せず；
 かつ Z_3 に結合している結合

【化 3 6】

=====

は二重結合であり；又は

R_{9a} 及び R_{9b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_3 に結合している結合

【化 3 7】

=====

は単結合であり；

R_{10a} は、 H もしくは (C_{1-6}) アルキルであり； R_{10b} は存在せず；かつ Z_4 に結合している結合

【化 3 8】

=====

10

20

30

40

50

は二重結合であり;又は

R_{10a} 及び R_{10b} は、一緒に、オキソを形成し;かつ Z_4 に結合している結合

【化 3 9】

=====

は単結合であり;

R_{11a} は、Hもしくは (C_{1-6}) アルキルであり;かつ R_{11b} は存在せず;かつ Z_4 に結合している結合

【化 4 0】

=====

は二重結合であるか、もしくは Z_4 は NR_{11a} であり;又は

10

R_{11a} 及び R_{11b} は、一緒に、オキソを形成し;かつ Z_4 に結合している結合

【化 4 1】

=====

は単結合であり;又は

R_{10a} 及び R_{11a} は、それらが結合している原子と一緒に、0~3個のNを有し、かつ (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、5員の飽和、不飽和、もしくは芳香族環を形成し、ここで、 R_{10b} 及び R_{11b} は、結合価によって、Hであるか、もしくは存在せず;

各々の R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} は、独立に、H、 (C_{1-6}) アルキル、又は (C_{1-6}) ヒドロキシアルキルであり;

各々の R_{15} は、独立に、 (C_1-C_6) アルキレン又は (C_2-C_6) アルケニレンであり、但し、 R_6 が $-OR_{15}COOR_{14}$ であるとき、 R_{15} は C_2 アルケニレンではなく;

20

R_{1a} は、H、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ、又はハロであり;

R_{1b} は、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルケニル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ、シアノ、又は $C(=O)OR_{13}$ であり;

R_{1c} は、H、OH、ハロ、又は (C_{1-6}) アルキルであり;

Ar_2 は、

(i)-OH、ハロ、シアノ、 $NR_{13}R_{14}$ 、もしくは (C_{1-6}) アルキルで任意に置換された、 C_3-C_6 -シクロアルキル;

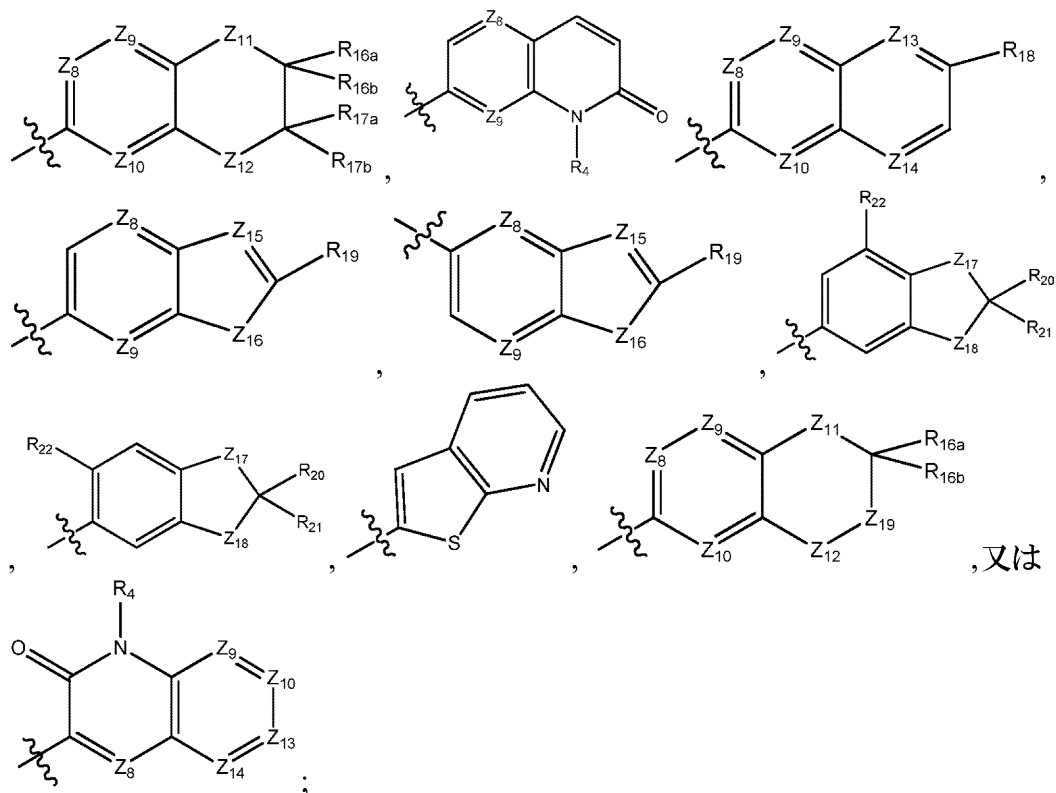
(ii)アリール(ここで、アリールは、OH、ハロ、 (C_{1-6}) アルコキシ、ハロ (C_{1-6}) アルコキシ、及び (C_{1-6}) アルキルから選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルもしくはナフチルである);

30

(iii)ヘテロシクリル(ここで、該ヘテロシクリルは、N、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有し、OH、ハロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキル、 $NR_{13}R_{14}$ 、及びN、O、もしくはSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5~6員の芳香族もしくは非芳香族環から選択される1~3個の置換基で任意に置換された、5~6員の非芳香族もしくは芳香族環であり;ここで、 (C_{1-6}) アルコキシもしくは (C_{1-6}) アルキルは、1個もしくは2個のハロで任意に置換されている);又は

(iv)以下の構造:

【化 4 2】



10

20

のうちの1つを有する基

であり;

各々の Z_8 、 Z_9 、及び Z_{10} は、独立に、 CR_{1a} 、 CR_{1b} 、又はNであり;

Z_{11} 及び Z_{12} は、各々独立に、 $CR_{1a}R_{1b}$ 、 NR_4 、O、 SO_2 、又はSであり;

Z_{13} 及び Z_{14} は、各々独立に、 CR_{1a} 又はNであり;

Z_{15} は、 CR_{1a} 又はNであり;

Z_{16} は、 $CR_{1a}R_{1b}$ 又はNHであり;

各々の Z_{17} 及び Z_{18} は、独立に、 NR_4 又はOであり;

Z_{19} は SO_2 であり;

各々の R_{16a} 及び R_{16b} は、独立に、Hもしくは CH_3 であり;又は

R_{16a} 及び R_{16b} は、一緒に、オキソを形成し;

各々の R_{17a} 及び R_{17b} はHであり;又は

R_{17a} 及び R_{17b} は、一緒に、オキソもしくは $=NOR_3$ を形成し;

R_{18} は、H又は (C_{1-6}) アルコキシであり;

R_{19} は、H又はハロであり;

各々の R_{20} 、 R_{21} 、及び R_{22} は、独立に、Hもしくはハロであり;又は

R_{20} 及び R_{21} は、一緒に、オキソを形成する)。

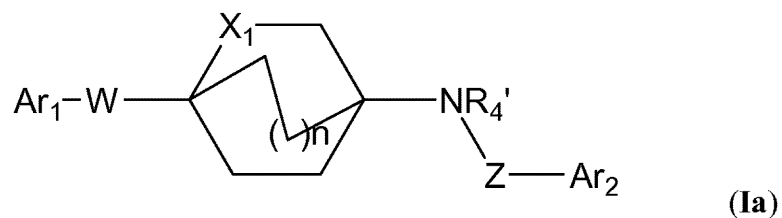
30

40

【0015】

別の実施態様において、式(Ia)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が提供される:

【化 4 3】

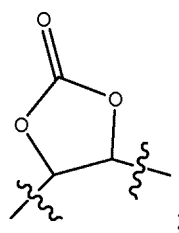


(式中:

 X_1 は、 CH_2 、 O 、又は NR_0 であり； n は、 0 又は 1 であり；

W は、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CC}-$ 、 $-\text{CR}_1\text{R}_2-\text{CR}_1\text{R}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CR}_1\text{R}_2-\text{CR}_1\text{R}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CR}_1\text{R}_2-$ 、 $-\text{CR}_1\text{R}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CR}_1\text{R}_2-$ 、 $-\text{NHR}_4-\text{CR}_1\text{R}_2-$ 、又は以下の構造：

【化 4 4】



の基であり；

各々の R_1 及び R_2 は、独立に、 H 、ハロ、 (C_{1-6}) アルキル、 OR_3 、もしくは NHR_4 であり、ここで、同じ炭素上の R_1 もしくは R_2 のうちの 1 つだけが、 OR_3 もしくは NHR_4 であり；又は

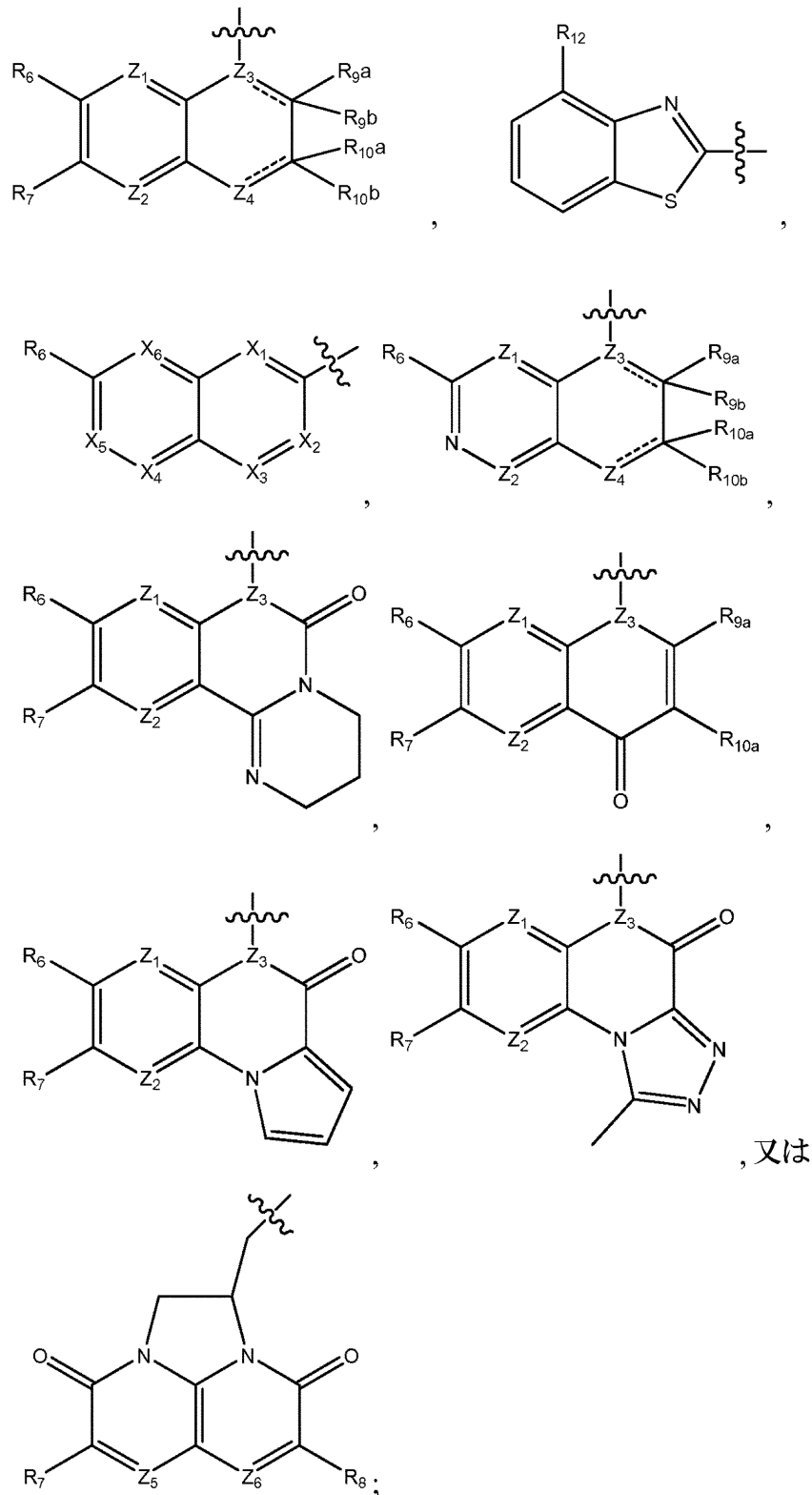
同じ炭素上の R_1 及び R_2 は、一緒に、 $=\text{O}$ もしくは $=\text{NOR}_3$ を形成し；

 R_3 は、 H 又は (C_{1-6}) アルキルであり； Ar_1 は、以下の構造：

10

20

【化 4 5】



のうちの1つを有する基であり;かつ

他の全ての変数は、式(Ib)との関連において定義されている通りである)。

【0016】

本発明の第三の実施態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩に関するものであり、

式中、

X_1 は、 CH_2 又は O であり；

n は 1 であり；

W は、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CR_1R_2-CR_1R_2-$ 、 $-CH_2-CR_1R_2-$ 、 $-CR_1R_2-CH_2-$ 、又は $-O-CH_2-$ であり

；

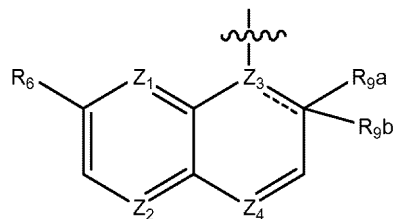
各々の R_1 及び R_2 は、独立に、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、又は OH であり、ここで、同じ炭素上の R_1 又は R_2 のうちの 1 つ以下が OH であり；

R_4' は、 H 又は (C_{1-6}) アルキルであり；

Z は、 CH_2 又は $CH_2-CH=CH$ であり；

Ar_1 は、以下の構造：

【化 4 6】



；

の基であり；

Z_4 は、 CR_{11a} 又は N であり；かつ

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 のうちの 3 つ以下が N であり；

R_6 は、 OH 、 (C_{1-6}) アルキル；ハロ； CF_3 ；シアノ； $NR_{13}R_{14}$ 、 OH 、 CF_3 、 $COOR_{14}$ 、シアノ、オキソ、又は (C_{1-6}) アルコキシで任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルコキシ、 (C_{3-6}) 複素環オキシ、 (C_{3-6}) シクロアルキルアルコキシ、又は (C_{3-6}) ヘテロシクロアルコキシであり；

R_{9a} は、 H 、 F 、 Cl 、 OH 、 (C_{1-6}) アルコキシ、もしくはシアノであり； R_{9b} は存在せず；かつ Z_3 に結合している結合

【化 4 7】



は二重結合であり；又は

R_{9a} 及び R_{9b} は、一緒に、オキソを形成し；かつ Z_3 に結合している結合

【化 4 8】



は単結合であり；

R_{11a} は、 H 又は (C_{1-6}) アルキルであり；

R_{1a} は、 H 、ハロ、又は (C_{1-6}) アルコキシであり；

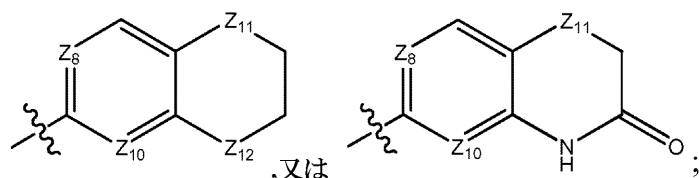
R_{1b} は、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ、又は (C_{1-6}) アルコキシであり；

Ar_2 は、

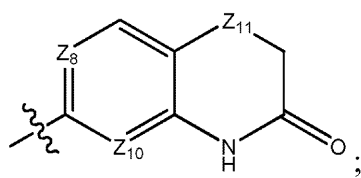
アリール(ここで、アリールは、1個もしくは2個のハロで任意に置換されたフェニルである)；又は

以下の構造：

【化 4 9】



、又は



10

20

30

40

50

の基

から選択され;

Z_{10} は、CH又はNであり;

各々の Z_{11} 及び Z_{12} は、 $CR_{1a}R_{1b}$ 、N-(C_{1-6})アルキル、O、又はSであり;かつ

他の変数は、第一又は第二の実施態様において提供されている通りである。

【0017】

本発明の第四の実施態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩に関するものであり、

式中、

X_1 は、 CH_2 又はOであり;

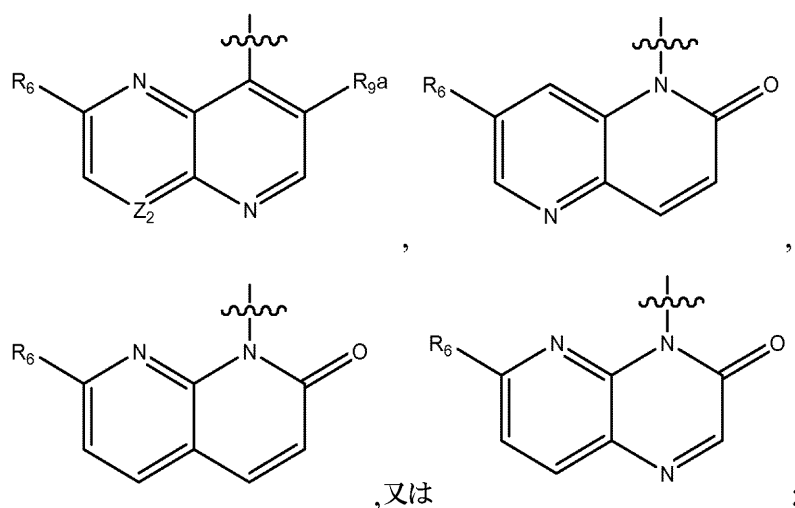
nは1であり;

Wは、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CHOH-$ であり;

Zは CH_2 であり;

Ar_1 は、以下の構造:

【化50】



のうちの1つを有する基であり;

Z_2 は CR_{1b} であり;

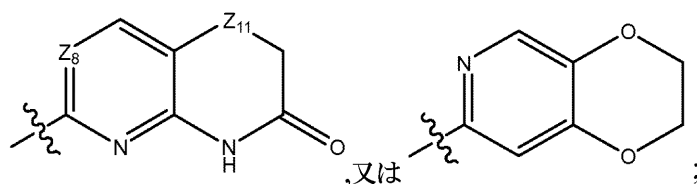
R_6 は、(C_{1-6})アルキル、ハロ、シアノ、又はOH、 $COOR_{14}$ 、シアノ、もしくはオキソで任意に置換されている、(C_{1-6})アルコキシ、(C_{3-6})シクロアルキルアルコキシ、もしくは(C_{3-6})ヘテロシクロアルコキシであり;

R_{9a} は、F、Cl、OH、又はシアノであり;

R_{1b} は、H又は(C_{1-6})アルキルであり;

Ar_2 は、以下の構造:

【化51】



のうちの1つを有する基であり;

Z_8 は CR_{1a} であり;

R_{1a} は、H、ハロ、又は(C_{1-6})アルコキシであり;

Z_{11} は、O又はSであり;かつ

他の変数は、第一から第三の実施態様のいずれかにおいて提供されている通りである。

【0018】

10

20

30

40

50

本発明の第五の実施態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩に関するものであり、

式中、

X_1 は、 CH_2 又は0であり；

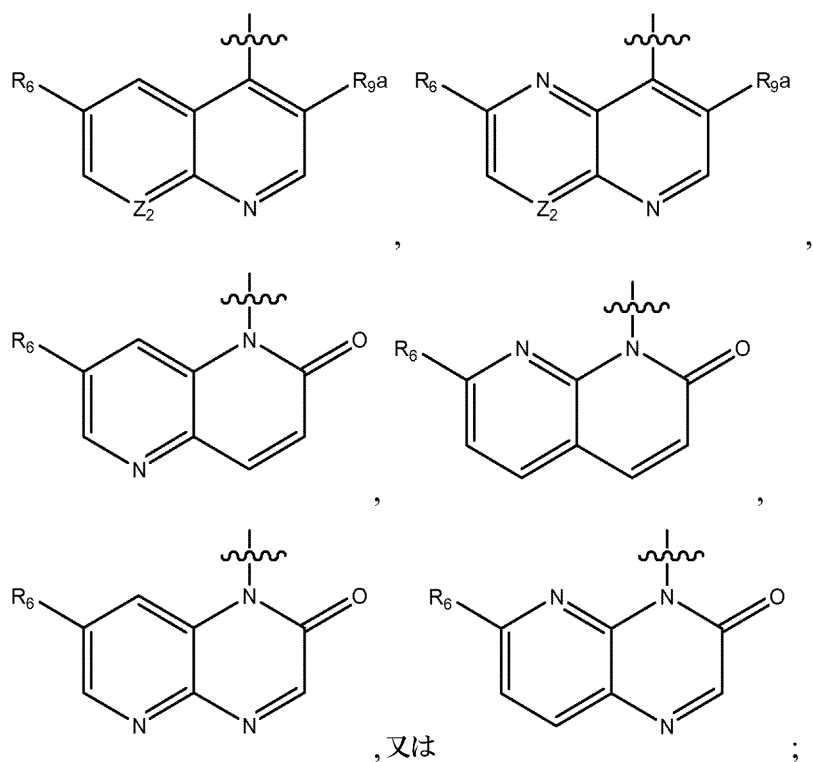
n は1であり；

W は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)OH-$ 、又は $-O-CH_2-$ であり；

Z は、 CH_2 又は $-CH_2-CH=CH-$ であり；

Ar_1 は、以下の構造：

【化 5 2】



10

20

30

のうちの1つを有する基であり；

Z_2 は CR_{1b} であり；

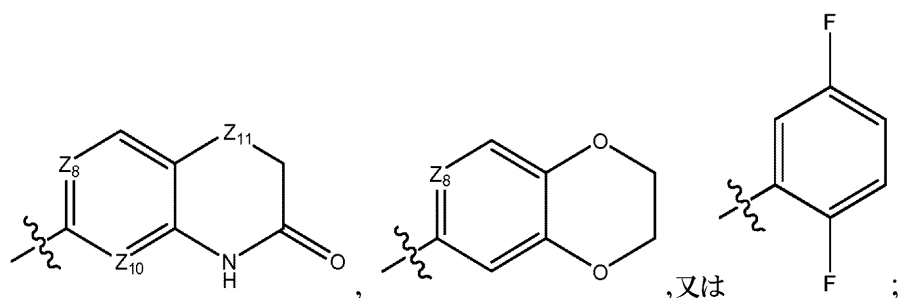
R_6 は、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ、シアノ、又はOH、 $COOR_{14}$ 、シアノ、もしくはオキソで任意に置換されている、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{3-6}) シクロアルキルアルコキシ、もしくは (C_{3-6}) ヘテロシクロアルコキシであり；

R_{9a} は、H、F、Cl、OH、又はシアノであり；

R_{1b} は、H、F、Cl、又は (C_{1-6}) アルキルであり；

Ar_2 は、以下の構造：

【化 5 3】



40

のうちの1つを有する基であり；

50

Z_8 及び Z_{10} は、独立に、 CR_{1a} 又は N であり；

R_{1a} は、 H 、 F 、 Cl 、又は (C_{1-6}) アルコキシであり；

Z_{11} は、 O 又は S であり；かつ

他の変数は、第一から第四の実施態様のいずれかにおいて提供されている通りである。

【0019】

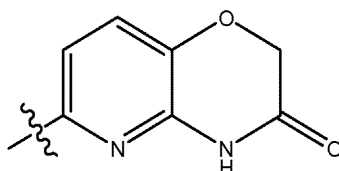
本発明の第六の実施態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩に関するものであり、式中、 W は $-CH_2-CHOH-$ であり、かつ他の変数は、第一から第五の実施態様のいずれかにおいて提供されている通りである。

【0020】

本発明の第七の実施態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩に関するものであり、式中、 Ar_2 は、

10

【化54】



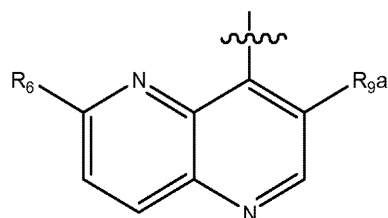
であり、かつ他の変数は、第一から第六の実施態様のいずれかにおいて提供されている通りである。

20

【0021】

本発明の第八の実施態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩に関するものであり、式中、 Ar_1 は、

【化55】



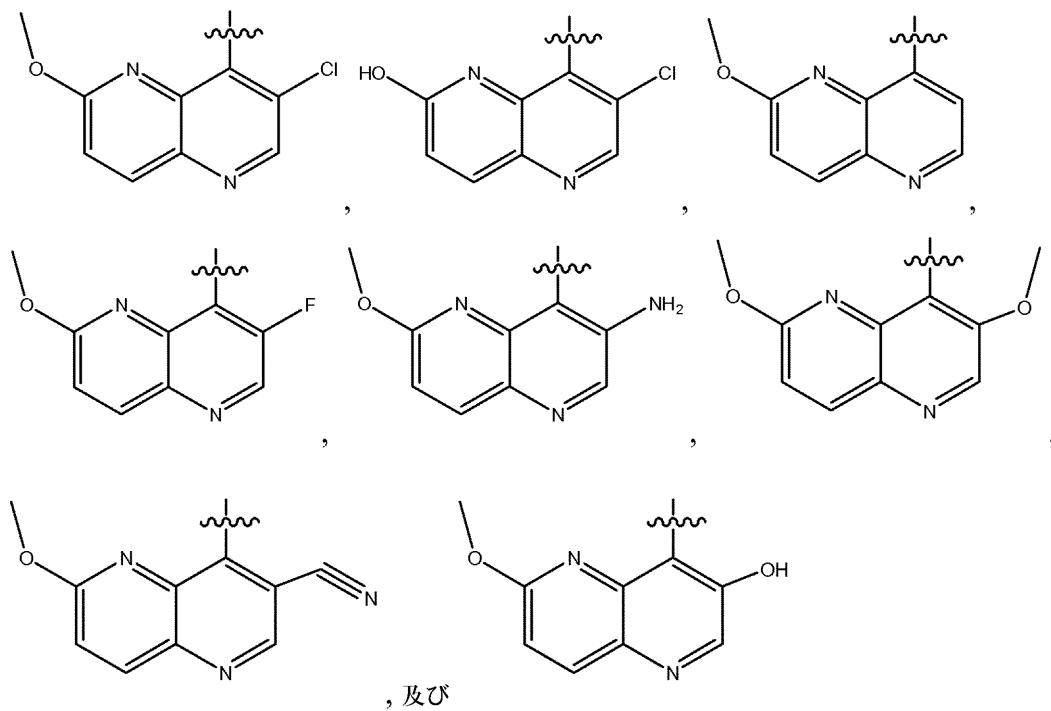
30

であり、かつ他の変数は、第一から第七の実施態様のいずれかにおいて提供されている通りである。

【0022】

本発明のこの実施態様の例示的な Ar_1 基には、以下のものが含まれるが、これらに限定されない：

【化 5 6】



10

20

。

【0023】

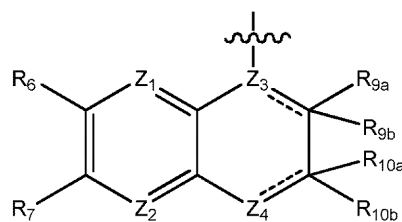
本発明の第九の実施態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩に関するものであり、式中、 X_1 は0であり、かつ他の変数は、第一から第八の実施態様のいずれかにおいて提供されている通りである。

【0024】

一実施態様において、各々の R_1 、 R_2 、 R_1' 、及び R_2' は、独立に、H、OH、 (C_{1-6}) アルキル、又は (C_{1-6}) ヒドロキシアルキルである。一実施態様において、 Ar_1 は、

30

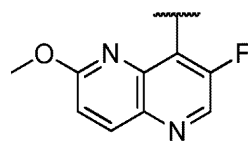
【化 5 7】



であり、式中、 $Z_1 \sim Z_4$ 、 R_6 、 R_7 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、及び R_{10b} は、式Iとの関連において記載されている通りである。一実施態様において、 Ar_1 は、

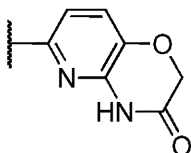
40

【化 5 8】



である。一実施態様において、 Ar_2 は、

【化 5 9】



である。

【0025】

本発明の別の実施態様において、本発明の化合物は、以下に示される実施例1～190に図示された例示的な種(その遊離塩形態及びその任意の医薬として許容し得る塩を含む)から選択される。一実施態様において、本発明の化合物は、以下に提供される実施例194～319に図示された例示的な種(その遊離塩形態及びその任意の医薬として許容し得る塩を含む)から選択される。

【0026】

ある実施態様において、本発明の化合物は、以下のもの;及びその医薬として許容し得る塩からなる群から選択される:

(E)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン;

7-クロロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン;

7-フルオロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

N-[(2E)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロプ-2-エン-1-イル]-1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン;

7-フルオロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-

10

20

30

40

50

オン;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

1-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール;

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル;

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン;

6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-((3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

((1-(1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;及び

6-((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン。

【0027】

ある実施態様において、本発明の化合物は、以下のもの;及びその医薬として許容し得

10

20

30

40

50

る塩からなる群から選択される:

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

ナトリウム2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-3-(4-(((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパノエート;

7-クロロ-N-(4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキサミド;

10

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((7-フルオロ-8-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

N-((7-エチル-8-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((8-メチル-3-オキソ-7-ビニル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

(R)-N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチル)-4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミニウムクロリド;

20

(S)-N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチル)-4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミニウムクロリド;

1-(2-(6-シアノ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

1-(2-(6-ブロモ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

30

(S)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

(S)-N-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

(S)-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アンモニオ)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)クロリド;

40

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アンモニオ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)クロリド;

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-2-チアビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロ

50

キシエチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩;

6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(2-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2,7-ジカルボニトリル;

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-((1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(7-メトキシ-4-オキソキノリン-1(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

1-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン;

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-((3R,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-((3S,4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

5-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

5-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

5-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

5-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6

10

20

30

40

50

-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[2,3-e][1,3,4]オキサチアジン-2,2-ジオキシド;

6-((1-(2-(6-(((2S,3R)-3-アミノ-4-オキソアゼチジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-(((1r,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン;

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-((3R,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

8-クロロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン;

(E)-6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ピリド[3,2-c

10

20

30

40

50

]ピリダジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)ピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(6-((3S,4S)-4-アミノ-5-オキソピロリジン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸;

6-((1-(2-(6-(((2R,3R)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

エチル4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート;

4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸;

6-((1-(2-(6-(((2S,3R)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-5-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-6(5H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

6-((1-(2-(6-((2-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタンニトリル;

エチル4-(7-シアノ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート;

4-(7-シアノ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸;

6-((1-(2-(6-(((2S,3S)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフ

10

20

30

40

50

チリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

6-((1-(2-(7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタノエート;

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩;

5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタン酸;

メチル7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシレート;

7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボン酸;

6-((1-(2-(6-(((2R,3S)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

メチル1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

10

20

30

40

50

エチル2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート;

2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタンアミド;

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート;

2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸;

1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル;

2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩;

6-((1-(2-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

5,8-ジフルオロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド;

N-((5,8-ジフルオロ-2-メトキシキノリン-3-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン;

N-(2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン;

4-(7-フルオロ-8-((2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド;

2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

(S)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

10

20

30

40

50

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

(R)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシアセチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン;

2-(8-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド;

(E)-2-(8-(2-(4-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)アリルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド;

(E)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)アリル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン。

【0028】

本発明の他の実施態様は、以下のものを含む(その場合、式(I)又は(Ib)の化合物に対する言及は、本明細書に記載の様々な実施態様及び態様、並びにそれらの医薬として許容し得る塩を包含する):

(a) 式(I)又は(Ib)の化合物、及び担体、補助剤、又はビヒクルを含む組成物;

(b) 式(I)又は(Ib)の化合物、及び医薬として許容し得る担体、補助剤、又はビヒクルを含む医薬組成物;

(c) 第二の治療剤をさらに含む、(b)の医薬組成物;

(d) 第二の治療剤が、カルバペネム、ペニシリン、セファロスポリン、又は他の β -ラクタム抗生物質である、(c)の医薬化合物;

(e) 第二の治療剤が、イミペネム又はエルタペネムである、(d)の医薬化合物;

(f) (1) 式(I)又は(Ib)の化合物及び(2) 第二の治療剤である医薬組合せ、ここで、式(I)又は(Ib)の化合物及び第二の治療剤は、各々、細菌感染症を治療するのに有効な組合せを与える量で利用される;

(g) 第二の治療剤が、カルバペネム、ペニシリン、セファロスポリン、又は他の β -ラクタム抗生物質である、(f)の組合せ;

(h) 第二の治療剤が、イミペネム又はエルタペネムである、(g)の組合せ;

(i) 細菌感染症をその必要がある対象において治療する方法であって、該対象に、有効量の式(I)又は(Ib)の化合物を投与することを含む、方法;

(j) 式(I)又は(Ib)の化合物が、順次又は同時のいずれかで、細菌感染症に対して有効な第二の治療剤と組み合わせて投与される、(i)の方法;

(k) 第二の治療剤が、カルバペネム、ペニシリン、セファロスポリン、又は他の β -ラクタム抗生物質である、(j)の方法;

(l) 第二の治療剤が、イミペネム又はエルタペネムである、(k)の方法;並びに

(m) 細菌感染症をその必要がある対象において治療する方法であって、該対象に、(b)、(c)、(d)、もしくは(e)の医薬組成物、又は(f)、(g)、もしくは(h)の組合せを投与することを含む、方法。

【0029】

本発明は、(i) 細菌感染症の治療において使用するための、(ii) 細菌感染症の治療用の医薬もしくは薬剤として使用するための、又は(iii) 細菌感染症の治療用の薬剤の製造において使用するための、本発明の化合物も含む。これらの使用において、本発明の化合物は、順次又は同時のいずれかで、細菌感染症に対して有効な1以上の治療剤と組み合わせて利用することができる。

【0030】

本明細書に提供される化合物の実施態様において、各々の実施態様は、そのような組合せが安定な化合物を提供し、かつ該実施態様の記載と一致する程度まで、1以上の他の実施態様と組み合わせることができることが理解されるべきである。本明細書において(a)~(m)として提供される組成物及び方法の実施態様は、化合物の実施態様の組合せによる結果としてのそのような実施態様を含む、化合物の全ての実施態様を含むものと理解されることがさらに理解されるべきである。

【0031】

さらに、本明細書に記載の化合物の実施態様の記載において、示される置換は、置換基が定義と一致する安定な化合物を提供する程度までしか含まれないことが理解される。

10

【0032】

本発明のさらなる実施態様は、本明細書中の(a)~(m)に記載の医薬組成物、組合せ、及び方法、並びに前述の段落に記載の使用を含み、ここで、それらにおいて利用される本発明の化合物は、本明細書に記載の化合物の実施態様又は態様のうちの1つの化合物である。これらの実施態様又は態様及び後述の実施態様又は態様の全てにおいて、化合物は、適切な場合、医薬として許容し得る塩又は水和物の形態で任意に使用することができる。

【0033】

一般式(I)又は(Ib)の化合物において、原子は、その天然の同位体存在度を示してもよく、又は原子の1つもしくは複数は、同じ原子番号を有するが、天然で主に見られる原子質量もしくは質量数とは異なる原子質量もしくは質量数を有する特定の同位体に関して人工的に濃縮されていてもよい。本発明は、一般式I又は(Ib)の化合物の全ての好適な同位体バリエーションを含むことが意図される。例えば、水素(H)の様々な同位体形態には、プロチウム(^1H)及び重水素(^2H)が含まれる。プロチウムは、天然で見られる主な水素同位体である。重水素の濃縮は、インビボ半減期の増加もしくは必要投薬量の低下などの、特定の治療的利益を提供することができ、又は生体試料の特徴付けのための標準として有用な化合物を提供することができる。一般式I又は(Ib)における同位体濃縮化合物は、過度の実験を行なうことなく、当業者に周知の従来技術によるか、又は適切な同位体濃縮試薬及び/もしくは中間体を用いる、本明細書中のスキーム及び実施例に記載のプロセスと類似のプロセスによって調製することができる。

20

【0034】

本発明の化合物(医薬として許容し得る塩及び/又は水和物形態を含む)は、抗微生物(例えば、抗菌)活性を有し、細菌感染症の治療に有用である。本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「細菌感染症」という用語は、抗生物質、例えば、本発明の化合物を投与することによって治療し得る、哺乳動物で生じる細菌感染症及び細菌感染症に関連する障害を含む。そのような細菌感染症及びそのような感染症に関連する障害としては、以下のもの:肺炎連鎖球菌、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、カタラリス菌(*Moraxella catarrhalis*)、黄色ブドウ球菌、又はペプトストレプトコッカス種(*Peptostreptococcus* spp.)による感染に関連する肺炎、中耳炎、副鼻腔炎(sinusitis)、気管支炎、扁桃炎、及び乳様突起炎;ストレプトコッカス・ピオゲネス(*Streptococcus pyogenes*)、C群及びG群連鎖球菌、クロストリジウム・ジプテリエ(*Clostridium diphtheriae*)、又はアクチノバシラス・ヘモリティカム(*Actinobacillus haemolyticum*)による感染に関連する咽頭炎(pharyngitis)、リウマチ熱、及び糸球体腎炎;マイコプラズマ肺炎菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、肺炎連鎖球菌、インフルエンザ菌、又はクラミジア肺炎菌(*Chlamydia pneumoniae*)による感染に関連する気道感染症;黄色ブドウ球菌、コアグラエゼ陽性ブドウ球菌(すなわち、表皮ブドウ球菌(*S. epidermidis*)、*S. hemolyticus*)など)、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・アガラクチエ(*Streptococcus agalactiae*)、C~F群連鎖球菌(微小コロニー連鎖球菌)、ビリダンス群連鎖球菌、コリネバクテリウム・ミヌチシマム(*Corynebacterium minutissimum*)、クロストリジウム種(*Clostridium* spp.)、又はバルトネラ・ヘンセラ(*Bartonella henselae*)による感染に関連する単純性皮膚及び軟組織感

30

40

50

染症、膿瘍及び骨髓炎、並びに産褥熱；スタフィロコッカス・サプロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)又は腸球菌種による感染に関連する単純性急性尿路感染症；クラミジア・トラコルマチス(*Chlamydia trachomatis*)、軟性下疳菌(*Haemophilus ducreyi*)、梅毒トレポネマ(*Treponema pallidum*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム(*Ureaplasma urealyticum*)、又は淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)による感染に関連する尿道炎及び子宮頸管炎；並びに性感染症；黄色ブドウ球菌(食中毒及び中毒性ショック症候群)、又はA群、S群、及びC群連鎖球菌による感染に関連する毒素疾患；ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)による感染に関連する潰瘍；回帰熱ボレリア(*Borrelia recurrentis*)による感染に関連する全身性発熱性症候群；ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)による感染に関連するライム病；クラミジア・トラコマチス(*Chlamydia trachomatis*)、淋菌、黄色ブドウ球菌、肺炎連鎖球菌、ストレプトコッカス・ピオゲネス、インフルエンザ菌、又はリステリア種(*Listeria spp.*)による感染に関連する結膜炎、角膜炎、及び涙囊炎(*dacrocystitis*)；マイコバクテリウム・アビウム(*Mycobacterium avium*)又はマイコバクテリウム・イントラセルラーレ(*Mycobacterium intracellulare*)による感染に関連する播種性マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス(MAC)症；カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)による感染に関連する胃腸炎；クリプトスポリジウム種(*Cryptosporidium spp.*)による感染に関連する腸内原虫、ビリダンス連鎖球菌(*viridans streptococci*)による感染に関連する菌性感染症(*odontogenic infection*)；百日咳菌(*Bordetella pertussis*)による感染に関連する持続性の咳；クロストリジウム・パーフリンジェンス(*Clostridium perfringens*)又はバクテロイデス種(*Bacteroides spp.*)による感染に関連するガス壊疽；並びにヘリコバクター・ピロリ又はクラミジア肺炎菌による感染に関連するアテローム動脈硬化症のうちの1つ又は複数が挙げられる。

【0035】

動物において治療又は予防し得る細菌感染症及びそのような感染症に関連する障害としては、以下のもの：*P.ヘム*(*P.haem.*)、*P.ムルトシダ*(*P.multocida*)、マイコプラズマ・ボビス(*Mycoplasma bovis*)、又はボルデテラ種(*Bordetella spp.*)による感染に関連するウシ呼吸器疾患；大腸菌による感染に関連するウシ腸疾患；黄色ブドウ球菌、ストレプトコッカス・ウベリス(*Strep.uberis*)、ストレプトコッカス・アガラクチエ、ストレプトコッカス・ディスガラクチエ(*Strep.dysgalactiae*)、クレブシエラ種(*Klebsiella spp.*)、コリネバクテリウム種(*Corynebacterium spp.*)、又は腸球菌種による感染に関連する乳牛乳腺炎；アクチノバシラス・プルルニューモニエ(*Actinobacillus pleurpneumoniae*)、パスツレラ・ムルトシダ、又はマイコプラズマ種(*Mycoplasma spp.*)による感染に関連するブタ呼吸器疾患；大腸菌、ローソニア・イントラセルラーリス(*Lawsonia intracellularis*)、サルモネラ(*Salmonella*)、又はセルプリナ・ヒオディイシンテリエ(*Serpulina hyodyisintertiae*)による感染に関連するブタ腸疾患；フソバクテリウム種(*Fusobacterium spp.*)による感染に関連するウシ腐蹄症；大腸菌による感染に関連するウシ子宮炎；壊死杆菌(*Fusobacterium necrophorum*)又はバクテロイデス・ノドサス(*Bacteroides nodosus*)による感染に関連するウシ有毛疣贅；モラクセラ・ボビス(*Moraxella bovis*)による感染に関連するウシのピンクアイ；大腸菌による感染に関連するイヌ及びネコにおける尿路感染症；*S.エピデルミディス*(*S.epidermidis*)、*S.インターメディウス*(*S.intermedius*)、コアグラゼ陰性連鎖球菌、又は*P.ムルトシダ*による感染に関連するイヌ及びネコにおける皮膚及び軟組織感染症；並びにアルカリゲネス種(*Alcaligenes spp.*)、バクテロイデス種、クロストリジウム種、エンテロバクター種(*Enterobacter spp.*)、真性細菌(*Eubacterium*)、ペプトストレプトコッカス、ポルフィロモナス(*Porphyromonas*)、又はプレボテラ(*Prevotella*)による感染に関連するイヌ及びネコにおける菌又は口内感染症のうちの1つ又は複数が挙げられる。

【0036】

一実施態様において、細菌感染症及びそのような感染症に関連する障害としては、以下のもの：黄色ブドウ球菌スミス株(*Smith*)、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*) A2373、肺炎連鎖球菌 IID554、及び大腸菌 ATCC 25922のうちの1つ又は複数

げられる。

【0037】

本発明の方法に従って治療又は予防し得る他の細菌感染症及びそのような感染症に関連する障害は、J. P. Sanfordらの文献、「サンフォード感染症治療ガイド(The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy)」，第26版(Antimicrobial Therapy社，1996)に言及されている。

【0038】

本発明の化合物と共投与し得るカルバペネムの例としては、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、(4R,5S,6S)-3-[3S,5S]-5-(3-カルボキシフェニル-カルバモイル)ピロリジン-3-イルチオ]-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(エルタペネム)、(1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((カルバモイルメチル)-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)-エチル(1,8-ナフトスルタム)メチル)-6-[1(R)-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレートクロリド、BMS181139([4R-[4 α ,5 β ,6 β (R^{*})]])-4-[2-[(アミノイミノメチル)アミノ]エチル]-3-[(2-シアノエチル)チオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸)、B02727([4R-3[3S^{*},5S^{*}(R^{*})],4 α ,5 β ,6 β (R^{*})]])-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-[5-[1-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロピル]-3-ピロリジニル]チオ]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸一塩酸塩)、E1010((1R,5S,6S)-6-[1(R)-ヒドロキシメチル]-2-[2(S)-[1(R)-ヒドロキシ-1-[ピロリジン-3(R)-イル]メチル]ピロリジン-4(S)-イルスルファニル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸塩酸塩)、及びS4661((1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(スルファモイルアミノメチル)ピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸)、及び(1S,5R,6S)-1-メチル-2-{7-[4-(アミノカルボニルメチル)-1,4-ジアゾニアビシクロ(2.2.2)オクタン-リル(octan-lyl)]-メチル-フルオレン-9-オン-3-イル}-6-(1R-ヒドロキシエチル)-カルバペン-2-エム-3カルボキシレートクロリドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

本発明の化合物との共投与に好適なペニシリンの例としては、ベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、カルペニシリン、アジドシリン、プロピシリン、アンピシリン、アモキシシリン、エピシリン、チカルシリン、シクラシリン、ピルペニシリン、アズロクシリン(azlocillin)、メズロシリン、スルベニシリン、ピペラシリン、及び他の既知のペニシリンが挙げられる。ペニシリンは、そのプロドラッグの形態で;例えば、インビボ加水分解性エステル、例えば、アンピシリン、ベンジルペニシリン、及びアモキシシリンのアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、 α -エトキシカルボニルオキシ-エチル、及びフタリジルエステルとして;6- α -アミノアセトアミド側鎖を含有するペニシリン(例えば、ヘタシリン、メタンピシリン、及びアモキシシリンの類似誘導体)のアルデヒド又はケトン付加物として;並びにカルペニシリン及びチカルシリンの α -エステル、例えば、フェニル及びインダニル α -エステルとして使用することができる。

【0040】

本発明の化合物と共投与し得るセファロスポリンの例としては、セファトリジン、セファロリジン、セファロチン、セファゾリン、セファレキシン、セファセトリル、セファピリン、セファマンドールナフェート、セフラジン、4-ヒドロキシセファレキシン、セファログリシン、セフォペラゾン、セフスロジン、セフタジジム、セフロキシム、セフメタゾール、セフォタキシム、セフトリアキソン、及び他の既知のセファロスポリンが挙げられ、これらの全てをそのプロドラッグの形態で使用することができる。

【0041】

本発明の化合物と共投与し得るペニシリン及びセファロスポリン以外の β -ラクタム抗生物質の例としては、アズトレオナム、ラタモキシセフ(MOXALACTAM)、及び他の既知の β -ラクタム抗生物質、例えば、限定されないが、クラブラン酸、スルバクタム、又はタゾバクタムを含む、セリン β -ラクタマーゼ阻害剤が挙げられる。

【0042】

式I又は(Ib)の化合物をカルバペネム抗生物質と組み合わせる場合、デヒドロペプチダーゼ(DHP)阻害剤を組み合わせることもできる。多くのカルバペネムは、DHPとして知られる腎臓酵素による攻撃を受けやすい。この攻撃又は分解は、カルバペネム抗菌剤の効力を低下させることがある。DHPの阻害剤及びカルバペネムとのその併用は、例えば、欧州特許出願公開EP 0007614号に開示されている。例示的なDHP阻害剤は、7-(L-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプテン酸又はその有用な塩である。

【0043】

本明細書で使用される「アシル」という用語は、式-C(0)-Rによって表されるカルボニル含有置換基を指し、式中、Rは、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、シクロアルキルもしくはアリール置換アルキル、又は複素環置換アルキルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、及び複素環は、本明細書に定義されている通りである。代表的なアシル基としては、アルカノイル(例えば、アセチル)、アロイル(例えば、ベンゾイル)、及びヘテロアロイルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0044】

本明細書で使用される「スルホニル」という用語は、式-S(0)₂-Rによって表される置換基を指し、式中、Rは、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、シクロアルキルもしくはアリール置換アルキル、又は複素環置換アルキルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、及び複素環は、本明細書に定義されている通りである。

20

【0045】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、指定された範囲の炭素原子数を有し、かつ少なくとも1つの二重結合を含有する直鎖又は分岐鎖非環式不飽和炭化水素を指す。したがって、例えば、「C₂-C₃アルケニル」は、ビニル、(1Z)-1-プロペニル、(1E)-1-プロペニル、2-プロペニル、又はイソプロペニルを指す。

【0046】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されているアルキル基を指す。アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0047】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、指定された範囲、例えば、1~8、1~6、又は1~4の炭素原子数を有する任意の線状又は分岐鎖アルキル基を指す。したがって、例えば、「C₁₋₆アルキル」(又は「C₁-C₆アルキル」)は、ヘキシルアルキル及びペンチルアルキル異性体、並びにn-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、及びt-ブチル、n-プロピル及びイソプロピル、エチル、並びにメチルの全てを指す。別の例として、「C₁₋₄アルキル」は、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、及びt-ブチル、n-プロピル及びイソプロピル、エチル、並びにメチルを指す。C₁₋₆アルキル及びC₁₋₄アルキルは、低級アルキルの例である。

40

【0048】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、1個又は2個の芳香族環を有する単環式又は二環式炭素環系を指す。例示的なアリールとしては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基(二環式アリール基を含む)は、非置換であることができ(別途示されない限り、そのような基は非置換である)、又は低級アルキル、置換低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、メルカプト、ニトロ、カルボキサリデヒド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、及びカルボキサミドから独立に選択される1個、2個、もしくは

50

は3個の置換基で置換されることができる。

【0049】

「シクロアルキルアルコキシ」という用語は、本明細書に定義されているアルコキシ基を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されているシクロアルキル基を指す。シクロアルキル基は、1以上の炭素原子をアルコキシ基と共有していてもよい。 (C_{3-6}) シクロアルキルアルコキシは、アルコキシ基に結合している C_{3-6} シクロアルキル基を指す。シクロアルキルアルコキシの代表的な例としては、2-(1-エチルシクロプロピル)メトキシ、2-(1-プロピルシクロプロポキシ)、2-(2-エチルシクロプロポキシ)、2-(3-エチルシクロヘキシル)メトキシ、2-(4-エチルシクロヘキシル)メトキシ、2-(4-プロピルシクロヘキシル)メトキシ、2-(2-(4-プロピルシクロヘキシル)エトキシ)、2-(2-エチルシクロペンチル)メトキシ、及び2-(2-プロピルシクロペンチルオキシ)ピリジンが挙げられる。

10

【0050】

「シクロアルコキシ」又は「シクロアルキルオキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されているシクロアルキル基を指す。シクロアルキルオキシの代表的な例としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、及びシクロオクチルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、指定された範囲の炭素原子数を有するアルカンの任意の環式環を指す。したがって、例えば、「 C_{3-6} シクロアルキル」(又は「 C_3-C_6 シクロアルキル」)は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを指す。

20

【0052】

本明細書で使用される「ハロゲン」(又は「ハロ」)という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素(或いは、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードと呼ばれる)を指す。

【0053】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、5~10個の環原子を有し、そのうちの1つの環原子が、S、O、及びNから選択され;0個、1個、又は2個の環原子が、S、O、及びNから独立に選択される追加のヘテロ原子であり;かつ残りの環原子が炭素である、環式芳香族ラジカルを指し、該ラジカルは、該環原子のいずれかを介して分子の残部に接続している。例示的なヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基(二環式ヘテロアリール基を含む)は、非置換であることができ、又は低級アルキル、置換低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、メルカプト、ニトロ、カルボキサルデヒド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、及びカルボキサミドから独立に選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されることができる。

30

【0054】

本明細書で使用される「複素環」(及びそのバリエーション、例えば、「複素環式」又は「ヘテロシクリル」)という用語は、(i)安定な4~8員の飽和又は不飽和単環式環を広く指し、該環系は、N、O、及びSから選択される1以上のヘテロ原子(例えば、1~6個のヘテロ原子、又は1~4個のヘテロ原子)並びに残余の炭素原子を含有し(単環式環は、通常、少なくとも1個の炭素原子を含有し、該環系は、通常、少なくとも2個の炭素原子を含有する);かつ該窒素及び硫黄ヘテロ原子のいずれか1つ又は複数は、任意に酸化されており、該窒素ヘテロ原子のいずれか1つ又は複数は、任意に四級化されている。別途規定されない限り、結合によって安定な構造が生成されるならば、複素環式環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子において結合していてもよい。複素環基(二環式複素環基を含む)は、非置換であることができ、又は低級アルキル、置換低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、チ

40

50

オアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、メルカプト、ニトロ、カルボキサルデヒド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、及びカルボキサミドから独立に選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されることができる。別途規定されない限り、複素環式環が置換基を有する場合、安定な化学構造が生じるならば、該置換基は、ヘテロ原子であるか、炭素原子であるかを問わず、環中の任意の原子に結合していてもよいと理解される。

【0055】

「ヘテロシクロアルコキシ」という用語は、本明細書に定義されているアルコキシ基を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されている複素環基を意味する。複素環基は、1以上の炭素原子をアルコキシ基と共有していてもよい。 (C_{3-6}) ヘテロシクロアルコキシは、アルコキシ基に結合している C_{3-6} 複素環基を指す。ヘテロシクロアルコキシの代表的な例としては、2-(5-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)、2-ピリジン-3-イルエトキシ、3-キノリン-3-イルプロポキシ、及び5-ピリジン-4-イルペンチルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0056】

「複素環オキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されている複素環基を意味する。複素環オキシの代表的な例としては、ピリジン-3-イルオキシ及びキノリン-3-イルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、 $=O$ を意味し、本明細書で使用されるように、「イミノ」という用語は、 $=NR_0$ (式中、 R_0 は、先に定義されている通りである)を意味する。

20

【0058】

本明細書で使用される「1~3個の置換基で任意に置換された」という用語は、1個、2個、又は3個の置換基による任意の置換を意味し、ここで、該1個、2個、又は3個の置換基は、同じものでも異なるものでもよく、又は2つは同じものであってもよく、1つは異なるものであってもよい。置換基を置換基のカテゴリーから選択する場合、該1個、2個、又は3個の置換基を同じ又は異なるカテゴリーから選択してもよいし、又は2つを同じカテゴリーから選択してもよく、1つを異なるカテゴリーから選択してもよい。

【0059】

本明細書で使用される「又は」という用語は、適切な場合に、組み合わせることができる代替を示す。

30

【0060】

別途そうでないことが明示的に記述されない限り、本明細書に引用される全ての範囲は、包括的である。例えば、「1~4個のヘテロ原子」を含有すると記載されている複素環式環は、該環が、1個、2個、3個、又は4個のヘテロ原子を含有することができることを意味する。本明細書に引用される任意の範囲は、その範囲内の部分範囲の全てをその範囲内に含むことも理解されるべきである。したがって、例えば、「1~4個のヘテロ原子」を含有すると記載されている複素環式環は、その態様として、2~4個のヘテロ原子、3個又は4個のヘテロ原子、1~3個のヘテロ原子、2個又は3個のヘテロ原子、1個又は2個のヘテロ原子、1個のヘテロ原子、2個のヘテロ原子などを含有する複素環式環を含むことが意図される。

40

【0061】

本明細書に定義されている様々なシクロアルキル及び複素環式/ヘテロアリアル環並びに環系はいずれも、安定な化合物が生じるならば、任意の環原子(すなわち、任意の炭素原子又は任意のヘテロ原子)において化合物の残部に結合していてもよい。好適な5又は6員のヘテロ芳香族環としては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定

50

されない。好適な9又は10員のヘテロアリール環としては、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズトリアゾリル、イミダゾピリジニル、トリアゾロピリジニル、及びイミダゾピリミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。好適な4~6員のヘテロシクリルとしては、アゼチジニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、チアジナニル、チアジアジナニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、及びジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

「安定な」化合物は、調製及び単離することができる化合物であって、その構造及び特性が、本明細書に記載されている目的のための該化合物の使用(例えば、対象への治療的又は予防的な投与)を可能にするのに十分な時間にわたって本質的に変化しないままであるか、又は本質的に変化しないままにさせることができる化合物である。化合物に対する言及は、化合物の安定な複合体、例えば、安定な水和物も含む。

【0063】

置換基及び置換基パターンの選択の結果として、本発明の化合物のいくつかは、不斉中心を有することがあり、立体異性体の混合物として、又は個々のジアステレオマー、もしくはエナンチオマーとして生じることがある。別途示されない限り、これらの化合物の全ての異性体形態は、単離されているか、混合物であるかにかかわらず、本発明の範囲内にある。図示されているような本発明の化合物の互変異性体形態も本発明の範囲内に含まれる。

【0064】

任意の変数が、任意の構成要素又は式(I)又は本発明の化合物を図示及び記載する任意の他の式において2回以上出現する場合、各出現に対するその定義は、全ての他の出現におけるその定義と独立している。また、置換基及び/又は変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0065】

「置換された」及び「任意に置換された」という用語は、指名された置換基による一置換及び多置換を、そのような単一及び複数の置換(同じ部位における複数の置換を含む)が化学的に許容される範囲内で含む。したがって、該用語は、具体的に、1以上の置換を企図している。別途そうでないことが明示的に記述されない限り、指名された置換基による置換は、そのような環置換が化学的に許容されるものであり、かつ安定な化合物をもたらすという条件で、環(例えば、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル)内の任意の原子上で許容される。

【0066】

本発明の化合物は、必要に応じて、「医薬として許容し得る塩」、水和物、エステルなどの形態で投与することができる。しかしながら、本発明の化合物又はその医薬として許容し得る塩の調製において、他の塩が有用である場合もある。例えば、本発明の化合物が塩基性アミン基を含有する場合、それらは、トリフルオロ酢酸塩として(例えば、HPLC精製により)好都合に単離することができる。トリフルオロ酢酸塩から、医薬として許容し得る塩を含む他の塩への変換は、当技術分野で公知のいくつかの標準的な方法によって達成することができる。例えば、適当なイオン交換樹脂を用いて、所望の塩を生成させることができる。或いは、トリフルオロ酢酸塩から親遊離アミンへの変換は、当技術分野で公知の標準的な方法(例えば、適当な無機塩基、例えば、 NaHCO_3 による中和)によって達成することができる。他の所望のアミン塩は、その後、遊離塩基を好適な有機酸又は無機酸と反応させることによって従来の方法で調製することができる。代表的な医薬として許容し得る第四級アンモニウム塩としては、以下のもの:塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、フマル酸塩、馬尿酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、

10

20

30

40

50

グルセプト酸塩、グルタミン酸塩、グルコロン酸塩(glucoronate)、プロピオン酸塩、安息香酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩、オレイン酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、ベシル酸塩、カプリル酸塩、イセチオン酸塩、ゲンチジン酸塩、マロン酸塩、ナブシル酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩、キシナホ酸塩、ナバジシル酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、ウンデシレン酸塩、及びカンシル酸塩が挙げられる。本発明の化合物の多くは、酸性のカルボン酸部分を担持しており、その場合、好適なその医薬として許容し得る塩としては、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩;アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩;及び好適な有機配位子とともに形成された塩、例えば、第四級アンモニウム塩を挙げることができる。

【0067】

10

本発明は、その範囲内に、本発明の化合物のプロドラッグを含む。一般に、そのようなプロドラッグは、必要とされる化合物にインビボで容易に変換することができる本発明の化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明の治療法において、「投与する」という用語は、具体的に開示された化合物によるか、又は具体的に開示されていなくてもよいが、患者への投与後にインビボで指定された化合物に変換される化合物による、記載された様々な疾病の治療を包含するものとする。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の手順は、例えば、引用により完全に本明細書中に組み込まれている、「プロドラッグのデザイン(Design of Prodrugs)」, H. Bundgaard編, Elsevier, 1985に記載されている。これらの化合物の代謝産物には、本発明の化合物を生物学的環境中に導入したときに生成される活性種が含まれる。

20

【0068】

本発明の化合物に関する「投与」という用語及びその変化形(例えば、化合物を「投与する」)は、化合物又は化合物のプロドラッグを治療の必要がある対象に提供することを意味する。本発明の化合物又はそのプロドラッグが、1以上の他の活性剤(例えば、細菌感染症を治療するのに有用な他の抗菌剤)と組み合わせて提供される場合、「投与」及びその変化形は、各々、化合物又はプロドラッグ及び他の薬剤の同時及び順次の提供を含むものと理解される。

【0069】

本明細書で使用されるように、「組成物」という用語は、指定された成分、及び指定された成分を組み合わせることによって直接的又は間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。

30

【0070】

「医薬として許容し得る」とは、医薬組成物の成分が、相互に適合していなければならない、かつそのレシピエントにとって有害であってはならないことを意味する。

【0071】

本明細書で使用される「対象」(或いは、本明細書において「患者」と呼ばれる)という用語は、治療、観察、又は実験の対象とされた、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを指す。

【0072】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、又は他の臨床家により求められている、組織、系、動物、又はヒトにおける生物学的又は医学的な応答を誘発する活性化合物又は薬剤の量を意味する。一実施態様において、有効量は、治療されている疾患又は疾病の症状の緩和のための「治療有効量」である。活性化合物(すなわち、活性成分)が塩として投与される場合、活性成分の量への言及は、該化合物の遊離酸又は遊離塩基形態に対するものである。

40

【0073】

細菌感染症を治療する目的のために、本発明の化合物は、任意に塩又は水和物の形態で、活性剤と該薬剤の作用部位との接触を生じさせる手段によって投与することができる。それらは、個々の治療剤としてか、又は治療剤の組合せとしてかのいずれかで、医薬品との併用で利用可能な従来的手段によって投与することができる。それらは、単独で投与す

50

ることができるが、通常、選ばれる投与経路及び標準的な薬務に基づいて選択される医薬担体とともに投与される。本発明の化合物は、例えば、以下のもの：経口的なもの、非経口的なもの(皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内への注射又は注入技術を含む)、吸入によるもの(例えば、鼻腔又は口腔吸入スプレー、定量吸入器からのエアゾール、及び乾燥粉末吸入器)、噴霧器によるもの、眼内へのもの、局所的なもの、経皮的なもの、又は直腸内へのもののうちの1つ又は複数によって、有効量の化合物、並びに従来の無毒な医薬として許容し得る担体、補助剤、及びビヒクルを含有する単位投薬量の医薬組成物の形態で投与することができる。経口投与に好適な液体調製物(例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤など)は、当技術分野で公知の技術に従って調製することができ、通常の媒体、例えば、水、グリコール、油、アルコールなどを利用することができる。経口投与に好適な固体調製物(例えば、散剤、丸剤、カプセル剤、及び錠剤)は、当技術分野で公知の技術に従って調製することができ、デンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような固体賦形剤を利用することができる。非経口組成物は、当技術分野で公知の技術に従って調製することができ、通常、担体としての滅菌水及び任意に他の成分、例えば、溶解助剤(solubility aid)を利用することができる。注射溶液は、当技術分野で公知の方法に従って調製することができ、その場合、担体は、食塩水溶液、グルコース溶液、又は食塩水とグルコースの混合物を含有する溶液を含む。本発明の医薬組成物を調製する際に使用するのに好適な方法、及び該組成物中で使用するのに好適な成分のさらなる記載は、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第20版, A. R. Gennaro 編, Mack Publishing Co., 2000に提供されている。

10

20

【0074】

本発明の化合物は、例えば、単回用量又は分割用量で1日に哺乳動物(例えば、ヒト)の体重1kg当たり0.001~1000mgの投薬量範囲で、例えば、経口的に又は静脈内に投与することができる。投薬量範囲の一例は、単回用量又は分割用量で経口的に又は静脈内に1日に体重1kg当たり0.01~500mgである。投薬量範囲の別の例は、単回用量又は分割用量で経口的に又は静脈内に1日に体重1kg当たり0.1~100mgである。経口投与について、組成物は、治療すべき患者に対する投薬量の対症的調整のために、例えば、1.0~500ミリグラムの活性成分、特に、1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、及び500ミリグラムの活性成分を含有する錠剤又はカプセル剤の形態で提供することができる。任意の特定の患者についての具体的な用量レベル及び投薬頻度は様々に異なることがあり、それらは、利用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄速度、薬物組合せ、特定の疾病の重症度、並びに治療を受けている宿主を含む、様々な因子によって決まる。

30

【0075】

本発明は、式(I)の化合物を製造するためのプロセスも含む。本発明の化合物は、下記の間体及び実験のセクションに記載されている適当な中間体及び出発材料、又はこれらの修飾物を用いて、以下の反応スキーム及び実施例に従って調製することができる。

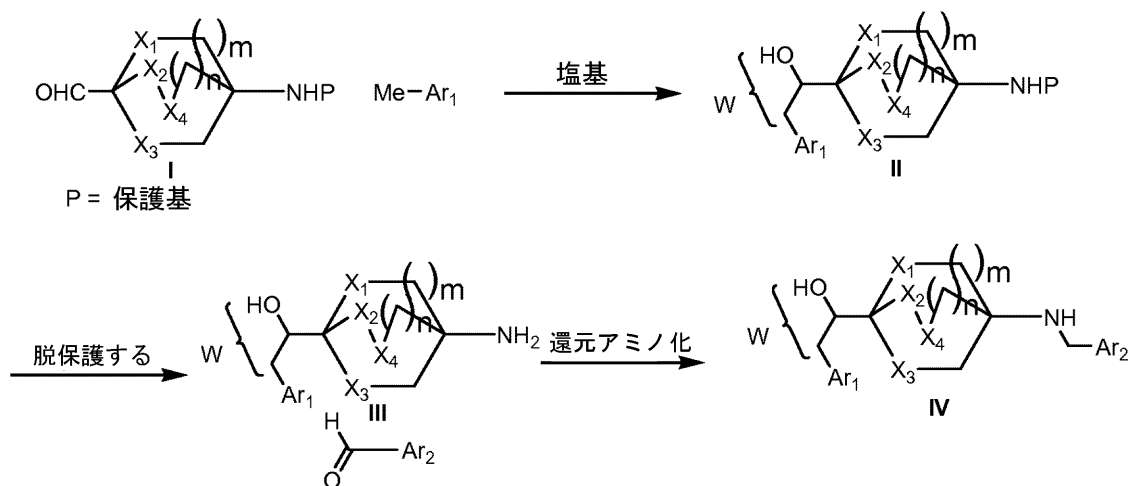
【0076】

Ar₁が酸性メチル基を含有する場合、Me-Ar₁を、適当な塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)で処理し、一般構造Iのアルデヒドと反応させて、II(式中、W=-CH₂CHOHである)を生じさせることができる(スキーム1)。Bocの場合、HCl又はTFAを用いて窒素保護基を除去し、IIIを生じさせることができる。還元的アミノ化が可能な条件(例えば、NaBH(OAc)₃)を用いて、IIIと適当なアルデヒドとを組み合わせることにより、最終化合物IVが得られる。

40

スキーム1

【化60】



10

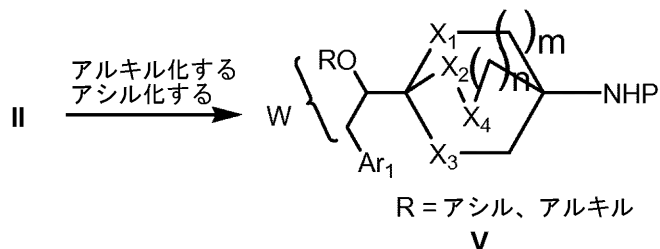
【0077】

或いは、化合物IIのヒドロキシル基を、当業者によく知られている条件を用いてアルキル化又はアシル化して、Vを生じさせ、これを、スキーム1に記載の方法を用いて、所望の生成物にさらに変換することができる(スキーム2)。

スキーム2

【化61】

20



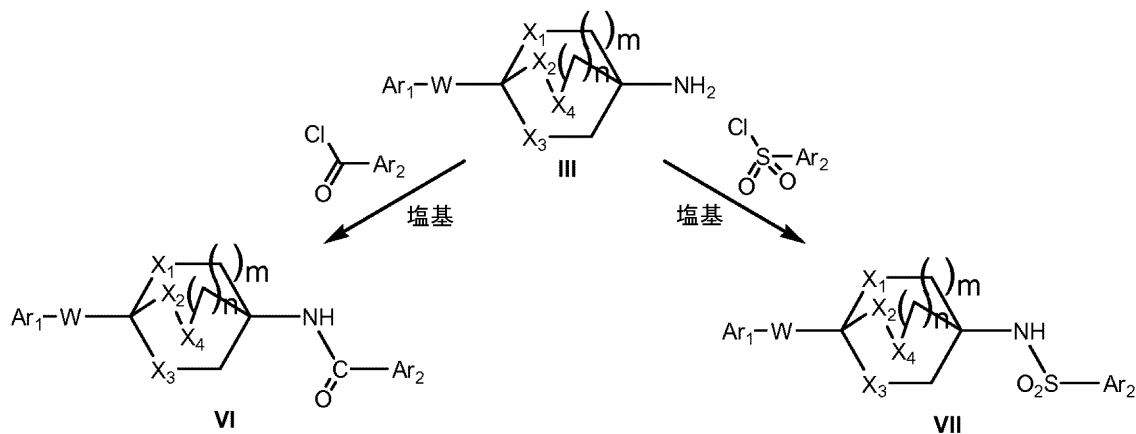
【0078】

別の実施態様において、一般構造IIIの中間体を、適当な塩基の存在下で、塩化アルキルもしくは塩化アシルか、又は塩化アルキルスルホニルもしくは塩化アシルスルホニルかのどちらかで処理して、それぞれ、VI又はVIIを生じさせることができる(スキーム3)。

スキーム3

【化62】

30



40

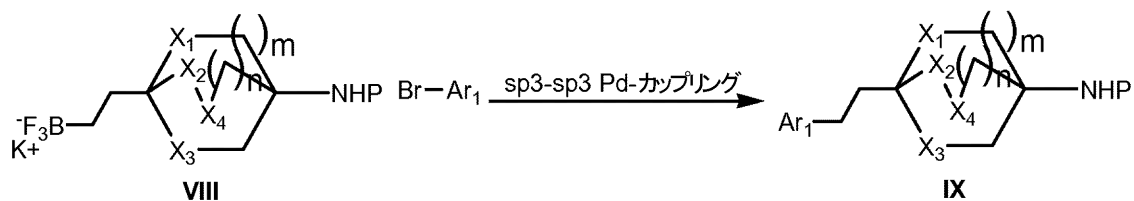
【0079】

代替の化合物群は、VIIIを、適当なパラジウム触媒の存在下で、適当な臭化アリールと反応させて、IXを生じさせることにより調製することができ、これを、窒素脱保護と、それに続く誘導体化により、最終生成物に変換することができる(スキーム4)。

スキーム4

50

【化 6 3】

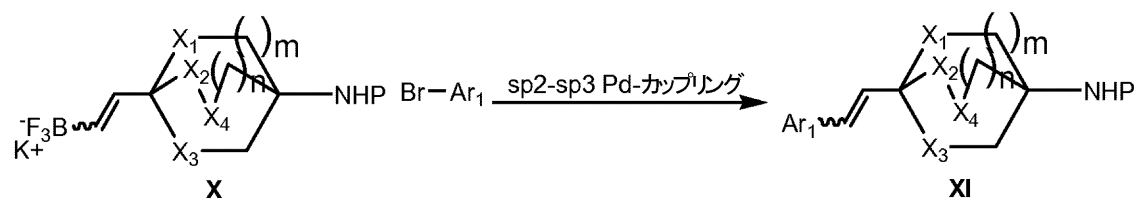


【0080】

さらなる化合物群は、Xを、適当なパラジウム触媒の存在下で、適当な臭化アリールと反応させて、XIを生じさせることにより調製することができ、これを、窒素脱保護と、それに続く誘導体化により、最終生成物に変換することができる(スキーム5)。

スキーム5

【化 6 4】

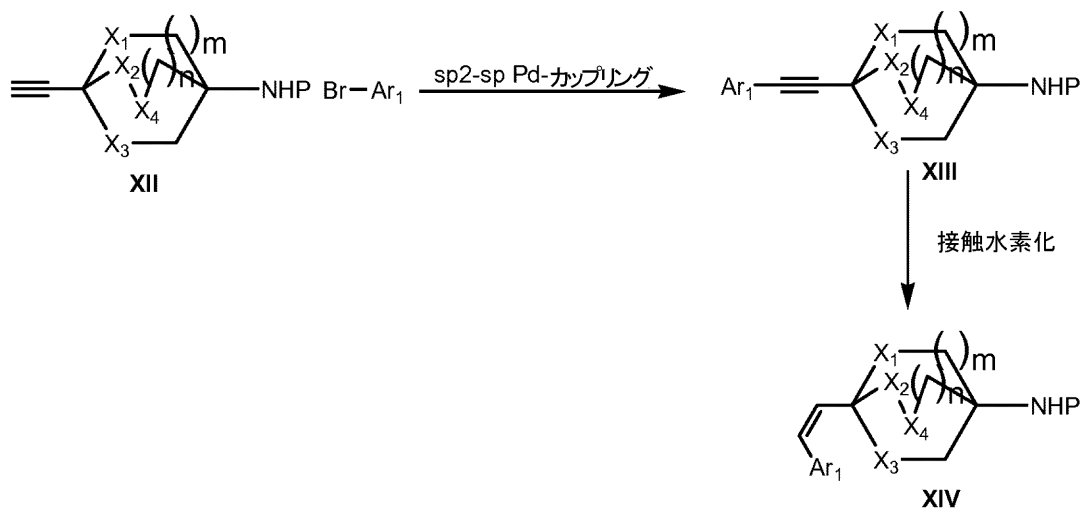


【0081】

さらなる化合物群は、XIIを、適当なパラジウム触媒の存在下で、適当な臭化アリールと反応させて、XIIIを生じさせることにより調製することができ、これを、窒素脱保護と、それに続く誘導体化により、最終生成物に変換することができる(スキーム6)。構造XII Iの化合物を、接触水素化により対応するトランスオレフィンに変換し、XIVを生じさせることができる。

スキーム6

【化 6 5】

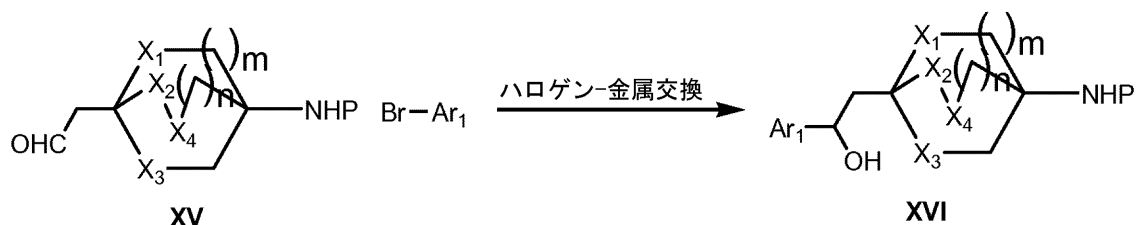


【0082】

代替の化合物群は、適当な臭化アリールBr-Ar₁から出発して、例えば、n-BuLiを用いてハロゲン-金属交換を実施し、続いてXVを添加して、XVIを生じさせることにより調製することができる(スキーム7)。

スキーム7

【化 6 6】

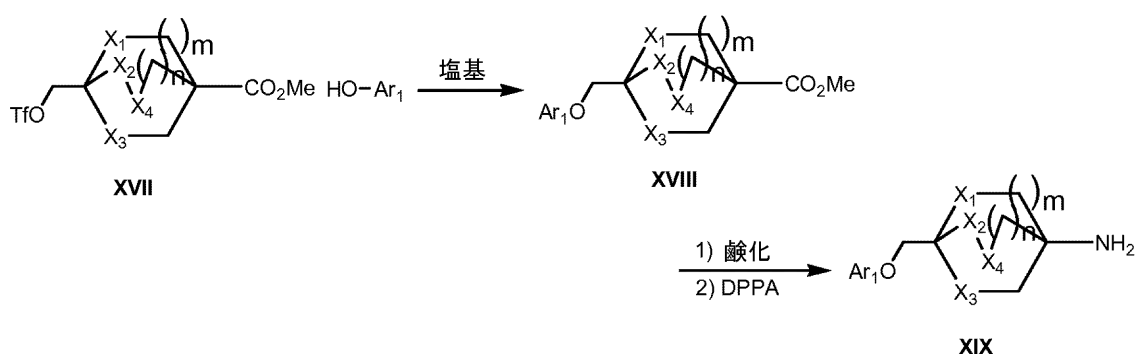


【0083】

エーテル結合化合物群は、XVIIをHO-Ar₁及び適当な塩基と反応させて、XVIIIを生じさせることにより調製することができる。XVIIIのエステルを、当業者によく知られている条件(鹼化と、それに続くクルチウス転位)を用いて対応するアミンに変換し、XIXを生じさせることができる(スキーム8)。

スキーム8

【化 6 7】

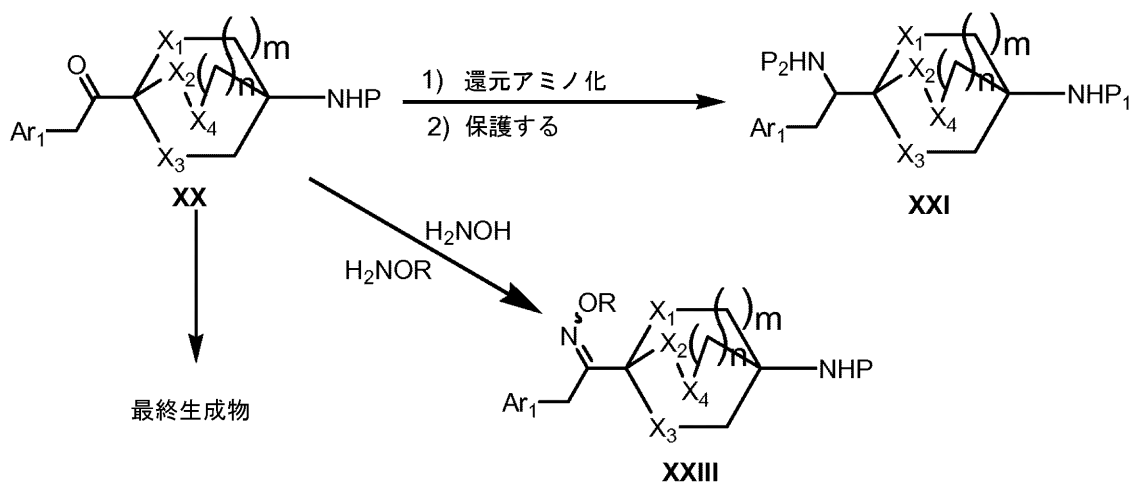


【0084】

さらなる化合物群は、アンモニアを用いてXXに対する還元的アミノ化を実施し、続いて、得られるアミンを、例えば、CbzClで保護して、XXIを生じさせることにより調製することができる(スキーム9)。P₁の選択的脱保護と、それに続く上記のような変換、及びその後のP₂の脱保護により、最終生成物が生じる。或いは、XXを最終生成物に直接変換することができる。さらなるアプローチは、XXのケトンヒドロキシルアミン又はアルキルヒドロキシルアミンと反応させて、XXIIIを生じさせることを含み、これを、上記の方法を用いて最終生成物に変換することができる。

スキーム9

【化 6 8】



【0085】

ジヒドロキシ含有化合物群は、例えば、四酸化オスミウムを用いて、XXIVからXXVを生じさせることにより調製することができ、これを、上記のようにさらに変換することがで

10

20

30

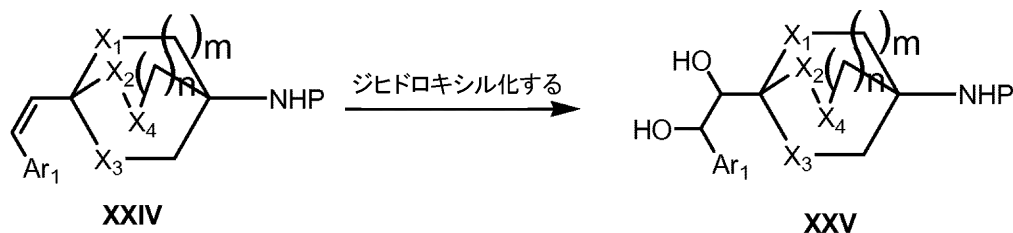
40

50

きる(スキーム10)。

スキーム10

【化69】



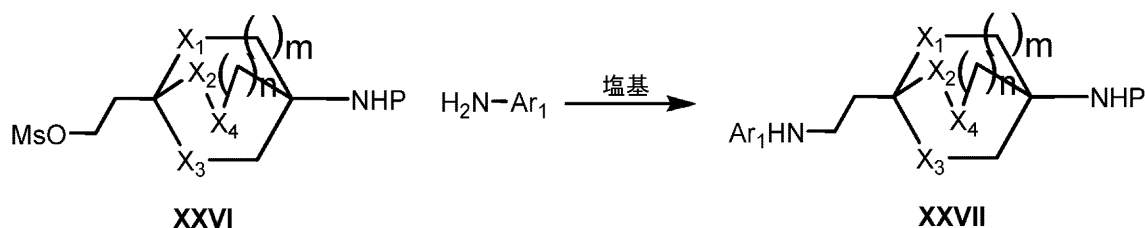
10

【0086】

Ar₁が環内に酸性-NHを含有する化合物は、H₂N-Ar₁を適当な塩基で処理し、続いてXXVIを添加して、XXVIIを生じさせることにより調製することができる(スキーム11)。

スキーム11

【化70】



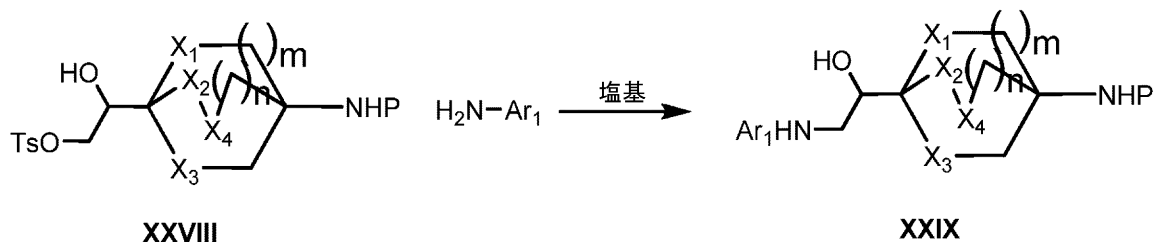
20

【0087】

密接に関連する変換において、トリフレートXXVIIIを用いて、HN-Ar₁をアルキル化することができる(スキーム12)。

スキーム12

【化71】



30

【0088】

本発明の化合物の抗菌活性は、当技術分野で公知の様々なアッセイによって、例えば、細菌に対するその最小阻害濃度(MIC-100)及び最小有効濃度(MEC)により示すことができる。実施例に提供される化合物は、通常、黄色ブドウ球菌の成長を0.015~64 μg/mLの範囲で阻害することが分かった。

【0089】

40

抗菌剤の効力は、最小阻害濃度(MIC)アッセイを用いて測定した。該アッセイは、寒天含有培地上での細菌の成長を阻害する試験薬剤の能力を測定するものである。

【0090】

使用される細菌試験株は、黄色ブドウ球菌スミス株、エンテロコッカス・フェシウムA2 373、肺炎連鎖球菌IID554、及び大腸菌ATCC 25922によって例示された。全ての株を、-80℃でスキムミルク中で保持される凍結ストックとして維持した。他の細菌試験株は、当業者に周知であり、これらを試験に使用することができる。

【0091】

ミューラーヒントン寒天(MHA BBL; Becton Dickinson and Company, Sparks, MD)を培地として使用した。MHAに5%脱線維素ウマ血液(DHB; Nippon Biotest Laboratories社)を

50

補充して、肺炎連鎖球菌及びE. フェシウムの成長を支持した。

【0092】

MIC値は、Clinical and Laboratory Standards Instituteによって記載された改良された寒天希釈手順を用いて決定した(CLSI;好氣的に成長する細菌のための希釈抗微生物感受性試験の方法(CLSI;Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically);認可基準-第8版. CLSI文書M07-A8[ISBN 1-56238-689-1]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2009)。

【0093】

試験化合物のストック溶液(6.4mg/mL)を、アッセイの日に、100%超高純度ジメチルスルホキシド(DMSO;供給源)中で調製した。後続の連続希釈を実施して、100%DMSO中、6.4~0.0002mg/mLの範囲の濃度を有する溶液を作製した。

【0094】

試験化合物を含有する寒天培地は、抗微生物溶液の希釈液を45~50℃の温度の溶融MHAに添加することにより調製した。寒天と抗微生物溶液を完全に混合し、ペトリ皿に注ぎ、室温で固化させておいた。MHA培地中の試験化合物の最終濃度は、2倍希釈で128~0.001 µg/mLの範囲であった。抗菌化合物を欠くMHAプレートで成長対照用に使用した。

【0095】

感受性試験の前に、細菌分離株を凍結保存から取り出し、室温で解凍し、MHA培地に継代培養し、35℃で一晩インキュベートした。肺炎連鎖球菌及びE. フェシウムを、5%DHBを補充したMHA上で、35℃、5%で継代培養した。各プレートからのコロニーを生理食塩水に懸濁させた。この懸濁液を、0.5のマクファーランド標準濁度である、1mL当たり1~2×10⁸コロニー形成単位(CFU)に調整し、100倍希釈して1~2×10⁶ CFU/mLにした。

【0096】

細菌培養物の懸濁液を、4mmのピンが付いた接種菌レプリカ作製器具(inoculum-replicating device)を用いて、試験化合物を含むMHAプレート及び試験化合物を欠く成長対照プレートの表面に適用した。各スポットが約1×10⁴ CFUを含むように、レプリカ作製器具で5µLの細菌懸濁液を適用した。プレートを約40分間乾燥させ、35℃で16~20時間インキュベートした後、スコア化した。成長を完全に阻害する試験薬剤の最小濃度としてMICを記録した。

【0097】

黄色ブドウ球菌スミス株及び肺炎連鎖球菌IID554株は、CLSIにより定義されたMIC解釈基準に基づくと、レボフロキサシン、バンコマイシン、及びリネゾリドに感受性があった。E. フェシウムA2373は、リネゾリドに感受性があったが、バンコマイシンに耐性があった。大腸菌ATCC 25922及び緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) PA01は、レボフロキサシン及びイミペネムに感受性があった。試験薬剤は全て、黄色ブドウ球菌に対する強力な活性を示し、MIC値は、0.016~32 µg/mLの範囲であった。表1を参照されたい。MICの結果は、大腸菌ATCC 25922に対して、わずかにより高かった(値は、1~>64 µg/mLの範囲であった。データは示さない)。複数の細菌に対して試験された代表的な化合物は、広範なスペクトルの抗菌活性を示した。表2を参照されたい。

【0098】

実施例番号は、実施例のセクションに記載されている実施例に対応する。

10

20

30

40

【表 1】

表 1

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
1	0.0310
2	0.125
3	0.250
4	0.0160
5	0.0310
6	0.0310
7	0.500
8	0.500
9	0.125
10	0.0160
11	2.00
12	0.250
13a	0.0310
13b	0.0630
14a	0.0310
14b	0.0310
15	0.0310
16	0.0160
17	0.0310
18	0.0160
19	0.0080

10

20

30

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
20a	0.0630
20b	0.0630
21a	0.250
21b	0.125
22	0.250
23	0.125
24	4.00
26a	0.250
26b	1.00
27a	0.250
27b	2.00
28	0.500
29	0.250
30	2.00
31	0.0630
32	0.250
33	0.0630
34	0.0310
35	0.0160
36	0.0310
37	0.0630
38	0.250
39	0.500
40	0.250
41	0.500
42	0.0630
43	1.00
44	0.0160
45	0.0310
46	2.00
47	2.00

10

20

30

40

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
48	2.00
49	1.00
50	0.125
51a	0.0310
51b	0.0630
52a	0.0310
52b	0.0630
53a	0.500
53b	0.250
54a	0.250
54b	0.0160
55a	1.00
55b	0.250
56	0.0310
57	4.00
58	0.125
59	0.0160
60	8.00
61	0.063
62	4.00
63	0.250
64	4.00
65	2.00
66	0.125
67	0.0310
68	0.0160
69	0.0080
70	2.00
71	1.00
72	0.125
73	0.0160

10

20

30

40

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
74	0.250
75	4.00
76	0.125
77	0.125
78	0.250
79	0.500
80	0.0630
81	0.500
82	0.250
83	1.00
84	0.250
85	0.125
86	16.0
87	0.0630
88	0.0080
89	0.125
90	0.125
91	16.0
92	0.125
93	16.0
94	>16.0
95	0.500
96	0.0310
97	1.00
98	0.0160
99	0.250
100a	0.250
100b	0.0630
101	2.00
102	2.00
103	4.00

10

20

30

40

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
104	>8.0
105	2.00
106	1.00
107	32.0
108	>8.0
109	8.00
110	4.00
111	0.125
112	1.00
113	16.0
114	4.00
115	0.500
116	16.0
117	64.0
118	32.0
119	0.125
120	0.0160
121	0.0160
122	0.0630
123	1.00
124	0.0310
125	0.0160
126	0.250
127	0.250
128	0.0630
129	0.0630
130	0.0630
131	0.0160
132	0.0310
133	1.00
134	0.0630

10

20

30

40

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
135	0.0310
136	0.250
137	0.0630
138	0.500
139	0.0630
140	0.0630
141	0.0630
142	0.0310
143	0.0310
144	0.125
145	0.250
146	0.125
147	0.125
148	0.0310
149	0.0630
150	0.500
151a	32.0
151b	4.00
152	0.250
153	0.0630
154	1.00
155	0.0160
156	0.0630
157a	2.00
157b	2.00
158	0.125
159	2.00
160	0.250
161	2.00
162	2.00
163	4.00

10

20

30

40

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
164	0.500
165	2.00
166	0.500
167	2.00
168	16.0
169	0.0630
170	0.125
171	0.125
172	0.0310
173	0.125
174	0.0310
175	1.00
176	0.125
177	1.00
178	0.0630
179	0.500
180	0.0310
181	0.125
182	4.00
183	1.00
184	0.250
185	0.125
186	0.0630
188	0.016
189	0.016
190	0.063
191	0.016
192	0.031
193	0.031
194	1
195	1

10

20

30

40

実施例番号	黄色ブドウ球菌スミス株_WT_MIC (μg/mL)
196	0.25
197	0.5
198	2
199	0.25
200	0.75
201	0.06
202	0.25
203	0.25
204	0.06
205	2
206	0.06
207	0.5
208	0.06
209	8
210	0.25
227	0.063
228	0.25
283	16
288	0.125
292	0.125
293	0.5
294	0.125

10

20

30

【表 2】

表 2

実施例	肺炎連鎖球菌 IID5 54_WT MIC_μ g/mL	大腸菌_ATCC25 922_WT_MIC_ μg/mL	緑膿菌_PAO1_ WT_MIC_μg/ mL	アシネトバクター・ バウマニ_IID876_ WT_MIC_μg/mL
18	0.0630	1.00	4.00	0.500
20a	0.250	4.00	16.0	1.00

40

【0099】

以下の実施例は、本発明及びその実施を例証する役割を果たすに過ぎない。これらの実施例は、本発明の範囲又は趣旨に対する限定とみなされるべきではない。

【0100】

50

(略語)

9-BBN 9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン

AcOH 酢酸

Boc t-ブチルオキシカルボニル

Boc₂O 二炭酸ジ-t-ブチル

BuLi n-ブチルリチウム

ButOH ブタノール

Cat. 触媒

Cbz ベンジルオキシカルボニル(同じく、CBz)

CH₃CN アセトニトリルCH₂Cl₂ ジクロロメタン

CsOAc 炭酸セシウム

DMA ジメチルアセトアミド

DME ジメトキシエタン

DCE ジクロロエタン

DCM ジクロロメタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMS 硫化ジメチル

DMSO ジメチルスルホキシド

DPPA ジフェニルホスホリルアジド

Et エチル

EtOAc又はEA 酢酸エチル

EtOH エタノール

Et₂O ジエチルエーテルEt₃N トリエチルアミン

EMME エトキシメチレンマロン酸ジエチル

H₂ 水素又は水素雰囲気H₂O 水

HOAc 酢酸

H₂O₂ 過酸化水素H₂SO₄ 硫酸

HCHO ホルムアルデヒド

HCl 塩酸

HMPA ヘキサメチルホスホルアミド

IBX 2-(ヨードキシア息香酸

K₂CO₃ 炭酸カリウム

KHMDS カリウムヘキサメチルジシラジド

LAHLiAlH₄ 水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄)

LiCl 塩化リチウム

LiHMDS リチウムヘキサメチルジシラジド

LDA リチウムジイソプロピルアミド

MCPBA メタ-クロロ過安息香酸(m-CPBA)

Me メチル

MeOH メタノール

MsCl 塩化メタンスルホン

NaBH₄ 水素化ホウ素ナトリウム

NaCl 塩化ナトリウム

NaH 水素化ナトリウム

NaIO₄ 過ヨウ素酸ナトリウム

NaOH 水酸化ナトリウム

10

20

30

40

50

NCS N-クロロスクシンイミド
 NH₄Cl 塩化アンモニウム
 Na₂SO₄ 硫酸ナトリウム
 NMM N-メチルモルホリン
 NMO 4-メチルモルホリンN-オキシド
 NMP N-メチルピロリジノン
 NOBF₄ テトラフルオロホウ酸ニトロシル
 O₃ オゾン
 OsO₄ 四酸化オスミウム
 Pd パラジウム
 PDC 重クロム酸ピリジニウム
 PE 石油エーテル
 Ph フェニル
 RT又はr.t. 室温、約25℃
 SeO₂ 二酸化セレン
 SOCl₂ 塩化チオニル
 t-BuOH tert-ブタノール
 t-BuOK カリウムt-ブトキシド
 TBAB 臭化テトラブチルアンモニウム
 TBME tert-ブチルメチルエーテル
 TsCl 塩化トルエンスルホニル
 TsOH トルエンスルホン酸水和物
 TEA トリエタノールアミン
 Tf₂O トリフルオロメタンスルホン酸無水物
 TFA トリフルオロ酢酸
 THF テトラヒドフラン(Tetrahydrofuran)
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 TMSCl 塩化トリメチルシリル

10

20

30

40

50

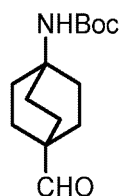
【0101】

(中間体の調製)

(中間体A)

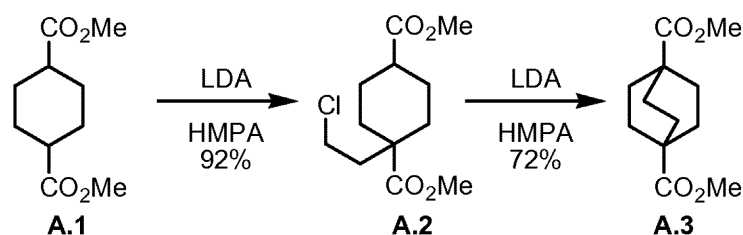
tert-ブチル(4-ホルミルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)カルバメート

【化72】



(工程1及び2)

【化73】



ジイソプロピルアミン(42.0mL)の無水テトラヒドロフラン(350mL)溶液に、ブチルリチウム溶液(174.0mL、ヘキサン中1.58M)を-15℃で添加し、混合物を-10℃で15分間攪拌した

。ヘキサメチルホスホルアミド(174.0mL)を該混合物に-60℃で添加した。得られた混合物に、ジメチルシクロヘキサンジカルボキシレート(50.00g)の無水テトラヒドロフラン(50mL)溶液を-65℃で添加し、混合物を同じ温度で1時間攪拌した。1-ブロモ-2-クロロエタン(25.0mL)を該混合物に-65℃で添加し、得られた混合物を同じ温度で1時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(125mL)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をヘキサンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、A.2(60.20g)が得られた。

【0102】

ジイソプロピルアミン(33.8mL)の無水テトラヒドロフラン(310mL)溶液に、ブチルリチウム(140.0mL、ヘキサン中1.58M)を-15℃で添加し、混合物を-10℃で15分間攪拌した。A.2(粗製物、55.17g)及びヘキサメチルホスホルアミド(146.0mL)の溶液に、上記のように調製されたリチウムジイソプロピルアミド溶液を-65℃で添加し、得られた混合物を同じ温度で1時間攪拌し、さらに室温で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(170mL)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を水(800mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させると、粗生成物(40.5g)が得られた。

【0103】

同じ反応スケールでの別の実験により、該粗生成物(42.6g)が得られた。

【0104】

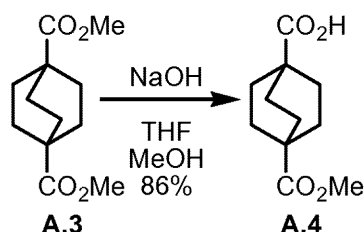
合わせた粗生成物(83.1g)のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により、A.3(68.86g)が得られた。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.81 (s, 12H), 3.65 (s, 6H)。

【0105】

(工程3)

【化74】

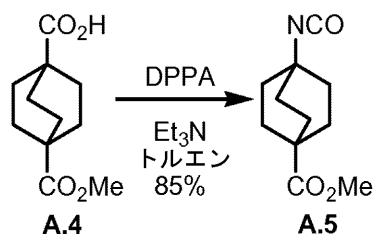


A.3(149.2g)の無水テトラヒドロフラン(2.2L)溶液に、水酸化ナトリウム溶液(264mL、メタノール中2.5M)を室温で添加し、混合物を同じ温度で15.5時間攪拌した。不溶性材料(材料A)を濾過により収集し、テトラヒドロフランで洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をヘキサンで洗浄した。水溶液に、上で得られた材料Aを添加し、混合物をヘキサンで洗浄し、濃塩酸を氷冷下で添加することにより、pH 1に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、A.4(120.4g)が得られた。

【0106】

(工程4)

【化 7 5】



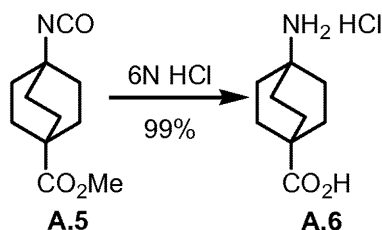
A.4(4.00g)の無水トルエン(94mL)懸濁液に、トリエチルアミン(2.89mL)及びジフェニルホスホリルアジド(4.47mL)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、還流状態で2時間加熱した。反応混合物を10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)により、A.5(3.35g)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.80-1.85 (m, 6H), 1.90-1.92 (m, 6H), 3.64 (s, 3H)。

【0107】

(工程5)

【化 7 6】



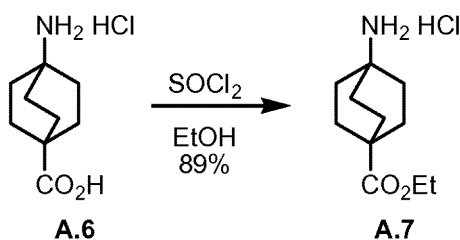
A.5(2.73g)の6N塩酸(39.3mL)懸濁液を還流下で5時間加熱し、混合物を真空中で濃縮すると、A.6(2.67g)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.68-1.80 (m, 12H), 11.6 (br, 3H)。

【0108】

(工程6)

【化 7 7】



塩化チオニル(0.15mL)に無水エタノール(3mL)を氷冷下で添加し、得られた混合物にA.6(206mg)を室温で添加した。混合物を還流下で3時間加熱し、真空中で濃縮すると、A.7(208mg)が得られた。

【化 7 8】

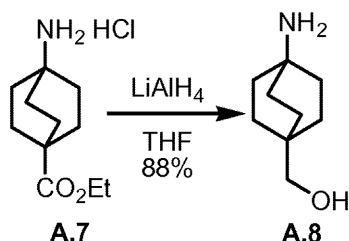
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.71-1.80 (m, 12H), 4.01 (q, $J =$

7.3 Hz, 2H), 8.21 (br, 3H)

【0109】

(工程7)

【化 7 9】



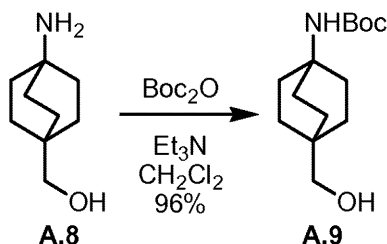
水素化アルミニウムリチウム(400mL、ジエチルエーテル中の1.0M溶液)の無水テトラヒドロフラン(400mL)溶液に、A.7(46.74g)を-20℃で添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。水-テトラヒドロフラン(1:1、72mL)を-20℃で、及び5N水酸化ナトリウム溶液(18mL)を-5℃で添加して反応物をクエンチした後、混合物を室温で30分間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去し、ジクロロメタン/メタノール(5:1、300mL)で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を真空中で濃縮すると、A.8(33.68g)が得られた。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.43-1.54 (m, 12H), 3.27 (s, 2H)。

【0 1 1 0】

(工程8)

【化 8 0】



A.8(15.00g)のジクロロメタン(140mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(18.78g)のジクロロメタン(16mL)及びトリエチルアミン(12.0mL)溶液を4℃で添加し、混合物を同じ温度で一晩攪拌した。該混合物を10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで処理すると、A.9(19.09g)が得られた。

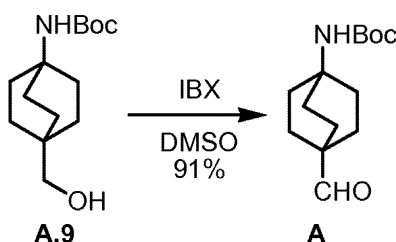
【化 8 1】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.22 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.45-1.55 (m, 6H), 1.77-1.88 (m, 6H), 3.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H)

【0 1 1 1】

(工程9)

【化 8 2】



A.9(2.00g)のジメチルスルホキシド(31mL)溶液に、2-ヨードキシ安息香酸(3.29g)を室温で添加し、得られた懸濁液を同じ温度で1時間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し

、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)により、A(1.81g)が得られた。

【化 8 3】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.69–1.77 (m, 6H), 1.81–1.96 (m, 6H), 4.37 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)

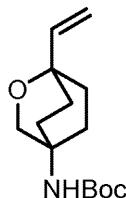
【 0 1 1 2 】

(中間体B)

tert-ブチル(1-エテニル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)カルバメート

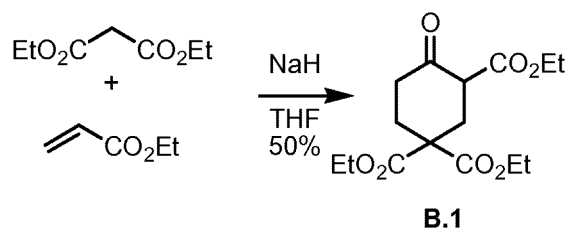
10

【化 8 4】



(工程1)

【化 8 5】



20

水素化ナトリウム(112.3g)の無水テトラヒドロフラン(1L)懸濁液に、マロン酸ジエチル(150g)の無水テトラヒドロフラン(300mL)溶液を40~45℃で添加し、懸濁液を同じ温度で15分間攪拌した。アクリル酸エチル(215mL)の無水テトラヒドロフラン(300mL)溶液を該懸濁液に添加し、得られた混合物を15分間攪拌した。該混合物を氷水に注ぎ、濃塩酸の添加によりpH 3に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→6:1→4:1)により、B.1(147.8g)が得られた。

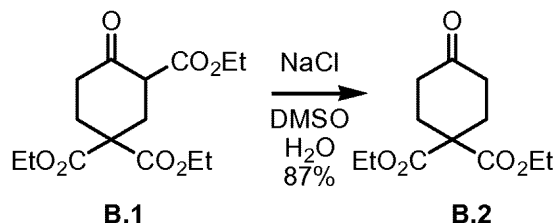
30

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.23–1.33 (m, 9H), 2.34–2.46 (m, 6H), 4.19–4.28 (m, 6H)。

【 0 1 1 3 】

(工程2)

【化 8 6】



40

ジメチルスルホキシド(720mL)及び水(21.6mL)中のB.1(158.4g)及び塩化ナトリウム(86.3g)の混合物を160℃で1.7時間加熱した。該混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、B.2(111.7g)が得られた。

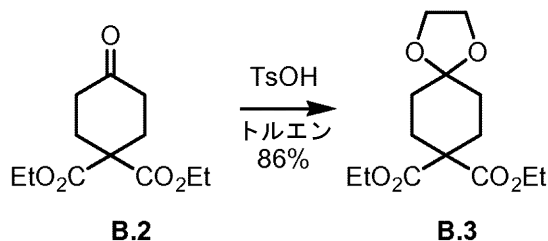
【化 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24–1.30 (m, 6H), 2.34–2.48 (m, 8H), 4.25 (q, $J = 7.4$ Hz, 4H)

【0 1 1 4】

(工程3)

【化 8 8】



10

トルエン(870mL)中のB.2(105.5g)、エチレングリコール(29.1mL)、及びトルエンスルホン酸水和物(827mg)の混合物を、ディーン・スターク装置を用いて還流下で4時間加熱した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュ

20

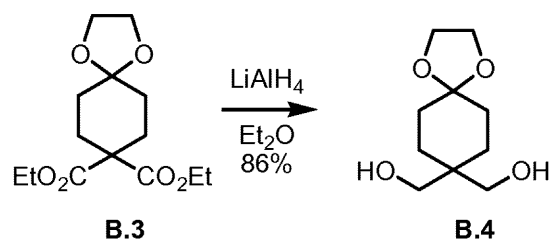
【化 8 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.69 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 2.18 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 3.94 (s, 4H), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H)

【0 1 1 5】

(工程4)

【化 9 0】



30

水素化アルミニウムリチウム溶液(738mL、ジエチルエーテル中1M)に、B.3(105.7g)の無水ジエチルエーテル(738mL)溶液を -20°C で添加し、得られた懸濁液を 0°C で3時間攪拌した。水-テトラヒドロフラン(1:1、132.8mL)及び5N水酸化ナトリウム溶液(33.2mL)を氷冷下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物をジクロロメタン-メタノール(5:1、1L)で希釈した後、不溶性材料を濾過して除去し、ジクロロメタン-メタノール(5:1、500mL $\times$ 2)で洗浄した。濾液及び洗浄液の合わせた混合物に、シリカゲル(220g)を添加した。懸濁液を15分間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去し、(ジクロロメタン:メタノール=5:1)で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を真空中で濃縮すると、B.4(64.0g)が得られた。

40

【化 9 1】

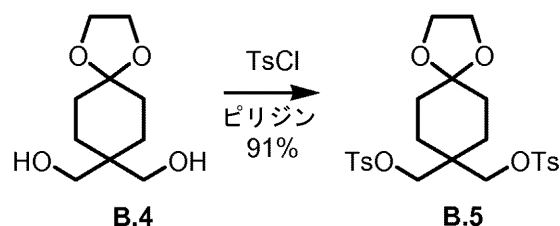
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.53–1.58 (m, 4H), 1.60–1.65 (m, 4H), 2.37 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.95 (s, 4H).

50

【0116】

(工程5)

【化92】



10

B.4(112.0g)の無水ピリジン(700mL)溶液に、塩化トルエンスルホニル(232.3g)を氷冷下で添加し、得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈した後、混合物を10%クエン酸水溶液(1L×4)及びブラインで洗浄した。有機抽出物を真空中で濃縮した。残渣をエタノール(1.5L)で処理すると、B.5(343.5g)が得られた。

【化93】

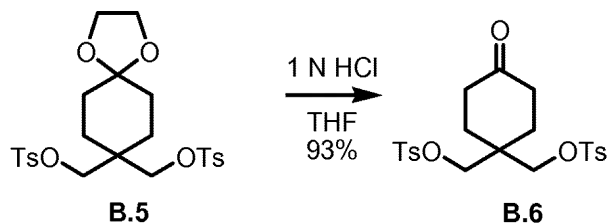
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46–1.52 (m, 8H), 2.46 (s, 6H), 3.84 (s, 4H), 3.88 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.71–7.76 (m, 4H).

20

【0117】

(工程6)

【化94】



30

B.5(240.1g)、1N塩酸(1.8L)、及びテトラヒドロフラン(3.6L)の混合物を還流下で5時間加熱した。該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗生成物が得られた。該粗生成物のヘキサン(1L)懸濁液を室温で30分間攪拌した。沈殿物を濾過により収集すると、B.6(219.0g)が得られた。

【化95】

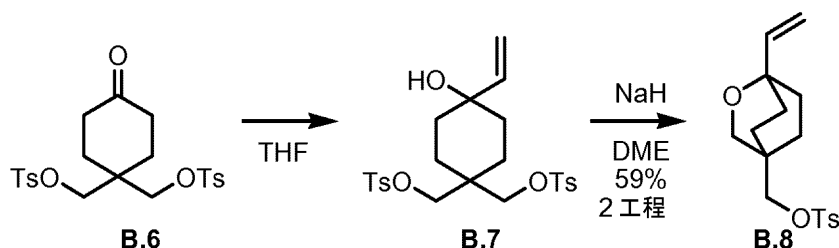
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.47 (s, 6H), 3.94 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.72–7.76 (m, 4H).

40

【0118】

(工程7)

【化96】



臭化ビニルマグネシウム溶液(203mL、テトラヒドロフラン中1M)に、B.6(73.0g)の無水

50

テトラヒドロフラン(312mL)溶液を-78℃で5時間滴加し、混合物を同じ温度で15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で蒸発させて、テトラヒドロフランを除去した。混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗アルコールB.7が得られた。

【化 9 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36–1.46 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.05 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 1H), 7.32–7.38 (m, 4H), 7.70–7.77 (m, 4H).

10

【 0 1 1 9】

B.7の無水1,2-ジメトキシエタン(3.2L)溶液に、水素化ナトリウム(22.5g、鉱油中50%)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該混合物を還流下で2.5時間加熱した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、B.8(26.7g)が得られた。

【化 9 8】

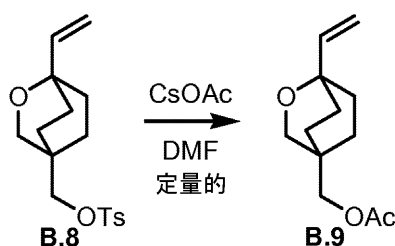
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47–1.53 (m, 2H), 1.60–1.72 (m, 4H), 1.82–1.92 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.66–3.68 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 5.01 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 17.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 17.1, 11.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

20

【 0 1 2 0】

(工程8)

【化 9 9】



30

無水N,N-ジメチルホルムアミド(500mL)中のB.8(27.0g)及び炭酸セシウム(52.7g)の混合物を100℃で一晩加熱した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、B.9(17.7g)が得られた。

40

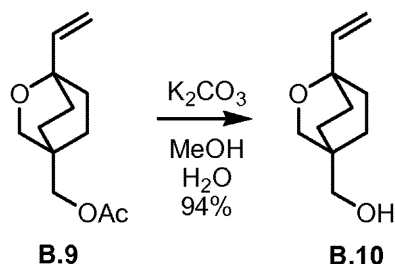
【化 1 0 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.52–1.62 (m, 2H), 1.66–1.77 (m, 4H), 1.85–1.95 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 3.79–3.81 (m, 4H), 5.03 (dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 17.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 17.7, 1.8$ Hz, 1H).

【 0 1 2 1】

(工程9)

【化 1 0 1】



B.9(17.0g)のメタノール(265mL)溶液に、炭酸カリウム(55.8g)の水(340mL)溶液を冷却下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で蒸発させて、メタノールを除去した。水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)により、B.10(13.9g)が得られた。

10

【化 1 0 2】

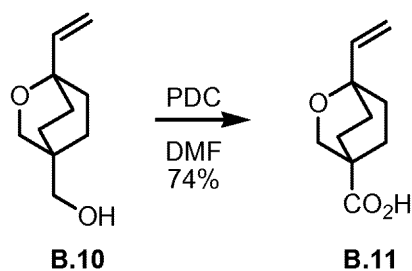
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49–1.59 (m, 2H), 1.64–1.76 (m, 4H), 1.85–1.95 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.81–3.82 (m, 2H), 3.79–3.81 (m, 4H), 5.02 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 17.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 1H).

20

【 0 1 2 2】

(工程10)

【化 1 0 3】



30

B.10(22.7g)のN,N-ジメチルホルムアミド(360mL)溶液に、重クロム酸ピリジニウム(177.8g)を氷冷下で添加し、混合物を25~40℃で3.5時間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を1N水酸化カリウム溶液で抽出した。濃塩酸を添加することにより水溶液をpH 1に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=1:1:0.02)により、B.11(18.1g)が得られた。

【化 1 0 4】

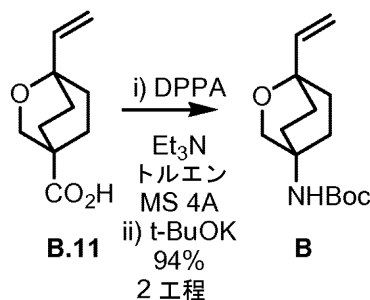
40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.67–1.87(m, 8H), 3.83 (s, 2H), 4.96 (dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 17.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 17.7, 11.0$ Hz, 1H).

【 0 1 2 3】

(工程11)

【化 1 0 5】



B.11(10.0g)及び乾燥分子篩(4 Å、11.0g、粉末)の無水トルエン(280mL)懸濁液に、トリエチルアミン(8.42mL)及びジフェニルホスホリルアジド(13.0mL)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、還流状態で2時間加熱した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣の無水テトラヒドロフラン(230mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(13.6g)を氷冷下で添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。10%クエン酸水溶液を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(トルエン:テトラヒドロフラン=10:1)により、B(13.12g)が得られた。

【化 1 0 6】

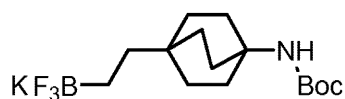
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.61–2.01 (m, 6H), 2.06–2.12 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 5.02 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 17.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 1H).

【0 1 2 4】

(中間体C)

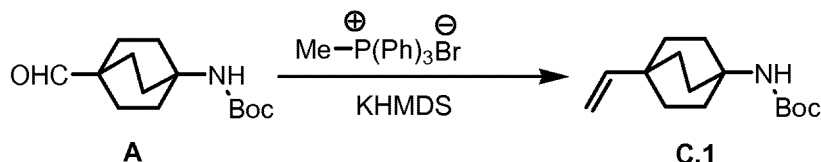
カリウム(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)トリフルオロボレート

【化 1 0 7】



(工程1)

【化 1 0 8】



臭化メチルトリフェニルホスホニウム(6.02g)のトルエン(95mL)懸濁液に、カリウムヘキサメチルジシラジド(33.7mL、0.5Mトルエン溶液)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で15分間攪拌した。得られた溶液に、A(1.78g)を添加し、混合物を同じ温度で2時間攪拌した。該混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により、C.1(1.53g)が得られた。

【化 1 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.51–1.64 (m, 6H), 1.81–1.90 (m, 6H), 4.32 (br, 1H), 4.82–4.91 (m, 2H), 5.71 (dd, $J=18.3, 11.0$ Hz, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 252 (MH^+).

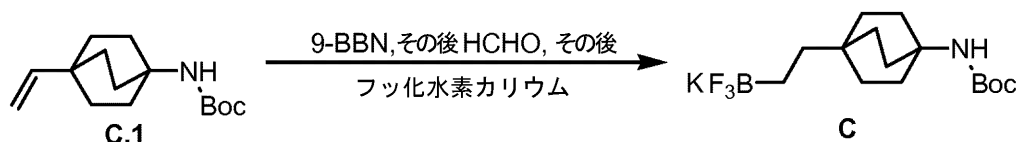
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ (MH^+): 計算値, 252.1964; 実測値, 252.1948.

【0 1 2 5】

(工程2)

10

【化 1 1 0】



C.1 (8.50g) のテトラヒドロフラン (42mL) 溶液に、9-ボラビシクロ (3.3.1) ノナン二量体溶液 (162mL、テトラヒドロフラン中 0.5M) を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で 20 分間攪拌した。水 (41mL) を氷冷下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物にホルムアルデヒド溶液 (11.1mL、水中 37wt%) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物をブラインで希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を真空中で濃縮した。残渣のアセトン (280mL) 及び水 (23mL) 溶液に、フッ化水素カリウム (26.4g) を氷冷下で添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン及びジエチルエーテルで洗浄した後、不溶性材料をソックスレー抽出器によりアセトン/メタノール (5:1) で抽出すると、カリウム C (4.22g) が得られた。

20

【化 1 1 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ -0.35--0.24 (m, 2H), 0.81–0.91 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.59–1.66 (m, 6H), 6.17 (br, 1H).

30

MS (FAB^+) m/z : 360 (MH^+).

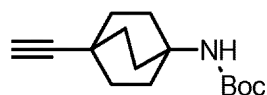
HRMS (FAB^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{BF}_3\text{KNO}_2$ (MH^+): 計算値, 360.1724; 実測値, 360.1711.

【0 1 2 6】

(中間体D)

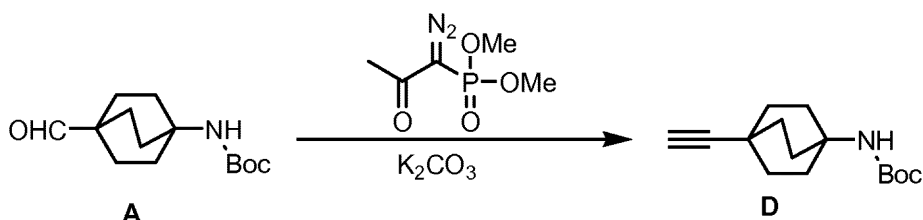
tert-ブチル4-エチニルビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

【化 1 1 2】



40

【化 1 1 3】



50

ジメチル1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホネート(15.2g)のジクロロメタン(400mL)溶液に、炭酸カリウム(8.73g)とA(10.0g)のメタノール(400mL)溶液とを氷冷下で添加し、混合物を室温で4.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を氷冷下で添加することにより反応物をクエンチした後、有機抽出物を飽和塩化アンモニウム溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=6:1)により、D(7.70g)が得られた。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44 (s, 9H), 1.77-1.91 (m, 12H), 4.29 (br, 1H)。

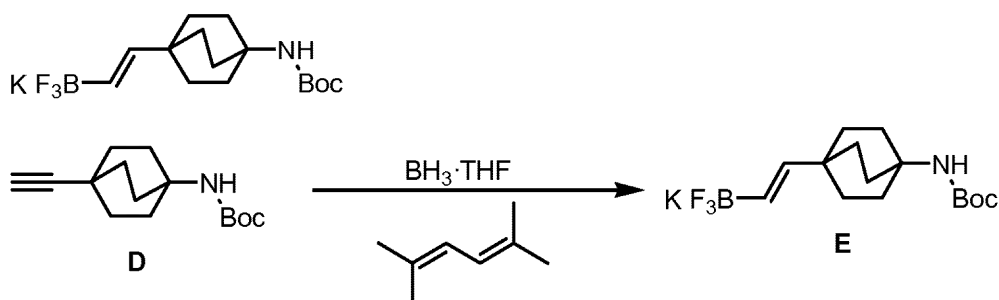
【0127】

(中間体E)

(E)-tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビスクロ
[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

10

【化114】



20

2,5-ジメチルヘキサ-2,4-ジエン(7.42g)のテトラヒドロフラン(29mL)溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(33.7mL)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で3時間攪拌した。D(3.50g)のテトラヒドロフラン(11mL)溶液を、得られたその場生成Snieckus試薬溶液に添加した。混合物を氷冷下で6時間攪拌した。水(17.5mL)を添加することにより反応物をクエンチした後、ホルムアルデヒド(4.2mL)を混合物に添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈した後、混合物をブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のアセトン(120mL)及び水(10mL)溶液に、フッ化水素カリウム(11.0g)を氷冷下で添加し、混合物を室温で6時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄した後、不溶性材料をソックスレー抽出器によりアセトン/メタノール(5:1)で抽出すると、中間体E(4.63g)が得られた。

30

【化115】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.34 (s, 9H), 1.36-1.42 (m, 6H), 1.62-1.71 (m, 6H), 5.02

(dq, J = 18.3, 3.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 18.3 Hz, 1H).

MS (FAB $^+$) m/z : 358 (MH $^+$).

HRMS (FAB $^+$) $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BF}_3\text{KNO}_2$ (MH $^+$): 計算値, 358.1568; 実測値, 358.1559.

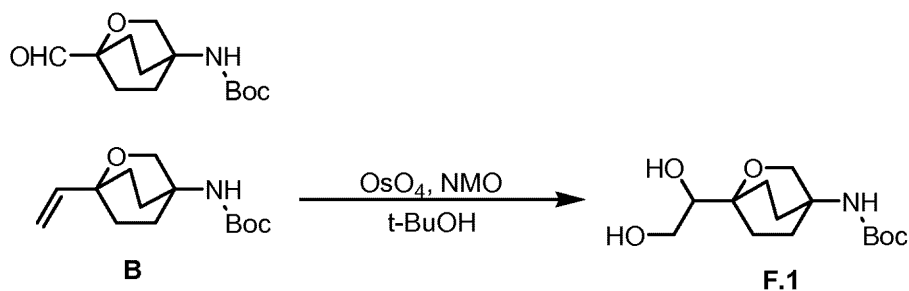
40

【0128】

(中間体F)

tert-ブチル1-ホルミル-2-オキサビスクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【化 1 1 6】



10

(工程1)

B(5.00g)のアセトン(84.3mL)及び水(16.9mL)溶液に、4-メチルモルホリンN-オキシド溶液(20.6mL、水中4.8M)及び四酸化オスミウム溶液(10.0mL、tert-ブタノール中2.5wt%)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム溶液(73mL、水中17wt%)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をエーテルで処理すると、F.1(5.18g)が得られた。

【化 1 1 7】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.60–1.69 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 2H), 1.96–2.17 (m, 4H), 2.38 (dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.39–3.45 (m, 1H), 3.60–3.72 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.28 (br, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 288 (MH^+).

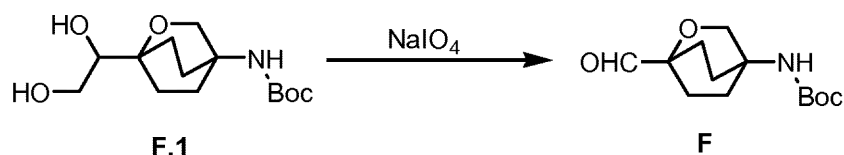
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ (MH^+): 計算値, 288.1811; 実測値, 288.1818.

【0 1 2 9】

30

(工程2)

【化 1 1 8】



F.1(3.00g)のテトラヒドロフラン(131mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウムを添加し、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をエーテルで処理すると、F(2.33g)が得られた。

40

【化 1 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H), 1.81–1.91 (m, 4H), 1.94–2.06 (m, 2H), 2.07–2.17 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.31 (br, 1H), 9.56 (s, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 256 (MH^+).

HRMS (Cl^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ (MH^+): 計算値, 256.1549; 実測値, 256.1537.

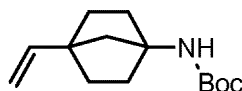
【0 1 3 0】

50

(中間体G)

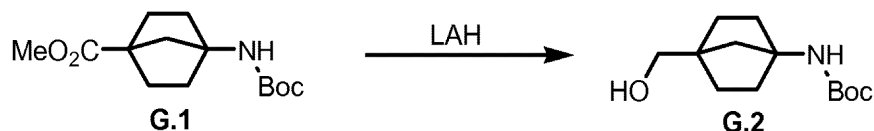
tert-ブチル4-ビニルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルカルバメート

【化120】



(工程1)

【化121】



10

メチルG.1(1.00g)のテトラヒドロフラン(7.4mL)溶液に、水素化アルミニウムリチウム溶液(3.71mL、ジエチルエーテル中1M)を-78℃で添加し、混合物を同じ温度で6時間攪拌した。水及び5M水酸化ナトリウム溶液で反応物をクエンチした後、不溶性材料を濾過して除去した。濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:2)により、G.2(803mg)が得られた。

【化122】

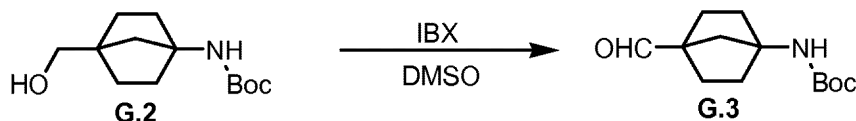
20

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1.25 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.37–1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H),
1.62–1.91 (m, 8H), 3.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.75 (br, 1H).MS (Cl^+) m/z : 242 (MH^+).HRMS (Cl^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ (MH^+): 計算値, 242.1756; 実測値, 242.1767.

【0131】

(工程2)

【化123】



30

表題化合物G.3(675mg)を、G.2(750mg)から、Aの合成について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化124】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1.45 (s, 9H), 1.49–1.60 (m, 2H), 1.70–1.74 (m, 2H), 1.91 (s,

2H), 2.00–2.12 (m, 4H), 4.76 (br, 1H), 9.75 (s, 1H).

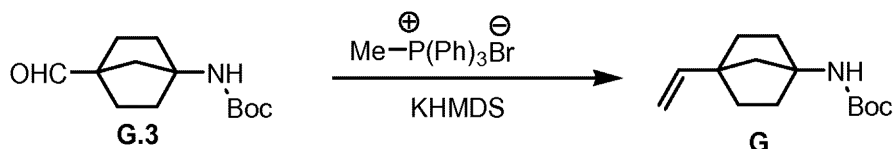
MS (Cl^+) m/z : 240 (MH^+).HRMS (Cl^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ (MH^+): 計算値, 240.1600; 実測値, 240.1599.

40

【0132】

(工程3)

【化 1 2 5】



化合物G(440mg)を、G.3(649mg)から、C.1の合成について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.44–1.50 (m, 2H), 1.70–1.90 (m, 8H), 4.74 (br, 1H), 4.95 (dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 17.2, 11.0$ Hz, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 238 (MH^+).

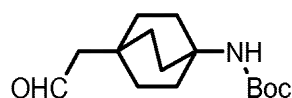
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ (MH^+): 計算値, 238.1807; 実測値, 238.1837.

【0 1 3 3】

(中間体H)

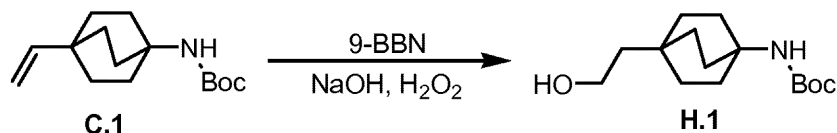
tert-ブチル4-(2-オキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

【化 1 2 7】



(工程1)

【化 1 2 8】



C.1(5.00g)のテトラヒドロフラン(86mL)溶液に、9-ボラビスクロ(3.3.1)ノナン二量体溶液(95.5mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で1時間攪拌し、さらに室温で2時間攪拌した。3M水酸化ナトリウム溶液(19.9mL)を氷冷下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物に30%過酸化水素溶液(26.5mL)を添加し、同じ温度で1時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=10:1)により、H.1(4.92g)が得られた。

【化 1 2 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15 (br, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.46–1.55 (m, 6H), 1.62–1.94 (m, 6H), 3.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.30 (br, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 270 (MH^+).

HRMS (Cl^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ (MH^+): 計算値, 270.2069; 実測値, 270.2108.

【0 1 3 4】

(工程2)

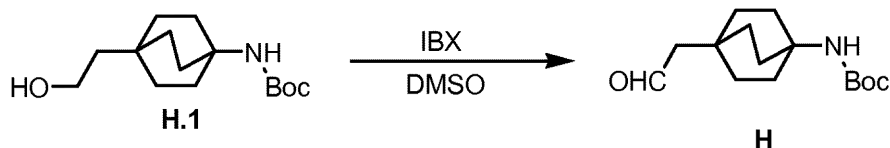
10

20

30

40

【化 1 3 0】



化合物H(963mg)を、H.1(1.00mg)から、Aの合成について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 1】

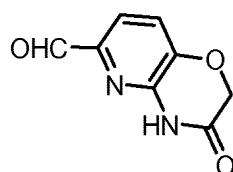
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.61–1.72 (m, 6H), 1.80–2.18 (m, 6H), 2.18 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 4.31 (br, 1H), 9.79 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H).

【0 1 3 5】

(中間体I)

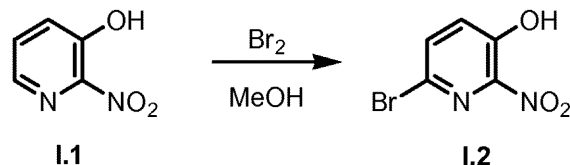
3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド

【化 1 3 2】



(工程1)

【化 1 3 3】

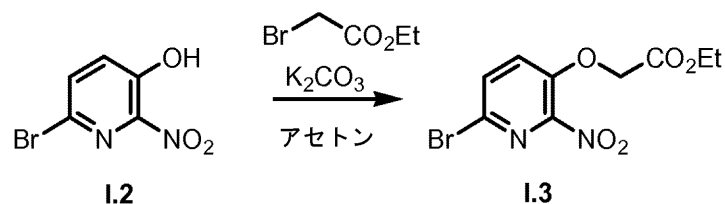


I.1(140g)のメタノール(2.5L)溶液に、ナトリウムメトキシド溶液[ナトリウム(24.2g)及びメタノール(215mL)から調製したもの]を室温で添加した。混合物を同じ温度で30分間攪拌した。臭素(51.4mL)を該混合物に0℃で滴加し、混合物を同じ温度で2時間攪拌した。酢酸(18mL)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で濃縮すると、I.2が得られ、これを、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

【0 1 3 6】

(工程2)

【化 1 3 4】



粗I.2及び炭酸カリウム(277g)のアセトン(1.4L)懸濁液に、ブromo酢酸エチル(111mL)を添加し、混合物を還流状態で8時間加熱した。該混合物をメチルtert-ブチルエーテル(1.4L)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過して除去した。濾液を真空中で濃縮すると、I.3が得られ、これを、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

【0 1 3 7】

(工程3)

10

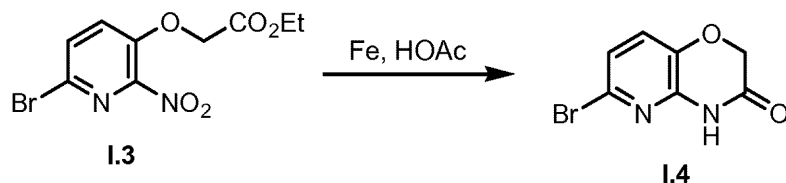
20

30

40

50

【化 1 3 5】



粗1.3及び鉄粉(162g)の酢酸(1.2L)懸濁液を90℃で1.5時間加熱した。該混合物を酢酸エチル(2.4L)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過して除去した。濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、1.4(69.0g)

10

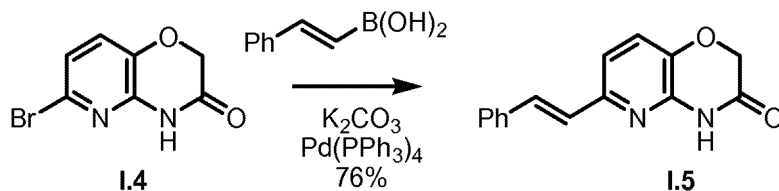
【化 1 3 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.67 (s, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H).

【0 1 3 8】

(工程4)

【化 1 3 7】



20

1.4(28.9g)の1,4-ジオキササン(630mL)及び水(100mL)脱気溶液に、フェニルビニル硼酸(19.2g)、炭酸カリウム(35.6g)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(4.42g)を添加し、混合物を還流状態で24時間加熱した。該混合物を水(720mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、水(180mL)で洗浄した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン:1,4-ジオキササン=2:1)により、1.5(24.3g)

30

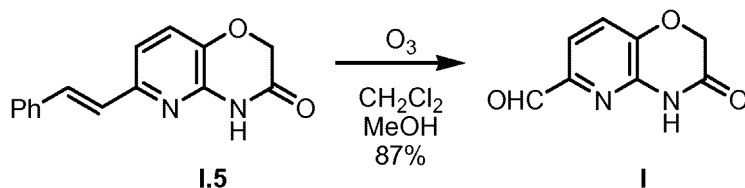
【化 1 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.68 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.09 (brs, 1H).

【0 1 3 9】

(工程5)

【化 1 3 9】



40

1.5(24.0g)のジクロロメタン(1.2L)及びメタノール(420mL)懸濁液に、淡青色が現われるまで、オゾンでバブリングさせた。空気を該懸濁液に通して30分間バブリングさせることにより、余分なオゾン除去した。硫化ジメチル(36mL)を該懸濁液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。混合物をジエチルエーテル(130mL)及

50

び0.5M塩酸(65mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、水(40mL×3)及びジエチルエーテル(40mL)で洗浄した。粗生成物をアセトン(80mL)で処理すると、I(14.7g)が得られた。

【化140】

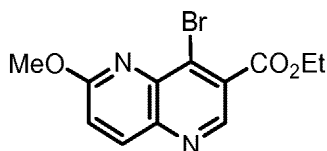
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.80 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H), 9.89 (s, 1H).

【0140】

(中間体J)

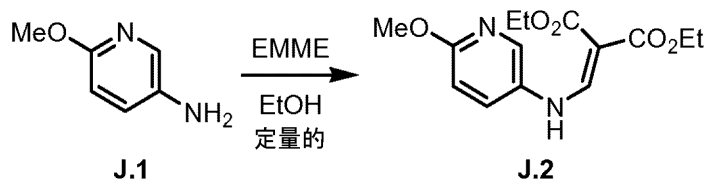
エチル4-ブロモ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化141】



(工程1)

【化142】



エタノール(1L)中のJ.1(100g)及びエトキシメチレンマロン酸ジエチル(178g)の混合物を還流下で2時間加熱した。該混合物を真空中で濃縮すると、J.2(244g)が得られた。

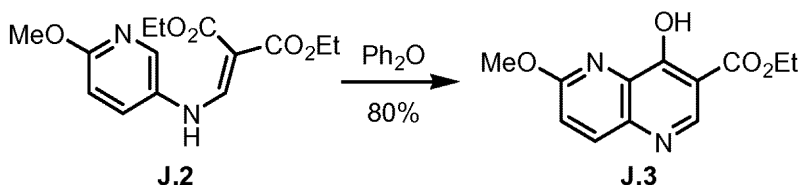
【化143】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.24 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.2$, 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 10.90–11.10 (m, 1H).

【0141】

(工程2)

【化144】



J.2(60.0g)をジフェニルエーテル(300mL)に260℃で5分間少しずつ滴加した。冷却後、混合物をペンタンで希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、ヘキサンで洗浄すると、粗J.3が得られた。同じ反応スケールでの別の2つの実験により、粗生成物J.3が得られた。合わせた粗J.3をヘキサン(1.2L)中で攪拌し、沈殿物を濾過により収集し、ヘキサンで洗浄すると、J.3(157.2g)が得られた。

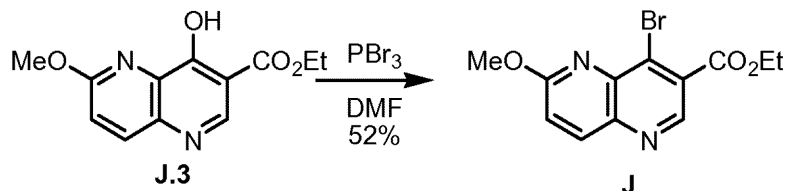
【化 1 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.49 (brs, 1H).

【 0 1 4 2】

(工程3)

【化 1 4 6】



10

J.3(312g)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.1L)懸濁液に、三臭化リン(175mL)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2.5時間攪拌した。該混合物を氷水(4L)に注ぎ、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によりpH 8に調整した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=5:1)により、J(203g)が得られた。

【化 1 4 7】

20

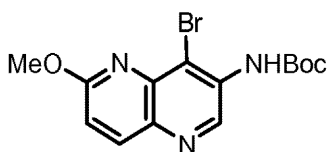
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.43 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H).

【 0 1 4 3】

(中間体K)

tert-ブチル4-ブromo-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-イルカルバメート

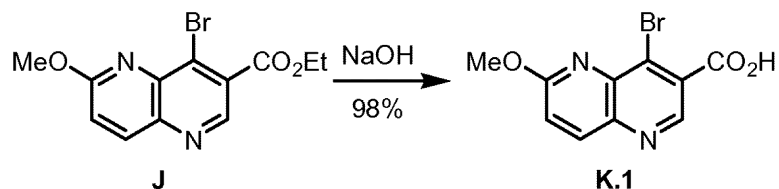
【化 1 4 8】



30

(工程1)

【化 1 4 9】



40

J(192g)のテトラヒドロフラン(1.9L)懸濁液に、2N水酸化ナトリウム溶液(694mL)を氷冷下で添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。2N塩酸(375mL、pH 6)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で蒸発させて、テトラヒドロフランを除去した。水性混合物を2N塩酸(400mL)の添加によりpH 2に調整し、水(1.3L)で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄すると、K.1(171g)が得られた。

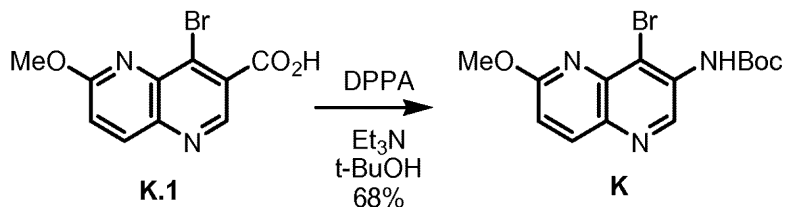
【化 1 5 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.09 (s, 3H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 14.03 (s, 1H).

【0 1 4 4】

(工程2)

【化 1 5 1】



10

無水N,N-ジメチルホルムアミド(2L)中のK.1(169g)、ジフェニルホスホリルアジド(141mL)、トリエチルアミン(744mL)、及び無水tert-ブタノール(886mL)の混合物を100℃で1時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、K(144g)が得られた。

20

【化 1 5 2】

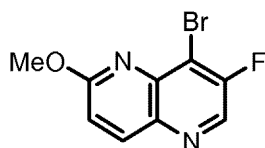
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.49 (s, 9H), 4.06 (s, 3H), 7.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

【0 1 4 5】

(中間体L)

8-ブromo-7-フルオロ-2-メトキシ-1,5-ナフチリジン

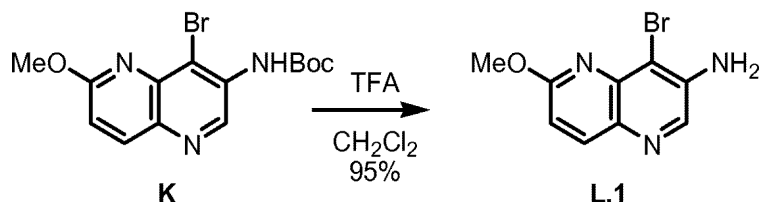
【化 1 5 3】



30

(工程1)

【化 1 5 4】



40

K(98.0g)のジクロロメタン(280mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(166mL)を-10℃で添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2.3L, pH 8)に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄すると、L.1(54.0g)が得られた。濾液及び洗浄液の合わせた混合物をクロロホルム(1L)で抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、L.1(合計67.1g)が得られた。

【化 1 5 5】

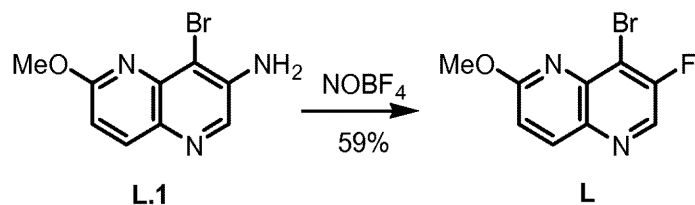
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.00 (s, 3H), 6.21 (brs, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H),

8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

【 0 1 4 6 】

(工程2)

【化 1 5 6】



L.1(37.1g)の無水テトラヒドロフラン(580mL)溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(20.8g)を-10℃で添加し、混合物を同じ温度で50分間攪拌した。追加のテトラフルオロホウ酸ニトロシル(5.39g)を該混合物に同じ温度で添加した。35分間攪拌した後、追加のテトラフルオロホウ酸ニトロシル(1.80g)を該混合物に添加した。5分間攪拌した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、冷テトラヒドロフランで洗浄すると、ジアゾニウム塩が黄色の固体(49.1g)として得られた。該塩(49.1g)のデカリン(730mL)懸濁液を100℃で1時間加熱した。NaCl-氷浴で冷却した後、沈殿物を濾過により収集し、酢酸エチルで溶解させた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル=30:1)により、L(22.0g)が得られた。

【化 1 5 7】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.09 (s, 3H), 7.32 (d, *J* = 9.2 Hz), 8.36 (d, *J* = 9.2 Hz),

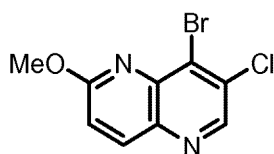
8.87 (s, 1H).

【 0 1 4 7 】

(中間体M)

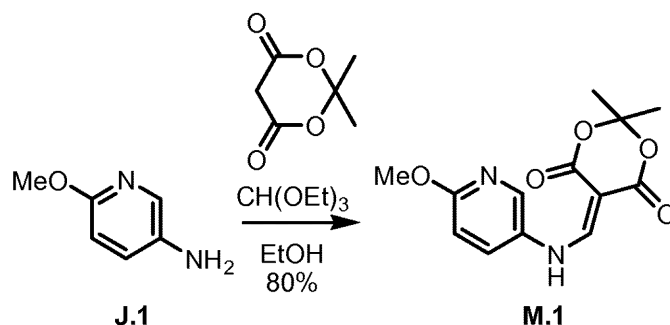
8-ブロモ-7-クロロ-2-メトキシ-1,5-ナフチリジン

【化 1 5 8】



(工程1)

【化 1 5 9】



エタノール(527mL)中のJ.1(87.9g)、メルドラム酸(120g)、及びオルトギ酸トリエチル(105mL)の混合物を還流下で1時間加熱した。得られた沈殿物を濾過により収集し、エタノールで洗浄すると、M.1(157g)が得られた。

【化 1 6 0】

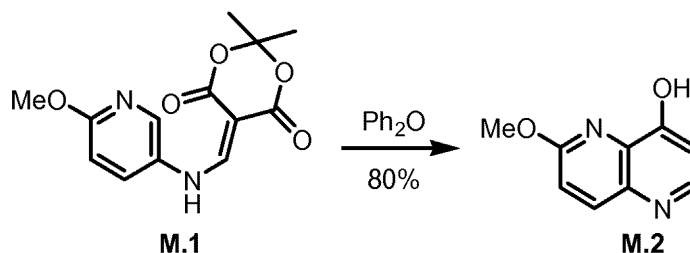
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.76 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 11.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H).

10

【 0 1 4 8 】

(工程2)

【化 1 6 1】



20

M.1(54.0g)を、Dowtherm A(320mL)(Sigma-Aldrich社, St. Louis, MO)に、240℃で5分間、少しずつ添加した。冷却後、得られた沈殿物を濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄すると、M.2(27.3g)が得られた。

【化 1 6 2】

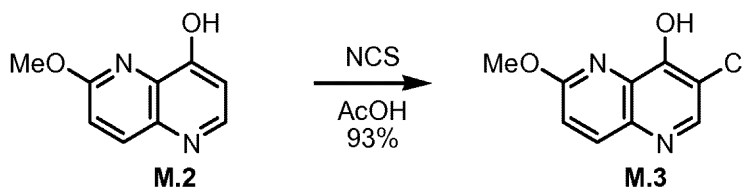
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.93 (s, 3H), 6.23 (brs, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 11.72 (brs, 1H).

【 0 1 4 9 】

30

(工程3)

【化 1 6 3】



M.2(50.0g)の酢酸溶液(溶解させるために加熱する必要がある)に、N-クロロスクシンイミド(41.7g)を添加し、混合物を35~40℃で4時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集した。粗生成物の水懸濁液を80℃で1時間攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄すると、M.3(55.4g)が得られた。

40

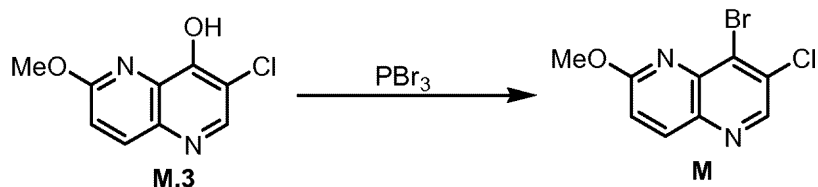
【化 1 6 4】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.07 (s, 3H), 7.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).

【 0 1 5 0 】

(工程4)

【化 1 6 5】



M.3(27g)のN,N-ジメチルホルムアミド(408mL)溶液に、三臭化リン(16.4mL)を0℃で滴加し、混合物を同じ温度で攪拌し、室温で2時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。得られた沈殿物を濾過により収集すると、粗M(19.6g)が得られた。濾液の有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗M(15.9g)が得られた。合わせた粗Mをエタノールから再結晶化させると、M(25.5g)が得られた。

【化 1 6 6】

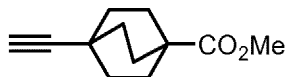
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.16 (s, 3H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

【0 1 5 1】

(中間体N)

メチル4-エチニルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【化 1 6 7】



ジメチル1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホネート(4.41g)のジクロロメタン(70mL)溶液に、炭酸カリウム(1.69g)とメチル4-ホルミルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(1.50g)のメタノール(70mL)溶液とを氷冷下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を氷冷下で添加することにより反応物をクエンチした後、有機抽出物を飽和塩化アンモニウム溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:ジクロロメタン=1:1)により、N(998mg)が得られた。

【化 1 6 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.80 (s, 12H), 2.09 (s, 1H), 3.64 (s, 3H).

MS (Cl^+) m/z : 193 (MH^+).

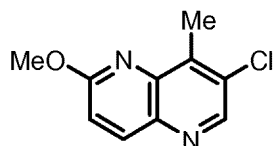
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 193.1229; 実測値, 193.1244.

【0 1 5 2】

(中間体O)

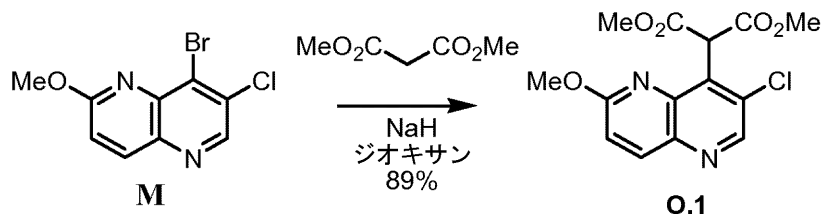
7-クロロ-2-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン

【化 1 6 9】



(工程1)

【化 1 7 0】



水素化ナトリウム(4.02g、鉱油中60%)の無水1,4-ジオキサン(110mL)懸濁液に、マロン酸ジメチル(12.5mL)を氷冷下で添加し、混合物を75℃で2時間加熱した。得られた懸濁液に、4-ブromo-3-クロロナフチリジンM(10.00g)及び臭化銅(CuBr、1.84g)を添加し、混合物を100℃で18時間加熱した。2M塩酸(50mL、pH 3)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を酢酸エチルで希釈した。不溶性材料を濾過して除去し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、O.1(10.52g)が得られた。

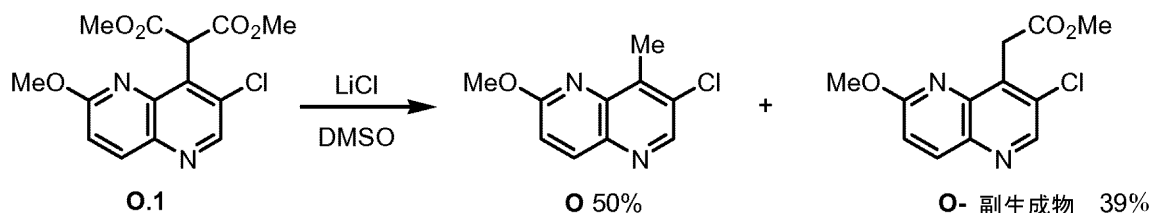
【化 1 7 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.74 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.76 (s, 1H).

【0 1 5 3】

(工程2)

【化 1 7 2】



O.1(4.00g)、塩化リチウム(2.61g)、及び水(560uL)の混合物を120℃で一晩加熱した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により、O(1.29g、より極性が低い)及びO-副生成物(1.26g、より極性が高い)が得られた。

【化 1 7 3】

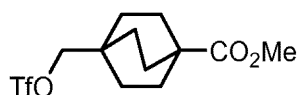
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.78 (s, 6H), 4.10 (s, 3H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

【0 1 5 4】

(中間体P)

メチル4-((トリフルオロメチルスルホニルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【化 1 7 4】



10

20

30

40

50

メチル4-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(2.70g、国際特許出願公開WO 2001034610号に従って調製したもの)及び2,6-ルチジン(2.54mL)のジクロロメタン(55mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.97mL)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で1.5時間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を炭酸水素ナトリウム水溶液、10%塩酸、及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=6:1)により、P(4.38g)が得られた。

【化175】

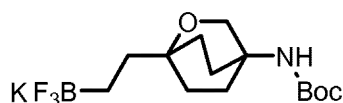
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51–1.58 (m, 6H), 1.82–1.85 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 4.17 (s, 2H).

【0155】

(中間体Q)

カリウム(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)トリフルオロボレート

【化176】



B(650mg)のテトラヒドロフラン(3.2mL)溶液に、9-ボラビスクロ(3.3.1)ノナン二量体溶液(12.3mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で5時間攪拌した。水(3.4mL)を氷冷下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物にホルムアルデヒド溶液(830 μL 、水中37wt%)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物をブラインで希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を真空中で濃縮した。残渣のアセトン(21mL)及び水(1.7mL)溶液に、フッ化水素カリウム(2.00g)を氷冷下で添加し、混合物を室温で4時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄した後、不溶性材料をソックスレー抽出器によりアセトンで抽出すると、Q(823mg)が得られた。

【化177】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.94–1.13 (m, 6H), 1.21–1.59 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.81–1.88 (m, 2H), 3.67 (s, 2H).

MS (FAB^+) m/z : 362 (MH^+).

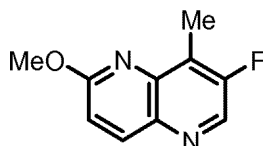
HRMS (FAB^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BF}_3\text{KNO}_3$ (MH^+): 計算値, 362.1517; 実測値, 362.1528.

【0156】

(中間体R)

7-フルオロ-2-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン

【化178】



L(15.0g)、メチルボロン酸(6.99g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(6.74g)、飽和炭酸カリウム溶液(45.6mL)、及び1,4-ジオキサン(70.7mL)の脱気混合物を100°Cで100時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合

10

20

30

40

50

物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により、R(9.25g)が得られた。

【化 1 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (EI $^+$) m/z : 192 (M $^+$).

HRMS (EI $^+$) C₁₀H₉FN₂O (M $^+$): 計算値, 192.0699; 実測値, 192.0715.

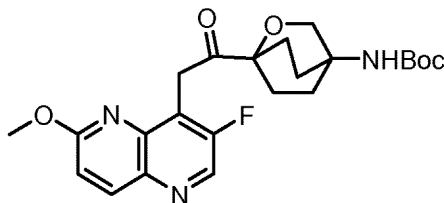
10

【 0 1 5 7 】

(中間体S)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【化 1 8 0】



20

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(300mg)のジクロロメタン(6.7mL)溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(313mg)を室温で添加し、混合物を同じ温度で18時間攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和亜硫酸ナトリウム溶液、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、トルエン:酢酸エチル=2:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(264mg)が得られた。

30

【化 1 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ 1.83–1.90 (m, 2H), 1.99–2.10 (m, 2H), 2.11–2.24 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.35 (brs, 1H), 4.54 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 446 (MH $^+$)

HRMS (ESI $^+$) C₂₃H₂₉FN₃O₅ (MH $^+$): 計算値, 446.20912; 実測値, 446.20918.

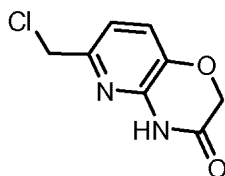
40

【 0 1 5 8 】

(中間体T)

6-(クロロメチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 8 2】



50

(工程1)

I (3.00g) 及び 10% Pd-C (300mg) のメタノール (60mL) 及びジクロロメタン (18mL) 懸濁液を、 H_2 雰囲気 ($1\text{kg}/\text{cm}^2$) 下、室温で7時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮すると、6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (3.00g) が得られた。

【化 1 8 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.31 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (EI^+) m/z : 180 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 計算値, 180.0535; 実測値, 180.0517.

10

【0 1 5 9】

(工程2)

6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (3.31g)、塩化リチウム (3.90g)、及びトリエチルアミン (3.30mL) の懸濁液に、塩化メタンスルホニル (1.70 mL) を氷冷下で添加し、混合物を室温で22時間攪拌した。該混合物を水及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで処理すると、6-(クロロメチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (3.26g) が得られた。

20

【化 1 8 4】

^1H NMR (CDCl_3): δ 4.60 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

MS (EI^+) m/z : 198 (M^+).

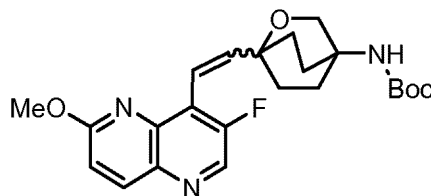
HRMS (EI^+) $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 198.0196; 実測値, 198.0229.

【0 1 6 0】

(中間体U)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【化 1 8 5】



30

実施例18の工程1を参照されたい。

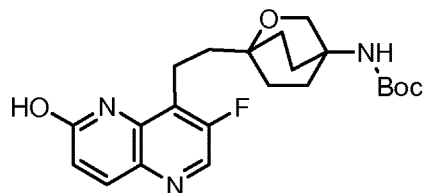
40

【0 1 6 1】

(中間体V)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【化 1 8 6】



tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(3.50g)の1,4-ジオキサン(42mL)及び6N塩酸(42mL)溶液を70℃で30時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮すると、8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-オール塩酸塩(3.04g)が得られた。得られた塩酸塩(2.87g)、テトラヒドロフラン、及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液(41mL)の混合物に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.77g)を添加し、混合物を60℃で一晩攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:アセトン=5:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(2.20g)が得られた。

【化 1 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 1.46–2.00 (m, 10H), 2.85–2.96 (m, 2H),

3.78 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 418 (MH $^+$).

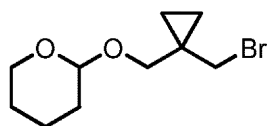
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 418.21421; 実測値, 418.21404.

【0 1 6 2】

(中間体W)

2-((1-(ブロモメチル)シクロプロピル)メトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン

【化 1 8 8】



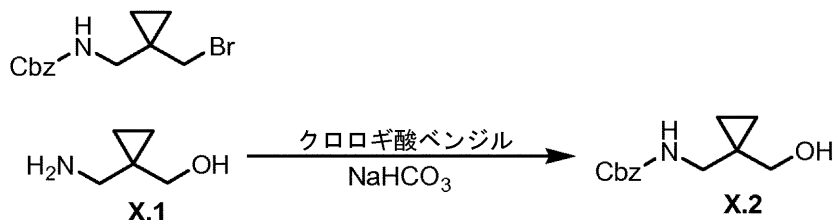
表題化合物2-((1-(ブロモメチル)シクロプロピル)メトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(216mg)を、(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール(310mg、Araiらの文献、1983, Journal of Medicinal Chemistry. 26:72-78に記載の方法に従って調製したもの)から、Xの工程2の合成について記載されているのと同じ方法で調製した。

【0 1 6 3】

(中間体X)

ベンジル{[1-(ブロモメチル)シクロプロピル]メチル}カルバメート

【化 1 8 9】



(工程1)

10

水/テトラヒドロフラン(1mL、1:1)中のX.1(50.0mg)、炭酸水素ナトリウム(125mg)の混合物に、クロロギ酸ベンジル(95 μ L)を氷冷下で添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、X.2(80.1mg)が得られた。

【化 1 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.46 (s, 4H), 2.78 (br, 1H), 3.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.20 (br, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H).

MS (Cl^+) m/z : 236 (MH^+).

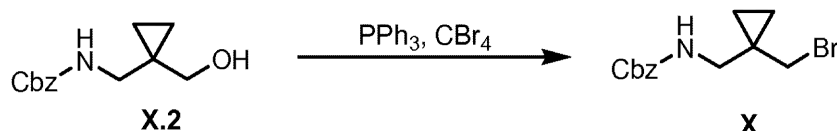
20

HRMS (Cl^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ (MH^+): 計算値, 236.1287; 実測値, 236.1298.

【0 1 6 4】

(工程2)

【化 1 9 1】



X.2(80.1mg)及びトリフェニルホスフィン(114mg)のジクロロメタン(1.9mL)溶液に、四臭化炭素(144mg)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=7:1)より、X(70.5mg)が得られた。

30

【化 1 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.55–0.68 (m, 2H), 0.83 (brs, 2H), 3.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.98 (br, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.29–7.41 (m, 5H).

MS (Et^+) m/z : 297 (M^+).

40

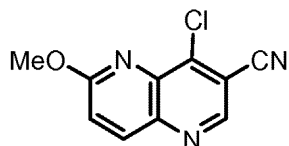
HRMS (Et^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ (M^+): 計算値, 297.0364; 実測値, 297.0401.

【0 1 6 5】

(中間体Y)

4-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

【化 1 9 3】



(工程1)

K.1(1.00g)のトルエン(12mL)懸濁液に、塩化チオニル(3.5mL)を添加し、混合物を還流状態で3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮すると、酸塩化物が得られた。粗酸塩化物のジクロロメタン(4mL)懸濁液に、濃水酸化アンモニウム(8mL)を氷冷下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を水で処理すると、4-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミド(822mg)が得られた。

10

【化 1 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.15 (s, 3H), 6.12 (brs, 1H), 6.63 (brs, 1H), 7.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H).

MS (EI^+) m/z : 237 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 237.0305; 実測値, 237.0289.

20

【0 1 6 6】

(工程2)

4-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミド(800mg)のジクロロメタン(3.0mL)懸濁液に、トリエチルアミン(2.5mL)及び無水トリフルオロ酢酸(1.3mL)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、Y(662.6mg)が得られた。

【化 1 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.17 (s, 3H), 7.30 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

30

MS (EI^+) m/z : 219 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ (M^+): 計算値, 219.0199; 実測値, 219.0203.

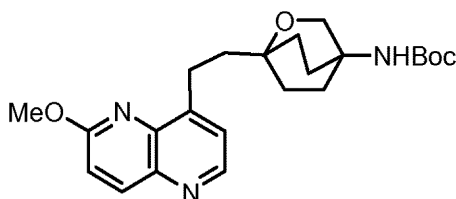
【0 1 6 7】

(中間体Z)

tert-ブチル(1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート

【化 1 9 6】

40



実施例17の工程1を参照されたい。

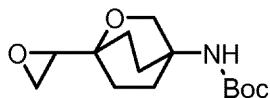
【0 1 6 8】

(中間体AA)

50

tert-ブチル1-(オキシラン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【化197】



AB(81.0mg)のメタノール(1.2mL)溶液に、炭酸カリウム(25.4mg)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で6時間攪拌し、さらに室温で一晩攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、AA(46.9mg)が得られた。

10

【化198】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.62–2.13 (m, 8H), 2.68–2.73 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 4.28 (brs, 1H).

MS (Cl^-) m/z : 270 (MH^+).

HRMS (Cl^-) $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ (MH^+): 計算値, 270.1705; 実測値, 270.1710.

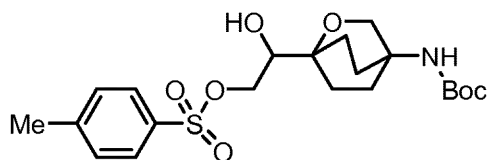
20

【0169】

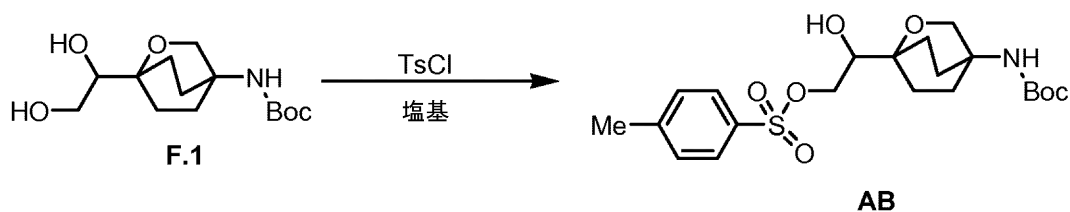
(中間体AB)

2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化199】



30



F.1

AB

F.1(2.00g)及びN,N,N',N'-テトラメチルプロパンジアミン(1.74mL)のアセトニトリル(63mL)溶液に、塩化トシル(1.46g)のアセトニトリル(7mL)の溶液を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で3時間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)により、AB(1.78g)が得られた。ラセミ化合物(508mg)の光学分割(CHIRALPAK IA、メチルtert-ブチルエーテル:イソプロパノール=92:8)により、エナンチオマーA(252mg)及びエナンチオマーB(248mg)が得られた。

40

エナンチオマーA:

【化 2 0 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (br, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.62–2.08 (m, 8H), 2.45 (m, 3H), 3.60–3.64 (m, 1H), 3.89–3.96 (m, 3H), 4.18 (dd, $J = 10.4, 3.1$ Hz, 1H), 4.28 (brs, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

エナンチオマーB:

【化 2 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.27 (br, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.62–2.09 (m, 8H), 2.47 (m, 3H), 3.62–3.66 (m, 1H), 3.91–3.98 (m, 3H), 4.19 (dd, $J = 10.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.29 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

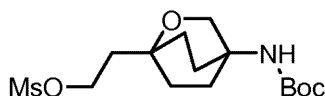
10

【0 1 7 0】

(中間体AC)

2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチルメタンスルホネート

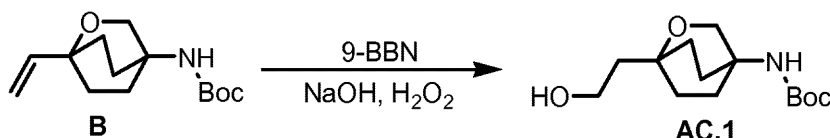
【化 2 0 2】



20

(工程1)

【化 2 0 3】



30

化合物AC.1(4.62g)をB(5.00g)から調製した。B(5.00g)のテトラヒドロフラン(86mL)溶液に、9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン二量体溶液(94.5mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。3M水酸化ナトリウム溶液(19.8mL)を氷冷下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物に30%過酸化水素溶液(26.9mL)を添加し、同じ温度で1時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:アセトン=2:1)により、AC.1(4.62g)が得られた。

【化 2 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.59–2.14 (m, 10H), 3.11 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.1, 5.5$ Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 4.26 (brs, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 272 (MH^+).

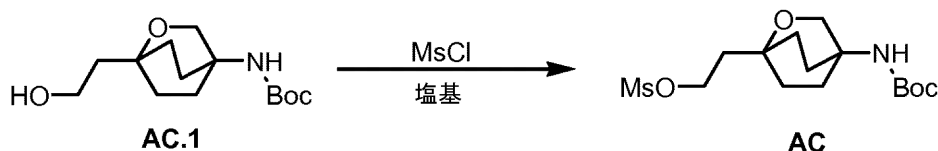
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_4(\text{MH}^+)$: 計算値, 272.1862; 実測値, 272.1861.

40

【0 1 7 1】

(工程2)

【化 2 0 5】



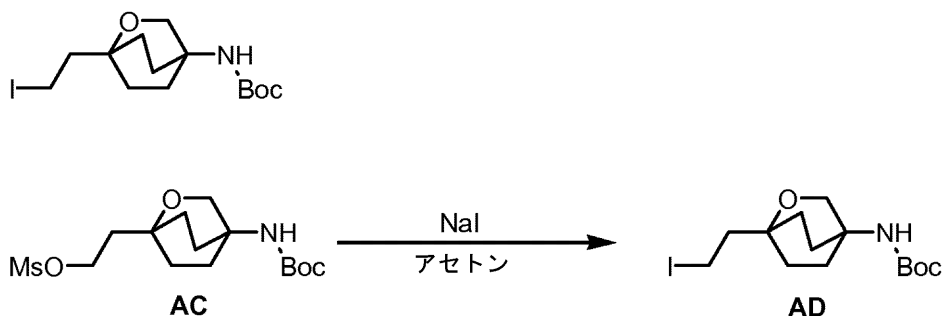
化合物AC(5.45g)をAC.1(4.50g)から調製した。AC.1(4.50g)及びトリエチルアミン(3.46 mL)のジクロロメタン(170mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(1.54mL)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で1.5時間攪拌した。該混合物を氷水で希釈した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、10

【0 1 7 2】

(中間体AD)

tert-ブチル1-(2-ヨードエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【化 2 0 6】



アセトン(23.9mL)中のAC(3.00g)及びヨウ化ナトリウム(6.43g)の混合物を60℃で5時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により、AD(3.10g)が得られた。

【化 2 0 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.62–2.17 (m, 10H), 3.14–3.18 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.25 (brs, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 382 (MH^+).

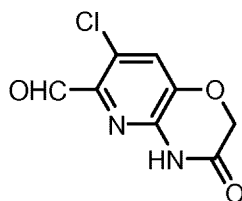
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{INO}_3$ (MH^+): 計算値, 382.08791; 実測値, 382.08833.

【0 1 7 3】

(中間体AE)

7-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド 40

【化 2 0 8】



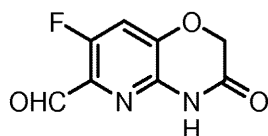
この試薬を、国際特許公開WO 2006020561号に記載の手順に従って調製した。

【0 1 7 4】

(中間体AF)

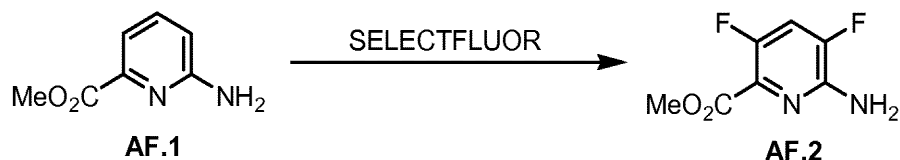
7-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド

【化209】



(工程1)

【化210】



AF.1(18.0g)のアセトニトリル(590mL)溶液に、SELECTFLUOR(41.9g)を室温で添加し、混合物を同じ温度で4日間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、AF.2(1.10g)が得られた。

【化211】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.97 (s, 3H), 4.79 (br, 2H), 7.19 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H).

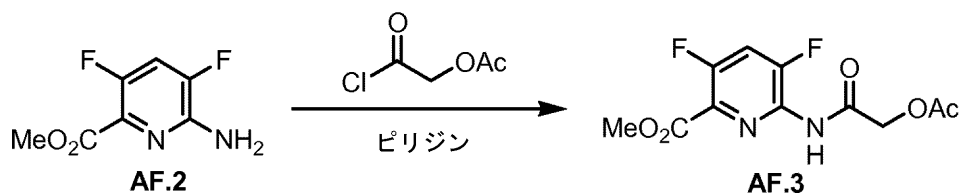
MS (EI^+) m/z : 188 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 188.0397; 実測値, 188.0424.

【0175】

(工程2)

【化212】



AF.2(590mg)のピリジン(12.5mL)溶液に、塩化アセトキシアセチル(0.37mL)を氷冷下で添加し、混合物を室温で24時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、メチルAF.3(630mg)が得られた。

。

【化 2 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.22 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.87 (br, 2H), 7.45 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (br, 1H).

MS (EI^+) m/z : 288 (M^+).

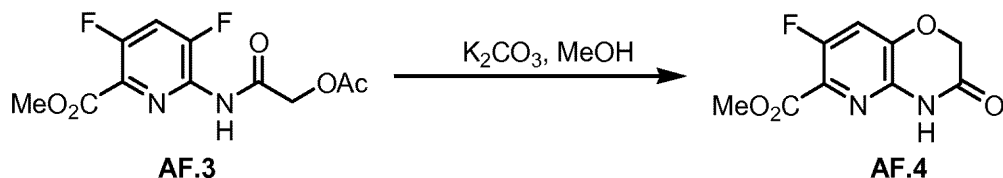
HRMS (EI^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+): 計算値, 288.0558; 実測値, 288.0544.

【 0 1 7 6】

(工程3)

10

【化 2 1 4】



AF.3(625mg)のメタノール(43mL)溶液に、炭酸カリウム(600mg)を氷冷下で添加し、その後、混合物を室温で1時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及び10%クエン酸溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=3:2)により、AF.4(150mg)が得られた。

20

【化 2 1 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.82 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 7.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 11.65 (s, 1H).

MS (EI^+) m/z : 226 (M^+).

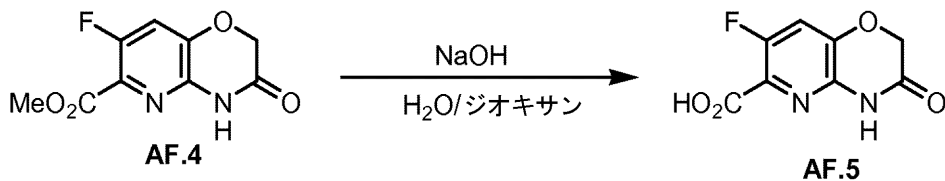
HRMS (EI^+) $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_4$ (M^+): 計算値, 226.0390; 実測値, 226.0377.

30

【 0 1 7 7】

(工程4)

【化 2 1 6】



AF.4(370mg)の1,4-ジオキサン(55mL)及び水(14mL)溶液に、0.5N水酸化ナトリウム溶液(3.7mL)を氷冷下で添加し、混合物を室温で12時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物を水及び10%クエン酸溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、得られた混合物を1N塩酸の添加によりpH 5に調整した。得られた沈殿物を濾過により収集すると、AF.5(154mg)が得られた。

40

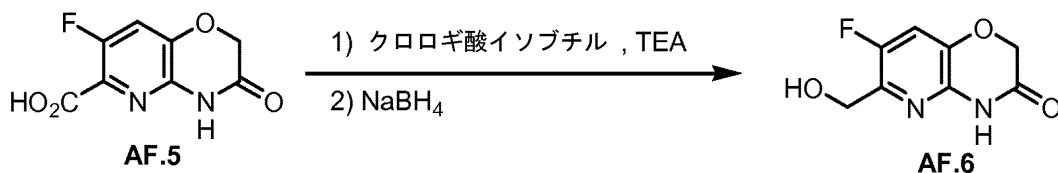
【化 2 1 7】

 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.62 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.17 (s, 1H).MS (EI^+) m/z : 212 (M^+).HRMS (EI^+) $\text{C}_8\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_4$ (M^+): 計算値, 212.0233; 実測値, 212.0243.

【0 1 7 8】

(工程5)

【化 2 1 8】



10

AF.5(300mg)及びトリエチルアミン(0.45mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(14mL)溶液に、クロロギ酸イソブチル(0.20mL)を -10°C で添加し、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した。水素化ホウ素ナトリウム(161mg)の水(7mL)懸濁液に、このようにして得られた濾液を氷冷下で添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。得られた混合物を1N塩酸の添加によりpH 7に調整し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッ

20

【化 2 1 9】

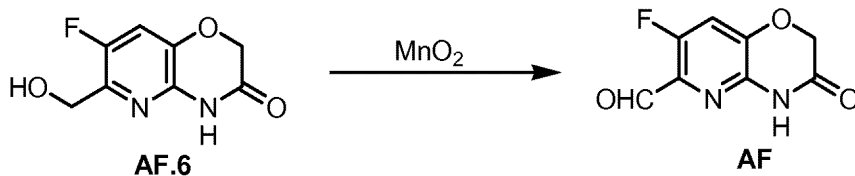
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.42 (dd, $J = 5.5, 2.4$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 11.32 (s, 1H).MS (EI^+) m/z : 198 (M^+).HRMS (EI^+) $\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_3$ (M^+): 計算値, 198.0441; 実測値, 198.0475.

30

【0 1 7 9】

(工程6)

【化 2 2 0】



AF.6(80.0mg)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液に、二酸化マンガン(281mg)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、さらに 60°C で3時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで処理すると、AF(64.5mg)が得られた。

40

【化 2 2 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.80 (s, 2H), 7.60 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

MS (EI^+) m/z : 196 (M^+).

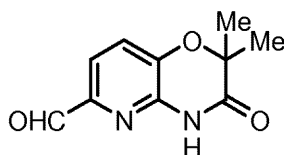
HRMS (EI^+) $\text{C}_8\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}_3$ (M^+): 計算値, 196.0284; 実測値, 196.0293.

【0 1 8 0】

(中間体AG)

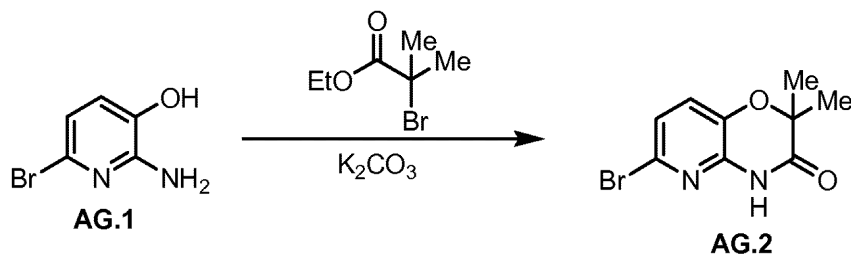
2,2-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド

【化 2 2 2】



(工程1)

【化 2 2 3】



AG.1(1.0g)及び炭酸カリウム(2.24g)のアセトン(21mL)懸濁液に、エチル2-ブromo-2-メチルプロパノエート(1.1mL)を添加し、混合物を還流下で9時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノールで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、AG.2(976mg)が得られた。

【化 2 2 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.41 (s, 6H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

MS (EI^+) m/z : 256 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 255.9847; 実測値, 255.9874.

【0 1 8 1】

(工程2)

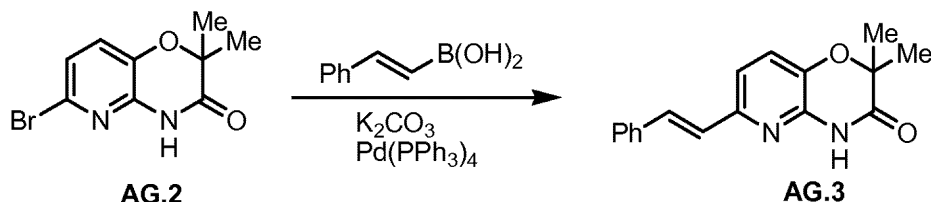
10

20

30

40

【化 2 2 5】



化合物AG.3(780mg)をAG.2(900mg)及び(E)-スチリルボロン酸(534mg)から調製した。AG.2(900mg)の1,4-ジオキサン(17.5mL)及び水(14mL)脱気溶液に、フェニルビニルボロン酸(534mg)、炭酸カリウム(967mg)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(121mg)を添加し、混合物を還流状態で13.5時間加熱した。該混合物を水(30mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、AG.3(780mg)が得られた。

【化 2 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.43 (s, 6H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 11.19 (br, 1H).

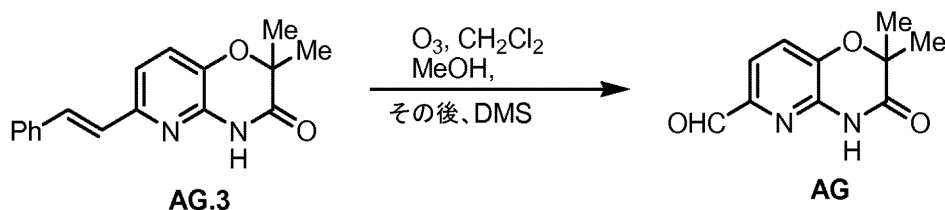
MS (EI^+) m/z : 280 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 280.1212; 実測値, 280.1218.

【0 1 8 2】

(工程3)

【化 2 2 7】



A.3(600mg)のジクロロメタン(25mL)及びメタノール(9mL)溶液を -78°C に冷却した。オゾンを経過させて攪拌しながら40分間バブリングさせ、その後、空気を該溶液に通して10分間バブリングさせることにより、余分なオゾン除去した。硫化ジメチル(0.79mL)を混合物に添加した。得られた混合物を室温で50分間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテル及び0.1M塩酸で処理すると、AG(365mg)が得られた。

【化 2 2 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.47 (s, 6H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 11.60 (br, 1H).

MS (EI^+) m/z : 206 (M^+).

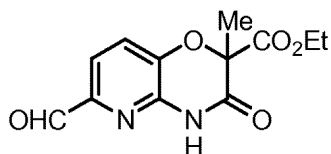
HRMS (EI^+) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 計算値, 206.0691; 実測値, 206.0666.

【0 1 8 3】

(中間体AH)

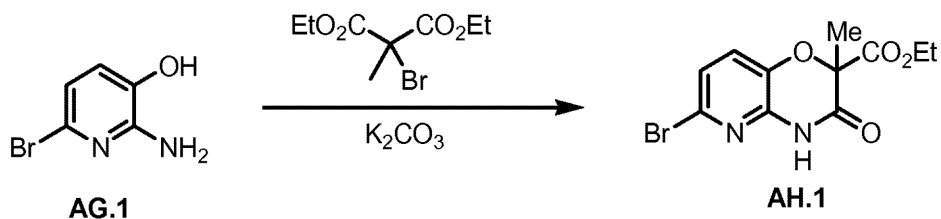
エチル6-ホルミル-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-2-カルボキシレート

【化 2 2 9】



(工程1)

【化 2 3 0】



10

N,N-ジメチルホルムアミド (3mL) 中のジエチル2-ブromo-2-メチルマロネート (1.07g) 及びフッ化カリウム (0.58g) の混合物に、AG.1 (0.24g) のN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 溶液を添加し、混合物を60℃で3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、トルエン:酢酸エチル=3:1) により、AH.1 (0.32g) が得られた。

【化 2 3 1】

20

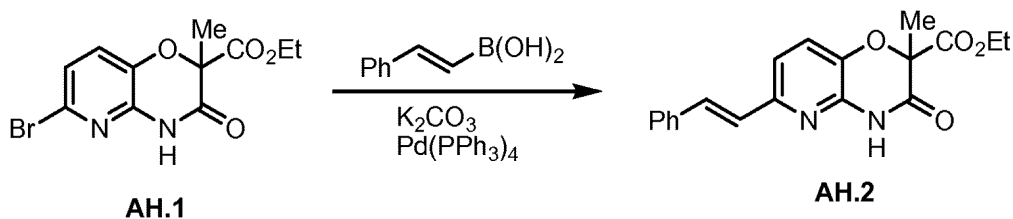
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.07 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.08–4.15 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.82 (s, 1H).

MS (El^+) m/z : 314 (M^+).

【0 1 8 4】

(工程2)

【化 2 3 2】



30

AH.1 (500mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (16mL) 脱気溶液に、フェニルビニルボロン酸 (484mg)、炭酸カリウム (448mg)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (55.7mg) を添加し、混合物を100℃で15時間加熱し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により、AH.2 (439mg) が得られた。

40

【化 2 3 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.05–4.17 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 1H), 7.36–7.48 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 11.56 (br, 1H).

MS (EI^+) m/z : 338 (M^+).

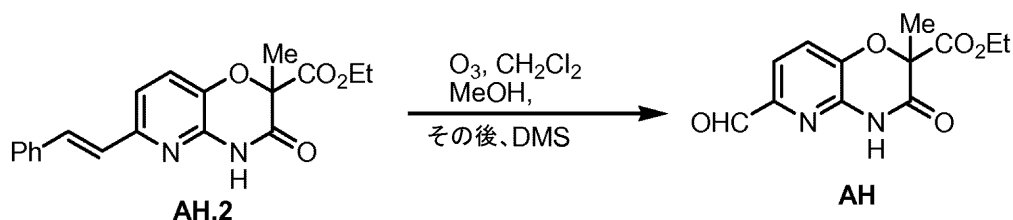
HRMS (EI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 計算値, 338.1267; 実測値, 338.1281.

【0 1 8 5】

10

(工程3)

【化 2 3 4】



AH.2(430mg)のジクロロメタン(15mL)及びメタノール(5mL)溶液を -60°C に冷却した。オゾンを経過溶液に通して攪拌しながら40分間バブリングさせ、その後、空気を該溶液に通して10分間バブリングさせることにより、余分なオゾン除去した。硫化ジメチル(0.47mL)を混合物に添加した。得られた混合物を室温で50分間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで処理すると、AH(207mg)が得られた。

20

【化 2 3 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 4.08–4.16 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 11.98 (br, 1H).

MS (EI^+) m/z : 264 (M^+).

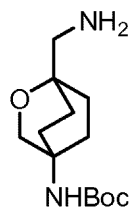
30

【0 1 8 6】

(中間体AI)

tert-ブチル[1-(アミノメチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル]カルバメート

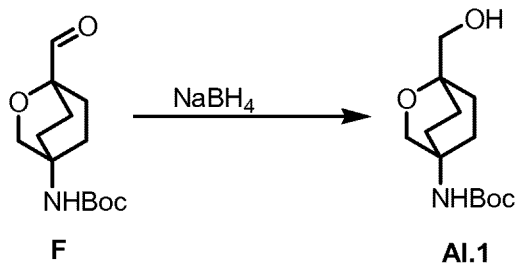
【化 2 3 6】



40

(工程1)

【化 2 3 7】



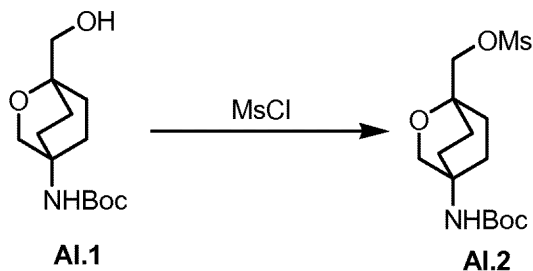
F(255mg)のメタノール(5mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(76mg)を0℃で添加し、混合物を室温で攪拌した。濃縮し、残渣を酢酸エチルで溶解させ、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、粗AI.1が得られ、これを直接使用した。

10

【0 1 8 7】

(工程2)

【化 2 3 8】



20

AI.1(220mg)及びトリエチルアミン(130.5mg)の無水ジクロロメタン(5mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(118mg)を添加した。混合物を1時間攪拌し、その後、飽和水性炭酸水素ナトリウム、水、及びブラインで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、AI.2(200mg)が得られた。

【化 2 3 9】

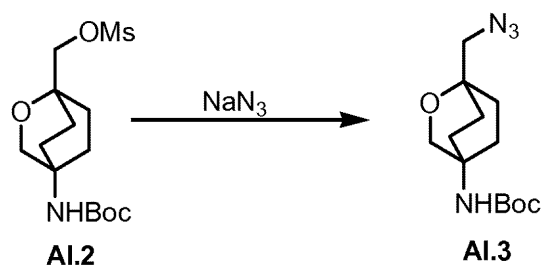
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (s, 9H), 1.59–1.66 (m, 2H), 1.75–1.81 (m, 2H), 1.90–1.96 (m, 2H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.25 (s, 1H).

【0 1 8 8】

(工程3)

【化 2 4 0】



40

ジメチルスルホキシド(4mL)中のAI.2(200mg)、アジ化ナトリウム(43mg)、及びヨウ化ナトリウム(15mg)の混合物を100℃で一晩攪拌した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水で3回、及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させた。残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)で精製すると、純粋なAI.3が得られた。

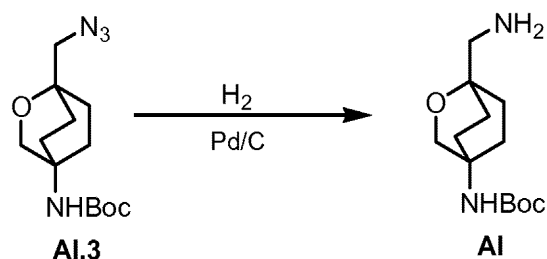
【化 2 4 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (s, 9H), 1.50–1.61 (m, 2H), 1.64–1.81 (m, 2H), 1.87–1.94 (m, 2H), 1.98–2.15 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.34 (s, 1H).

【0 1 8 9】

(工程4)

【化 2 4 2】



10

酢酸エチル(5mL)及び酢酸(0.5mL)中の化合物AI.3(180mg)及び10%Pd/C(20mg)の混合物を、15psiの水素下、室温で5時間攪拌した。濾過し、凝縮させると、純粋なAI(126mg)が得られた。

【化 2 4 3】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (s, 9H), 1.54–1.61 (m, 2H), 1.76–1.81 (m, 2H), 1.87–1.94 (m, 2H), 2.00–2.06 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.29 (s, 1H).

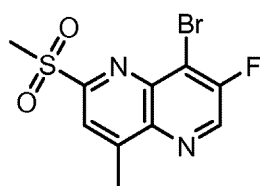
MS m/z : 257 (MH^+).

【0 1 9 0】

(中間体AJ)

8-ブロモ-7-フルオロ-4-メチル-2-(メチルスルホニル)-1,5-ナフチリジン

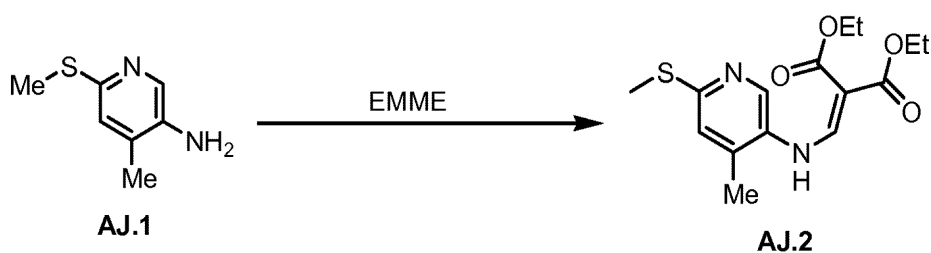
【化 2 4 4】



30

(工程1)

【化 2 4 5】



40

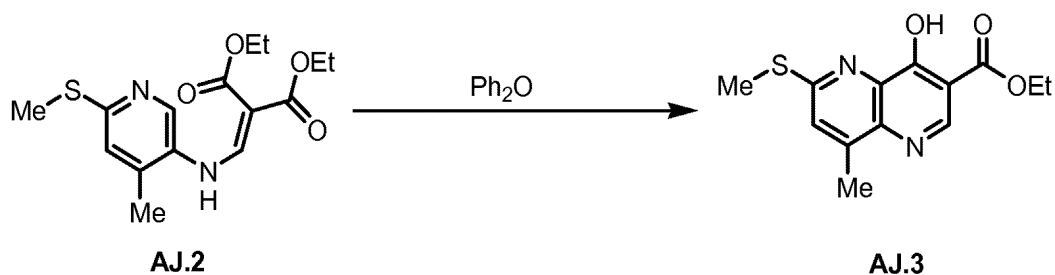
トルエン(80mL)中のAJ.1(3.1g)及びエトキシメチレンマロン酸ジエチル(4.3g)の混合物を1時間還流させた。濃縮乾固させると、固体が得られ、これを次の工程に直接使用した。MS m/z : 325(MH^+)。

【0 1 9 1】

(工程2)

50

【化 2 4 6】



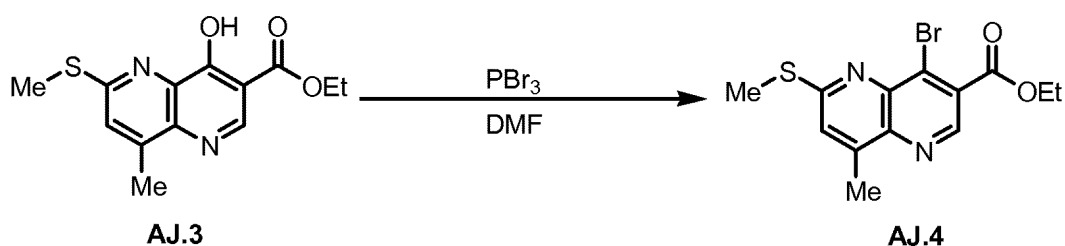
化合物AJ.2(5.7g、粗)をジフェニルエーテル(30mL)に260℃で少しずつ添加し、8分間還流させた。混合物を60℃に冷却し、石油エーテルで希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、石油エーテルで洗浄すると、粗AJ.3(2.8g)が得られた。MS m/z: 279(MH⁺)。

10

【0 1 9 2】

(工程3)

【化 2 4 7】



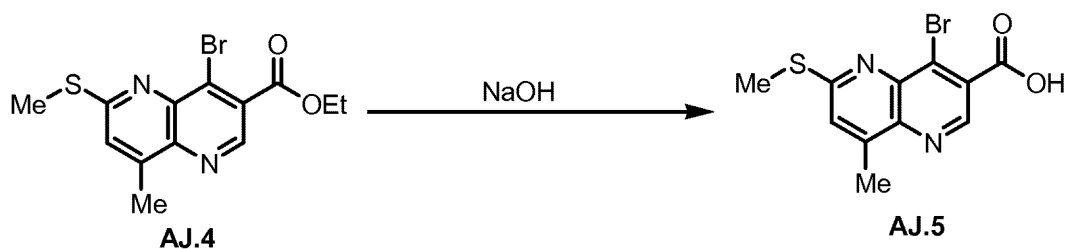
20

AJ.3(2.8g、粗)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)懸濁液に、三臭化リン(3.2g)を水冷却下で添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、氷水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によりpH 10に調整した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄した。湿潤ケーキ(2.5g)を次の工程に直接使用した。MS m/z: 341(MH⁺)。

【0 1 9 3】

(工程4)

【化 2 4 8】



30

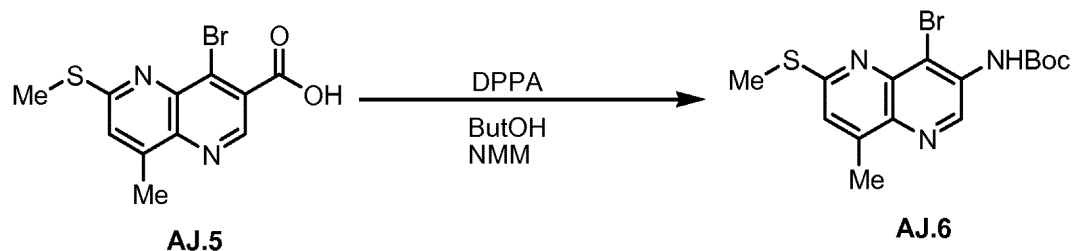
AJ.4溶液(30mLのテトラヒドロフラン中2.5gの湿潤品)に、水酸化ナトリウム溶液(10mLの水中、0.5g)をゆっくりと添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮し、濃塩酸でpH 5に酸性化した。白色の沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させると、純粋なAJ.5(1.8g)が得られた。MS m/z: 315(MH⁺)。

40

【0 1 9 4】

(工程5)

【化 2 4 9】

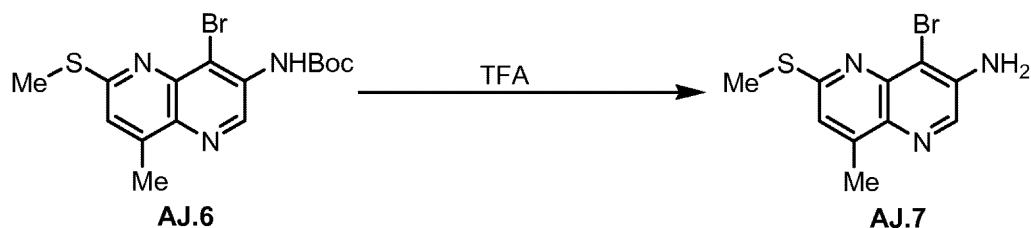


1,2-ジクロロエタン(60mL)中のAJ.5(1.6g)及びN-メチルモルホリン(0.6g)の混合物を室温で15分間攪拌した。ジフェニルホスホリルアジド(1.7g)を透明な溶液に滴加し、30分間攪拌し、その後、さらに75分間還流させた。反応混合物に、tert-ブタノール(20mL)を添加し、一晚還流させた後、冷却した。反応混合物をジクロロメタン(300mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の20%酢酸エチル)で精製すると、AJ.6(1.3g)が得られた。MS m/z: 386(MH⁺)。

【0 1 9 5】

(工程6)

【化 2 5 0】

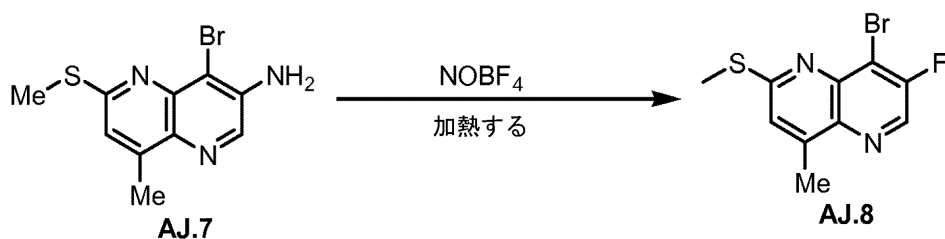


AJ.6(1.3g)のジクロロメタン(15mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(15mL)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮し、残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解させ、飽和炭酸ナトリウム、水、及びブラインで順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、純粋なAJ.7(0.9g)が得られた。MS m/z: 286(MH⁺)。

【0 1 9 6】

(工程7)

【化 2 5 1】



AJ.7(230mg)の乾燥テトラヒドロフラン(10mL)氷冷溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(140mg)を添加した。混合物を0℃で50分間攪拌し、その後、濾過した。固体ケーキを冷テトラヒドロフラン(1mL)で洗浄し、真空により室温で乾燥させると、褐色の粉末が得られた。この粉末をデカリンに懸濁させ、100℃まで1時間加熱した。冷却し、石油エーテル(100mL)で希釈し、石油エーテルで洗浄したシリカゲルパッドに通して濾過して、デカリンを除去し、その後、ジクロロメタンで洗浄すると、白色の固体(140mg)が得られた。MS m/z: 287(MH⁺)。

【0 1 9 7】

(工程8)

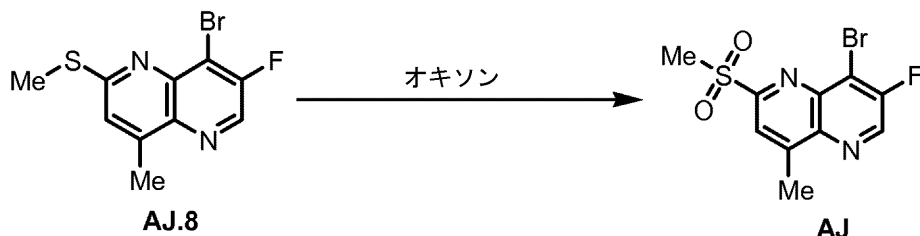
10

20

30

40

【化 2 5 2】



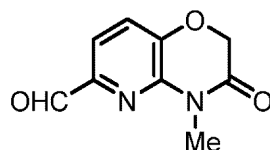
AJ.8(140mg)及びオキシソ(1g)のメタノール/テトラヒドロフラン/水(5mL/5mL/5mL)懸濁液を室温で3時間攪拌した。濃縮し、残渣を水で洗浄し、真空下で乾燥させると、AJが白色の固体(130mg)として得られた。MS m/z : 319(MH^+)。

【0 1 9 8】

(中間体AK)

4-メチル-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド

【化 2 5 3】



I(35.6mg)、炭酸カリウム(69.1mg)、及び塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(45.6mg)のアセトニトリル(1mL)懸濁液に、ヨードメタン(12.5 μ L)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のジクロロメタン溶液を10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素塩溶液、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、トルエン:酢酸エチル=2:1)により、4-メチル-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(34.1mg)が得られた。

【化 2 5 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.39 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H).

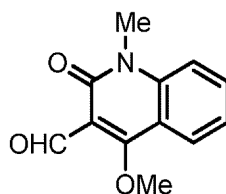
MS (EI^+) m/z : 192 (M^+).HRMS (EI^+) $C_9H_8N_2O_3$ (M^+): 計算値, 192.0535; 実測値, 192.0537.

【0 1 9 9】

(中間体AL)

4-メトキシ-1-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド

【化 2 5 5】



表題化合物を、Kobayashiらの文献、2009, Tetrahedron Lett. 50:6665-6667に記載の方法に従って調製した。

【0 2 0 0】

10

20

30

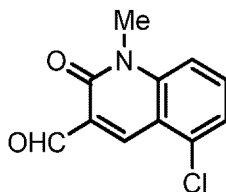
40

50

(中間体AM)

5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド

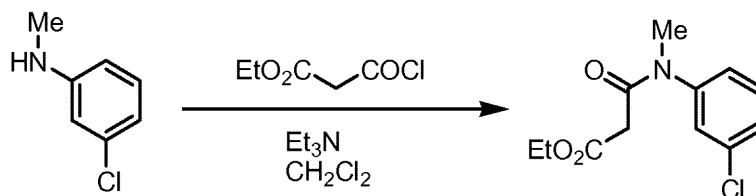
【化256】



(工程1)

10

【化257】



3-クロロ-N-メチルアニリン(3.61g)及びトリエチルアミン(5.34mL)のジクロロメタン(100mL)溶液に、エチル3-クロロ-3-オキソプロパノエート(5.00g)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物を1N塩酸及び水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、エチル3-((3-クロロフェニル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロパノエート(6.52g)が得られた。

20

【化258】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (m, 1H).

MS (EI^+) m/z : 255 (M^+).

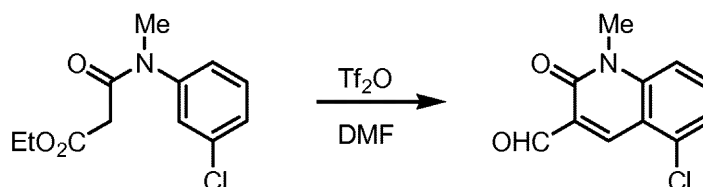
HRMS (EI^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ (M^+): 計算値, 255.0662; 実測値, 255.0659.

30

【0201】

(工程2)

【化259】



40

エチル3-((3-クロロフェニル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロパノエート(2.56g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(5.1mL)を-10℃で添加し、混合物を室温で15時間攪拌した。該混合物を氷水に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、エタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド(15.6mg)が得られた。

【化 2 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.77 (s, 3H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

MS (EI^+) m/z : 221 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2$ (M^+): 計算値, 221.0244; 実測値, 221.0265.

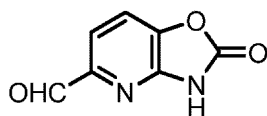
【0 2 0 2】

10

(中間体AN)

2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

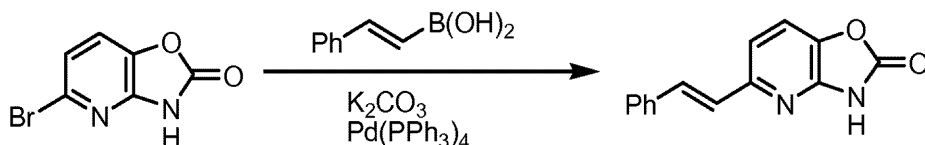
【化 2 6 1】



(工程1)

【化 2 6 2】

20



5-ブロモオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(430mg、文献に従って調製したもの; 国際特許出願公開WO 2008/148449号)の1,4-ジオキサン(10mL)及び水(8mL)脱気溶液に、フェニルビニルボロン酸(305mg)、炭酸カリウム(553mg)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(69.3mg)を添加し;混合物を還流状態で17時間加熱し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:1,4-ジオキサン=2:1)により、スチリルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(265mg)が得られた。

30

【化 2 6 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26–7.33 (m, 2H), 7.36–7.42 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 12.42 (brs, 1H).

MS (EI^+) m/z : 238 (M^+).

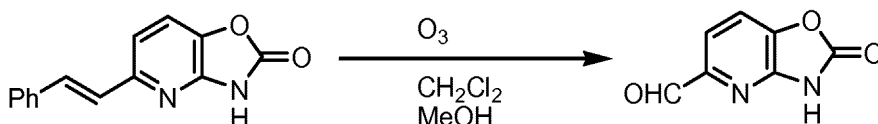
HRMS (EI^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 238.0742; 実測値, 238.0759.

40

【0 2 0 3】

(工程2)

【化 2 6 4】



スチリルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(250mg)のジクロロメタン(12.4mL)及びメタノール(4.5mL)懸濁液に、淡青色が現われるまで、オゾンでバブリングさせ

50

た。空気を該懸濁液に通して20分間バブリングさせることにより、余分なオゾンを除去した。硫化ジメチル(0.39mL)を該懸濁液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。混合物をジエチルエーテル(2mL)及び0.5M塩酸(1mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過により収集した。粗生成物をジエチルエーテルで処理すると、2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(148mg)が得られた。

【化 2 6 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.87 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H).

MS (EI^+) m/z : 164 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 計算値, 164.0222; 実測値, 164.0217.

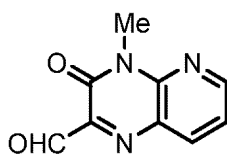
10

【 0 2 0 4 】

(中間体AP)

4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-2-カルバルデヒド

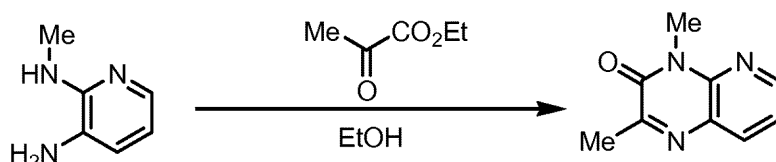
【化 2 6 6】



20

(工程1)

【化 2 6 7】



エタノール(4mL)中の N^2 -メチルピリジン-2,3-ジアミン(0.30g)及びピルビン酸エチル(0.31g)の混合物を還流下で5時間加熱した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、2,4-ジメチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(0.32g)が得られた。

30

【化 2 6 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.49 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.44 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 1.2 Hz, 1H).

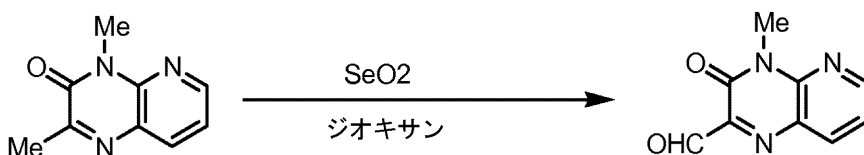
MS (EI^+) m/z : 175 (M^+).

40

【 0 2 0 5 】

(工程2)

【化 2 6 9】



2,4-ジメチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(10.0g)及び二酸化セレン(13.3g)の1,4-ジオキサン(500mL)懸濁液を還流下で3時間加熱した。得られた不溶性材料を濾過して除

50

去した。濾液を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-2-カルバルデヒド(9.00g)が得られた。

【化 2 7 0】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.68 (s, 3H), 7.54 (dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 4.3, 1.2$ Hz, 1H), 10.24 (s, 1H).

MS (Cl^-) m/z : 190 (MH^+).

10

【実施例】

【0 2 0 6】

(実施例)

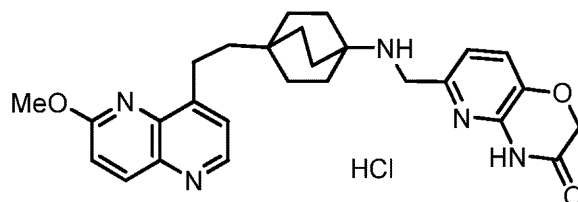
以下の化合物の多くを、特徴付けにおける使用、取扱い易さ、及び後続の変換における使用のために、医薬として許容し得る塩形態(例えば、アミン塩酸塩)で調製した。対応する遊離塩基形態及び代替塩を周知の方法を用いて調製することは、当業者の能力の範囲内である。

【0 2 0 7】

(実施例1)

6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 2 7 1】



30

(工程1)

tert-ブチル4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

テトラヒドロフラン/水(9:1、2.6mL)中のC(463mg)、8-ブロモ-2-メトキシ-1,5-ナフチリジン(310mg)、炭酸セシウム(1.27g)、及びPd PEPPSI-iPr(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)(35.2mg)の脱気混合物を100℃で密封管中で33時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:2)により、tert-ブチル4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(255mg)が得られた。

40

【化 2 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.50–1.54 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 6H), 1.79–1.95 (m, 6H), 3.03–3.07 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 412 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 412.26002; 実測値, 412.25963.

50

【0208】

(工程2)

4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン tert-ブチル4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(308mg)のジクロロメタン(3.1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(3.1mL)を0℃で添加し、混合物を同じ温度で1.5時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物を、1N水酸化ナトリウム溶液を添加することによりpH 11に調整した。水性混合物をジクロロメタン/メタノール(10:1)で抽出した。有機抽出物を1N水酸化ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(177mg)が得られた。

10

【化273】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.16 (s, 2H), 1.35–1.58 (m, 14H), 2.95–3.04 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.22 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=4.3$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 312 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₁₉H₂₆N₃O (MH $^+$): 計算値, 312.20759; 実測値, 312.20769.

20

【0209】

(工程3)

6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

クロロホルム(2.1mL)及びメタノール(2.1mL)中の4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(165mg)、I(104mg)、及び3 Å 分子篩(99mg)の混合物を還流下で1時間加熱した。得られた混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(426mg)を0℃で添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=8:1)により、6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(200mg)が得られた。

30

【化274】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.40–1.49 (m, 2H), 1.49–1.69 (m, 13H), 2.95–3.06 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 474 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₂₇H₃₂N₅O₃ (MH $^+$): 計算値, 474.25051; 実測値, 474.25119.

【0210】

(工程4)

6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(1

50

72mg)を、6-((4-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(180mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.45–1.55 (m, 2H), 1.57–1.77 (m, 6H), 1.85–2.00 (m, 6H), 2.93–3.09 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.04–4.07 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.96 (brs, 2H), 11.31 (s, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 474 (MH $^+$)(遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ (MH $^+$)(遊離塩基として): 計算値, 474.25051; 実測値, 474.25081.

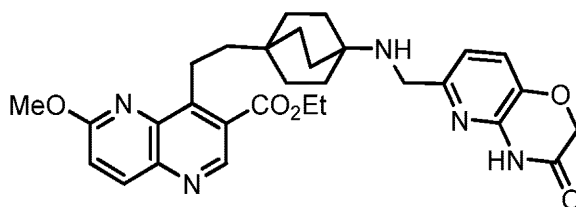
【 0 2 1 1 】

(実施例2)

エチル6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

20

【化 2 7 6】



(工程1)

エチル4-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

30

表題化合物エチル4-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(121mg)を、J (173mg)及びC(300mg)から、実施例1の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.45 (m, 14H), 1.62–1.73 (m, 6H), 1.78–1.95 (m, 6H), 3.43–3.53 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).

40

MS (EI $^+$) m/z : 483 (M $^+$).

HRMS (EI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ (M $^+$): 計算値, 483.2733; 実測値, 483.2692.

【 0 2 1 2 】

(工程2)

エチル4-(2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

表題化合物エチル4-(2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(75.4mg)を、エチル4-(2-(4-(tert-ブトキシカ

50

ルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(102mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26–1.75 (m, 19H), 3.44–3.54 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.46 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 384 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 384.22872; 実測値, 384.22910.

10

【 0 2 1 3】

(工程3)

エチル6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

表題化合物エチル6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(64.0mg)を、エチル4-(2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(71.4mg)及びI(34.8mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 2 7 9】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.32–1.61 (m, 18H), 3.38 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 546 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 546.27164; 実測値, 546.27192.

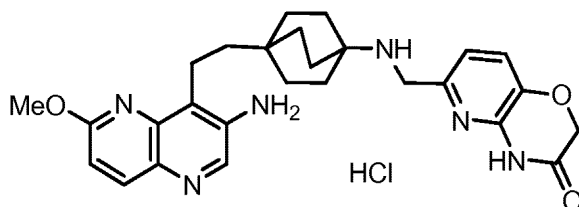
【 0 2 1 4】

30

(実施例3)

6-((4-(2-(3-アミノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 2 8 0】



40

(工程1)

tert-ブチル4-(2-(6-メトキシ-3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル4-(2-(6-メトキシ-3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(195mg)を、K(197mg)及びC(300mg)から、実施例1の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.59–1.70 (m, 6H), 1.78–1.98 (m, 6H), 2.98–3.11 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 527 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 527.32334; 実測値, 527.32337.

【 0 2 1 5】

10

(工程2)

4-(2-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-アミン

表題化合物4-(2-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-アミン(89.1mg)を、tert-ブチル4-(2-(6-メトキシ-3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(168mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95–1.75 (m, 16H), 2.94–2.98 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 327 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}$ (MH^+): 計算値, 327.21849; 実測値, 327.21885.

【 0 2 1 6】

(工程3)

6-((4-(2-(3-アミノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

30

表題化合物6-((4-(2-(3-アミノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(93.2mg)を、4-(2-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-アミン(83.0mg)及びI(50.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 8 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.34–1.74 (m, 16H), 2.93–3.02 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 489 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 489.26141; 実測値, 489.26154.

【 0 2 1 7】

(工程4)

6-((4-(2-(3-アミノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

6-((4-(2-(3-アミノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(90.0mg)の

50

ジクロロメタン/エタノール(5:1、15.8mL)溶液に、塩化水素溶液(46 μ L、1,4-ジオキサン中4M)を添加し、混合物を室温で4時間攪拌し、その後、真空中で濃縮すると、6-((4-(2-(3-アミノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(95.4mg)が得られた。

【化 2 8 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.25–1.34 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.84 (m, 6H), 2.81–2.91 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 11.31 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 489 (MH $^+$) (遊離塩基として).

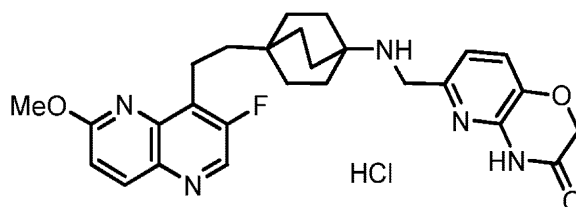
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 489.26141; 実測値, 489.26196.

【 0 2 1 8 】

(実施例4)

6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 2 8 5】



(工程1)

tert-ブチル4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(138mg)を、L(190mg)及びC(375mg)から、実施例1の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 8 6】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.36–1.50 (m, 11H), 1.58–1.62 (m, 6H), 1.77–1.96 (m, 6H), 3.03–3.12 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (EI $^+$) m/z : 429 (M $^+$).

HRMS (EI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$ (M $^+$): 計算値, 429.2428; 実測値, 429.2451.

【 0 2 1 9 】

(工程2)

4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

表題化合物4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(112mg)を、tert-ブチル4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナ

フチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(168mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95–1.40 (m, 2H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.55–1.67 (m, 12H), 3.04–3.12 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (EI^+) m/z : 329 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$ (M^+): 計算値, 329.1903; 実測値, 329.1919.

10

【 0 2 2 0 】

(工程3)

6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(120mg)を、4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(100mg)及びI(59.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 8 8】

20

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.36–1.44 (m, 2H), 1.50–1.61 (m, 13H), 2.98–3.07 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 492 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 492.24109; 実測値, 492.24062.

30

【 0 2 2 1 】

(工程4)

6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(87.5mg)を、6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(109mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 8 9】

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.39–1.50 (m, 2H), 1.56–1.72 (m, 6H), 1.79–1.98 (m, 6H), 2.98–3.09 (m, 2H), 4.04 (s, 5H), 4.68 (s, 2H), 7.20–7.25 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 11.31 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 492 (MH^+) (遊離塩基として).

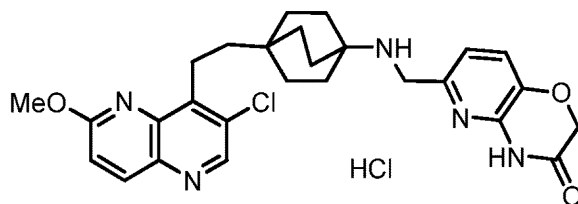
HRMS (ESI^+) for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH^+) (遊離塩基として): 計算値, 492.24109; 実測値, 492.24095.

50

【 0 2 2 2 】

(実施例5)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
【化 2 9 0】



10

(工程1)

tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(1.64g)を、M(1.52g)及びC(2.00g)から、実施例1の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 9 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36–1.47 (m, 11H), 1.62–1.68 (m, 6H), 1.81–1.92 (m, 6H), 3.17–3.26 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.34 (br, 1H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 446 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 446.22104; 実測値, 446.22132.

20

【 0 2 2 3 】

(工程2)

4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

表題化合物4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(152mg)を、tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(200mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 9 2】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30–1.36 (m, 2H), 1.43–1.59 (m, 12H), 3.12–3.16 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 346 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}$ (MH^+): 計算値, 346.16861; 実測値, 346.16896.

40

【 0 2 2 4 】

(工程3)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(109mg)を、4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2

50

.2.2]オクタン-1-アミン(140mg)及びI(79.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 9 3】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.30–1.38 (m, 2H), 1.56 (m, 12H), 3.12–3.20 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.14 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 508.21154; 実測値, 508.21154.

10

【 0 2 2 5】

(工程4)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【 0 2 2 6】

表題化合物6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(90.2mg)を、6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(87.0mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 2 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.34–1.43 (m, 2H), 1.58–1.72 (m, 6H), 1.78–1.96 (m, 6H), 3.13–3.22 (m, 2H), 3.99–4.10 (br, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.17–7.25 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.94 (br, 2H), 11.32 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$) (遊離塩基として).

30

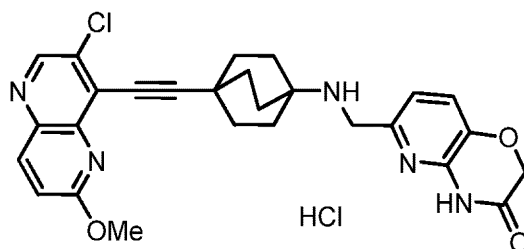
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 508.21154; 実測値, 508.21072.

【 0 2 2 7】

(実施例6)

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 2 9 5】



40

(工程1)

tert-ブチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

50

N,N-ジメチルホルムアミド(93.5mL)中のD(3.50g)、M(2.56g)、及びヨウ化銅(I)(534mg)の脱気混合物に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物(985mg)及びトリエチルアミン(19.5mL)を添加し、混合物を60℃で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により、tert-ブチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(2.24g)が得られた。

【化 2 9 6】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.91–1.97 (m, 6H), 2.03–2.12 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 4.35 (br, 1H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

10

【 0 2 2 8】

(工程2)

4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

表題化合物4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(340mg)を、tert-ブチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(450mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 2 9 7】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.35 (br, 2H), 1.45–1.52 (m, 6H), 1.89–1.96 (m, 6H), 4.05 (s, 1H), 7.29 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 342 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}$ (MH^+): 計算値, 342.13731; 実測値, 342.13694.

【 0 2 2 9】

(工程3)

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(150mg)を、4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(300mg)及びI(172mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 2 9 8】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.52–1.64 (m, 6H), 1.76 (br, 1H), 1.90–2.02 (m, 6H), 3.61 (brs, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 11.14 (br, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 504 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 504.18024; 実測値, 504.18010.

40

【 0 2 3 0】

(工程4)

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビスクロ[2.2.2]オク

50

タン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(107mg)を、6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(100mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。
【化299】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.87–2.01 (m, 6H), 2.05–2.12 (m, 6H), 4.07 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.04 (br, 2H), 11.33 (br, 1H).

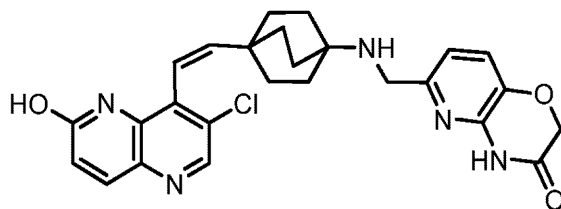
MS (ESI $^+$) m/z : 504 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C $_{27}$ H $_{27}$ ClN $_5$ O $_3$ (MH $^+$): 計算値, 504.18024; 実測値, 504.18010.

【0231】

(実施例7)

(Z)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
【化300】



(工程1)

メチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

表題化合物メチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(29.4mg)を、M(31.6mg)及びN(30.0mg)から、実施例6の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化301】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.81–1.91 (m, 6H), 1.97–2.06 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 385 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C $_{21}$ H $_{22}$ ClN $_2$ O $_3$ (MH $^+$): 計算値, 385.13189; 実測値, 385.13231.

【0232】

(工程2)

(Z)-メチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(200mg)及び5%パラジウム炭(88.9mg)のテトラヒドロフラン(29mL)懸濁液を、H $_2$ 雰囲気(3kg/cm ^{2})下、室温で7時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、トルエン:アセトニトリル=20:1)により、(Z)-メチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリ

ジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(126mg)が得られた。
【化302】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32–1.51 (m, 6H), 1.53–1.66 (m, 6H), 3.57 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.76 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 387 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 387.14754; 実測値, 387.14761.

10

【0233】

(工程3)

(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

表題化合物(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸を、(Z)-メチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(60.0mg)から、実施例15の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

MS (ESI^+) m/z : 373 (MH^+).

20

HRMS (ESI^+): $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 373.13189; 実測値, 373.13162.

【0234】

(工程4)

(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

表題化合物(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(43.5mg)を、(Z)-メチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(48.0mg)から、実施例15の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化303】

30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.36–1.60 (m, 12H), 5.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.72–7.75 (br, 3H), 7.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 330 (MH^+).

【0235】

(工程5)

(Z)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

表題化合物(Z)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(21.6mg)を、(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(35.0mg)及びI(18.1mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 0 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.28–1.49 (m, 12H), 3.49 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.83 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 492 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 492.18024; 実測値, 492.18023.

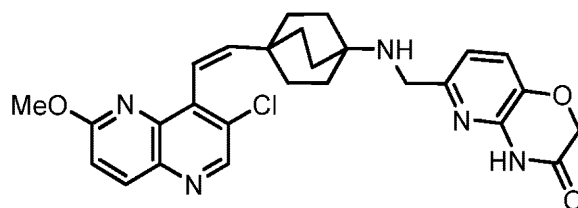
10

【 0 2 3 6】

(実施例8)

(Z)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 0 5】



20

(工程1)

(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

トルエン(1mL)中の(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(40.0mg)、トリエチルアミン(15.8 μL)、及びジフェニルホスホリルアジド(24.5 μL)の混合物を室温で2時間攪拌し、120 $^{\circ}\text{C}$ で還流させ、真空中で濃縮した。残渣の1,4-ジオキサン(0.53mL)及び6N塩酸(0.53mL)溶液を室温で1時間攪拌した。残渣をジクロロメタン及び水で希釈した後、混合物を1N水酸化ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(35.6mg)が得られた。

30

【化 3 0 6】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25–1.78 (m, 12H), 4.04 (s, 3H), 5.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

【 0 2 3 7】

(工程2)

(Z)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物(Z)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(20.7mg)を、(Z)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(35.5mg)及びI(18.4mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 3 0 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.26–1.55 (m, 12H), 3.46 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 506 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 506.19589; 実測値, 506.19554.

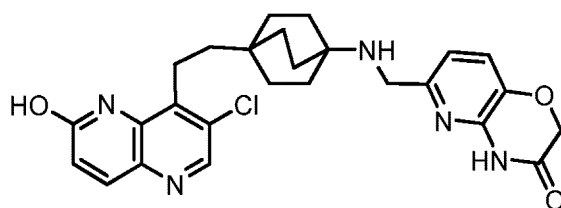
【 0 2 3 8】

10

(実施例9)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 0 8】



20

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(145mg)の6M塩酸(3.0mL)溶液を還流下で1.5時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で処理すると、6-((4-(2-(3-クロロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(78.3mg)が得られた。

【化 3 0 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.20–1.24 (m, 2H), 1.54 (s, 12H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.76 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.15 (br, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 494 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 494.19589; 実測値, 494.19561.

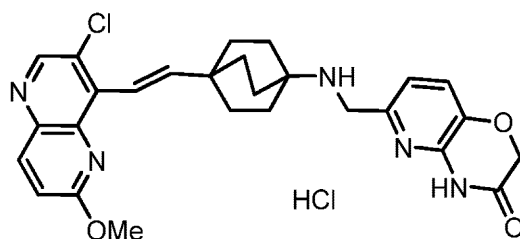
【 0 2 3 9】

(実施例10)

(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

40

【化 3 1 0】



(工程1)

50

(E)-tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビスクロ
[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

表題化合物(E)-tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビ
ニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(1.87g)を、E(3.20g)及びM(2.45g)か
ら、実施例1の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 1.63–1.75 (m, 6H), 1.77–1.84 (m, 6H), 4.00
(s, 3H), 6.42 (br, 1H), 6.69 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 16.5 Hz,
1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 444 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 444.20539; 実測値, 444.20515.

【 0 2 4 0 】

(工程2)

(E)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビスクロ[2.2.2]オク
タン-1-アミン

表題化合物(E)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビスク
ロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(337mg)を、(E)-tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,
5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(450mg)か
ら、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.55–1.61 (m, 6H), 1.69–1.76 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 6.69
(d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H),
8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 344 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}$ (MH $^+$): 計算値, 344.15296; 実測値, 344.15284.

30

【 0 2 4 1 】

(工程3)

(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビスクロ[2.2.2]
オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビ
シクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)
-オン(297mg)を、(E)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビ
シクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(300mg)及びI(155mg)から、実施例1の工程3について記
載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 3 1 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.53–1.62 (m, 6H), 1.67–1.74 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.71 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.14 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 506 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3$: 計算値, 506.19589; 実測値, 506.19590.

10

【 0 2 4 2】

(工程4)

(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(116mg)を、(E)-6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(100mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 1 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.80–1.83 (m, 6H), 1.94–1.97 (m, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.09 (br, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 506 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 506.19589; 実測値, 506.19590.

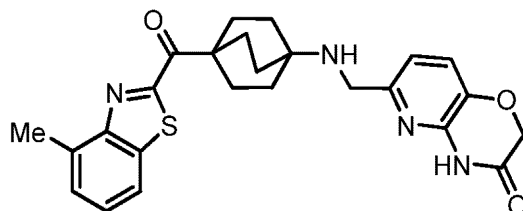
30

【 0 2 4 3】

(実施例11)

6-((4-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 1 5】



40

(工程1)

tert-ブチル4-(ヒドロキシ(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

4-メチルベンゾ[d]チアゾール(835mg)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、ブチルリチウム溶液(2.0mL ヘキサン中2.77M)を-78℃で添加し、混合物を同じ温度で15分間攪拌した。得られた溶液に、A(709mg)のテトラヒドロフラン(5.6mL)溶液を-78℃で添加し、混合物を同じ温度で50分間攪拌し、さらに室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液

50

を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、tert-ブチル4-(ヒドロキシ(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(339mg)が得られた。

【化 3 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H), 1.68–1.77 (m, 6H), 1.77–1.88 (m, 6H), 2.72 (s, 3H), 3.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 2H), 7.69–7.71 (m, 1H).

10

MS (CI^+) m/z : 403 (MH^+).

HRMS (CI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (MH^+): 計算値, 403.2055; 実測値, 403.2035.

【 0 2 4 4 】

(工程2)

tert-ブチル4-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル4-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(232mg)を、tert-ブチル4-(ヒドロキシ(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(300mg)から、中間体Aの工程9について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H), 1.92–2.04 (m, 6H), 2.23–2.37 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 401 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (MH^+): 計算値, 401.18989; 実測値, 401.18907.

30

【 0 2 4 5 】

(工程3)

(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メタノン

表題化合物(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メタノン(132mg)を、(200mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 1 8】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.31 (s, 2H), 1.46–1.63 (m, 6H), 2.09–2.23 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 7.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 301 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (MH^+): 計算値, 301.13746; 実測値, 301.13778.

【 0 2 4 6 】

(工程4)

6-((4-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((4-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニル)ビスクロ[2.2.2]オク

50

タン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(47.2mg)を、(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メタノン(60.0mg)及びI(35.6mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.55–1.73 (m, 6H), 2.10–2.27 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 463 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 463.18039; 実測値, 463.18092.

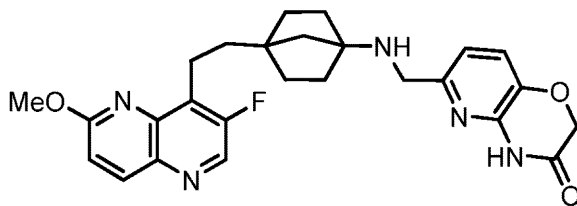
10

【 0 2 4 7 】

(実施例12)

6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 2 0】



20

(工程1)

tert-ブチル4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルカルバメート(77.8mg)を、G(100mg)及びL(108mg)から、実施例1の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 3 2 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.45 (s, 9H), 1.60–1.94 (m, 12H), 3.14–3.19 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.76 (br, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 416 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 416.23494; 実測値, 416.23449.

【 0 2 4 8 】

(工程2)

4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-アミン

表題化合物4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-アミン(212mg)を、tert-ブチル4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルカルバメート(370mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 3 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (s, 2H), 1.57–1.74 (m, 8H), 1.80–1.89 (m, 2H), 3.14–3.19 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 316 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}$ (MH^+): 計算値, 316.18251; 実測値, 316.18280.

【 0 2 4 9】

(工程3)

6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(50.2mg)を、4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-アミン(100mg)及びI(59.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 2 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (s, 2H), 1.58–1.94 (m, 10H), 3.15–3.19 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 478 (MH^+).

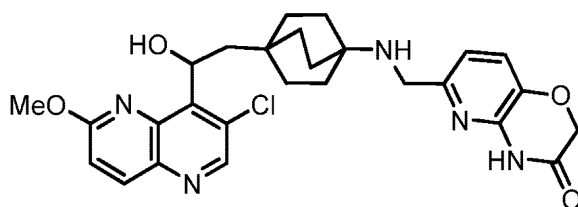
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 478.22544; 実測値, 478.22577.

【 0 2 5 0】

(実施例13)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

【化 3 2 4】



(工程1)

tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

M(1.00g)のテトラヒドロフラン(37mL)溶液に、ブチルリチウム溶液(974 μL 、ヘキサン中2.5M)を -78°C で添加し、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。該混合物に、H(326mg)を -78°C で添加し、混合物を同じ温度で4時間攪拌した。10%クエン酸溶液を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、トルエン:酢酸エチル=10:1)により、tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(303mg)が得られた。ラセミ化合

物(303mg)の光学分割(CHIRALPAK IC、ヘキサン:エタノール=25:75)により、エナンチオマーA(147mg)及びエナンチオマーB(149mg)が得られた。

エナンチオマーA:

【化 3 2 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.65–1.87 (m, 12H), 2.00 (dd, J = 14.7, 11.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.33 (br, 1H), 5.54 (dt, J = 11.0, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 462 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 462.21596; 実測値, 462.21540

10

エナンチオマーB:

【化 3 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.65–1.87 (m, 12H), 2.00 (dd, J = 14.7, 10.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.33 (br, 1H), 5.54 (dt, J = 11.0, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 462 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 462.21596; 実測値, 462.21540

20

【0 2 5 1】

(工程2)

2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(エナンチオマーA)

表題化合物2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(75.5mg)を、*tert*-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(100mg、エナンチオマーA)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (br, 2H), 1.41 (dd, J = 14.7, 1.8 Hz, 1H), 1.59–1.83 (m, 12H), 2.01 (dd, J = 14.7, 9.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 5.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 362 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 362.16353; 実測値, 362.16285.

40

【0 2 5 2】

2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(132mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、*tert*-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(170mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 2 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.14 (br, 2H), 1.32–1.65 (m, 13H), 2.03 (dd, J = 14.7, 9.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.78 (br, 1H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 362 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 362.16353; 実測値, 362.16416.

【 0 2 5 3】

10

(工程3)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(77.8mg)を、2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(60.0mg、エナンチオマーA)及びI(31.1mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 2 9】

20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.42–1.68 (m, 14H), 2.05 (dd, J = 14.7, 9.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.79 (br, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.12 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 524.20646; 実測値, 524.20636.

【 0 2 5 4】

30

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(76.3mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、2-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(60.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 3 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44–1.69 (m, 14H), 2.05 (dd, J = 14.7, 9.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.80 (br, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.13 (br, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 524.20646; 実測値, 524.20718.

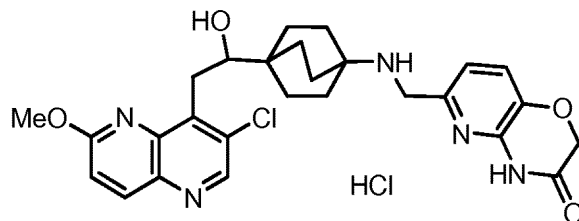
【 0 2 5 5】

(実施例14)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

50

【化 3 3 1】



(工程1)

tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB) 10

0(3.34g)のテトラヒドロフラン(160mL)溶液に、リチウムジイソプロピルアミド溶液(16.0mL、テトラヒドロフラン中1.0M)を-78℃で添加し、混合物を同じ温度で1.5時間撹拌した。得られた混合物に、A(1.35g)を-78℃で添加し、混合物を同じ温度で2時間撹拌した。10%クエン酸溶液を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(1.57g)が得られた。ラセミ化合物(820mg)の光学分割(CHIRALPAK IC、ヘキサン:エタノール=30:70)により、エナンチオマーA(401mg)及びエナンチオマーB(414mg)が得られた。 20

エナンチオマーA:

【化 3 3 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.65–1.96 (m, 12H), 3.35 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.43–3.56 (m, 2H), 3.67 (br, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.37 (br, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 462 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 462.21596; 実測値, 462.21571. 30

エナンチオマーB:

【化 3 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.65–1.96 (m, 12H), 3.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.4 Hz, 1H) 3.54 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 3.68 (br, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.37 (br, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 462 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 462.21596; 実測値, 462.21567. 40

【0 2 5 6】

(工程2)

1-(4-アミノピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(エナンチオマーA)

表題化合物1-(4-アミノピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(256mg)を、tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(340mg、エナンチオマーA)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。 50

【化 3 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.55–1.65 (m, 6H), 1.65–1.84 (m, 6H), 3.36 (dd, $J = 12.2$, 1.8 Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 7.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 362 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 362.16353; 実測値, 362.16364.

【 0 2 5 7】

10

1-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(46.6mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(64.4mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 3 5】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.21 (s, 2H), 1.37–1.47 (m, 6H), 1.49–1.68 (m, 6H), 3.20–3.35 (m, 2H), 3.61–3.69 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 362 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 362.16353; 実測値, 362.16381.

【 0 2 5 8】

(工程3)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(231mg)を、1-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(200mg、エナンチオマーA)及びI(103mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 3 3 6】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.45–1.73 (m, 12H), 3.21–3.36 (m, 2H), 3.60–3.74 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.11 (br, 1H), 4.60 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.17 (br, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 524 (MH^+).

40

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 524.20646; 実測値, 524.20656.

【 0 2 5 9】

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(45.5mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、1-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(40.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 3 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.45–1.90 (m, 12H), 3.21–3.36 (m, 2H), 3.58–3.71 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.15 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 524.20646; 実測値, 524.20621.

【 0 2 6 0】

10

(工程4)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

表題化合物6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(169mg)を、6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(150mg、エナンチオマーA)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 3 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69–1.80 (m, 6H), 1.85–1.94 (m, 6H), 3.23 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.08 (br, 2H), 11.32 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 524.20646; 実測値, 524.20644.

30

【 0 2 6 1】

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(165mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(150mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 3 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69–1.74 (m, 6H), 1.85–1.89 (m, 6H), 3.23 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.00 (br, 2H), 11.32 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 524.20646; 実測値, 524.20611.

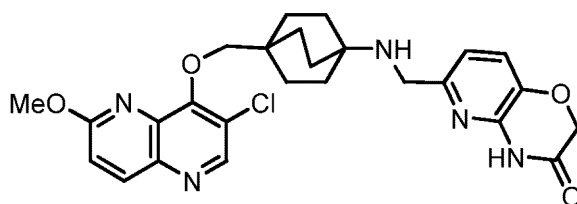
10

【 0 2 6 2 】

(実施例15)

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 4 0】



20

(工程1)

メチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

M. 3(1.82g)のN,N-ジメチルホルムアミド(86mL)溶液に、水素化ナトリウム(436mg、鉱油中50%)及びP(3.00g)を氷冷下で添加し、混合物を室温で6時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水、10%塩酸、及びブラインで洗淨した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により、メチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(1.51g)が得られた。

30

【化 3 4 1】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.65–1.76 (m, 6H), 1.82–1.92 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 391 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 391.24109; 実測値, 391.24095.

40

【 0 2 6 3 】

(工程2)

4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

メチル4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(1.40g)のメタノール(28.6mL)溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液(14.3mL)を添加し、混合物を70℃で3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を水及び10%塩酸で希釈した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗淨すると、4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]

50

オクタン-1-カルボン酸(1.30g)が得られた。

【化 3 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.71–1.75 (m, 6H), 1.89–1.93 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 377 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 377.12681; 実測値, 377.12754.

【 0 2 6 4 】

(工程3)

10

4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

トルエン(32mL)中の4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(1.20g)、トリエチルアミン(488 μL)、及びジフェニルホスホリルアジド(755 μL)の混合物を室温で2時間攪拌し、120℃で還流させ、真空中で濃縮した。残渣の1,4-ジオキサン(16mL)及び6N塩酸(16mL)溶液を室温で30分間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を1N水酸化ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで処理すると、4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(788mg)が得られた。

20

【化 3 4 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.57–1.61 (m, 6H), 1.70–1.78 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 348 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 348.14788; 実測値, 348.14755.

【 0 2 6 5 】

(工程4)

30

6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(92.0mg)を、4-((3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(100mg)及びI(51.2mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65–1.86 (m, 12H), 3.76 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 510 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 510.19081; 実測値, 510.19066.

【 0 2 6 6 】

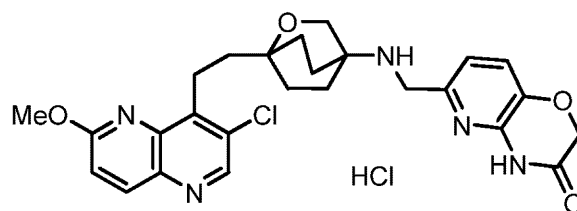
(実施例16)

6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビスクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩

50

酸塩

【化 3 4 5】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(2.40mg)を、Q(30.2mg)及びM(22.8mg)から、実施例1の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.67–1.75 (m, 2H), 1.78–1.93 (m, 4H), 1.98–2.20 (m, 4H), 3.29–3.34 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.30 (br, 1H), 7.09 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 448 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 448.20031; 実測値, 448.20024.

【0 2 6 7】

(工程2)

1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(35.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(45.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 4 7】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.29 (s, 2H), 1.47–1.74 (m, 8H), 1.78–1.88 (m, 2H), 3.05–3.13 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (CI^+) m/z : 348 (MH^+).

HRMS (CI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 348.1479; 実測値, 348.1477.

【0 2 6 8】

(工程3)

6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(25.1mg)を、1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(30.0mg)及びI(16.1mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 4 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.54–1.80 (m, 8H), 1.82–1.93 (m, 3H), 3.23–3.27 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.15 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 510.19081; 実測値, 510.19054.

10

【 0 2 6 9】

(工程4)

6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(41.1mg)を、6-((1-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(39.1mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 4 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.61–1.69 (m, 2H), 1.82–1.93 (m, 2H), 1.95–2.05 (m, 6H), 3.22–3.30 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.07–4.15 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$) (遊離塩基として).

30

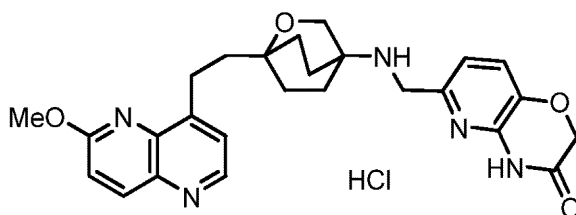
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 510.19081; 実測値, 510.19133.

【 0 2 7 0】

(実施例17)

6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 3 5 0】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

B(200mg)のテトラヒドロフラン(3.4mL)溶液に、9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン二量体溶

50

液(3.2mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。水を添加することにより反応物をクエンチした。8-ブロモ-2-メトキシ-1,5-ナフチリジン(189mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(182mg)、リン酸カリウム(1.18g)、及びエタノール/水(1.85mL、4:1)を混合物に添加した。得られた混合物を70℃で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(139mg)が得られた。

【化 3 5 1】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.71–1.90 (m, 6H), 1.92–2.18 (m, 4H), 3.13–3.21 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.30 (br, 1H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.3$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 414 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 414.23928; 実測値, 414.24013.

【 0 2 7 1 】

(工程2)

20

1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(71.2mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(95.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 5 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.63–1.88 (m, 8H), 1.95–2.06 (m, 2H), 3.14–3.21 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.3$ Hz, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 314 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 314.18685; 実測値, 314.18768.

【 0 2 7 2 】

(工程3)

6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(39.6mg)を、1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(50.0mg)及びI(29.8mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 3 5 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.60–1.78 (m, 8H), 1.79–1.88 (m, 3H), 3.06–3.11 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 11.15 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 476 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 476.22978; 実測値, 476.22907.

10

【 0 2 7 3】

(工程4)

6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(42.0mg)を、6-((1-(2-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(42.5mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 5 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.75–1.92 (m, 4H), 1.96–2.10 (m, 6H), 3.11–3.21 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.37 (s, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 476 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 476.22978; 実測値, 476.22914.

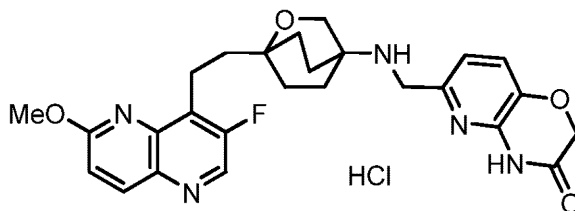
30

【 0 2 7 4】

(実施例18)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 3 5 5】



40

(工程1)

(E)-tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

B(0.99g)、L(1.00g)、酢酸パラジウム(II)(87.3mg)、及び炭酸銀(644mg)のベンゼン(23

50

mL) 懸濁液を還流下で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、不溶性材料を濾過して除去した。濾液を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、トルエン:酢酸エチル=6:1)により、(E)-tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(1.14g)が得られた。

【化 3 5 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.89–2.02 (m, 4H), 2.08–2.25 (m, 4H), 4.10 (s, 5H), 4.34 (brs, 1H), 7.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 430.21412; 実測値, 430.21432.

【 0 2 7 5】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

(E)-tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(13.4g)、10%Pd-C(2.01g)のN,N-ジメチルホルムアミド(156mL)懸濁液を、 H_2 雰囲気($1\text{kg}/\text{cm}^2$)下、室温で1時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:エーテル=3:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(12.4g)が得られた。

20

【化 3 5 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.71–1.93 (m, 6H), 1.91–2.07 (m, 4H), 3.15–3.23 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.29 (br, 1H), 7.05 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 432 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 432.22986; 実測値, 432.23055.

【 0 2 7 6】

(工程3)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(1.14g)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(1.50g)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 3 5 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.63–1.78 (m, 8H), 1.82–1.89 (m, 2H), 3.08–3.18 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 5.24 (br, 2H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 332 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 332.17743; 実測値, 332.17750.

【 0 2 7 7】

10

(工程4)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(42.8mg)を、1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(40.0mg)及びI(22.6mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 5 9】

20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.62–1.77 (m, 8H), 1.83–1.92 (m, 3H), 3.08–3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.14 (br, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 494 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 494.22036; 実測値, 494.22013.

【 0 2 7 8】

30

(工程5)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(40.0mg)を、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(40.0mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 3 6 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.66–1.73 (m, 2H), 1.79–1.91 (m, 2H), 1.93–2.10 (m, 6H), 3.09–3.18 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.25–9.36 (s, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 494 (MH $^+$)(遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$)(遊離塩基として): 計算値, 494.22036; 実測値, 494.22017.

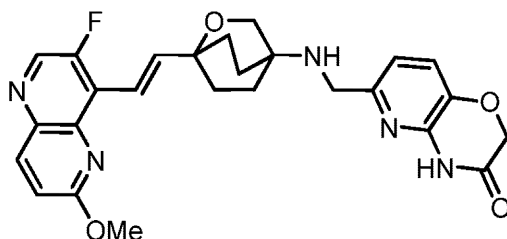
10

【 0 2 7 9】

(実施例19)

(E)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 6 1】



20

(工程1)

(E)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物(E)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(71.2mg)を、(E)-tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg、実施例18の工程1参照)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 3 6 2】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.35 (brs, 2H), 1.69–1.85 (m, 4H), 1.93–2.01 (m, 2H), 2.07–2.17 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 330 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 330.16178; 実測値, 330.16207.

40

【 0 2 8 0】

(工程2)

(E)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物(E)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(47.0mg)を、(E)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イ

50

ル) ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(65.0mg)及びI(36.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 6 3】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.65–1.81 (m, 4H), 1.84–2.00 (m, 5H), 3.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 11.16 (brs, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 492 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 492.20471; 実測値, 492.20511.

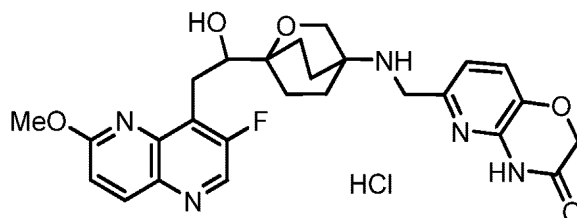
10

【 0 2 8 1】

(実施例20)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

【化 3 6 4】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

30

R(1.13g)のテトラヒドロフラン(58.8mL)懸濁液に、リチウムジイソプロピルアミド溶液(5.88mL、テトラヒドロフラン中1.0M)を -78°C で添加し、混合物を同じ温度で50分間攪拌した。F(500mg)を該混合物に -78°C で添加し、得られた混合物を同じ温度で1.5時間攪拌した。10%クエン酸溶液を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(446mg)が得られた。ラセミ化合物(400mg)の光学分割(CHIRALPAK 1A、ヘキサン:イソプロパノール:メチルtert-ブチルエーテル=20:50:30)により、エナンチオマーA(206mg)及びエナンチオマーB(197mg)が得られた。

40

エナンチオマーA:

【化 3 6 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.38 (s, 9H), 1.71–2.08 (m, 8H), 2.99 (dd, $J = 12.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.30–3.36 (m, 1H), 3.70–3.77 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.59 (br, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 448 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 448.22477; 実測値, 448.22493.

エナンチオマーB:

10

【化 3 6 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 1.72–2.01 (m, 8H), 2.99 (dd, $J = 12.1, 10.3$ Hz, 1H), 3.28–3.36 (m, 1H), 3.70–3.80 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.59 (br, 1H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 448 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 448.22477; 実測値, 448.22475.

【0 2 8 2】

20

(工程2)

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(エナンチオマーA)

表題化合物1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(122mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(170mg、エナンチオマーA)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 6 7】

30

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.30 (s, 2H), 1.46–1.62 (m, 4H), 1.68–1.81 (m, 3H), 1.86–1.98 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.29–3.32 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.73 (ddd, $J = 9.8, 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (CI $^+$) m/z : 348 (MH $^+$).

HRMS (CI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 348.1723; 実測値, 348.1721.

【0 2 8 3】

40

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(100mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(145mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 6 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (s, 2H), 1.46–1.62 (m, 4H), 1.69–1.81 (m, 3H), 1.89–1.98 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.29–3.37 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.73 (ddd, $J = 9.8, 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (CI^+) m/z : 348 (MH^+).

HRMS (CI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 348.1723; 実測値, 348.1701.

10

【 0 2 8 4】

(工程3)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(120mg)を、1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(100mg、エナンチオマーA)及びI(53.8mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 6 9】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.56–2.03 (m, 9H), 3.03 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.29–3.37 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.71–3.79 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 510 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 510.21527; 実測値, 510.21492.

30

【 0 2 8 5】

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(114mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(90.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 7 0】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.54–2.03 (m, 9H), 3.02 (dd, $J = 12.2, 11.0$ Hz, 1H), 3.28–3.38 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.73–3.79 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 510 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 510.21527; 実測値, 510.21587.

40

【 0 2 8 6】

(工程4)

50

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(200mg)を、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(210mg、エナンチオマーA)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 7 1】

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.82–2.16 (m, 8H), 3.04 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (br, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.70 (brs, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.22 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.26 (br, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 510.21527; 実測値, 510.21491.

20

【 0 2 8 7 】

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(219mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(210mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 7 2】

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.81–2.17 (m, 8H), 3.04 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (br, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.70 (brs, 1H), 7.16–7.20 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.27 (br, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 510.21527; 実測値, 510.21453.

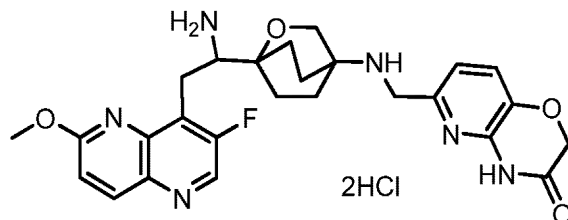
40

【 0 2 8 8 】

(実施例21)

6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン二塩酸塩(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

【化 3 7 3】



(工程1)

tert-ブチル1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

10

メタノール(640 μ L)及びジクロロメタン(260 μ L)中のS(40.0mg)、酢酸アンモニウム(173mg)、及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(6.54mg)の混合物を室温で6日間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣の分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=10:1)により、tert-ブチル1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(26.0mg)が得られた。

【化 3 7 4】

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 1.74–2.00 (m, 8H), 2.83–2.96 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 447 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 447.24076; 実測値, 447.24086.

【0 2 8 9】

(工程2)

30

tert-ブチル1-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(350mg)の酢酸エチル(2mL)及び炭酸水素ナトリウム溶液(3.7mLの水、316mg)懸濁液に、クロロギ酸ベンジル(134 μ L)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で10分間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル(2:1)で処理すると、tert-ブチル1-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(398mg)が得られた。

40

【化 3 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.62–1.71 (m, 1H), 1.73–1.94 (m, 3H), 1.98–2.33 (m, 4H), 3.32 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.40–3.53 (m, 1H), 3.90–4.03, (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.23–4.39 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.2H), 5.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.8H), 6.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.3H), 6.95–7.01 (m, 1.7H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16–7.30 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.9H), 8.53 (s, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 581 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 581.27754; 実測値, 581.27665.

【0 2 9 0】

ラセミ化合物(380mg)の光学分割(CHIRALPAK IA、ヘキサン:IPA:MTBE = 85:10:5)により、エナンチオマーA(183mg)及びエナンチオマーB(186mg)が得られた。

【0 2 9 1】

(工程3)

ベンジル1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチルカルバメート(エナンチオマーA)

20

表題化合物ベンジル1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチルカルバメート(131mg)を、tert-ブチル1-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(170mg、エナンチオマーA)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 7 6】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.94–1.08 (brs, 2H), 1.46–1.89 (m, 6H), 2.04–2.14 (m, 1H), 2.21–2.31 (m, 1H), 3.26–3.36 (m, 1H), 3.46–3.54 (m, 1H), 3.61–3.71 (m, 2H), 3.97–4.06 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.70 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.2H), 6.94–7.02 (m, 1.8H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16–7.33 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.2H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.8H), 8.53 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 481 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 481.22511; 実測値, 481.22500.

【0 2 9 2】

ベンジル1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチルカルバメート(132mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル1-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(170mg、エナンチオマーB)から調製した。

40

【化 3 7 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.93–1.13 (brs, 2H), 1.46–1.88 (m, 6H), 2.05–2.14 (m, 1H), 2.20–2.32 (m, 1H), 3.26–3.36 (m, 1H), 3.46–3.54 (m, 1H), 3.61–3.71 (m, 2H), 3.97–4.14 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.7 Hz, 0.3H), 6.94–7.01 (m, 1.7H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16–7.33 (m, 3H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 0.2H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 0.8H), 8.53 (s, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 481 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 481.22511; 実測値, 481.22522.

【 0 2 9 3】

(工程4)

ベンジル2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチルカルバメート(エナンチオマーA)

表題化合物ベンジル2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチルカルバメート(121mg)を、ベンジル1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチルカルバメート(100mg、エナンチオマーA)及びI(36.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 7 8】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.58–1.91 (m, 6H), 2.12–2.34 (m, 2H), 3.27–3.37 (m, 1H), 3.44–3.55 (m, 1H), 3.73–3.81 (m, 4H), 3.98–4.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.73 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 5.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.3 Hz, 0.3H), 6.93–7.29 (m, 9H), 8.08–8.16 (m, 1.7H), 8.54 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 643 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 643.26803; 実測値, 643.26717.

【 0 2 9 4】

ベンジル2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチルカルバメート(117mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、ベンジル1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチルカルバメート(100mg、エナンチオマーB)及びI(36.9mg)から調製した。

40

【化 3 7 9】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.63–1.90 (m, 6H), 2.07–2.35 (m, 2H), 3.26–3.37 (m, 1H), 3.46–3.55 (m, 1H), 3.72–3.82 (m, 4H), 3.98–4.06 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.73 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.1 Hz, 0.3H), 6.93–7.30 (m, 9H), 7.94–8.16 (m, 1.7H), 8.54 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 643 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 643.26803; 実測値, 643.26728.

10

【 0 2 9 5】

(工程5)

6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(70.0mg)を、ベンジル2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチルカルバメート(100mg、エナンチオマーA)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 3 8 0】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.14 (brs, 2H), 1.57–1.99 (m, 9H), 2.85–2.96 (m, 2H), 3.22–3.41 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 509 (MH^+).

30

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 509.23126; 実測値, 509.23213.

【 0 2 9 6】

6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(71.5mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、ベンジル2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチルカルバメート(100mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 8 1】

40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.56–1.99 (m, 9H), 2.85–2.98 (m, 2H), 3.27–3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 509 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 509.23126; 実測値, 509.23207.

【 0 2 9 7】

(工程6)

50

6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)(63.0mg)を、6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(60.0mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 8 2】

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.92–2.14 (m, 8H), 3.12–3.21 (m, 1H), 3.42–3.54 (m, 1H), 3.63–3.72 (m, 1H), 3.95–4.03 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.03–4.14 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (brs, 3H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.68 (brs, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 509 (MH $^+$)(遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$)(遊離塩基として):計算値,509.23126; 実測値, 509.23204.

20

【 0 2 9 8 】

6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(57.8mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、6-((1-(1-アミノ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(60.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 3 8 3】

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.93–2.25 (m, 8H), 3.12–3.21 (m, 1H), 3.48–3.56 (m, 1H), 3.63–3.71 (m, 1H), 3.96–4.04 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.05–4.14 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (brs, 3H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.67 (brs, 2H), 11.31 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 509 (MH $^+$)(遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$)(遊離塩基として):計算値,509.23126; 実測値, 509.23115.

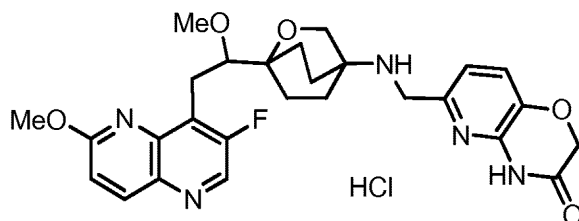
40

【 0 2 9 9 】

(実施例22)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 3 8 4】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート 10

水素化ナトリウム(42.9mg、鉍油中55%)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)懸濁液に、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(200mg、エナンチオマーA)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.6mL)溶液を-40℃で添加し、混合物を-20℃で2時間撹拌した。メチルベンゼンスルホネート(66.7μL)を該混合物に添加した。混合物を氷冷下で2.5時間撹拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣の分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、トルエン:メタノール=7:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(125mg)が得られた。 20

【化 3 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.78–1.94 (m, 4H), 1.97–2.23 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 12.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 12.7, 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.86–3.94 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.28 (brs, 1H), 7.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 462 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 462.24042; 実測値, 462.23972. 30

【0 3 0 0】

(工程2)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(52.2mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(80.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。 40

【化 3 8 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.60–1.93 (m, 6H), 1.98–2.06 (m, 1H), 2.13–2.22 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 12.7, 9.1$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 12.7, 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.61 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 362 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 362.18799; 実測値, 362.18769. 50

【0301】

(工程3)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(55.7mg)を、1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(50.0mg)及びI(25.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化387】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.55–1.92 (m, 8H), 1.95–2.07 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 12.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.29–3.38 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.55 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 524.23092; 実測値, 524.23092.

20

【0302】

(工程4)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(48.4mg)を、6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-メトキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(50.0mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化388】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.84–2.17 (m, 8H), 2.98 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 12.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.28 (brs, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$)(遊離塩基として).

40

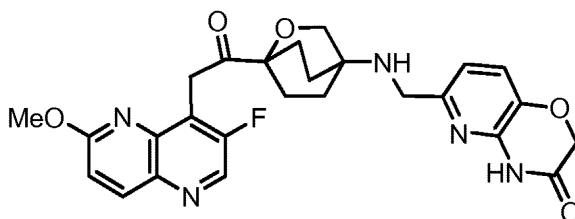
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$)(遊離塩基として): 計算値, 524.23092; 実測値, 524.23153.

【0303】

(実施例23)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 8 9】



(工程1)

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノン

表題化合物1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノン(23.2mg)を、S(30.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (brs, 2H), 1.66–1.84 (m, 4H), 1.98–2.18 (m, 4H), 3.81

(s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 346 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 346.15669; 実測値, 346.15730.

【0 3 0 4】

(工程2)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

N,N-ジメチルホルムアミド(2.3mL)中の1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノン(140mg)、T(77.8mg)、及びジイソプロピルエチルアミン(102 μL)の混合物を室温で112時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣の分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=10:1)により、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンが得られた。

【化 3 9 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.65–1.82 (m, 4H), 1.84–1.95 (m, 2H), 1.98–2.09 (m,

3H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.02 (d, $J =$

8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.81 (s,

1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 508 (MH^+).

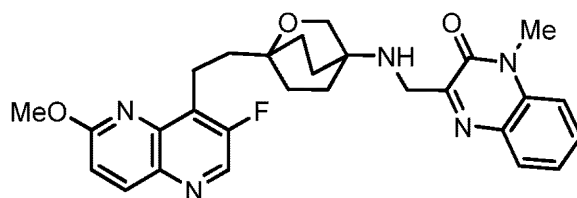
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 508.19962; 実測値, 508.19896.

【0 3 0 5】

(実施例24)

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ

[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノキサリン-2(1H)-オン
【化392】



表題化合物3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノキサリン-2(1H)-オン (38.0mg)を、1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(50.0mg)及び市販の3-(プロモメチル)-1-メチルキノキサリン-2(1H)-オン(38.2mg)から、実施例23の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化393】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.91 (m, 10H), 2.05 (br, 1H), 3.05–3.18 (m, 2H), 3.63 (s, 5H), 3.88 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34–7.41 (m, 1H), 7.54–7.65 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 504 (MH $^+$).

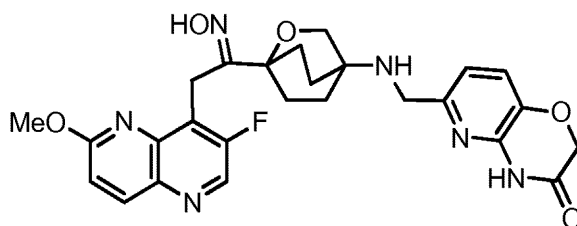
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 504.24109; 実測値, 504.24167.

【0306】

(実施例25)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(異性体A及び異性体B)

【化394】



30

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン[異性体A(22.4mg)及び異性体B(38.7mg)]を、ピリジン(7.4mL)中の6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(実施例23、65.0mg)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(35.6mg)から調製し、80°Cで51時間加熱し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣の分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=10:1)により、以下のものが得られた。

40

異性体A:

【化 3 9 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55–2.13 (m, 7H), 2.59–2.71 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 523 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 523.21052; 実測値, 523.21148.

10

異性体B:

【化 3 9 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.47–1.58 (m, 2H), 1.61–1.72 (m, 2H), 1.75–1.91 (m, 3H), 1.96–2.09 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 523 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 523.21052; 実測値, 523.21114.

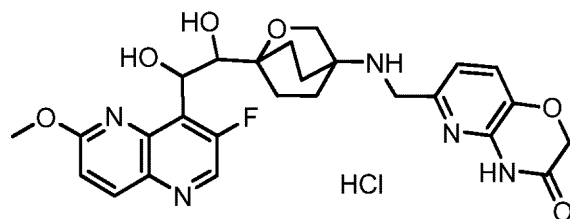
20

【0 3 0 7】

(実施例26)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

【化 3 9 7】



30

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

tert-ブタノール(1.7mL)及び水(0.17mL)中のU(100mg)、四酸化オスミウム溶液(118 μL 、tert-ブタノール中2.5wt%)、及び4-メチルモルホリンN-オキシド溶液(146 μL 、水中50wt%)の混合物を室温で5時間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物に、亜硫酸水素ナトリウム(0.14g)を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィーにより、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートが得られた。

40

【化 3 9 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.77–2.30 (m, 8H), 3.68–3.73 (m, 2H), 3.82–3.98 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.28 (brs, 1H), 5.68 (dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 464 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 464.21969; 実測値, 464.22023.

10

【 0 3 0 8】

(工程2)

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオール(エナンチオマーA)

表題化合物1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオール(140mg、エナンチオマーA)を、*tert*-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(195mg、エナンチオマーA)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 3 9 9】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40–2.27 (m, 8H), 3.51–3.63 (m, 2H), 3.65–3.82 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.73 (q, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 364 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 364.16726; 実測値, 364.16631.

【 0 3 0 9】

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオール(142mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、*tert*-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(195mg、エナンチオマーB)から調製した。

30

【化 4 0 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40–2.27 (m, 8H), 3.51–3.63 (m, 2H), 3.65–3.82 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.73 (q, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 364 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 364.16726; 実測値, 364.16759.

40

【 0 3 1 0】

(工程3)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2

50

-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(156mg)を、1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオール(130mg、エナンチオマーA)及びI(66.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化401】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.36–2.00 (m, 8H), 2.14 (brs, 1H), 2.88–3.25 (m, 2H), 3.51 (brs, 2H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 526 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 526.21019; 実測値, 526.20974.

【0311】

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(138mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオール(130mg、エナンチオマーB)から調製した。

20

【化402】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.36–2.00 (m, 8H), 2.14 (brs, 1H), 2.95–3.26 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.01 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 526 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 526.21019; 実測値, 526.21068.

30

【0312】

(工程4)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(108mg)を、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(130mg、エナンチオマーA)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 4 0 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.66–2.08 (m, 8H), 3.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.92–4.04 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.23 (brs, 1H), 5.34 (brs, 1H), 5.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.98 (s, 2H), 11.26 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 526 (MH $^+$) (遊離塩基として).

10

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 526.21019; 実測値, 526.20961.

【 0 3 1 3】

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(77.7mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(125mg、エナンチオマーB)から調製した。

20

【化 4 0 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.66–2.01 (m, 8H), 2.21–2.34 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.03 (s, 2H), 11.26 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 526 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 526.21019; 実測値,

30

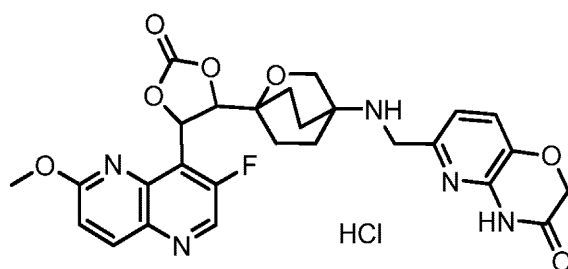
526.21096.

【 0 3 1 4】

(実施例27)

6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキシ-1,3-ジオキサラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

【化 4 0 5】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキシ-1,3-ジオキサラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(エナンチオマーA)

50

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(実施例26、工程1、270mg)のジクロロメタン(3.0mL)溶液に、トリエチルアミン(146 μ L)及びトリホスゲン(176mg)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で3時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(222mg、エナンチオマーA)が得られた。

【化406】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.48–2.34 (m, 8H), 3.96–4.08 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.32 (brs, 1H), 4.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 490 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 490.19895; 実測値, 490.19921.

【0315】

tert-ブチル1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(164mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(260mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化407】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.58–1.99 (m, 6H), 2.08–2.35 (m, 2H), 3.96–4.10 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.32 (brs, 1H), 4.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 490 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 490.19895; 実測値, 490.19983.

【0316】

(工程2)

4-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,3-ジオキソラン-2-オン(エナンチオマーA)

表題化合物4-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,3-ジオキソラン-2-オン(84.5mg)を、tert-ブチル1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(110mg、エナンチオマーA)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化408】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35–2.33 (m, 8H), 3.64–3.75 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.73 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 390 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 390.14652; 実測値, 390.14627.

10

20

30

40

50

【0317】

4-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,3-ジオキソラン-2-オン(119mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(150mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化409】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38–2.31 (m, 8H), 3.64–3.76 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.73 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 390 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 390.14652; 実測値, 390.14601.

【0318】

(工程3)

6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

20

表題化合物6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(103mg)を、4-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,3-ジオキソラン-2-オン(80.0mg、エナンチオマーA)及びI(38.4mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化410】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.44–1.81 (m, 6H), 1.98–2.10 (m, 2H), 3.62 (brs, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.97 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 552 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 552.18945; 実測値, 552.18987.

【0319】

6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(159mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、4-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,3-ジオキソラン-2-オン(110mg、エナンチオマーB)及びI(52.8mg)から調製した。

40

【化 4 1 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.42–1.81 (m, 6H), 1.98–2.10 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.70 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 552 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_7$ (MH $^+$): 計算値, 552.18945; 実測値, 552.18904.

10

【 0 3 2 0】

(工程4)

6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(71.8mg)を、6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(90.0mg、エナンチオマーA)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 4 1 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.61–2.24 (m, 8H), 3.97–4.18 (m, 7H), 4.68 (s, 2H), 5.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 552 (MH $^+$) (遊離塩基として).

30

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_7$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 552.18945; 実測値, 552.18865.

【 0 3 2 1】

6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(66.3mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、6-((1-(5-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(75.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

40

【化 4 1 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.62–2.50 (m, 8H), 3.95–4.20 (m, 7H), 4.69 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 552 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_7$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 552.18945; 実測値, 552.18940.

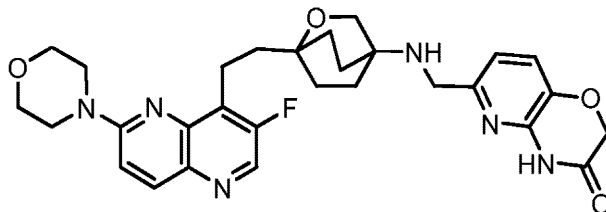
50

【0322】

(実施例28)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化414】



10

(工程1)

8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

V(50.0mg)のピリジン(1.2mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(30 μ L)を0℃で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(59.1mg)が得られた。

20

【化415】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.70–2.21 (m, 10H), 3.19–3.23 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 550 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (MH^+): 計算値, 550.16349; 実測値, 550.16388.

30

【0323】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

アセトニトリル(1.6mL)中の8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(90.0mg)及びモルホリン(0.15mL)の混合物を60℃で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(80.0mg)が得られた。

40

【化416】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.71–2.17 (m, 10H), 3.10–3.14 (m, 2H), 3.75 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.86 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 487 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 487.27206; 実測値, 487.27225.

50

【 0 3 2 4 】

(工程3)

1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(60.2mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(75.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 1 7】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64–2.05 (m, 12H), 3.11–3.15 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.86 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.09 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 387 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 387.21963; 実測値, 387.21940.

【 0 3 2 5 】

(工程4)

20

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(62.2mg)を、1-(2-(3-フルオロ-6-モルホリノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(59.0mg)及びI(28.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 1 8】

30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.53–1.96 (m, 11H), 3.00–3.04 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 8H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 549 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 549.26256; 実測値, 549.26219.

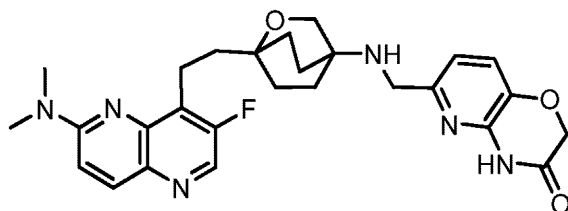
【 0 3 2 6 】

(実施例29)

40

6-((1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 1 9】



(工程1)

50

tert-ブチル1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(75.0mg)を、8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(実施例28、工程1、90.0mg)及びジメチルアミン(テトラヒドロフラン中2.0M、0.8mL)から、実施例28の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化420】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.73–2.10 (m, 10H), 3.10–3.15 (m, 2H), 3.24

(s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 445 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 445.26149; 実測値, 445.26057.

10

【0327】

(工程2)

8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-N,N-ジメチル-1,5-ナフチリジン-2-アミン

20

表題化合物8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-N,N-ジメチル-1,5-ナフチリジン-2-アミン(54.7mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(75.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化421】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50–2.05 (m, 12H), 3.11–3.16 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.65

(s, 2H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 345 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}$ (MH^+): 計算値, 345.20906; 実測値, 345.20944.

30

【0328】

(工程3)

6-((1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

表題化合物6-((1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(40.5mg)を、8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-N,N-ジメチル-1,5-ナフチリジン-2-アミン(51.0mg)及びI(28.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 2 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55–1.93 (m, 11H), 3.00–3.04 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 507 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 507.25199; 実測値, 507.25179.

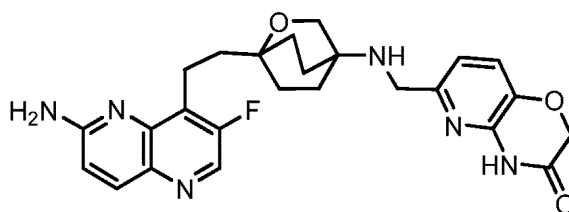
【 0 3 2 9】

10

(実施例30)

6-((1-(2-(6-アミノ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 2 3】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

アセトニトリル(1.2mL)中の8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(実施例28、工程1、64.3mg)及び4-メトキシベンジルアミン(0.1mL)の混合物を60℃で5時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(63.0mg)が得られた。

30

【化 4 2 4】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.42 (s, 9H), 1.65–1.74 (m, 4H), 1.80–1.85 (m, 2H), 1.94–2.07 (m, 4H), 3.09–3.14 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.25 (brs, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.09 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88–6.90 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 537 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 537.28771; 実測値, 537.28760.

40

【 0 3 3 0】

(工程2)

8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-アミン

表題化合物8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-アミン(36.8mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(62.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同

50

じ方法で調製した。

【化 4 2 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.51–1.70 (m, 10H), 1.78–1.82 (m, 2H), 2.95–2.99 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 317 (MH^+).

HRMS (Cl^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}$ (MH^+): 計算値, 317.1778; 実測値, 317.1808.

【 0 3 3 1 】

10

(工程3)

6-((1-(2-(6-アミノ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(6-アミノ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(31.8mg)を、8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-アミン(36.0mg)及びI(28.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 2 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.51–1.76 (m, 8H), 1.76–1.98 (m, 3H), 2.96–3.00 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 479 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 479.22069; 実測値, 479.22037.

【 0 3 3 2 】

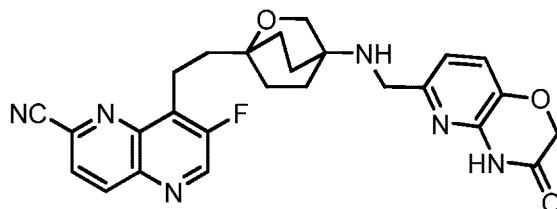
20

(実施例31)

7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

30

【化 4 2 7】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-シアノ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

N-メチル-2-ピロリドン(0.3mL)中の8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(実施例28、工程1、20.0mg)、シアン化亜鉛(II)(4.40mg)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(12.7mg)の混合物を80℃で1時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に

50

より、tert-ブチル1-(2-(6-シアノ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(16.0mg)が得られた。

【化428】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.75–2.12 (m, 10H), 3.28–3.32 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 427 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 427.21454; 実測値, 427.21492.

10

【0333】

(工程2)

8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

表題化合物8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル(57.5mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-シアノ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(78.4mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化429】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.67–2.05 (m, 12H), 3.29–3.34 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 327 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}$ (MH^+): 計算値, 327.16211; 実測値, 327.16209.

20

【0334】

(工程3)

7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

表題化合物7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル(60.2mg)を、8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル(54.8mg)及びI(33.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化430】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.62–1.88 (m, 11H), 3.18–3.21 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 489 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 489.20504; 実測値, 489.20558.

40

【0335】

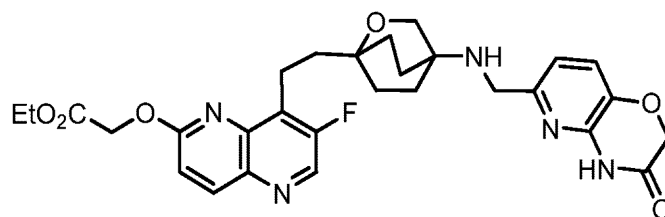
(実施例32)

エチル2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナ

50

フチリジン-2-イルオキシ)アセテート

【化 4 3 1】



(工程1)

10

エチル2-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート

N,N-ジメチルホルムアミド(2.4mL)中のV(50.0mg)及び炭酸カリウム(24.8mg)の混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物に、プロモ酢酸エチル(22.0mg)を氷冷下で添加し、混合物を室温で4時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を1M塩酸及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=30:1)により、エチル2-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート(60.0mg)が得られた。

20

【化 4 3 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.49–2.04 (m, 10H), 2.95–3.05 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 504 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 504.25099; 実測値, 504.25013.

【0 3 3 6】

30

(工程2)

エチル2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート

エチル2-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート(59.0mg)のジクロロメタン(0.5mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で2時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣のメタノール溶液をPoraPak Rxn CXカラムに投入した。該カラムを、メタノールで、その後、メタノール/濃水酸化アンモニウム(95:5)で溶出させると、エチル2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート(43.6mg)が得られた。

40

【化 4 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45–2.06 (m, 12H), 3.07–3.16 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.07 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 404 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 404.19856; 実測値, 404.19873.

50

【0337】

(工程3)

エチル2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート

表題化合物エチル2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート(38.7mg)を、エチル2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)アセテート(38.0mg)及びI(17.6mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化434】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.17 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.49–1.85 (m, 10H), 2.90–3.07 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 4.13 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.11 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 566 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 566.24149; 実測値, 566.24173.

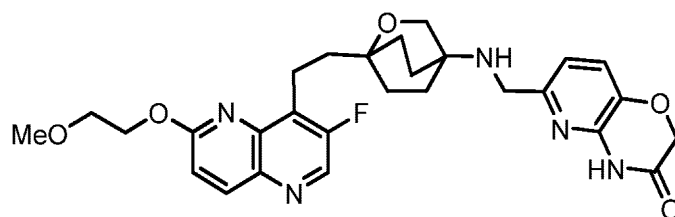
20

【0338】

(実施例33)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化435】



30

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(49.1mg)を、V (50.0mg)及び1-ブロモ-2-メトキシエタン(18.3mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化436】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 1.57–1.65 (m, 2H), 1.53–2.04 (m, 8H), 3.00–3.13 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.71–3.77 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.58 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 476 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 476.25607; 実測値, 476.25577.

50

【0339】

(工程2)

1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(36.7mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(47.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化437】

10

 $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{): } \delta \text{ 1.42--1.88 (m, 10H), 3.12--3.02 (m, 2H), 3.31 (s, 3H),}$
 $3.45 \text{ (s, 2H), 3.74 (t, } J = 4.9 \text{ Hz, 2H), 4.58 (t, } J = 4.9 \text{ Hz, 2H), 7.23 (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1H), 8.26 (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).}$
 $\text{MS (ESI}^+\text{) } m/z: 376 \text{ (MH}^+\text{)}.$
 $\text{HRMS (ESI}^+\text{) } \text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3 \text{ (MH}^+\text{): 計算値, 376.20364; 実測値, 376.20448.}$

【0340】

(工程3)

20

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(40.0mg)を、1-(2-(3-フルオロ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(35.0mg)及びI(17.4mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化438】

30

 $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{): } \delta \text{ 1.57--1.93 (m, 10H), 3.04--3.14 (m, 2H), 3.31 (s, 3H),}$
 $3.58 \text{ (s, 2H), 3.63 (d, } J = 5.5 \text{ Hz, 2H), 3.74 (t, } J = 4.6 \text{ Hz, 2H), 4.57--4.59 (m, 4H), 7.01 (d, } J = 8.6 \text{ Hz, 1H), 7.23 (d, } J = 8.6 \text{ Hz, 1H), 7.28 (d, } J = 7.9 \text{ Hz, 1H), 8.26 (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).}$
 $\text{MS (ESI}^+\text{) } m/z: 538 \text{ (MH}^+\text{)}.$
 $\text{HRMS (ESI}^+\text{) } \text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_5 \text{ (MH}^+\text{): 計算値, 538.24657; 実測値, 538.24628.}$

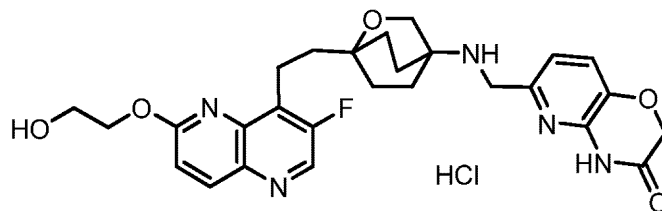
【0341】

40

(実施例34)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 4 3 9】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

10

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(51.5mg)を、V(50.0mg)及び2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(27.5mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 4 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24–2.10 (m, 25H), 3.09–3.23 (m, 2H), 3.44–3.61 (m, 1H), 3.82–3.93 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.02–4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.63–4.73 (m, 3H), 7.10 (d, $J=$ 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 546 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 546.29794; 実測値, 546.29739.

【0 3 4 2】

(工程2)

2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エタノール

30

表題化合物2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エタノール(30.5mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(48.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 4 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.48–1.90 (m, 12H), 3.12–3.01 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.80 (q, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.88 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 362 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 362.18843; 実測値, 362.18799.

【0 3 4 3】

(工程3)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

50

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b]

[1,4]オキサジン-3(4H)-オン(27.0mg)を、2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エタノール(28.0 mg)及びI(14.5mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 4 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55–2.00 (m, 11H), 3.03–3.14 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.88 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 524.23092; 実測値, 524.23000.

【 0 3 4 4】

(工程4)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(397mg)を、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(380mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 4 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.64–1.74 (m, 2H), 1.77–1.90 (m, 2H), 1.92–2.10 (m, 6H), 3.05–3.15 (m, 2H), 3.77–3.85 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.04–4.14 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.93 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.30 (brs, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 524 (MH $^+$).

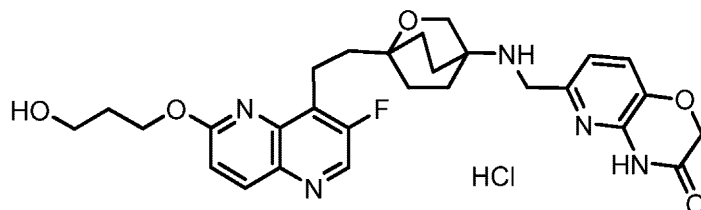
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 524.23092; 実測値, 524.23093.

【 0 3 4 5】

(実施例35)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 4 4 4】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(116mg)を、V(100mg)及び2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(58.8mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化445】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.52–2.21 (m, 18H), 3.11–3.23 (m, 2H), 3.47–3.56 (m, 1H), 3.56–3.65 (m, 1H), 3.84–3.91 (m, 1H), 3.91–4.01 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.58–4.64 (m, 3H), 7.04 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 560 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 560.31359; 実測値, 560.31282.

【0346】

(工程2)

3-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロパン-1-オール

表題化合物3-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロパン-1-オール(70.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(110mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化446】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48–2.00 (m, 14H), 3.08 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.58 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.47–4.61 (m, 3H), 7.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 376 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 376.20364; 実測値, 376.20417.

【0347】

(工程3)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(69.4mg)を、3-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロパン-1-オール(65.0mg)及びI(32.4mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 4 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–2.00 (m, 12H), 3.05–3.14 (m, 2H), 3.34–3.67 (m, 6H), 4.50–4.58 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 538 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 538.24657; 実測値, 538.24699.

【 0 3 4 8】

10

(工程4)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(253mg)を、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(275mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 4 4 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.65–1.75 (m, 2H), 1.78–1.88 (m, 2H), 1.91–2.10 (m, 8H), 3.06–3.15 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.69 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.32 (br, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 538 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 538.24657; 実測値, 538.24600.

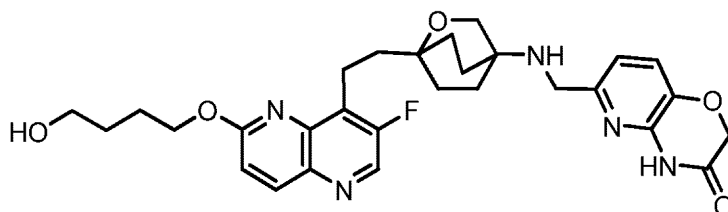
30

【 0 3 4 9】

(実施例36)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(4-ヒドロキシブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 4 9】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(103mg)を、V(80.0mg)及び2-(4-ブロモブトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラ

50

ン(49.9mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 5 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.70–2.13 (m, 20H), 3.16 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.46–3.57 (m, 2H), 3.80–3.92 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.61 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 574 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 574.32924; 実測値, 574.32842.

10

【 0 3 5 0】

(工程2)

4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン-1-オール

表題化合物4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン-1-オール(71.0mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(98.3mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 5 1】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.53–2.09 (m, 17H), 3.13–3.24 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 390 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 390.21929; 実測値, 390.21990.

【 0 3 5 1】

(工程3)

30

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(4-ヒドロキシブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(4-ヒドロキシブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(61.1mg)を、4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン-1-オール(60.0mg)及びI(28.8mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 4 5 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.50–1.94 (m, 15H), 3.03–3.14 (m, 2H), 3.46 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.42–4.53 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 552 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 552.26222; 実測値, 552.26317.

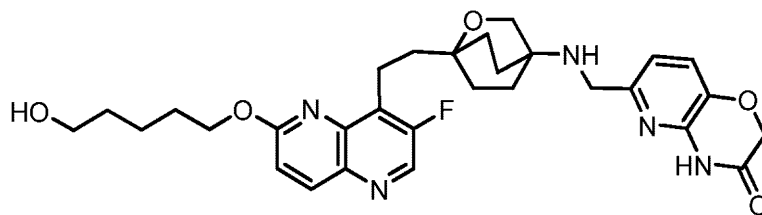
10

【 0 3 5 2】

(実施例37)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 5 3】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ペンチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ペンチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (132mg) を、V (100mg) 及び2-(6-ブロモヘキシルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (66.2mg) から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 4 5 4】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.43 (s, 9H), 1.61–2.16 (m, 22H), 3.14–3.21 (m, 2H), 3.40–3.53 (m, 2H), 3.76–3.83 (m, 1H), 3.84–3.91 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.57–4.61 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 588 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 588.34489; 実測値, 588.34493.

40

【 0 3 5 3】

(工程2)

5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタン-1-オール

表題化合物5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタン-1-オール (84.1mg) を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ペンチルオキシ)-1,5-ナ

50

フチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(125 mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 5 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.53–2.09 (m, 16H), 3.05–3.10 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 404 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 404.23494; 実測値, 404.23568.

10

【 0 3 5 4】

(工程3)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(60.0mg)を、5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタン-1-オール(80.0mg)及びI(37.1mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 4 5 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.38–1.94 (m, 16H), 3.04–3.24 (m, 2H), 3.41 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 566 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 566.27787; 実測値, 566.27696.

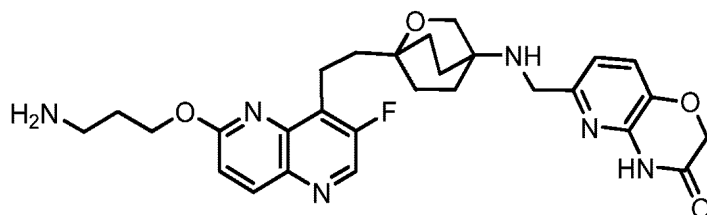
【 0 3 5 5】

(実施例38)

6-((1-(2-(6-(3-アミノプロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 5 7】

40



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

50

表題化合物6- $\{[(1-\{2-[6-(3\text{-アミノプロポキシ})-3\text{-フルオロ}-1,5\text{-ナフチリジン}-4\text{-イル}]エチル\}-2\text{-オキサビシクロ}[2.2.2]\text{オクト}-4\text{-イル})アミノ\}メチル\}-2\text{H-ピリド}[3,2\text{-b}][1,4]\text{オキサジン}-3(4\text{H})\text{-オン}(132\text{mg})$ を、 $\text{V}(100\text{mg})$ 及びベンジル3-プロモプロピルカルバメート(86.1mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。
【化458】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.43 (s, 9H), 1.67–2.15 (m, 12H), 3.15 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.56 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 7.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 5H), 8.15 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

10

MS (ESI⁺) m/z : 609 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH⁺): 計算値, 609.30884; 実測値, 609.30809.

【0356】

(工程2)

ベンジル3-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロピルカルバメート

表題化合物ベンジル3-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロピルカルバメート(102mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(125mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化459】

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.46–2.01 (m, 12H), 3.02–3.13 (m, 2H), 3.14–3.24 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.48 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.22–7.42 (m, 5H), 8.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z : 509 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH⁺): 計算値, 509.25641; 実測値, 509.25682.

30

【0357】

(工程3)

ベンジル3-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロピルカルバメート

表題化合物ベンジル3-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロピルカルバメート(106mg)を、ベンジル3-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロピルカルバメート(95.0mg)及びI(34.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 4 6 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–2.01 (m, 13H), 3.04–3.13 (m, 2H), 3.15–3.23 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24–7.38 (m, 6H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 671 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 671.29933; 実測値, 671.29952.

10

【 0 3 5 8】

(工程4)

6-((1-(2-(6-(3-アミノプロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

ベンジル3-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)プロピルカルバメート (95.0mg) 及び 10% Pd-C (19.0mg) のメタノール (1.4mL) 及び 酢酸 (0.3mL) 懸濁液を、 H_2 雰囲気 ($1\text{kg}/\text{cm}^2$) 下、室温で3時間撹拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮すると、6-((1-(2-(6-(3-アミノプロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (65.7mg) が得られた。

20

【化 4 6 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.54–1.94 (m, 13H), 2.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.04–3.14 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 537 (MH $^+$).

30

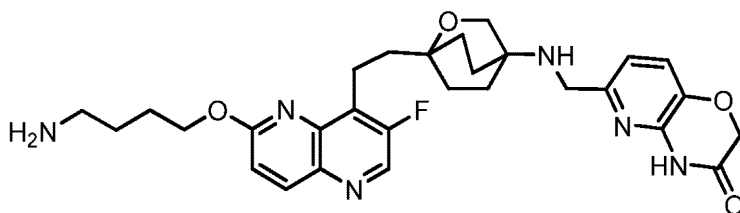
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 537.26256; 実測値, 537.26260.

【 0 3 5 9】

(実施例39)

6-((1-(2-(6-(4-アミノブトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 6 2】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物6-[(1-{2-[6-(4-アミノブトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ]メチル}-2H-ピリド[3,2-b][1,4

50

]オキサジン-3(4H)-オン(125mg)を、V(100mg)及びベンジル4-ブromobutylカルバメート(75.4mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化463】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.42 (s, 9H), 1.67–2.12 (m, 14H), 3.13–3.17 (m, 2H), 3.28–3.35 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 3H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29–7.34 (m, 5H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 623 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₃₄H₄₄FN₄O₆ (MH $^+$): 計算値, 623.32449; 実測値, 623.32404.

10

【0360】

(工程2)

ベンジル4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルカルバメート

表題化合物ベンジル4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルカルバメート(101mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化464】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36–1.92 (m, 14H), 3.02–3.12 (m, 4H), 3.27–3.39 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29–7.34 (m, 5H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 523 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₂₉H₃₆FN₄O₄ (MH $^+$): 計算値, 523.27206; 実測値, 523.27287.

【0361】

(工程3)

ベンジル4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルカルバメート

表題化合物ベンジル4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルカルバメート(94.6mg)を、ベンジル4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルカルバメート(95.0mg)及びI(34.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化465】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.49–1.93 (m, 15H), 3.01–3.14 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22–7.35 (m, 6H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 685 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₃₇H₄₂FN₆O₆ (MH $^+$): 計算値, 685.31498; 実測値, 685.31448.

【0362】

50

(工程4)

6-((1-(2-(6-(4-アミノブトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(6-(4-アミノブトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(51.5mg)を、ベンジル4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルカルバメート(90.0mg)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化466】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.43–1.94 (m, 16H), 2.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.04–3.14 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.46 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.96 (br, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 551 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 551.27821; 実測値, 551.27796.

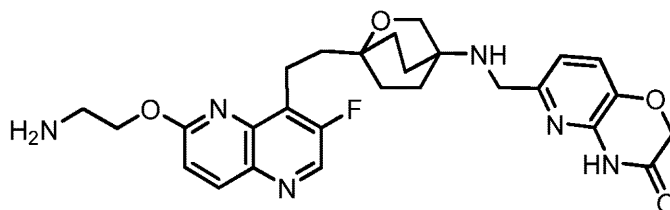
20

【0363】

(実施例40)

6-((1-(2-(6-(2-アミノエトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化467】



30

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-(2-アミノエトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(6-(2-アミノエトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(33.4mg)を、V(100mg)及び(9H-フルオレン-9-イル)メチル2-プロモエチルカルバメート(96.0mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化468】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.43 (s, 9H), 1.68–2.20 (m, 10H), 3.14–3.19 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 461 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 461.25641; 実測値, 461.25704.

【0364】

50

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート
tert-ブチル1-(2-(6-(2-アミノエトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(49.0mg)のテトラヒドロフラン(0.5mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液(0.5mL)の溶液に、クロロギ酸ベンジル(21.8mg)を氷冷下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=3:2)により、tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(51.1mg)が得られた。

10

【化469】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.55–2.13 (m, 10H), 3.08–3.20 (m, 2H), 3.16 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.61 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 5H), 8.17 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 595 (MH^+).HRMS (ESI^+) $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 595.29319; 実測値, 595.26367.

20

【0365】

(工程3)

ベンジル2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチルカルバメート

表題化合物ベンジル2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチルカルバメート(37.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(49.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化470】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43–1.82 (m, 8H), 1.82–2.04 (m, 2H), 3.09–3.21 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.64–3.71 (m, 4H), 4.54–4.65 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 7.04 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 5H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 495 (MH^+).HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 495.24076; 実測値, 495.24115.

【0366】

(工程4)

ベンジル2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチルカルバメート

表題化合物ベンジル2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチルカルバメート(39.9mg)を、ベンジル2-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチルカルバメート(36.0mg)及びI(13.6mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

50

【化 4 7 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.52–1.92 (m, 10H), 3.06–3.11 (m, 2H), 3.49 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24–7.36 (m, 6H), 7.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 657 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 657.28368; 実測値, 657.28319.

10

【 0 3 6 7】

(工程5)

6-((1-(2-(6-(2-アミノエトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(6-(2-アミノエトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(17.8mg)を、ベンジル2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチルカルバメート(35.0 mg)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 4 7 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55–1.93 (m, 10H), 3.02–3.13 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 523 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 523.24691; 実測値, 523.24628.

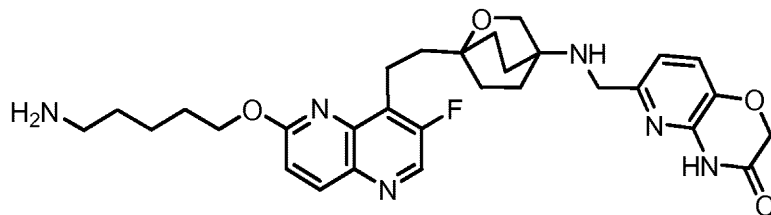
30

【 0 3 6 8】

(実施例41)

6-((1-(2-(6-(5-アミノペンチルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 7 3】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-

50

イルカルバメート (139mg) を、V(100mg) 及びベンジル5-ブロモペンチルカルバメート (93.5 mg) から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 7 4】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.48–2.15 (m, 16H), 3.11–3.19 (m, 2H), 3.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30–7.40 (m, 5H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 637 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 637.34014; 実測値, 637.34099.

10

【 0 3 6 9 】

(工程2)

ベンジル5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンチルカルバメート

表題化合物ベンジル5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンチルカルバメート (108mg) を、tert-ブチル1-(2-(6-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (135mg) から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 4 7 5】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.74–1.92 (m, 18H), 3.16–3.13 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.19–7.34 (m, 6H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 573 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 573.28771; 実測値, 573.28764.

30

【 0 3 7 0 】

(工程3)

ベンジル5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンチルカルバメート

表題化合物ベンジル5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンチルカルバメート (111mg) を、ベンジル5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンチルカルバメート (100mg) 及びI (34.9mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 4 7 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.35–1.94 (m, 16H), 3.01 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.06–3.11 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.21–7.38 (m, 7H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 699 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 699.33063; 実測値, 699.32998.

10

【 0 3 7 1】

(工程4)

6-((1-(2-(6-(5-アミノペンチルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(6-(5-アミノペンチルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(73.3mg)を、ベンジル5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンチルカルバメート(105mg)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 4 7 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.32–1.95 (m, 16H), 2.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.06–3.01 (m, 2H), 3.33 (brs, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 565 (MH $^+$).

30

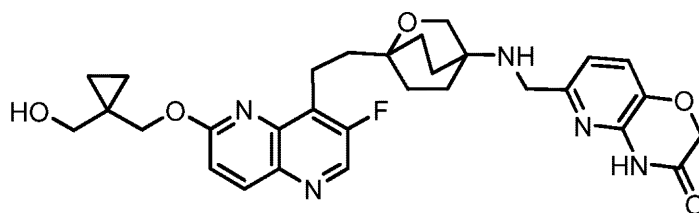
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 565.29386; 実測値, 565.29324.

【 0 3 7 2】

(実施例42)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 7 8】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオ

50

キシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(128mg)を、V(100mg)及びW(65.6mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化479】

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.66–0.71 (s, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.46–2.11 (m, 16H), 3.10–3.19 (m, 2H), 3.43–4.48 (m, 1H), 3.50 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.79–3.87 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.29 (brs, 1H), 4.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 586 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 586.32924; 実測値, 586.32859.

【0373】

(工程2)

1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール

表題化合物(1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール(40.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-((1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化480】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.55 (s, 4H), 1.47–2.12 (m, 12H), 3.00–3.14 (m, 2H), 3.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 402 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 402.21929; 実測値, 402.21983.

【0374】

(工程3)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(28.3mg)を、(1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール(34.2mg)及びI(15.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 8 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.54 (s, 4H), 1.54–1.72 (m, 8H), 1.77–1.95 (m, 3H), 3.01–3.14 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.65 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.16 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 564 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 564.26222; 実測値, 564.26133.

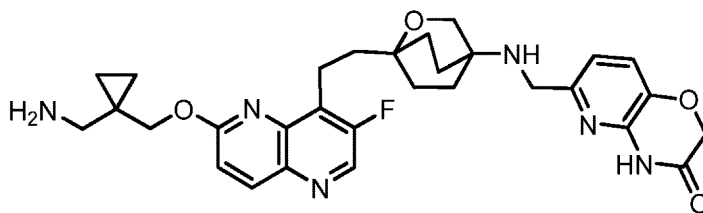
10

【0 3 7 5】

(実施例43)

6-((1-(2-(6-((1-(アミノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 8 2】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-((1-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(6-((1-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(112mg)を、V(82.3mg)及びX(65.0mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 4 8 3】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 0.68 (s, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.65–1.76 (m, 4H), 1.79–2.12 (m, 6H), 3.08–3.16 (m, 2H), 3.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.26 (brs, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.36 (brs, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29–7.37 (m, 5H), 8.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 635 (MH $^+$).

40

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 635.32449; 実測値, 635.32546.

【0 3 7 6】

(工程2)

ベンジル(1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチルカルバメート

表題化合物ベンジル(1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチルカルバメート(88.5mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-((1-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサ

50

ビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(105mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化484】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.68 (s, 4H), 1.57–1.76 (m, 8H), 1.91–2.05 (m, 2H), 3.09–3.17 (m, 2H), 3.33 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.37 (br, 1H), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.30–7.36 (m, 5H), 8.16 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 535 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 535.27206; 実測値, 535.27232.

10

【0377】

(工程3)

ベンジル(1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチルカルバメート

表題化合物ベンジル(1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチルカルバメート(84.0mg)を、ベンジル(1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチルカルバメート(80.0mg)及びI(28.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化485】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.67 (s, 4H), 1.70–1.85 (m, 8H), 1.97–2.05 (m, 2H), 3.10–3.18 (m, 2H), 3.33 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.36 (br, 1H), 6.94 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29–7.37 (m, 5H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 697 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 697.31498; 実測値, 697.31473.

30

【0378】

(工程4)

6-((1-(2-(6-((1-(アミノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(6-((1-(アミノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(35.1mg)を、ベンジル(1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチルカルバメート(75.0mg)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 4 8 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.53 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.53–1.78 (m, 8H), 1.80–1.96 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.03–3.14 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 563 (MH $^+$).

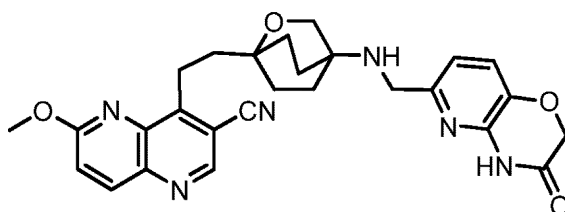
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 563.27821; 実測値, 563.27849.

10

【 0 3 7 9】

(実施例44)

【化 4 8 7】



20

6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

ベンゼン(15mL)中のY(500mg)、B(690mg)、酢酸パラジウム(II)(51.0mg)、及び炭酸銀(377mg)の混合物を還流下で2日間加熱した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(269mg)が得られた。

30

【化 4 8 8】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.45 (s, 9H), 1.94–2.05 (m, 4H), 2.12–2.20 (m, 4H), 4.10 (s, 5H), 4.35 (brs, 1H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 437 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 437.21888; 実測値, 437.21919.

40

【 0 3 8 0】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【 0 3 8 1】

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(150mg)を、1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(264mg)から、実施例18の工程2について記載されているのと同じ方法で調製

50

した。

【化 4 8 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.77–1.92 (m, 6H), 2.01–2.11 (m, 4H), 3.38–3.43 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.29 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 439 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 439.23453; 実測値, 439.23489.

10

【0 3 8 2】

(工程3)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

表題化合物4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(105mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(143mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 9 0】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 2H), 1.65–1.84 (m, 8H), 2.00–2.07 (m, 2H), 3.39–3.43 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 339 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 339.18210; 実測値, 339.18235.

【0 3 8 3】

(工程4)

30

6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

表題化合物6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(122mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(実施例44、工程3、101mg)及びI(49.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 9 1】

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.62–1.77 (m, 8H), 1.85–1.92 (m, 3H), 3.26–3.35 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 11.15 (brs, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 501 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 501.22503; 実測値, 501.22516.

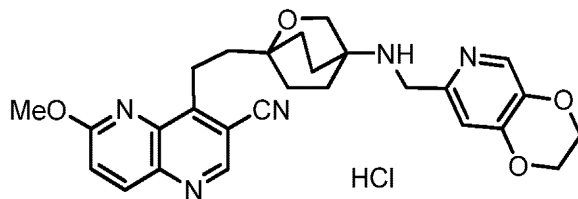
50

【0384】

(実施例45)

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩

【化492】



10

(工程1)

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

表題化合物4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(116mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(実施例44、工程3、93.0mg)及び2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルバルデヒド(55.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化493】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.76–1.84 (m, 9H), 2.00–2.08 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.26–4.28 (m, 2H), 4.31–4.33 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 488 (MH^+).

30

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 488.22978; 実測値, 488.23043.

【0385】

(工程2)

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩

表題化合物4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩(106mg)を、4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(110mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 4 9 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.73–1.78 (m, 2H), 1.85–1.87 (m, 2H), 1.99–2.01 (m, 6H), 3.30–3.34 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.32–4.34 (m, 2H), 4.38–4.40 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.33 (brs, 2H).

MS (ESI $^+$) m/z : 488 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 488.22978; 実測値, 488.23060.

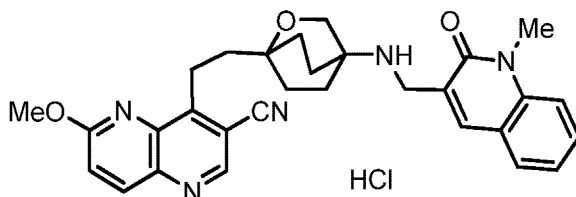
10

【0 3 8 6】

(実施例46)

6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩

【化 4 9 5】



20

(工程1)

6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

表題化合物6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(113mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(実施例44、工程3、94.0mg)及び1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド(63.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 4 9 6】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.81–1.90 (m, 9H), 2.05–2.07 (m, 2H), 3.41–3.45 (m, 2H), 3.74 (s, 5H), 3.81 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 7.21–7.24 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52–7.58 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 510.25051; 実測値, 510.24993.

40

【0 3 8 7】

(工程2)

6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩

表題化合物6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)

50

メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩(106mg)を、6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(107mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 4 9 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.75–1.80 (m, 2H), 1.87–1.90 (m, 2H), 2.02–2.05 (m, 6H), 3.31–3.36 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.07 (s, 5H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.02 (brs, 2H).

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 510.25051; 実測値,

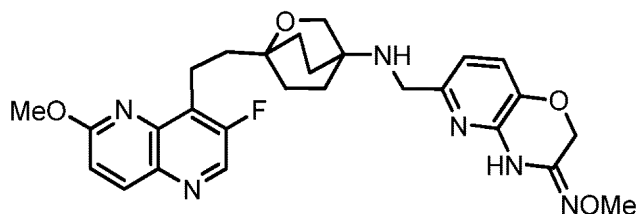
510.25130.

【 0 3 8 8 】

(実施例47)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン0-メチルオキシム

【化 4 9 8】



30

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(実施例18、工程4、200mg)のピリジン(10.1mL)溶液に、0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(542mg)を添加し、混合物を80℃で72時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣の分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=10:1)により、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン0-メチルオキシム(130mg)が得られた。

40

【化 4 9 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.77 (m, 8H), 1.81–1.95 (m, 3H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 523 (MH $^+$).

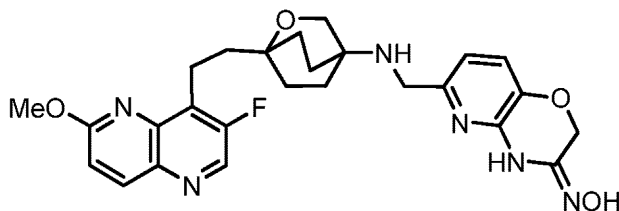
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 523.24691; 実測値, 523.24743.

10

(実施例48)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンオキシム

【化 5 0 0】



20

表題化合物6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンオキシム(24.2mg)を、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(実施例18、工程4、45.0mg)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(101mg)から、実施例47について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 0 1】

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.59–1.77 (m, 8H), 1.81–1.93 (m, 3H), 3.08–3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.59 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.35 (s, 1H) 10.03 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 509 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 509.23126; 実測値, 509.23039.

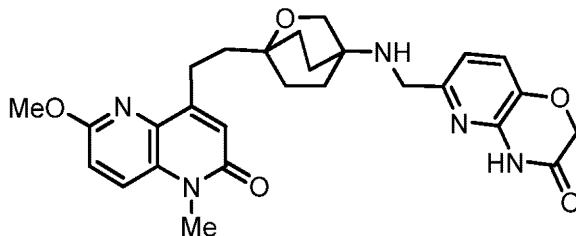
40

【 0 3 8 9】

(実施例49)

6-(((1-(2-(6-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 5 0 2】



(工程1)

4-(2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1-メチル-1,5-ナフチリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート

10

Z(450mg)のジクロロメタン(10.9mL)溶液に、メチルトリフルオロメタンスルホネート(135 μ L)を氷冷下で添加し、混合物を室温で4時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで処理すると、4-(2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1-メチル-1,5-ナフチリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート(587mg)が得られた。

【化 5 0 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.35 (s, 9H), 1.69–1.96 (m, 10H), 3.29–3.33 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.52 (s, 3H), 6.60 (br, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 6.1 Hz, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 428 [(M-CF $_3$ SO $_3$) $^+$].

HRMS (ESI $^+$) C $_{24}$ H $_{34}$ N $_3$ O $_4$ [(M-CF $_3$ SO $_3$) $^+$]: 計算値, 428.25493; 実測値, 428.25409.

【 0 3 9 0】

(工程2)

tert-ブチル(1-(2-(6-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート

30

4-(2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1-メチル-1,5-ナフチリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート(300mg)のテトラヒドロフラン(10.4mL)懸濁液に、フェリシアン化カリウム(1.76g)及び1M水酸化ナトリウム溶液(10.5mL)を氷冷下で添加し、混合物を同じ温度で15分間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル(1-(2-(6-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(64.0mg)が得られた。

40

【化 5 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.69–1.79 (m, 4H), 1.83–1.91 (m, 2H), 1.95–2.17 (m, 4H), 2.91–2.98 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.29 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

MS (CI^+) m/z : 444 (MH^+).

HRMS (CI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 444.2498; 実測値, 444.2488.

【 0 3 9 1】

10

(工程3)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1-メチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1-メチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(31.2mg)を、tert-ブチル(1-(2-(6-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(45.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 0 5】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.63–1.80 (m, 8H), 1.92–2.02 (m, 2H), 2.91–2.99 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 344 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 344.19742; 実測値, 344.19807.

【 0 3 9 2】

30

(工程4)

6-(((1-(2-(6-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-(((1-(2-(6-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(36.4mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1-メチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(30.0mg)及びI(16.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 0 6】

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.57–1.75 (m, 8H), 1.78–1.90 (m, 3H), 2.83–2.87 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.15 (brs, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 506 (MH^+).

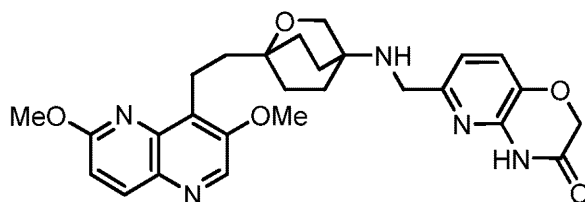
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 506.24034; 実測値, 506.24058.

【 0 3 9 3】

50

(実施例50)

【化 5 0 7】



6-(((1-(2-(3,6-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
(工程1)

10

1-(2-(3,6-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(実施例18、工程2、30.0mg)のメタノール(0.17mL)溶液に、ナトリウムメトキシド溶液(150 μ L、メタノール中25wt%)を添加し、混合物を還流下で24時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、1-(2-(3,6-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(21.3mg)が得られた。

20

【化 5 0 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (s, 2H), 1.50–1.97 (m, 10H), 3.03–3.15 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.06 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

【 0 3 9 4】

(工程2)

6-(((1-(2-(3,6-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

30

表題化合物6-(((1-(2-(3,6-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(12.8mg)を、1-(2-(3,6-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(18.2mg)及びI(9.90mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.68–1.72 (m, 2H), 1.80–1.87 (m, 6H), 2.02–2.17 (m, 2H), 3.16–3.20 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (br, 2H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

40

MS (EI^+) m/z : 505 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ (M^+): 計算値, 505.2325; 実測値, 505.2306.

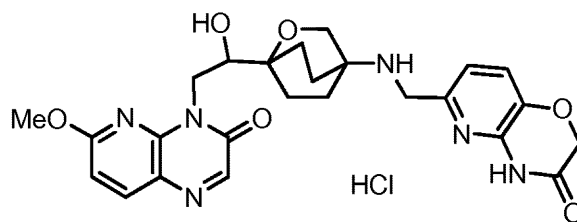
【 0 3 9 5】

(実施例51)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル

50

ル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]
 オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
 【化510】



10

(工程1)

tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

N,N-ジメチルホルムアミド(4.9mL)中の6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(250mg)、AA(418mg)、及び炭酸セシウム(920mg)の混合物を75℃で22時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:2)により、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(284mg)が得られた。

20

【0396】

ラセミ化合物(220mg)の光学分割(CHIRALPAK IA、ヘキサン:エタノール=30:70)により、エナンチオマーA(90.0mg)及びエナンチオマーB(91.0mg)が得られた。

エナンチオマーA:

【化511】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H), 1.79–2.22 (m, 8H), 3.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80–3.85 (m, 1H), 3.99–4.06 (m, 5H), 4.34 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 13.4, 9.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 447 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 447.22436; 実測値, 447.22457.

エナンチオマーB:

【化512】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.78–2.20 (m, 8H), 3.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.83–3.79 (m, 1H), 3.99–4.06 (m, 5H), 4.32 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 447 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 447.22436; 実測値, 447.22435.

【0397】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシ

50

エチル)-6-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(48.4mg)を、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(67.2mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化513】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64–2.21 (m, 10H), 3.67 (s, 2H), 3.83 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.62 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 13.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 347 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 347.17193; 実測値, 347.17192.

10

【0398】

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(38.2mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(53.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化514】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65–2.21 (m, 10H), 3.67 (s, 2H), 3.83 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.62 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 13.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 347 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 347.17193; 実測値, 347.17185.

20

【0399】

(工程3)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA)

化合物6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(51.0mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(45.0mg、エナンチオマーA)及びI(24.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。表題化合物6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(24.2mg、エナンチオマーA)を、6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(37.0mg、エナンチオマーA)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

40

【化 5 1 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.85–2.12 (m, 8H), 3.88 (brs, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (brs, 2H), 4.22 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.24 (brs, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 509 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 509.21486; 実測値, 509.21393.

10

【 0 4 0 0】

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (44.0mg) のエナンチオマーBを、同じ方法で、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[2,3-*b*]ピラジン-3(4H)-オン (37.0mg、エナンチオマーB) 及びI (20.0mg) から調製した。6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩 (28.0mg) のエナンチオマーBを、同じ方法で、6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (42.0mg、エナンチオマーB) から調製した。

20

【化 5 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.85–2.12 (m, 8H), 3.88 (brs, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (brs, 2H), 4.22 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.23 (brs, 2H), 11.32 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 509 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 509.21486; 実測値, 509.21421.

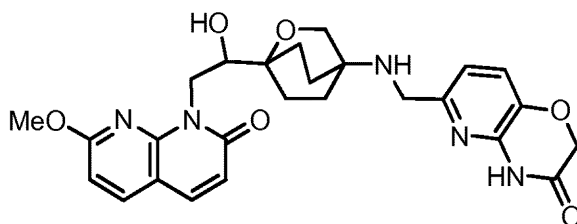
【 0 4 0 1】

(実施例52)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

40

【化 5 1 7】



tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

表題化合物(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(171mg)を、7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(100mg)及びAA(168.2mg)から、実施例51の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.84–2.17 (m, 10H), 3.75–3.79 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.52 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 13.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

10

【 0 4 0 2】

ラセミ化合物(220mg)の光学分割(CHIRALPAK IA、ヘキサン:エタノール=30:70)により、エナンチオマーA(90.0mg)及びエナンチオマーB(91.0mg)が得られた。

【 0 4 0 3】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(80.1mg)を、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(113mg、エナンチオマーA)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 1 9】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.65–2.17 (m, 10H), 3.67 (s, 2H), 3.80 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.56 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 346 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 346.17668; 実測値, 346.17700.

【 0 4 0 4】

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(82.7mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(111mg、エナンチオマーB)から調製した。

40

MS (ESI^+) m/z : 346 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 346.17668; 実測値, 346.17745.

【 0 4 0 5】

(工程3)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-

50

イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(84.2mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(75.0mg、エナンチオマーA)及びI(40.6mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化520】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.61–1.98 (m, 9H), 3.56 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.78–3.82 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.29–4.33 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.70 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 508.21961; 実測値, 508.21998.

【0406】

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(72.6mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(75.0mg、エナンチオマーB)及びI(40.6mg)から調製した。

【化521】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.61–1.98 (m, 9H), 3.56 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.78–3.83 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.30–4.33 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.70 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

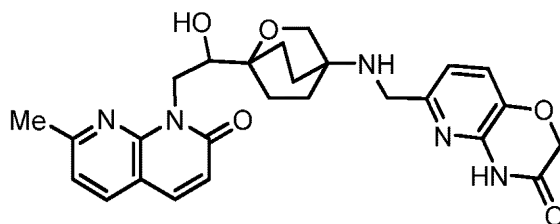
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 508.21961; 実測値, 508.22039.

【0407】

(実施例53)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

【化522】



(工程1)

tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(エナンチオマーA)

表題化合物tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(64.2mg)を、

7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(60.0mg)及びAB(165mg、エナンチオマーA)から、実施例52について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化523】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H), 1.80–1.91 (m, 4H), 2.08–2.27 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.71 (ddd, $J = 9.2, 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.30 (brs, 1H), 4.48 (dd, $J = 14.1, 9.2$ Hz, 1H), 4.53 (brs, 1H), 5.01 (dd, $J = 14.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 430.23420; 実測値, 430.23387.

10

【0408】

tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(72.0mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(60.0mg)及びAB(165mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化524】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.80–1.91 (m, 4H), 2.09–2.27 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.71 (ddd, $J = 9.2, 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.30 (br, 1H), 4.48 (dd, $J = 14.1, 9.2$ Hz, 1H), 4.53 (br, 1H), 5.01 (dd, $J = 14.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 430.23420; 実測値, 430.23444.

20

【0409】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(45.5mg)を、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(56.0mg、エナンチオマーA)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化525】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.63–2.08 (m, 8H), 2.55 (s, 3H), 3.46–3.53 (m, 2H), 3.76 (ddd, $J = 9.1, 6.1, 3.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 12.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 12.7, 9.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 330 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 330.18177; 実測値, 330.18170.

40

【0410】

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(48.0mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-

50

ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(60.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 5 2 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44–2.12 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 3.36–3.46 (m, 2H), 3.74 (ddd, $J=9.2, 6.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=14.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=12.8, 9.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.3$ Hz, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 330 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 330.18177; 実測値, 330.18159.

【 0 4 1 1】

(工程3)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(23.0mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(45.0mg、エナンチオマーA)及びI(25.6mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 5 2 7】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.85–1.89 (m, 6H), 2.17–2.28 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.71–3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.49 (dd, $J=13.4, 8.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.02 (dd, $J=13.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.3$ Hz, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 492 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 492.22496; 実測値, 492.22500.

【 0 4 1 2】

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(36.0mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(44.0mg、エナンチオマーB)及びI(23.8mg)から調製した。

40

【化 5 2 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85–1.89 (m, 6H), 2.17–2.28 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.73–3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.49 (dd, $J = 13.4, 8.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.02 (dd, $J = 13.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 492 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 492.22496; 実測値, 492.22437.

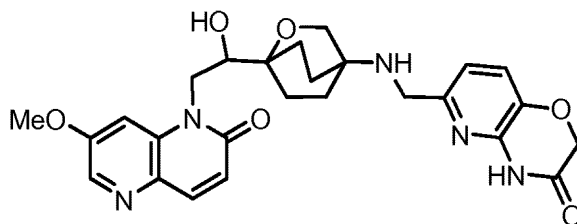
10

【 0 4 1 3】

(実施例54)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

【化 5 2 9】



20

(工程1)

tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(エナンチオマーA)

表題化合物tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(92.0mg)を、7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(70.0mg)及びAB(175mg、エナンチオマーA)から、実施例52について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 5 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.78–2.27 (m, 8H), 3.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.36–4.49 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 446 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 446.22911; 実測値, 446.22879.

40

【 0 4 1 4】

tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(100mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(70.0mg)及びAB(175mg、エナンチオマーB)から調製した。

【化 5 3 1】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.78–2.22 (m, 8H), 3.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.36–4.49 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 446 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 446.22911; 実測値, 446.22998.

【 0 4 1 5】

10

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(52.2mg)を、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(75.0mg、エナンチオマーA)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 3 2】

20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.66–2.15 (m, 8H), 3.61–3.75 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.40–4.48 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 346 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 346.17668; 実測値, 346.17722.

【 0 4 1 6】

30

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(60.3mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル(1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(84.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

MS (ESI^+) m/z : 346 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 346.17668; 実測値, 346.17589.

【 0 4 1 7】

40

(工程3)

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(30.0mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(47.0mg、エナンチオマーA)及びI(26.7mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 5 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.78–2.15 (m, 8H), 3.70–3.75 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 508 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 508.21961; 実測値, 508.21932.

10

【 0 4 1 8】

6-(((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (38.0mg) のエナンチオマーBを、同じ方法で、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン (51.6mg、エナンチオマーB) 及びI (29.3mg) から調製した。

【化 5 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.77–2.13 (m, 8H), 3.70–3.75 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 508 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 508.21961; 実測値, 508.21902.

20

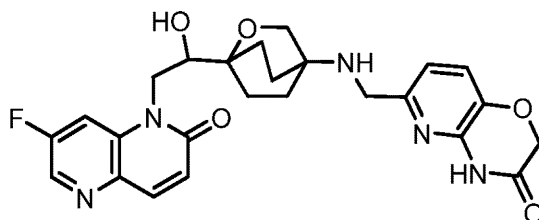
30

【 0 4 1 9】

(実施例55)

6-(((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 5 3 5】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

表題化合物tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)を、7

50

-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(390mg)及びAA(704mg)から、実施例52の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。ラセミ化合物(100mg)の光学分割(CHIRAL PAK IA、ヘキサン:エタノール=30:70)により、エナンチオマーA及びエナンチオマーBが得られた。

【0420】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(28.4mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(41.0mg、エナンチオマーA)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【0421】

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(29.0mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(41.0mg、エナンチオマーB)から調製した。

20

【0422】

(工程3)

6-((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

表題化合物6-((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(25.2mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(26.0mg、エナンチオマーA)及びI(14.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化536】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.63–1.99 (m, 9H), 3.55–3.63 (m, 5H), 4.12 (dd, J =14.7, 10.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J =14.1, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.94 (d, J =6.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J =9.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J =11.0, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J =9.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J =1.8 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 496 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₂₅H₂₇FN₅O₅ (MH $^+$): 計算値, 496.19962; 実測値, 496.19909.

40

【0423】

6-((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(28.0mg)のエナンチオマーBを、同じ方法で、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(25.5mg、エナンチオマーB)及びI(14.3mg)から調製した。

【化 5 3 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.63–2.05 (m, 9H), 3.55–3.63 (m, 5H), 4.11 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 496 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 496.19962; 実測値, 496.19910.

10

【 0 4 2 4 】

以下の実施例、実施例56～実施例58を、4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン及び対応するアルデヒドから、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

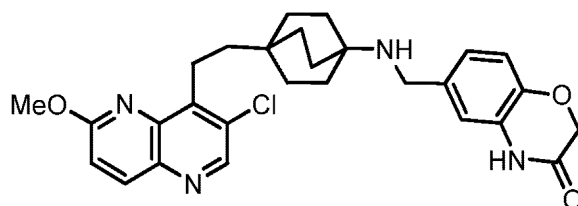
【 0 4 2 5 】

(実施例56)

6-((4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)メチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 5 3 8】

20



表題化合物を3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒドから出発して調製した。

【化 5 3 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.33–1.42 (m, 2H), 1.58 (s, 12H), 3.08–3.21 (m, 2H), 3.57 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.79–6.96 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.64 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 507 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 507.21629; 実測値, 507.21586.

30

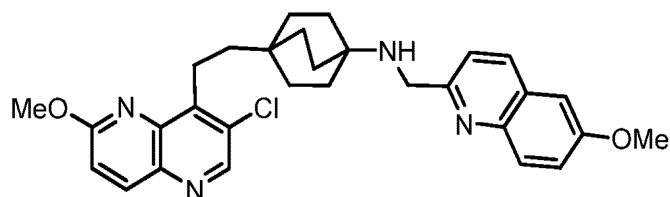
【 0 4 2 6 】

(実施例57)

4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((6-メトキシキノリン-2-イル)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

【化 5 4 0】

40



表題化合物を6-メトキシキノリン-2-カルバルデヒドから出発して調製した。

【化 5 4 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.29–1.40 (m, 2H), 1.58 (s, 12H), 3.12–3.23 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 517 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 517.23703; 実測値, 517.23724.

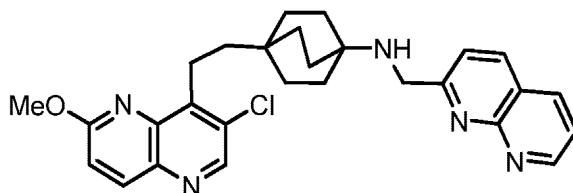
10

【 0 4 2 7】

(実施例58)

N-((1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル)-4-(2-(3-クロロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

【化 5 4 2】



20

表題化合物を1,8-ナフチリジン-2-カルバルデヒドから出発して調製した。

【化 5 4 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.30–1.39 (m, 2H), 1.59 (s, 12H), 2.17 (brs, 1H), 3.12–3.21 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 4.3, 2.0 Hz, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 488 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}$ (MH $^+$): 計算値, 488.22171; 実測値, 488.22159.

【 0 4 2 8】

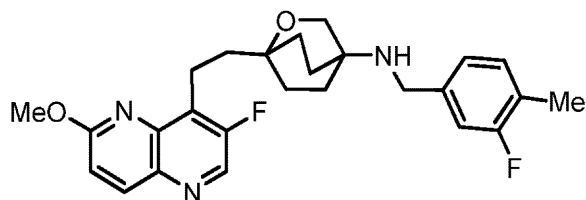
以下の実施例、実施例59～108を、4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン及び対応するアルデヒド、塩化アシル、又は塩化スルホニルから、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【 0 4 2 9】

(実施例59)

N-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビスクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 4 4】



50

表題化合物を3-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒドから調製した。

【化 5 4 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–1.79 (m, 8H), 1.84–1.96 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.06–3.15 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 454 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 454.23061; 実測値, 454.23064.

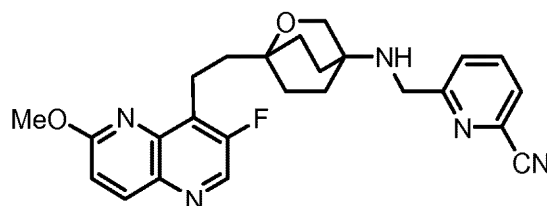
10

【 0 4 3 0】

(実施例60)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)ピコリノニトリル

【化 5 4 6】



20

表題化合物を6-ホルミルピリジン-2-カルボニトリルから調製した。

【化 5 4 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.57–1.77 (m, 8H), 1.81–1.93 (m, 2H), 2.24 (br, 1H), 3.05–3.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 448 (MH $^+$).

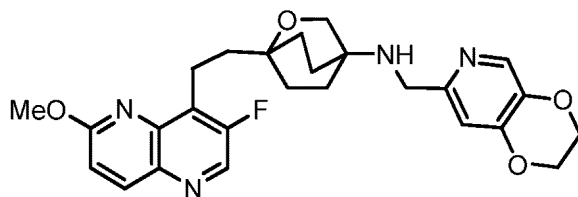
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 448.21488; 実測値, 448.21439.

【 0 4 3 1】

(実施例61)

N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 4 8】



40

表題化合物を2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 4 9】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.55–2.21 (m, 11H), 3.05–3.17 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.25–4.28 (m, 2H), 4.29–4.37 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 481 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 481.22511; 実測値, 481.22542.

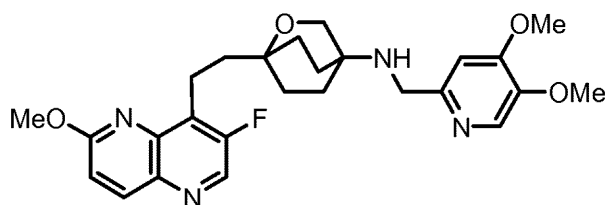
【 0 4 3 2 】

10

(実施例62)

N-((4,5-ジメトキシピリジン-2-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 5 0】



20

表題化合物を4,5-ジメトキシピリジン-2-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 5 1】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.58–1.72 (m, 8H), 1.77–2.12 (m, 3H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 483 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 483.24076; 実測値, 483.24004.

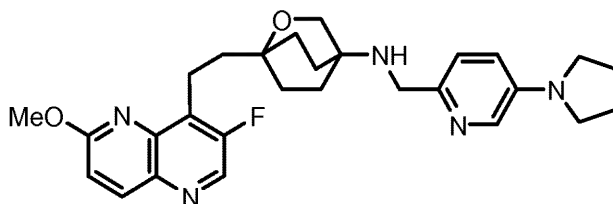
30

【 0 4 3 3 】

(実施例63)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 5 2】



40

表題化合物を5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 5 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.57–1.91 (m, 11H), 1.91–1.99 (m, 4H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.17–3.24 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.85 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 492 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 492.27748; 実測値, 492.27701.

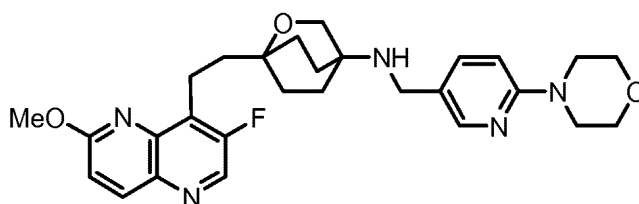
10

【0 4 3 4】

(実施例64)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((6-モルホリノピリジン-3-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 5 4】



20

表題化合物を6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 5 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.59–1.78 (m, 9H), 1.80–1.93 (m, 2H), 3.06–3.16 (m, 2H), 3.36 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 508.27239; 実測値, 508.27268.

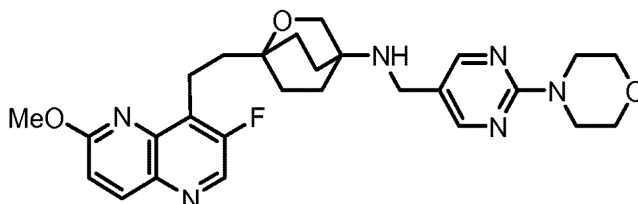
【0 4 3 5】

(実施例65)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((2-モルホリノピリミジン-5-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 5 6】

40



表題化合物を2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 5 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.77 (m, 8H), 1.80–1.92 (m, 3H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (s, 8H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 509 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 509.26764; 実測値, 509.26706.

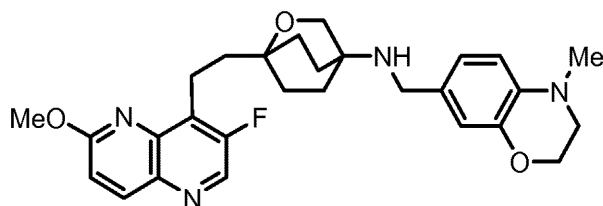
10

【 0 4 3 6 】

(実施例66)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 5 8】



20

表題化合物を4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 5 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.48–1.90 (m, 11H), 2.77 (s, 3H), 3.07–3.18 (m, 4H), 3.43–3.49 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.16–4.21 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 493 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 493.26149; 実測値, 493.26112.

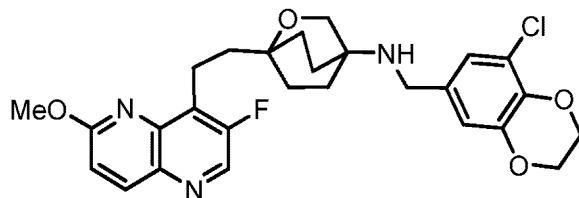
【 0 4 3 7 】

(実施例67)

N-((8-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

40

【化 5 6 0】



表題化合物を8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-カルバルデヒドから調製した。

50

【化 5 6 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.57–1.74 (m, 8H), 1.80–1.91 (m, 3H), 3.06–3.13 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.22–4.35 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 514 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 514.19089; 実測値, 514.19056.

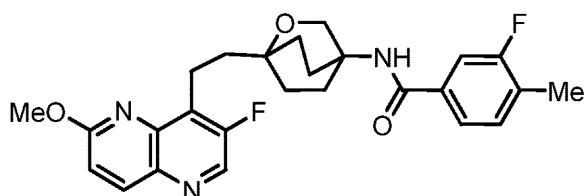
【 0 4 3 8 】

10

(実施例68)

3-フルオロ-N-(1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-4-メチルベンズアミド

【化 5 6 2】



20

表題化合物を対応する酸塩化物から調製した。

【化 5 6 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.59–1.72 (m, 2H), 1.73–1.85 (m, 2H), 1.87–2.08 (m, 4H), 2.09–2.20 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.06–3.19 (m, 2H), 3.98 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 468 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 468.20987; 実測値, 468.20923.

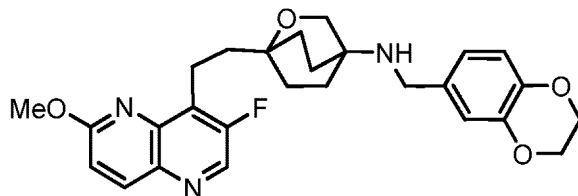
30

【 0 4 3 9 】

(実施例69)

N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 6 4】



40

表題化合物を2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 6 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–1.76 (m, 9H), 1.79–1.90 (m, 2H), 3.05–3.14 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.18 (s, 4H), 6.73 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 480 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 480.22986; 実測値, 480.22931.

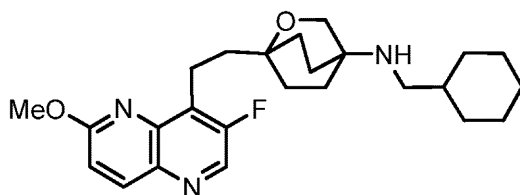
【 0 4 4 0 】

10

(実施例70)

N-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 6 6】



20

表題化合物をシクロヘキサンカルバルデヒドから調製した。

【化 5 6 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.76–0.89 (m, 2H), 1.12–1.26 (m, 5H), 1.50–1.75 (m, 13H), 1.76–1.89 (m, 2H), 2.21–2.50 (m, 2H), 3.05–3.14 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 428 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 428.27133; 実測値, 428.27198.

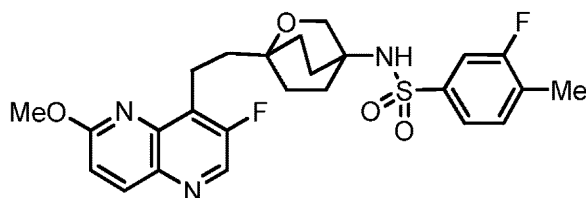
30

【 0 4 4 1 】

(実施例71)

3-フルオロ-N-(1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【化 5 6 8】



40

表題化合物を対応する塩化スルホンイルから調製した。

【化 5 6 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.51–1.58 (m, 2H), 1.61–1.69 (m, 4H), 1.73–1.86 (m, 4H), 2.28–2.33 (m, 3H), 3.00–3.07 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48–7.59 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 504 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 504.17686; 実測値, 504.17721.

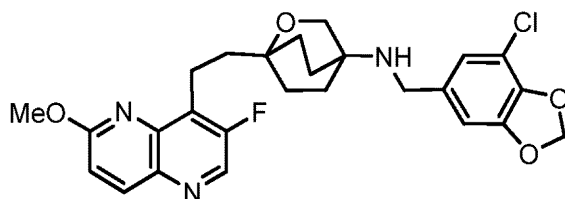
【 0 4 4 2】

10

(実施例72)

N-((7-クロロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 7 0】



20

表題化合物を7-クロロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 7 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–1.78 (m, 8H), 1.79–1.93 (m, 3H), 3.06–3.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 500 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 500.17524; 実測値, 500.17606.

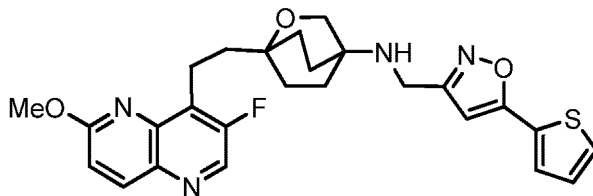
30

【 0 4 4 3】

(実施例73)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((5-(チオフェン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 7 2】



40

表題化合物を5-(チオフェン-2-イル)イソキサゾール-3-カルバルデヒドから調製した。

。

【化 5 7 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.78 (m, 8H), 1.81–1.93 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 3.06–3.17 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.19–7.25 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 495 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 495.18661; 実測値, 495.18741.

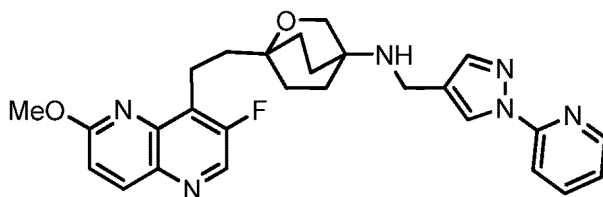
10

【0 4 4 4】

(実施例74)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 7 4】



20

表題化合物を1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 7 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.59–1.79 (m, 8H), 1.80–1.95 (m, 3H), 3.08–3.16 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.86–7.89 (m, 1H), 7.91–7.98 (m, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 489 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 489.24143; 実測値, 489.24205.

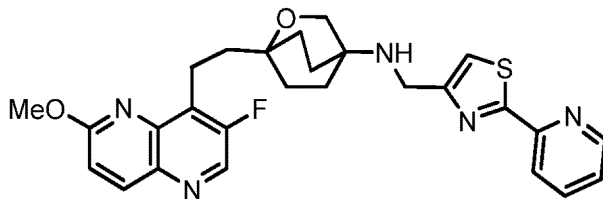
【0 4 4 5】

(実施例75)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 7 6】

40



表題化合物を2-(ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 7 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.81 (m, 8H), 1.83–1.93 (m, 2H), 1.93–2.03 (m, 1H), 3.07–3.17 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.94 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.07–8.10 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59–8.61 (m, 1H), 8.75 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 506 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 506.20260; 実測値, 506.20301.

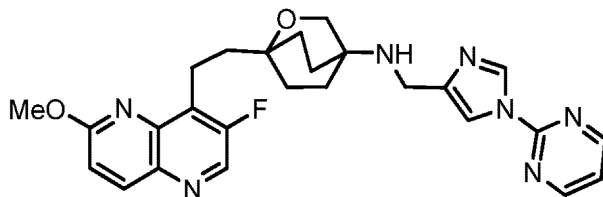
10

【0 4 4 6】

(実施例76)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((1-(ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 7 8】



20

表題化合物を1-(ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 7 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.81 (m, 9H), 1.82–1.95 (m, 2H), 3.07–3.17 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H).

MS (ESI $^+$) m/z : 490 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 490.23668; 実測値, 490.23617.

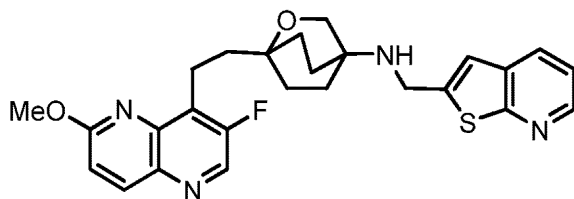
30

【0 4 4 7】

(実施例77)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-(チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イルメチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 8 0】



40

表題化合物をチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 8 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–1.80 (m, 8H), 1.80–1.94 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.06–3.15 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (q, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.44 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 479 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 479.19170; 実測値, 479.19180.

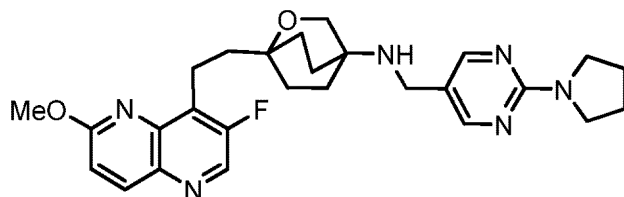
10

【0 4 4 8】

(実施例78)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 8 2】



20

表題化合物を2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 8 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.78 (m, 9H), 1.80–1.93 (m, 6H), 3.06–3.16 (m, 2H), 3.39–3.49 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 493 (MH $^+$).

30

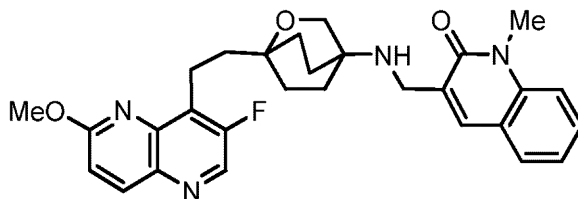
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 493.27273; 実測値, 493.27202.

【0 4 4 9】

(実施例79)

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

【化 5 8 4】



40

表題化合物を1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 8 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.57–1.81 (m, 8H), 1.85–1.93 (m, 2H), 1.97 (brs, 1H), 3.06–3.18 (m, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.63 (brs, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 503 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 503.24584; 実測値, 503.24601.

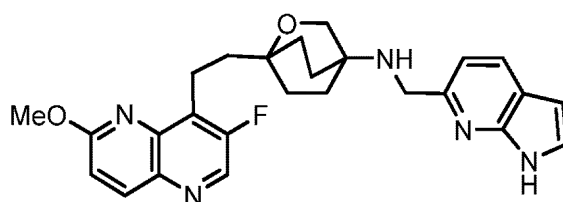
10

【 0 4 5 0】

(実施例80)

N-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 8 6】



20

表題化合物を1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 8 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.58–1.81 (m, 8H), 1.85–1.98 (m, 3H), 3.07–3.17 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.81 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.36–6.40 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.47 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 462 (MH $^+$).

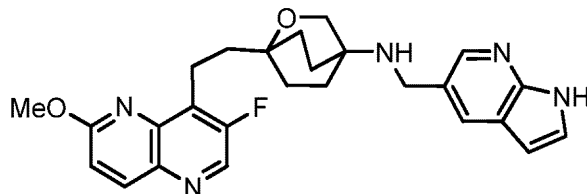
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 462.23053; 実測値, 462.23084.

【 0 4 5 1】

(実施例81)

N-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 8 8】



40

表題化合物を1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 8 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55–1.82 (m, 9H), 1.82–1.94 (m, 2H), 3.07–3.17 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.37 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.47 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 462 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 462.23053; 実測値, 462.23037.

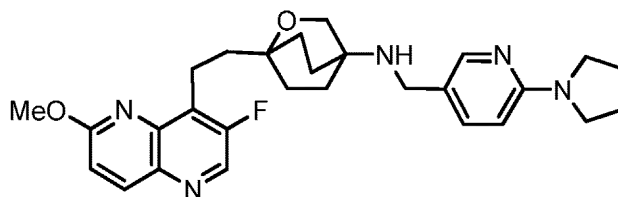
10

【 0 4 5 2】

(実施例82)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 9 0】



20

表題化合物を6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 9 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.51–1.77 (m, 9H), 1.77–1.96 (m, 6H), 3.05–3.17 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.48 (brs, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 492 (MH $^+$).

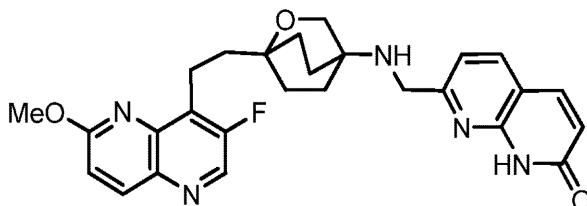
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 492.27748; 実測値, 492.27698.

【 0 4 5 3】

(実施例83)

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

【化 5 9 2】



40

表題化合物を7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 9 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–1.79 (m, 8H), 1.79–1.94 (m, 2H), 2.16 (brs, 1H), 3.02–3.19 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.00 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 490 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 490.22544; 実測値, 490.22620.

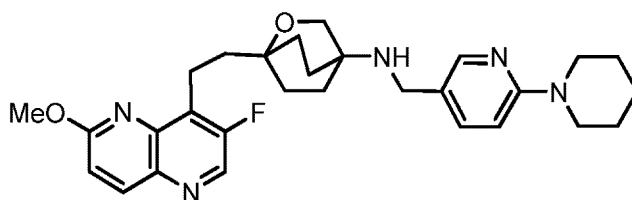
10

【 0 4 5 4】

(実施例84)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 5 9 4】



20

表題化合物を6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 9 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.49–1.79 (m, 15H), 1.79–1.93 (m, 2H), 3.07–3.16 (m, 2H), 3.39–3.53 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 506 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 506.29313; 実測値, 506.29301.

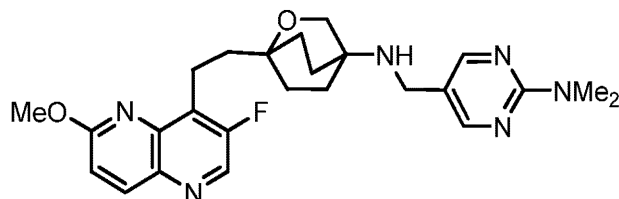
【 0 4 5 5】

(実施例85)

5-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン

【化 5 9 6】

40



表題化合物を2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-カルバルデヒドから調製した。

【化 5 9 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55–1.93 (m, 11H), 3.07–3.18 (m, 8H), 3.45 (brs, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.21–8.29 (m, 3H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 467 (MH $^+$).

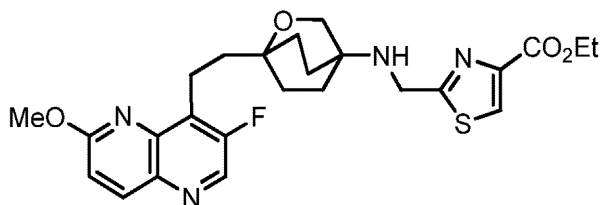
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 467.25708; 実測値, 467.25610.

【 0 4 5 6 】

(実施例86)

エチル2-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート

【化 5 9 8】



表題化合物をエチル2-ホルミル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレートから調製した。

【化 5 9 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.62–1.75 (m, 8H), 1.83–1.89 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.08–3.13 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.27 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 501 (MH $^+$).

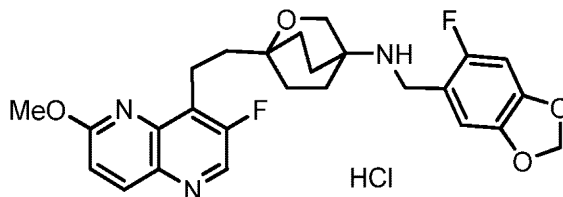
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 501.19718; 実測値, 501.19762.

【 0 4 5 7 】

(実施例87)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((6-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン塩酸塩

【化 6 0 0】



表題化合物を6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルバルデヒドから調製した。

10

20

30

40

【化 6 0 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.68–1.73 (m, 2H), 1.84–1.87 (m, 2H), 1.99–2.06 (m, 6H), 3.11–3.15 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.04 (s, 5H), 6.10 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.29 (br, 2H).

MS (ESI $^+$) m/z : 484 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 484.20479; 実測値, 484.20413.

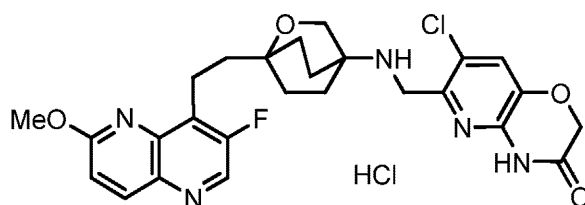
10

【 0 4 5 8】

(実施例88)

遊離塩基: 7-クロロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 0 2】



20

表題化合物をAEから調製した。

【化 6 0 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.59–1.77 (m, 9H), 1.82–1.94 (m, 2H), 3.06–3.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.37 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 528 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 528.18138; 実測値, 528.18163.

【 0 4 5 9】

HCl塩: 7-クロロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 6 0 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.65–1.76 (m, 2H), 1.80–1.92 (m, 2H), 1.93–2.13 (m, 6H), 3.07–3.19 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.20 (br, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.24 (br, 2H), 11.53 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 528 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 528.18138; 実測値, 528.18093.

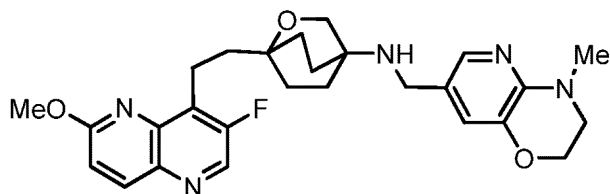
【 0 4 6 0】

50

(実施例89)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 6 0 5】



10

表題化合物を4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 0 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.57–1.91 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.36 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.45 (brs, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.18 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 494 (MH $^+$).

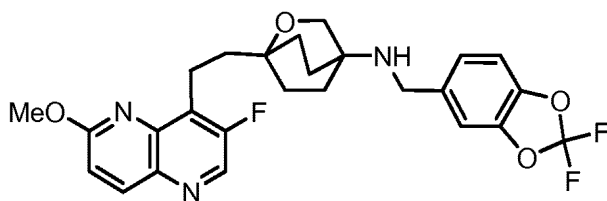
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 494.25674; 実測値, 494.25692.

【 0 4 6 1】

(実施例90)

N-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 6 0 7】



30

2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 0 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–1.93 (m, 11H), 3.05–3.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 502 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 502.19537; 実測値, 502.19456.

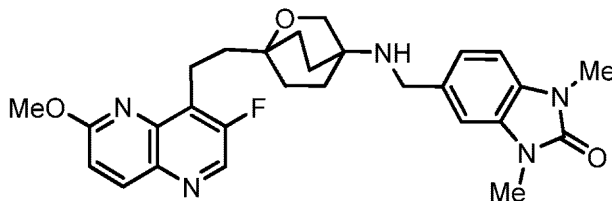
【 0 4 6 2】

(実施例91)

5-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ

50

[2.2.2] オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン
【化 6 0 9】



表題化合物を1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルバルデヒドから調製した。

10

【化 6 1 0】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.62–1.90 (m, 11H), 3.08–3.15 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.02 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 506 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 506.25674; 実測値, 506.25682.

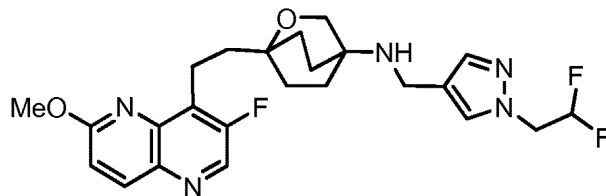
20

【 0 4 6 3】

(実施例92)

N-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 6 1 1】



30

表題化合物を1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.58–1.90 (m, 11H), 3.09–3.14 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.53 (dt, $J = 15.3, 3.7$ Hz, 2H), 6.28 (tt, $J = 55.0, 4.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 476 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 476.22733; 実測値, 476.22810.

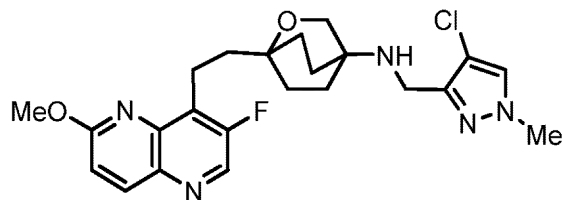
40

【 0 4 6 4】

(実施例93)

N-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 6 1 3】



表題化合物を4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40–1.94 (m, 11H), 3.07–3.13 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 460 (MH^+).

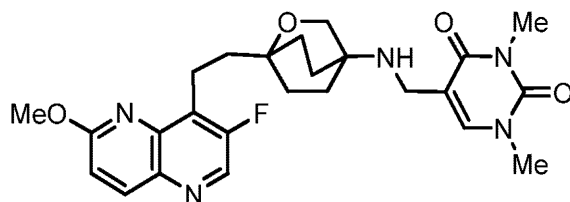
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 460.19156; 実測値, 460.19192.

【 0 4 6 5】

(実施例94)

5-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化 6 1 5】



表題化合物を1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.58–1.92 (m, 11H), 3.07–3.13 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.29–3.31 (m, 5H), 3.57 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 484 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 484.23601; 実測値, 484.23549.

【 0 4 6 6】

(実施例95)

N-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシベンジル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

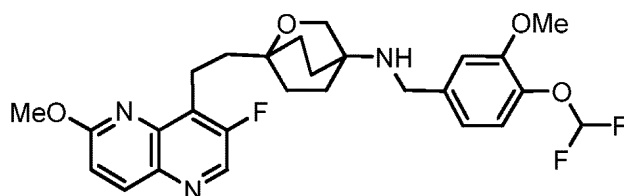
10

20

30

40

【化 6 1 7】



表題化合物を4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒドから調製した。

【化 6 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.58–1.93 (m, 11H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 75.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 518 (MH $^+$).

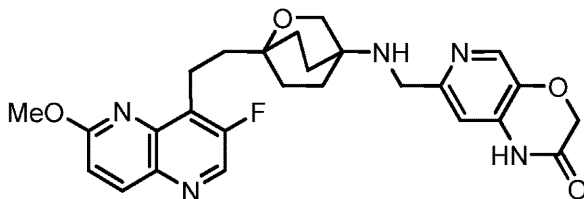
HRMS (ESI $^+$) C $_{27}$ H $_{31}$ F $_3$ N $_3$ O $_4$ (MH $^+$): 計算値, 518.22667; 実測値, 518.22672.

【0 4 6 7】

(実施例96)

7-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン

【化 6 1 9】



表題化合物を2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-7-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 2 0】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.58–1.77 (m, 9H), 1.81–1.92 (m, 2H), 3.07–3.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 494 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C $_{26}$ H $_{29}$ FN $_5$ O $_4$ (MH $^+$): 計算値, 494.22036; 実測値, 494.22099.

【0 4 6 8】

(実施例97)

3-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)キノキサリン-2(1H)-オン

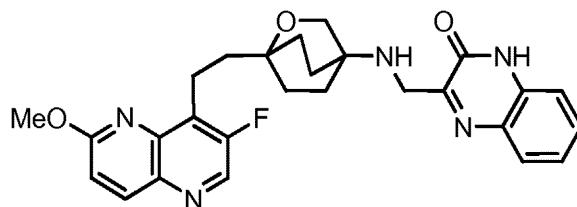
10

20

30

40

【化 6 2 1】



表題化合物を3-オキシ-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 2 2】

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.55–1.76 (m, 9H), 1.82–1.91 (m, 2H), 3.05–3.18 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.48–7.51 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.40 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 490 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 490.22544; 実測値, 490.22554.

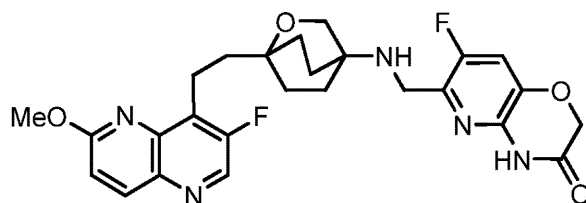
【0 4 6 9】

20

(実施例98)

7-フルオロ-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 2 3】



30

表題化合物をAFから調製した。

【化 6 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.62–1.73 (m, 9H), 1.83–1.90 (m, 2H), 3.08–3.13 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.28 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 512 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 512.21093; 実測値, 512.21034.

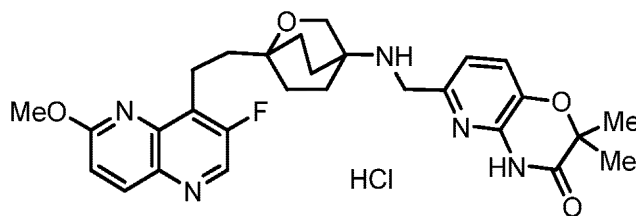
40

【0 4 7 0】

(実施例99)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2,2-ジメチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 2 5】



表題化合物をAGから調製した。

遊離塩基：

【化 6 2 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.38 (s, 6H), 1.60–1.74 (m, 8H), 1.81–1.95 (m, 3H), 3.06–3.18 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (brs, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.08 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 522 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 522.25166; 実測値, 522.25131.

HCl 塩：

【化 6 2 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.42 (s, 6H), 1.66–1.75 (m, 2H), 1.79–1.92 (m, 2H), 1.93–2.10 (m, 6H), 3.08–3.17 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.07–4.16 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.31 (brs, 2H), 11.28 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 522 (MH $^+$) (遊離塩基として).

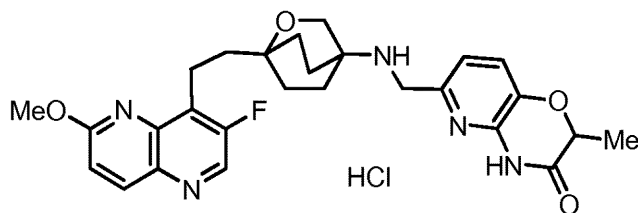
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 522.25166; 実測値, 522.25195.

【0 4 7 1】

(実施例100)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2-メチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

【化 6 2 8】



表題化合物をAHから調製した。

【0 4 7 2】

ラセミ化合物の光学分割(CHIRALPAK IA、ヘキサン:エタノール=20:80)により、エナン

10

20

30

40

50

チオマーA及びエナンチオマーBが得られた。

エナンチオマーAの遊離塩基：

【化 6 2 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H),
1.57–1.78 (m, 8H), 1.79–1.96 (m, 3H), 3.06–3.17 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.03 (s,
3H), 4.69 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6
Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

10

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 508.23601; 実測値, 508.23606.

エナンチオマーAのHCl塩：

【化 6 3 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.65–
1.75 (m, 2H), 1.78–1.91 (m, 2H), 1.93–2.10 (m, 6H), 3.08–3.17 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.04 (s,
3H), 4.07–4.16 (m, 2H), 4.79 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz,
1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.30 (brs, 2H), 11.30 (s,
1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 508.23601; 実測値,
508.23511.

エナンチオマーBの遊離塩基：

【化 6 3 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H),
1.56–1.77 (m, 8H), 1.79–1.95 (m, 3H), 3.06–3.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.02 (s,
3H), 4.69 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0
Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 508.23601; 実測値, 508.23559.

エナンチオマーBのHCl塩：

40

【化 6 3 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.65–1.75 (m, 2H), 1.78–1.91 (m, 2H), 1.93–2.11 (m, 6H), 3.08–3.17 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.07–4.15 (m, 2H), 4.80 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.36 (brs, 2H), 11.30 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$) (遊離塩基として).

10

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 508.23601; 実測値, 508.23573.

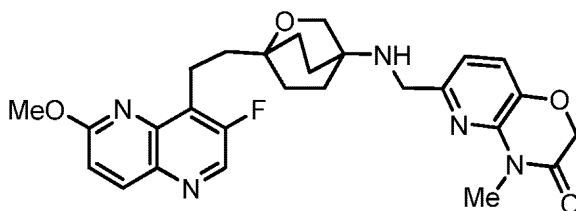
【 0 4 7 3 】

(実施例101)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-4-メチル-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 3 3】

20



表題化合物をAKから調製した。

【化 6 3 4】

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.60–1.77 (m, 8H), 1.81–2.03 (m, 2H), 1.95–2.03 (m, 1H), 3.08–3.15 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 508.23601; 実測値, 508.23662.

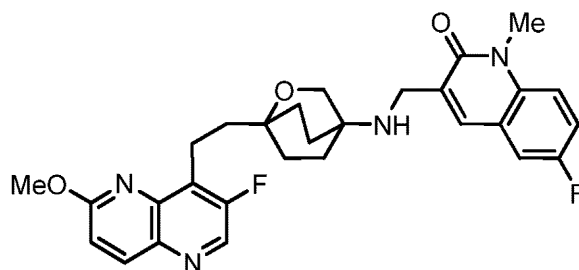
【 0 4 7 4 】

40

(実施例102)

6-フルオロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

【化 6 3 5】



10

表題化合物を6-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 3 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.60–1.80 (m, 8H), 1.82–2.03 (m, 3H), 3.07–3.18 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 521 (MH $^+$).

20

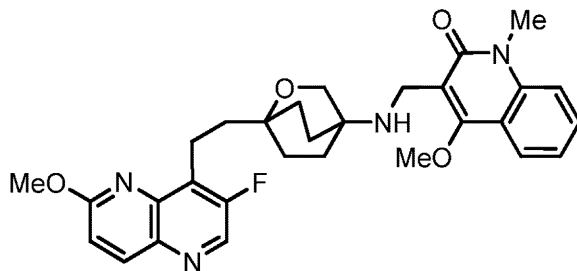
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 521.23642; 実測値, 521.23582.

【0 4 7 5】

(実施例103)

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-4-メトキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

【化 6 3 7】



30

表題化合物を4-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド(AL)から調製した。

【化 6 3 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.60–1.80 (m, 9H), 1.83–1.98 (m, 2H), 3.08–3.15 (m, 2H), 3.58–3.64 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 533 (MH $^+$).

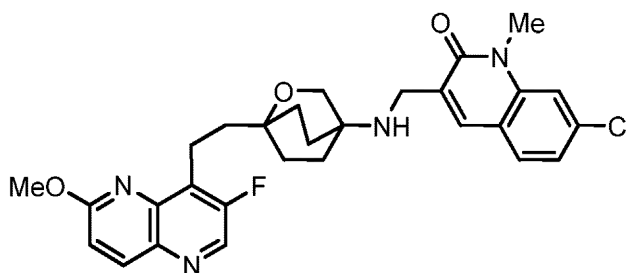
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 533.25641; 実測値, 533.25625.

【0 4 7 6】

50

(実施例104)

7-クロロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン
【化 6 3 9】



10

表題化合物を7-クロロ-1-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 4 0】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.60–1.80 (m, 8H), 1.82–2.02 (m, 3H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.62 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

20

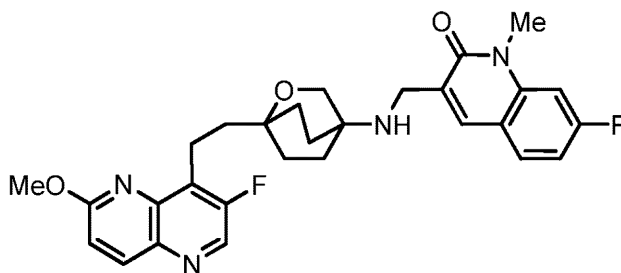
MS (ESI $^+$) m/z : 537 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C $_{29}$ H $_{31}$ ClFN $_4$ O $_3$ (MH $^+$): 計算値, 537.20687; 実測値, 537.20605.

【 0 4 7 7 】

(実施例105)

7-フルオロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン
【化 6 4 1】



30

表題化合物を7-フルオロ-1-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒドから調製した。

【化 6 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.60–1.79 (m, 8H), 1.84–1.99 (m, 3H), 3.08–3.16 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.12 (td, $J = 11.0, 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 521 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C $_{29}$ H $_{31}$ F $_2$ N $_4$ O $_3$ (MH $^+$): 計算値, 521.23642; 実測値, 521.23584.

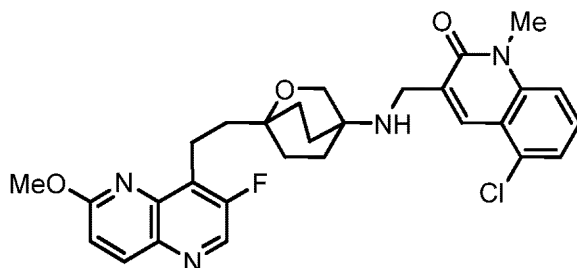
40

50

【 0 4 7 8 】

(実施例106)

5-クロロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン
【化 6 4 3】



10

表題化合物を5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド(A M)から調製した。

【化 6 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.60–1.80 (m, 8H), 1.82–2.32 (m, 3H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.55–3.64 (m, 4H), 3.66 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.4$, 1.8 Hz, 1H), 7.52–7.60 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

20

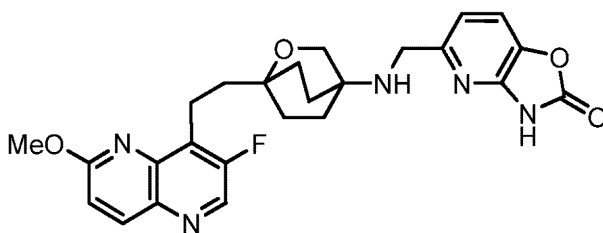
MS (ESI $^+$) m/z : 537 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 537.20687; 実測値, 537.20590.

【 0 4 7 9 】

(実施例107)

5-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン
【化 6 4 5】



30

表題化合物を2-オキソ-2,3-ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(AN)から調製した。

【化 6 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.59–1.96 (m, 11H), 3.07–3.15 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 480 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 480.20471; 実測値, 480.20535.

【 0 4 8 0 】

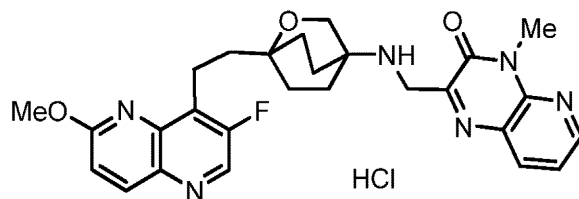
(実施例108)

2-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン
【化 6 4 7】

50

[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-4-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 6 4 7】



10

表題化合物を4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2-カルバルデヒド(AP)から調製した。

【化 6 4 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.68–1.76 (m, 2H), 1.81–1.90 (m, 2H), 1.95–2.13 (m, 6H), 3.10–3.18 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 7.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J=4.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 505 (MH $^+$) (遊離塩基として).

20

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_3$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 505.23634; 実測値,

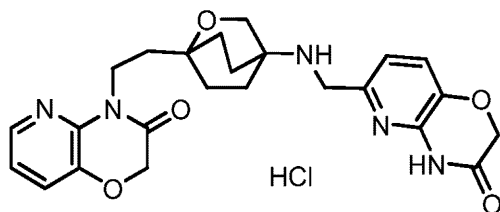
505.23651.

【0 4 8 1】

(実施例109)

6-((1-(2-(3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 6 4 9】



30

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

40

水素化ナトリウム(38.0mg、55%)のN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)懸濁液に、2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(151mg)を氷冷下で添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。該混合物に、AC(151mg)を氷冷下で添加し、混合物を室温で1.5時間攪拌し、さらに60℃で4時間攪拌した。該混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物に、飽和塩化アンモニウム溶液を氷冷下で添加した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:酢酸エチル=2:1)により、tert-ブチル1-(2-(3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(84.0mg)が得られた。

【化 6 5 0】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.69–2.10 (m, 10H), 3.90 (s, 2H), 4.16–4.29 (m, 3H), 4.62 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 404 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 404.21855; 実測値, 404.21800.

【 0 4 8 2】

10

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(49.5mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-オキシ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(66.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 5 1】

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.40 (brs, 2H), 1.56–1.82 (m, 8H), 1.94–2.08 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.17–4.26 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.90 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 304 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 304.16612; 実測値, 304.16603.

【 0 4 8 3】

30

(工程3)

6-((1-(2-(3-オキシ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-オキシ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(74.6mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(60.0mg)及びI(37.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 5 2】

40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.54–1.71 (m, 8H), 1.76–1.91 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.99–4.10 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.97–7.05 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 466 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 466.20904; 実測値, 466.20926.

【 0 4 8 4】

50

(工程4)

6-((1-(2-(3-オキシ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビ

シクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((1-(2-(3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(51.7mg)を、6-((1-(2-(3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(60.0mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化653】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.58–1.70 (m, 2H), 1.72–1.84 (m, 2H), 1.88–2.05 (m, 6H), 3.86 (s, 2H), 4.02–4.14 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.18 (br, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 9.22 (br, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 466 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 466.20904; 実測値, 466.20846.

10

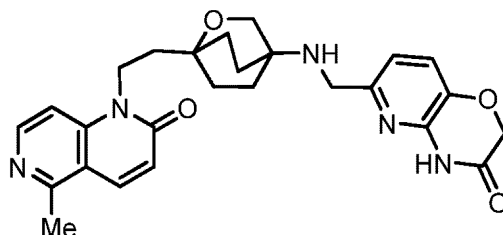
20

【0485】

(実施例110)

6-((1-(2-(5-メチル-2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化654】



30

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(5-メチル-2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(5-メチル-2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(60.0mg)を、5-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(275mg)及びAC(300mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化655】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.44 (s, 9H), 1.68–1.79 (m, 4H), 1.82–1.91 (m, 2H), 1.95–2.17 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.26–4.37 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 414 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 414.23928; 実測値, 414.23862.

40

【0486】

(工程2)

50

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(37.8mg)を、tert-ブチル1-(2-(5-メチル-2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(50.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 5 6】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.44 (brs, 2H), 1.62–1.79 (m, 8H), 1.90–2.04 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.28–4.36 (m, 2H), 6.71 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=6.1$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 314 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 314.18685; 実測値, 314.18683.

【 0 4 8 7 】

(工程3)

6-((1-(2-(5-メチル-2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(5-メチル-2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(28.0mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(30.0mg)及びI(17.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 5 7】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.52–1.76 (m, 8H), 1.79–1.96 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.16–4.23 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.65 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 11.15 (br, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 476 (MH^+).

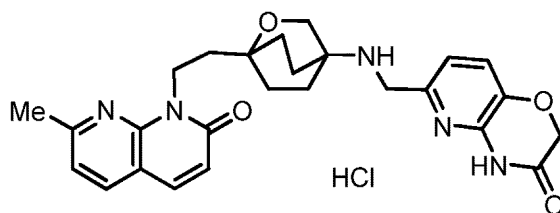
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 476.22978; 実測値, 476.22963.

【 0 4 8 8 】

(実施例111)

6-((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 6 5 8】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサ

ビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート及びtert-ブチル1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート (181mg) 及びtert-ブチル1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート (75.4mg) を、7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン (275mg) 及びAC (300mg) から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

tert-ブチル1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート:

【化 6 5 9】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.75–1.95 (m, 6H),

2.01–2.15 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.26 (br, 1H), 4.41–4.60 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 414 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 414.23928; 実測値, 414.23975.

tert-ブチル1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート:

【化 6 6 0】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.73–1.89 (m, 6H),

1.93–2.11 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.25 (br, 1H), 4.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 414 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 414.23928; 実測値, 414.23911.

【 0 4 8 9 】

30

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-1-イル)エチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-1-イル)エチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン (152mg) を、tert-ブチル1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート (164mg) から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 6 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.29 (s, 2H), 1.46–1.72 (m, 8H), 1.78–1.92 (m, 2H), 2.56

40

(s, 3H), 3.42 (s, 2H), 4.34–4.43 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 314 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 314.18685; 実測値, 314.18681.

【 0 4 9 0 】

(工程3)

6-((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ

50

[2.2.2] オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
表題化合物6-((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(116mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(90.0mg)及びI(53.7mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 6 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.54–1.77 (m, 8H), 1.82–1.97 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.35–4.45 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.57 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 11.15 (br, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 476 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 476.22978; 実測値, 476.22887.

【 0 4 9 1 】

(工程4)

6-((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

20

表題化合物6-((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(96.5mg)を、6-((1-(2-(7-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(100mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.65–1.69 (m, 2H), 1.77–1.90 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.39–4.44 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.59 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.24 (s, 2H), 11.32 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 476 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 476.22978; 実測値, 476.23024.

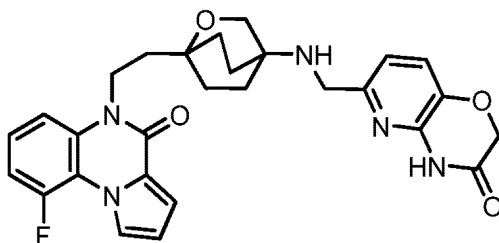
【 0 4 9 2 】

(実施例112)

6-((1-(2-(9-フルオロ-4-オキソピロロ[1,2-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

【化 6 6 4】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(9-フルオロ-4-オキソピロロ[1,2-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(9-フルオロ-4-オキソピロロ[1,2-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(67.5mg)を、9-フルオロピロロ[1,2-a]キノキサリン-4(5H)-オン(202mg)及びAC(175mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 6 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.73–1.89 (m, 6H), 2.00–2.17 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 4.25–4.37 (m, 3H), 6.66 (dd, $J = 4.3, 3.1$ Hz, 1H), 6.99–7.07 (m, 1H), 7.23–7.30 (m, 3H), 7.99–8.03 (m, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 456 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 456.22986; 実測値, 456.22922.

【0 4 9 3】

(工程2)

5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-9-フルオロピロロ[1,2-a]キノキサリン-4(5H)-オン

表題化合物5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-9-フルオロピロロ[1,2-a]キノキサリン-4(5H)-オン(47.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(9-フルオロ-4-オキソピロロ[1,2-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(63.4mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21–1.62 (m, 2H), 1.63–1.81 (m, 8H), 1.97–2.03 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.32–4.34 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 4.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.00–7.06 (m, 1H), 7.23–7.30 (m, 3H), 8.01–8.02 (m, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 356 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 356.17743; 実測値, 356.17712.

【0 4 9 4】

(工程3)

6-((1-(2-(9-フルオロ-4-オキソピロロ[1,2-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(9-フルオロ-4-オキソピロロ[1,2-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]

オキサジン-3(4H)-オン(18.0mg)を、5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-9-フルオロピロロ[1,2-a]キノキサリン-4(5H)-オン(44.0mg)及びI(23.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化667】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.57 (m, 1H), 1.70–1.89 (m, 8H), 1.94–2.10 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.33–4.37 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.66 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99–7.07 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22–7.30 (m, 3H), 7.99–8.03 (m, 1H), 8.22 (br, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 518 (MH^+).

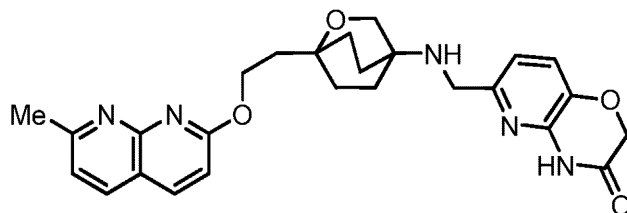
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 518.22036; 実測値, 518.21968.

【0495】

(実施例113)

6-((1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化668】



20

(工程1)

1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(48.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(68.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化669】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.60–1.84 (m, 8H), 1.91–2.03 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 314 (MH^+).

40

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 314.18685; 実測値, 314.18596.

【0496】

(工程2)

6-((1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(34.5mg)を、1-(2-(7-メチル-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(30.0mg)及びI(17.9mg)から、実施例1の工程3について

50

記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 7 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–1.78 (m, 6H), 1.79–1.93 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 476 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 476.22978; 実測値, 476.22944.

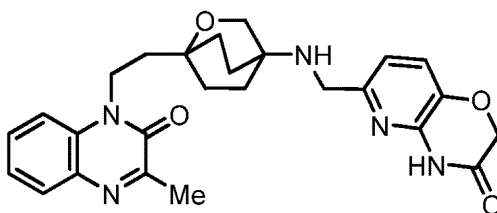
10

【 0 4 9 7 】

(実施例114)

6-((1-(2-(3-メチル-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 7 1】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-メチル-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(3-メチル-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(33.8mg)を、3-メチルキノキサリン-2(1H)-オン(240mg)及びAC(262mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 6 7 2】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.44 (s, 9H), 1.70–1.90 (m, 6H), 1.93–2.21 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.24–4.39 (m, 3H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 414 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 414.23928; 実測値, 414.23971.

40

【 0 4 9 8 】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3-メチルキノキサリン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3-メチルキノキサリン-2(1H)-オン(29.4mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-メチル-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(39.4mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 7 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65–1.81 (m, 8H), 1.98–2.17 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.33–4.37 (m, 2H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51–7.75 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 314 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 314.18685; 実測値, 314.18634.

【 0 4 9 9 】

10

(工程3)

6-((1-(2-(3-メチル-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(3-メチル-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(24.0mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3-メチルキノキサリン-2(1H)-オン(29.0mg)及びI(17.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 7 4】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.70–1.82 (m, 8H), 1.90–2.09 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.33–4.37 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.96 (br, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 476 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 476.22978; 実測値, 476.23046.

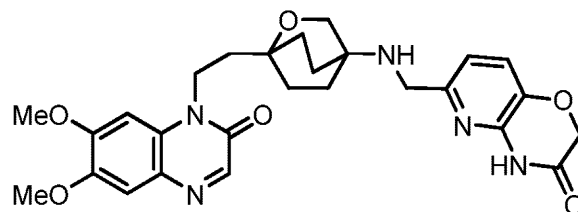
【 0 5 0 0 】

(実施例115)

6-((1-(2-(6,7-ジメトキシ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

30

【化 6 7 5】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6,7-ジメトキシ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(6,7-ジメトキシ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(30.0mg)を、6,7-ジメトキシキノキサリン-2(1H)-オン(300mg)及びAC(254mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.67–1.86 (m, 6H), 1.94–2.05 (m, 2H), 2.11–2.23 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.32–4.37 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 460 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 460.24476; 実測値, 460.24448.

【 0 5 0 1】

10

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6,7-ジメトキシキノキサリン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6,7-ジメトキシキノキサリン-2(1H)-オン(32.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(6,7-ジメトキシ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(41.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65–1.83 (m, 8H), 1.89–2.00 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.31–4.39 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

20

【 0 5 0 2】

(工程3)

6-((1-(2-(6,7-ジメトキシ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(6,7-ジメトキシ-2-オキソキノキサリン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(27.0mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6,7-ジメトキシキノキサリン-2(1H)-オン(31.0mg)及びI(16.1mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 6 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72–1.84 (m, 9H), 1.95–2.05 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.34–4.38 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.06 (br, 1H), 8.14 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 522 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 522.23526; 実測値, 522.23585.

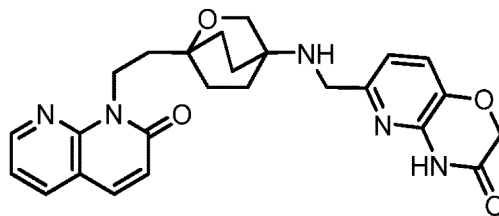
40

【 0 5 0 3】

(実施例116)

6-((1-(2-(2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 7 9】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート 10

表題化合物tert-ブチル1-(2-(2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(70.0mg)を、1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(300mg)及びAC(359mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.73–1.87 (m, 4H), 1.95–2.10 (m, 6H), 3.93 (s, 2H), 4.26 (brs, 1H), 4.63–4.67 (m, 2H), 6.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=7.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J=4.9, 2.4$ Hz, 1H). 20

【0 5 0 4】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(47.0mg)を、tert-ブチル1-(2-(2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(63.5mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.60–1.82 (m, 6H), 1.95–2.07 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 4.66 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J=4.9, 1.8$ Hz, 1H). 30

【0 5 0 5】

(工程3)

6-((1-(2-(2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(30.0mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(47.0mg)及びI(29.4mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。 40

【化 6 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.55–1.65 (m, 2H), 1.76–1.84 (m, 6H), 1.97–2.04 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 462 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 462.21413; 実測値, 462.21483.

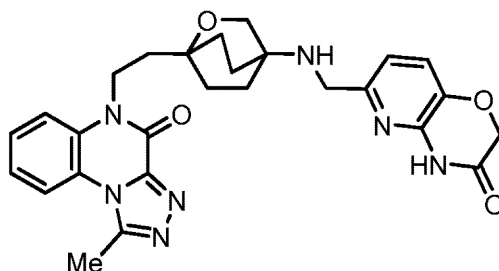
10

【0 5 0 6】

(実施例117)

6-((1-(2-(1-メチル-4-オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 8 3】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(1-メチル-4-オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(1-メチル-4-オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (88.8mg) を、1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-4(5H)-オン (200mg) 及びAC (349mg) から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 6 8 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H), 1.72–1.91 (m, 6H), 2.00–2.18 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.31 (brs, 1H), 4.41–4.45 (m, 2H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 454 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 454.24543; 実測値, 454.24497.

40

【0 5 0 7】

(工程2)

5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-4(5H)-オン

表題化合物5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-4(5H)-オン (57.3mg) を、tert-ブチル1-(2-(1-メチル-4-オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (80.0mg) から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

50

【化 6 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51–1.61 (m, 2H), 1.65–1.84 (m, 8H), 1.96–2.08 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.41–4.45 (m, 2H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.55 (dt, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 354 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 354.19300; 実測値, 354.19243.

【 0 5 0 8 】

10

(工程3)

6-((1-(2-(1-メチル-4-オキソ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(1-メチル-4-オキソ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-5(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(43.5mg)を、5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-4(5H)-オン(52.5mg)及びI(27.8mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 6 8 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.75–1.88 (m, 9H), 2.00–2.05 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.41–4.46 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.13 (br, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 516 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 516.23593; 実測値, 516.23633.

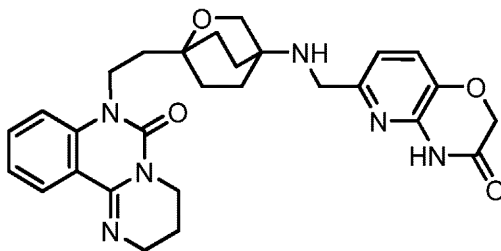
30

【 0 5 0 9 】

(実施例118)

6-(((1-(2-(6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-7(6H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 8 7】



40

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-7(6H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-7(6H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(132mg)を、

50

3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-6(7H)-オン(84.0mg)及びAC(146mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 6 8 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.67–2.05 (m, 12H), 3.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.08–4.12 (m, 2H), 4.28 (br, 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 455 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 455.26583; 実測値, 455.26676.

10

【 0 5 1 0】

(工程2)

7-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-6(7H)-オン

表題化合物7-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-6(7H)-オン(60.0mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-7(6H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 6 8 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.63–1.77 (m, 10H), 1.89–2.00 (m, 4H), 3.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.07–4.16 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 355 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 355.21340; 実測値, 355.21372.

【 0 5 1 1】

(工程3)

6-(((1-(2-(6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-7(6H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-(((1-(2-(6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-7(6H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(25.0mg)を、7-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c]キナゾリン-6(7H)-オン(51.5mg)及びI(27.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 6 9 0】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.52–1.60 (m, 1H), 1.70–1.80 (m, 8H), 1.92–2.05 (m, 4H), 3.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.10–4.14 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.16 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 517 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 517.25633; 実測値, 517.25577.

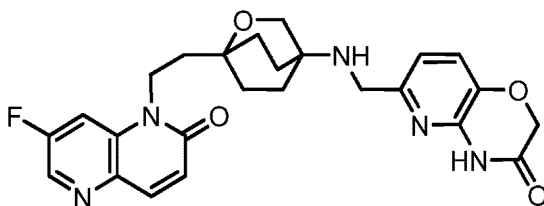
10

【 0 5 1 2】

(実施例119)

6-((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 9 1】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(125mg)を、7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(350mg)及びAC(745mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 6 9 2】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.67–1.77 (m, 4H), 1.83–1.89 (m, 2H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.10–2.21 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.26–4.30 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 418 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 418.21421; 実測値, 418.21453.

40

【 0 5 1 3】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(30.6mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(40.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

。

【化 6 9 3】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.63–1.79 (m, 8H), 1.89–2.04 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.24–4.33 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 318 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 318.16178; 実測値, 318.16160.

10

【 0 5 1 4】

(工程3)

6-((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(17.1mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(28.5mg)及びI(16.8mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 6 9 4】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.70–1.86 (m, 8H), 1.94–2.04 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.27–4.32 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.91 (brs, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 480 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 480.20471; 実測値, 480.20433.

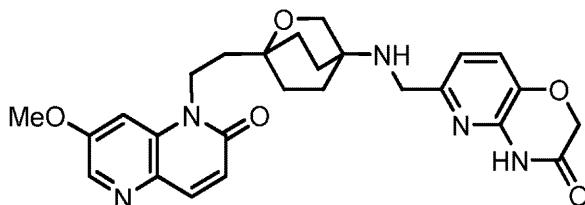
30

【 0 5 1 5】

(実施例120)

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 9 5】



40

(工程1)

tert-ブチル(1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート

tert-ブチル(1-(2-(7-フルオロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(40.0mg)のメタノール(0.24mL)懸濁液に、ナトリウムメトキシド溶液(0.21g、メタノール中25wt%)を添加し、混合物を室温

50

で1.5時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)により、tert-ブチル(1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(40.0mg)が得られた。

【化 6 9 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.69–1.87 (m, 6H), 1.91–2.06 (m, 2H), 2.09–2.22 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.26–4.41 (m, 3H), 6.71 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 430.23420; 実測値, 430.23361.

【 0 5 1 6 】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(25.0mg)を、tert-ブチル(1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(35.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 6 9 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (m, 2H), 1.64–1.80 (m, 8H), 1.94–1.98 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.32–4.36 (m, 2H), 6.72 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 330 (MH^+).

30

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 330.18177; 実測値, 330.18208.

【 0 5 1 7 】

(工程3)

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(18.6mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(23.0mg)及びI(13.1mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 6 9 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.69–1.88 (m, 8H), 1.97–2.05 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.33–4.37 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (br, 1H), 8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 492 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 492.22469; 実測値, 492.22400.

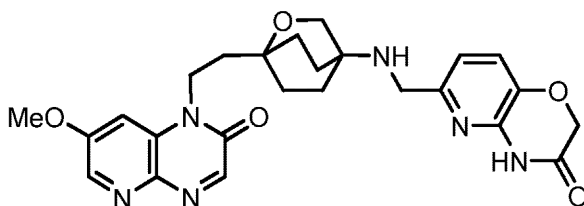
10

【 0 5 1 8】

(実施例121)

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 6 9 9】



20

(工程1)

tert-ブチル(1-(2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート

表題化合物tert-ブチル(1-(2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(40.2mg)を、7-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(250mg)及びAC(493mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 7 0 0】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.35 (s, 9H), 1.62–2.01 (m, 10H), 3.76 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.26–4.39 (m, 2H), 6.57 (brs, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 431 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 431.22944; 実測値, 431.22954.

40

【 0 5 1 9】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン

表題化合物4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(83.0mg)を、tert-ブチル(1-(2-(6-メトキシ-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(116mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 7 0 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.50–1.60 (m, 6H), 1.64–1.71 (m, 4H), 1.81–1.94 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31–4.35 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

【 0 5 2 0】

(工程3)

6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソピリド[2,3-*b*]ピラジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 10

表題化合物6-(((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソピリド[2,3-*b*]ピラジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(121mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[2,3-*b*]ピラジン-3(4H)-オン(108mg)及びI(61.2mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 7 0 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.59–1.70 (m, 8H), 1.88–1.90 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.61 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.30–4.38 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). 20

MS (ESI $^+$) m/z : 493 (MH $^+$).

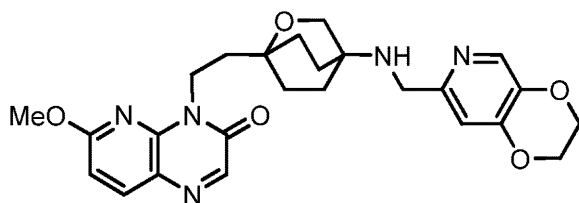
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$):計算値, 493.21994; 実測値, 493.22015.

【 0 5 2 1】

(実施例122)

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*c*]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-*b*]ピラジン-3(4H)-オン 30

【化 7 0 3】



表題化合物4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*c*]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-*b*]ピラジン-3(4H)-オン(30.5mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-*b*]ピラジン-3(4H)-オン(40.0mg)及び2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*c*]ピリジン-7-カルバルデヒド(22.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。 40

【化 7 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.70–1.91 (m, 8H), 1.95–2.11 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.26–4.33 (m, 4H), 4.45–4.52 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 480 (MH^+).

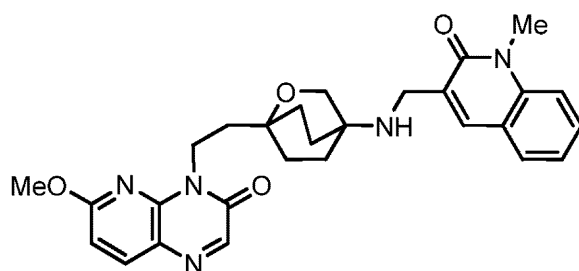
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 480.22469; 実測値, 480.22484.

【 0 5 2 2】

10

(実施例123)

6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)ピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン
【化 7 0 5】



20

表題化合物6-メトキシ-4-(2-(4-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)ピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(47.6mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(40.0mg)及び1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルバルデヒド(25.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 7 0 6】

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.66–1.88 (m, 8H), 2.02–2.08 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.49–4.54 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51–7.59 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 502 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 502.24543; 実測値, 502.24473.

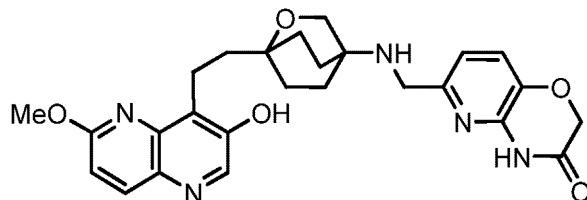
40

【 0 5 2 3】

(実施例124)

6-(((1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 0 7】



(工程1)

tert-ブチル(1-(2-(3-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート 10

水素化ナトリウム(8.0mg、鉱油中50%)のN-メチル-2-ピロリドン(0.5mL)懸濁液に、ベンジルアルコール(19.2mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(実施例18、工程2、40mg)を該混合物に添加し、得られた混合物を同じ温度で3時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、1N塩酸を添加することにより反応物をクエンチした。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、tert-ブチル(1-(2-(3-(ベン

20

【化 7 0 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.70–2.17 (m, 10H), 3.16–3.24 (m, 2H), 3.97

(s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.27 (br, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.96 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.30–7.42 (m, 3H),

7.49 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 520 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 520.28115; 実測値, 520.28170.

30

【0 5 2 4】

(工程2)

tert-ブチル(1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート

tert-ブチル1-(2-(3-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(155mg)、10%Pd-C(75.5mg)のメタノール(3.0mL)懸濁液を、 H_2 雰囲気(1kg/cm²)下、室温で3時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:エーテル=1:1)により、tert-ブチル(1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメ

40

【化 7 0 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.62–1.66 (m, 2H), 1.78–1.86 (m, 4H), 1.90–

2.01 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 3.23 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.31 (br,

1H), 6.92 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 430.23420; 実測値, 430.23467.

50

【0525】

(工程3)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-オール

表題化合物4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-オール(35.7mg)を、tert-ブチル(1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)カルバメート(51.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化710】

10

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta \text{ 1.55--2.05 (m, 10H), 3.23 (t, } J = 6.4 \text{ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H),}$
 $4.05 \text{ (s, 3H), 6.92 (d, } J = 8.6 \text{ Hz, 1H), 8.10 (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H).}$
 $\text{MS (ESI}^+\text{) } m/z: 330 \text{ (MH}^+\text{)}.$
 $\text{HRMS (ESI}^+\text{) } \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3 \text{ (MH}^+\text{): 計算値, 330.18177; 実測値, 330.18172.}$

【0526】

(工程4)

6-(((1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

20

表題化合物6-(((1-(2-(3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(11.0mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-オール(33.0mg)及びI(18.7mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化711】

 $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{): } \delta \text{ 1.54--1.86 (m, 10H), 3.00--3.05 (m, 2H), 3.58 (br, 2H),}$

30

 $3.63 \text{ (br, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.97 (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1H), 7.01 (d, } J = 7.9 \text{ Hz, 1H), 7.28}$
 $\text{(d, } J = 8.6 \text{ Hz, 1H), 8.08 (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).}$
 $\text{MS (ESI}^+\text{) } m/z: 492 \text{ (MH}^+\text{)}.$
 $\text{HRMS (ESI}^+\text{) } \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5 \text{ (MH}^+\text{): 計算値, 492.22469; 実測値, 492.22434.}$

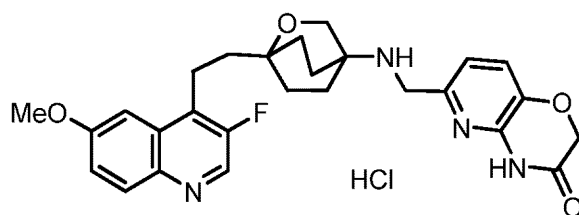
【0527】

(実施例125)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

40

【化712】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2

50

.2.2] オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物 *tert*-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (259mg) を、B (500mg) 及び 4-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシキノリン (504mg) から、実施例17の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 7 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.65–1.78 (m, 4H), 1.81–1.92 (m, 2H), 1.98–2.20 (m, 4H), 3.02–3.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.31 (br, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 431 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 431.23461; 実測値, 431.23415.

【 0 5 2 8 】

(工程2)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

表題化合物 1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン (143mg) を、*tert*-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (200mg) から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 7 1 4】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.41 (br, 2H), 1.49–1.74 (m, 8H), 1.79–1.91 (m, 2H), 2.97–3.05 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 331 (MH^+).

30

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 331.18218; 実測値, 331.18189.

【 0 5 2 9 】

(工程3)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物 6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (98.1mg) を、1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン (83.0mg) 及び I (49.2mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 7 1 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55–1.78 (m, 8H), 1.82–1.97 (m, 3H), 2.97–3.07 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 493 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 493.22511; 実測値, 493.22535.

10

【 0 5 3 0】

(工程4)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
表題化合物6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(83.5mg)を、6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(85.0mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 7 1 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.61–1.71 (m, 2H), 1.79–1.92 (m, 2H), 1.95–2.11 (m, 6H), 2.98–3.09 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (br, 2H), 11.32 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 493 (MH $^+$) (遊離塩基として).

30

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 493.22511; 実測値,

493.22448.

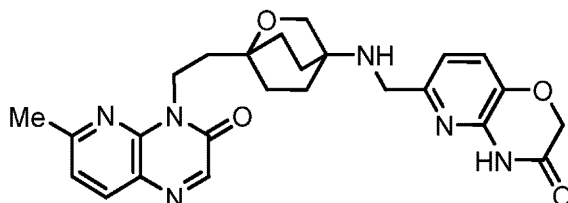
【 0 5 3 1】

(実施例126)

6-(((1-(2-(6-メチル-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 1 7】

40



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-メチル-3-オキソピリド[3,2-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

50

表題化合物tert-ブチル1-(2-(6-メチル-3-オキソピリド[3,2-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(66.4mg)を、6-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(50.0mg)及びAC(108mg)から、実施例109の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化718】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.75–1.88 (m, 6H), 2.05–2.17 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.27 (br, 1H), 4.49–4.53 (m, 2H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 415 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 415.23453; 実測値, 415.23523.

【0532】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン

表題化合物4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(116mg)を、6-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(160mg)から調製されるtert-ブチル1-(2-(6-メチル-3-オキソピリド[3,2-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(73.2mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化719】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.75–1.88 (m, 8H), 2.02–2.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 4.50–4.54 (m, 2H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H).

【0533】

(工程3)

6-(((1-(2-(6-メチル-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

30

表題化合物6-(((1-(2-(6-メチル-3-オキソピリド[2,3-b]ピラジン-4(3H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(73.2mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(110mg)及びI(68.5mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化720】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.74–1.90 (m, 8H), 2.08–2.17 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.51–4.55 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 477 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 477.22503; 実測値, 477.22492.

【0534】

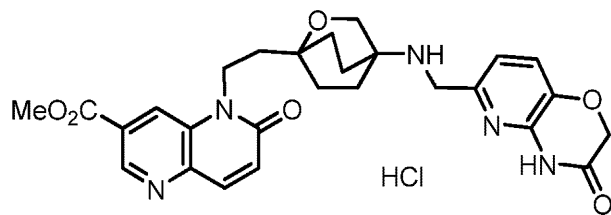
(実施例127)

メチル6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6

50

-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩

【化721】



10

(工程1)

メチル5-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(1.4mL)中のメチル6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレートジヒドロプロミド(100mg)、炭酸カリウム(137mg)、及び18-クラウン-6(72.2mg)の混合物を室温で30分間攪拌した。該混合物に、AD(104mg)の1,4-ジオキサン(1.4mL)溶液を添加し、混合物を80℃で16時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水及び飽和塩化アンモニウム溶液で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:2)により、メチル5-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(47.8mg)が得られた。

20

【化722】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.71–2.18 (m, 10H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.34–4.41 (m, 2H), 6.99 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.10 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 458 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 458.22911; 実測値, 458.22873.

30

【0535】

(工程2)

メチル5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

表題化合物メチル5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(140mg)を、メチル5-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(200mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化723】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44–1.81 (m, 12H), 3.72 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.35–4.41 (m, 2H), 6.99 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 9.09 (d, $J=1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 358 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 358.17668; 実測値, 358.17738.

【0536】

50

(工程3)

メチル6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート

表題化合物メチル6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(108mg)を、メチル5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(140mg)及びI(60.2mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化724】

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta \text{ 1.57-1.97 (m, 11H), 3.65 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.22-}$
 $4.30 \text{ (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.99 (d, } J = 9.8 \text{ Hz, 1H), 7.02 (d, } J = 8.0 \text{ Hz, 1H), 7.28 (d, } J = 8.0 \text{ Hz, 1H), 8.00 (d, } J = 9.8 \text{ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.97 (d, } J = 1.2 \text{ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).}$
 $\text{MS (ESI}^+\text{) } m/z: 520 \text{ (MH}^+\text{)}.$
 $\text{HRMS (ESI}^+\text{) } \text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6 \text{ (MH}^+\text{): 計算値, 520.21961; 実測値, 520.21964.}$

20

【0537】

(工程4)

メチル6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩

表題化合物メチル6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩(43.8mg)を、メチル6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(55.0mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化725】

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta \text{ 1.64-2.10 (m, 10H), 3.92-4.02 (m, 5H), 4.13 (brs, 2H),}$
 $4.24-4.32 \text{ (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.00 (d, } J = 9.8 \text{ Hz, 1H), 7.20 (d, } J = 8.0 \text{ Hz, 1H), 7.45 (d, } J = 7.9 \text{ Hz, 1H), 8.01 (d, } J = 9.8 \text{ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.98 (d, } J = 1.8 \text{ Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).}$
 $\text{MS (ESI}^+\text{) } m/z: 520 \text{ (MH}^+\text{)}(\text{遊離塩基として}).$
 $\text{HRMS (ESI}^+\text{) } \text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6 \text{ (MH}^+\text{)}(\text{遊離塩基として): 計算値, 520.21961; 実測値,}$

520.22054.

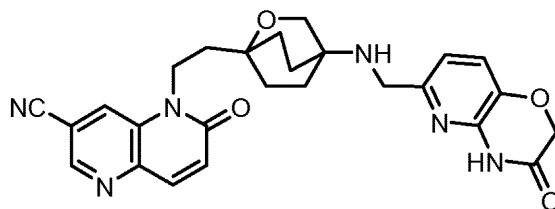
40

【0538】

(実施例128)

6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

【化 7 2 6】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサ
ビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート 10

表題化合物tert-ブチル1-(2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(22.3mg)を、7-ブロモ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(20.0mg)及びAD(15.0mg)から、実施例127の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 7 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H), 1.70–1.77 (m, 4H), 1.81–1.88 (m, 2H),
1.97–2.01 (m, 2H), 2.10–2.16 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.26–4.30 (m, 2H), 6.89 (d, $J=9.8$ Hz,
1H), 7.84 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H). 20

MS (ESI^+) m/z : 478 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 478.13414; 実測値, 478.13334.

【0 5 3 9】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(7-シアノ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサ
ビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル1-(2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサ
ビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(200mg)の混合物を、N-メチル-2-ピロリ
ドン(3.5mL)中の7-ブロモ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン、シアン化亜鉛(50.0mg)、及び
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(145mg)から調製し、80℃で7時間攪拌し
、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:
酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(2-(7-シアノ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)
)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(179mg)が得られ
た。 30

【化 7 2 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.64–1.79 (m, 4H), 1.81–1.92 (m, 2H),
1.94–2.07 (m, 2H), 2.12–2.18 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.28–4.33 (m, 2H), 7.02 (d, $J=9.8$ Hz,
1H), 7.91 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H). 40

MS (ESI^+) m/z : 425 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 425.21888; 実測値, 425.21885.

【0 5 4 0】

(工程3)

5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒ
ドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

表題化合物5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキ 50

ソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(60.3mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-シアノ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化729】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65–1.80 (m, 10H), 1.94–1.97 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.30–4.34 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 325 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 325.16645; 実測値, 325.16652.

【0541】

(工程4)

6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

表題化合物6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(70.0mg)を、5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(58.0mg)及びI(39.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化730】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.60–1.71 (m, 8H), 1.85–1.90 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.21–4.26 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 11.16 (br, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 487 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 487.20938; 実測値, 487.20890.

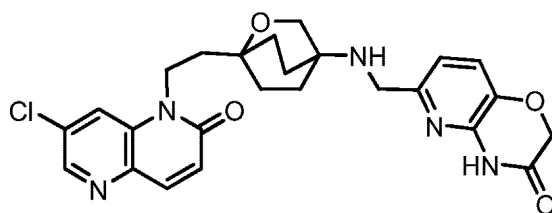
【0542】

(実施例129)

6-((1-(2-(7-クロロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

【化731】



(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-クロロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサ

50

ビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

表題化合物tert-ブチル1-(2-(7-クロロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(109mg)を、7-クロロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(100mg)及びAD(211mg)から、実施例127の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化732】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.69–1.79 (m, 4H), 1.85–1.95 (m, 2H), 2.00–2.07 (m, 2H), 2.13–2.19 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.24–4.36 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 434 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 434.18466; 実測値, 434.18483.

【0543】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-クロロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-クロロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(107mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-クロロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(137mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化733】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.62–1.80 (m, 8H), 1.80–2.05 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.25–4.33 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 334 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 334.13223; 実測値, 334.13196.

30

【0544】

(工程3)

6-((1-(2-(7-クロロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(7-クロロ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(117mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-クロロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(94.0mg)及びI(53.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 7 3 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.50–1.76 (m, 9H), 1.79–1.94 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 4.18–4.25 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.16 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 496 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 496.17516; 実測値, 496.17568.

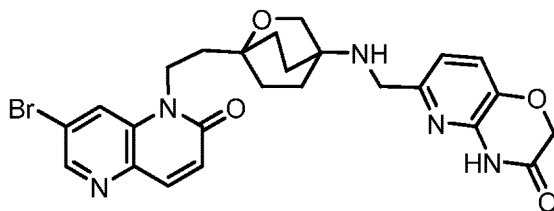
10

【0 5 4 5】

(実施例130)

6-((1-(2-(7-プロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 3 5】



20

(工程1)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-プロモ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-プロモ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(76.2mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-プロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 7 3 6】

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.63–2.05 (m, 11H), 3.71 (s, 2H), 4.25–4.33 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 378 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 378.08171; 実測値, 378.08210.

【0 5 4 6】

(工程2)

6-((1-(2-(7-プロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(7-プロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(43.8mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-プロモ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(74.0mg)及びI(35.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 7 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.57–1.91 (m, 11H), 3.63 (s, 4H), 4.19–4.23 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 540 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 540.12464; 実測値, 540.12498.

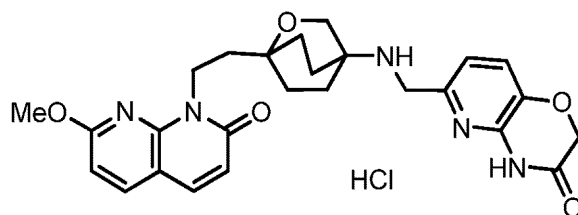
10

【 0 5 4 7】

(実施例131)

6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 7 3 8】



20

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(180mg)及び炭酸セシウム(400mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(3.4mL)懸濁液を室温で1時間。AD(390mg)を混合物に添加した。得られた混合物を60℃で2.5時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(355mg)が得られた。

30

【化 7 3 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 1.73–1.90 (m, 6H), 1.99–2.15 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.28 (br, 1H), 4.51–4.58 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 430.23420; 実測値, 430.23423.

40

【 0 5 4 8】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

表題化合物1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(54.5mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカル

50

バメート (70.0mg) から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 7 4 0】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.60–1.85 (m, 8H), 1.97–2.07 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.51–4.60 (m, 2H), 6.56 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.9$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 330 (MH^+).

10

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 330.18177; 実測値, 330.18121.

【 0 5 4 9】

(工程3)

6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

表題化合物6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(46.6mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(40.0mg)及びI(22.7mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 7 4 1】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.57–1.77 (m, 8H), 1.81–1.93 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.36–4.42 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.46 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 492 (MH^+).

30

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 492.22469; 実測値, 492.22522.

【 0 5 5 0】

(工程4)

6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

表題化合物6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩(270mg)を、6-((1-(2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(280mg)から、実施例3の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 7 4 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.66–1.75 (m, 2H), 1.78–1.90 (m, 2H), 1.93–2.09 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.35–4.46 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 6.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.23 (br, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 492 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 492.22469; 実測値, 492.22457.

10

【 0 5 5 1】

以下の実施例、実施例132～実施例135を、1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノールのエナンチオマーA及び対応するアルデヒドから、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

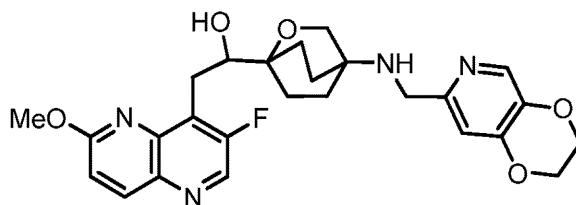
【 0 5 5 2】

(実施例132)

1-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール

20

【化 7 4 3】



30

【化 7 4 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.56–2.02 (m, 9H), 2.97–3.06 (m, 1H), 3.31–3.41 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.71–3.77 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.23–4.28 (m, 2H), 4.29–4.35 (m, 2H), 4.44 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 497 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 497.22002; 実測値, 497.21985.

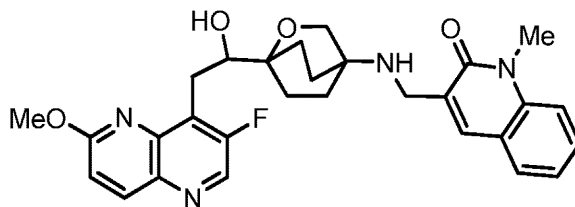
40

【 0 5 5 3】

(実施例133)

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

【化 7 4 5】



【化 7 4 6】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.60–2.05 (m, 9H), 2.99–3.08 (m, 1H), 3.26–3.35 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.71–3.80 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.9$, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 519 (MH^+).

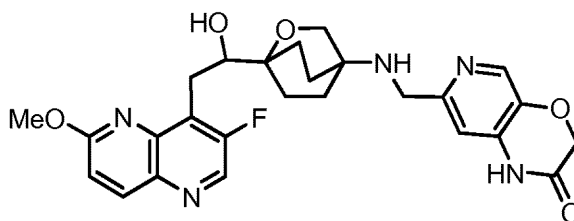
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 519.24076; 実測値, 519.24030.

【0 5 5 4】

(実施例134)

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン

【化 7 4 7】



【化 7 4 8】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.57–1.88 (m, 7H), 1.93–2.03 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 12.2$, 10.4 Hz, 1H), 3.32–3.38 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.71–3.78 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.99 (brs, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 510 (MH^+).

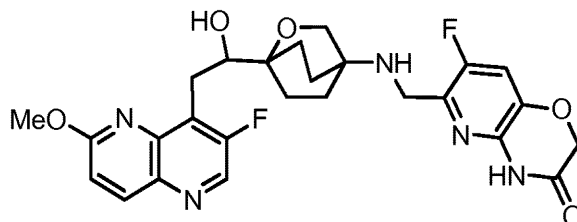
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 510.21527; 実測値, 510.21498.

【0 5 5 5】

(実施例135)

7-フルオロ-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 4 9】



【化 7 5 0】

10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.63–1.84 (m, 8H), 1.95–2.01 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.36 (br, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.65–3.77 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.46 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.29 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 528 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 528.20585; 実測値, 528.20592.

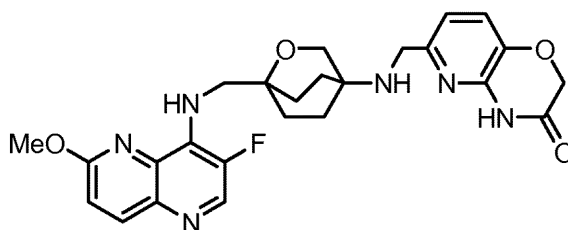
20

【 0 5 5 6】

(実施例135)

6-({1-[(3-フルオロ-6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルアミノ)-メチル]-2-オキサ-ビシクロ[2.2.2]オクト-4-イルアミノ}-メチル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化 7 5 1】



30

(工程1)

tert-ブチル{1-[(3-フルオロ-6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルアミノ)-メチル]-2-オキサ-ビシクロ[2.2.2]オクト-4-yl}カルバメート

AI(80mg)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に、L(80mg)、炭酸セシウム(146.6mg)、Pd $_2$ (dba) $_3$ (10mg)、及びXantphos(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)(10mg)を添加した。混合物をN $_2$ 下で100°Cで一晩攪拌した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、凝縮させた。残渣を分取TLCで精製すると、表題化合物が得られた。MS m/z : 433(MH $^+$)。

40

【 0 5 5 7】

(工程2)

N-[(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)メチル]-3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-アミン

tert-ブチル{1-[(3-フルオロ-6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イルアミノ)-メチル]-2-オキサ-ビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}カルバメート(40mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を

50

炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、純粋な表題化合物が得られた。MS m/z : 333(MH^+)。

【0558】

(工程3)

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中のN-[(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)メチル]-3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-アミン(30mgの粗製物)及びI(24mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(38.4mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、固体(15mg)が得られた。この固体(15mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(7.5uL、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物が得られた。

【化752】

^1H NMR (MeOD): δ 1.89–1.91 (m, 2H), 2.06–2.21 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

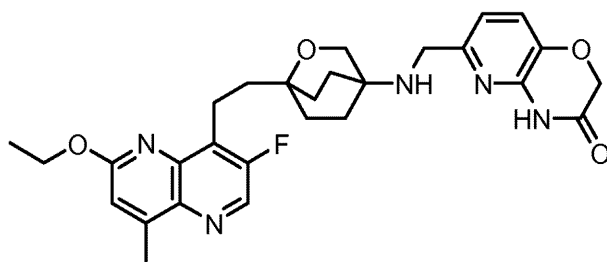
MS m/z : 495 (MH^+).

【0559】

(実施例137)

6-[(1-[2-(6-エトキシ-3-フルオロ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化753】



(工程1)

B(100mg)の無水テトラヒドロフラン(1.8mL)溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン二量体溶液(1.6mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水(1滴)を冷却下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物に、AJ(120mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(100mg)、リン酸三カリウム(0.6g)、及びエタノール/水(2mL、4:1)を添加し、脱気した。混合物を70℃で12時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。2つの生成物、tert-ブチル(1-{2-[3-フルオロ-8-メチル-6-(メチルスルホニル)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)カルバメート及びtert-ブチル{1-[2-(6-エトキシ-3-フルオロ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}カルバメートを相互に分離した。MS m/z : 460(MH^+)。

【0560】

(工程2)

1-(2-(6-エトキシ-3-フルオロ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

tert-ブチル{1-[2-(6-エトキシ-3-フルオロ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}カルバメート(120mgの粗製物)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、粗表題化合物が得られた。MS m/z : 360(MH^+)。 10

【0561】

(工程3)

6-((1-(2-(6-エトキシ-3-フルオロ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-(2-(6-エトキシ-3-フルオロ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(80mgの粗製物)及びI(110mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(160mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、固体が得られた。この固体(45mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(21 μ L、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題生成物が得られた。 20

【化754】

^1H NMR (MeOD): δ 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.74–1.81 (m, 2H), 1.89–2.01 (m, 2H), 2.09–2.21 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.55 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H). 30

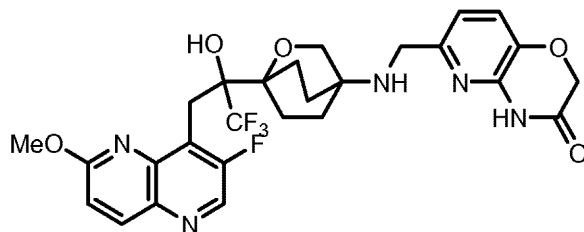
MS m/z : 524 (MH^+).

【0562】

(実施例138)

6-[(1-[1,1,1-トリフルオロ-3-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 40

【化755】



(工程1)

tert-ブチル1-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

F(762mg)及びトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(1.14g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液を氷水で0℃に冷却した。この溶液に、粉末フッ化セシウム(1.3g)を少しずつ添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄し、凝縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の25%酢酸エチル)で精製すると、表題化合物(230mg)が得られた。MS m/z: 326(MH⁺)。

【0563】

(工程2)

tert-ブチル1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル1-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(230mg)及びデス-マーチンペルヨージナン(452mg)の懸濁液を室温で一晩攪拌した。濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。濾液を凝縮させ、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)で精製すると、白色の固体(160mg)が得られた。

【化756】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.39 (s, 9H), 1.76–1.83 (m, 2H), 1.84–1.92 (m, 2H), 1.95–2.21 (m, 6H), 4.00 (s, 2H).

【0564】

(工程3)

tert-ブチル1-(1,1,1-トリフルオロ-3-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

R(192mg)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(0.5mL、テトラヒドロフラン中2.0M)を-78℃で滴加し、15分間攪拌した。この混合物に、tert-ブチル1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(160mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴加した。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後、室温に温め、一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加することにより反応物をクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を凝縮させ、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)で精製すると、白色の固体(37mg)が得られた。MS m/z: 516(MH⁺)。

【0565】

(工程4)

2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,1,1-トリフルオロ-3-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパン-2-オール

tert-ブチル1-(1,1,1-トリフルオロ-3-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(37mg)のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、表題化合物(20mg)が得られた。MS m/z: 416(MH⁺)。

【0566】

(工程5)

6-((1-(1,1,1-トリフルオロ-3-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H

-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1,1,1-トリフルオロ-3-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパン-2-オール(20mg)及びI(13mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(21mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、固体が得られた。この固体(17mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(7.3uL、ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物が得られた。

【化 7 5 7】

^1H NMR (MeOD): δ 2.05–2.16 (m, 6H), 2.42–2.54 (m, 2H), 3.74 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.95–4.01 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

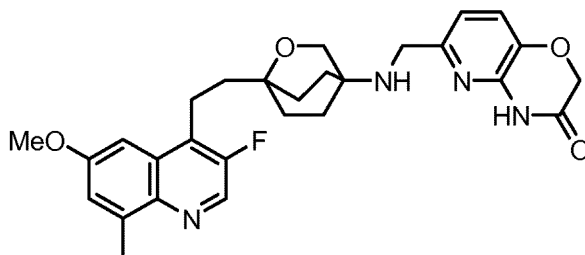
MS m/z : 578 (MH^+).

【 0 5 6 7】

(実施例139)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 5 8】



(工程1)

4-メトキシ-2-メチルアニリン

4-メトキシ-2-メチル-1-ニトロベンゼン(20.0g)のメタノール(150mL)溶液に、Pd/C(1.0g)を添加し、その後、出発材料がTLC上で消失するまで、 H_2 下で約15時間攪拌した。濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、表題化合物(16.5g)が得られ、これを次の工程に直接使用した。

【 0 5 6 8】

(工程2)

ジエチル2-((4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)メチレン)マロネート

4-メトキシ-2-メチルアニリン(10.4g)及びエトキシメチレンマロン酸ジエチル(16.4g)のトルエン(60mL)溶液を還流下で5時間攪拌し、減圧下で濃縮し、石油エーテルから再結晶化させると、表題化合物(14.4g)が得られた。MS m/z : 308(MH^+)。

【 0 5 6 9】

(工程3)

エチル4-ヒドロキシ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボキシレート

ジエチル2-((4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)メチレン)マロネート(8.0g)のジフェニルエーテル(35mL)懸濁液を、ジエチル2-((4-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)メチレン)マロネートがTLC上で消失するまで、還流下で約15分間攪拌した。約60℃に冷却し、石油エーテルを添加すると、表題化合物が固体(5.0g)として得られた。MS m/z: 262(MH⁺)。

【0570】

(工程4)

エチル4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボキシレート

0℃で、エチル4-ヒドロキシ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボキシレート(5.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(35mL)溶液に、三臭化リン(7.8g)を滴加し、その後、室温で15時間攪拌し続けた。飽和炭酸ナトリウム溶液でpH 8~9まで処理し、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を石油エーテルから再結晶化させると、表題化合物(2.7g)が得られた。MS m/z: 324(MH⁺)。

【0571】

(工程5)

4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボン酸

エチル4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボキシレート(2.2g)のテトラヒドロフラン(30mL)及び2N水酸化ナトリウム溶液(30mL)の溶液を60℃で5時間攪拌した。混合物を希塩酸でpH 4~5まで酸性化し、固体を濾過し、乾燥させると、表題化合物(1.2g)が得られた。

【化759】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.67 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

【0572】

(工程6)

tert-ブチル4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-イルカルバメート

4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボン酸(1.2g)の1,2-ジクロロエタン(15mL)懸濁液に、透明な溶液が得られるまでN-メチルモルホリン(1.24g)を滴加し、その後、ジフェニルホスホリルアジド(1.38g)を滴加し、室温で1時間、その後、出発材料がTLC上で消失するまで、還流下で2時間攪拌し続けた。その後、tert-ブタノールを添加し、還流下で一晩攪拌した。混合物を水とジクロロメタンの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(0.5g)が得られた。MS m/z: 367(MH⁺)。

【0573】

(工程7)

4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-アミン

tert-ブチル4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-イルカルバメート(0.5g)のジクロロメタン(10mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(5mL)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(273mg)が得られ、これを次の工程に直接使用した。

【0574】

(工程8)

4-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン

4-ブromo-6-メトキシ-8-メチルキノリン-3-アミン(266mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(140mg)をN₂下で-10℃で添加した。混合物を同じ温度で1時間攪拌した。固体を濾過し、デカヒドロ-ナフタレン(3mL)に懸濁し、120℃で15分間攪拌した。その後、混合物を簡易フラッシュに通して濾過して、デカヒドロ-ナフタレンを除去し、その後、ジクロロメタンで洗浄すると、粗生成物が得られ、これを分取HPLCで精製すると、純粋な表題化合物(71mg)が得られた。MS m/z: 270(MH⁺)。

【0575】

(工程9)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

0°Cで、窒素保護下で、化合物B(80mg)の乾燥テトラヒドロフラン(2mL)溶液に、9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン二量体(1.0mL)を滴加し、混合物を室温で2時間攪拌し続けた。その後、5滴の水を添加し、室温で約10分間攪拌し続けた。その後、4-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン(56mg)、リン酸三カリウム(400mg)、塩化リチウム(200mg)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80mg)を混合物に添加し、その後、エタノール(2mL)及び水(0.5mL)を添加した。得られた混合物を窒素下で還流状態で約1時間攪拌し、水と酢酸エチルの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、粗表題化合物(67mg)が得られ、これを次の工程に直接使用した。

10

【0576】

(工程10)

1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(67mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(5mL)を添加し、室温で1時間攪拌し続け、その後、濃縮し、残渣を水とメチルtert-ブチルエーテルの間に分配した。水層を炭酸ナトリウムでpH 8~9まで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物(33mg)が得られた。MS m/z : 345(MH⁺)。

20

【0577】

(工程11)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(33mg)及びI(27mg)のN,N-ジメチルホルムアミド:酢酸=7:1(5mL)溶液を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(67mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、該混合物を分取HPLCで精製すると、表題化合物(15mg)が得られた。

30

【化760】

¹H NMR (MeOD): δ 1.73–1.96 (m, 4H), 2.06–2.18 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.10–3.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.08–7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.35–7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H).

MS m/z : 510 (MH⁺).

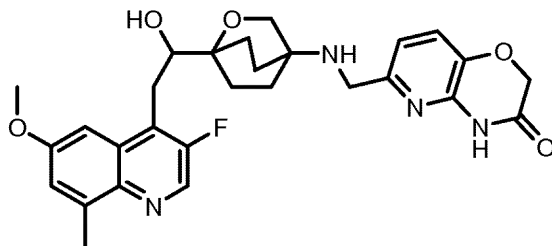
40

【0578】

(実施例140)

6-[(1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 6 1】



(工程1)

tert-ブチル1-(1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

-78℃で、F(770mg)の乾燥テトラヒドロフラン(30mL)溶液に、臭化メチルマグネシウム溶液(2.5mL、3M)を滴加し、その後、室温にゆっくりと温めた。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(392 mg)が得られた。MS m/z : 272(MH⁺)。

【 0 5 7 9 】

(工程2)

tert-ブチル1-アセチル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル1-(1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(392mg)の乾燥ジクロロメタン(15mL)溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(3.0g)を添加し、得られた混合物を室温で24時間攪拌し続けた。濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(280mg)が得られた。

【化 7 6 2】

¹H NMR (MeOD): δ 1.39 (s, 9H), 1.84–2.06 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 3.97 (s, 2H).

【 0 5 8 0 】

(工程3)

tert-ブチル1-(1-(トリメチルシリルオキシ)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

-78℃で、tert-ブチル1-アセチル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(200mg)の乾燥テトラヒドロフラン(8mL)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.7mL)を滴加し、その後、その温度で30分間攪拌し続けた。その後、クロロトリメチルシラン(96mg)を添加し、その温度でさらに30分間攪拌した。混合物をゆっくりと0℃に到らせ、飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物(198mg)が得られ、これを次の工程に直接使用した。

【 0 5 8 1 】

(工程4)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル1-(1-(トリメチルシリルオキシ)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタ
ン-4-イルカルバメート(100mg)、4-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン(54
mg)、Pd₂(dba)₃(20mg)、s-Phos(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)(20mg)、及びフッ化亜鉛
(36mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)懸濁液を、マイクロ波条件において、150℃で15
分間保持した。混合物を水と酢酸エチルの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫
酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、粗表題化合物(78mg)が得られ、これを次の工程
に直接使用した。

【0582】

(工程5)

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エタノン

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(78mg)のジクロロメタン(6mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(6mL)を添加し、室温で約1時間攪拌し続け、その後、濃縮した。残渣を水とメチルtert-ブチルエーテルの間に分配し、水相を炭酸ナトリウムでpH 8~9まで塩基性化した。酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物(35mg)が得られた。MS m/z : 359(MH^+)。 10

【0583】

(工程6)

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エタノール

0°Cで、1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エタノン(35mg)のメタノール(10mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(15mg)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し続け、水滴を添加し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水と酢酸エチルの間に分配し、有機層を集め、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、粗表題化合物(36mg)が得られた。MS m/z : 361(MH^+)。 20

【0584】

(工程7)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

化合物1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イル)エタノール(36mg)及びI(35mg)のN,N-ジメチルホルムアミド:酢酸=7:1(5mL)溶液を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(63mg)を添加した。混合物を室温でさらに5時間攪拌し、その後、分取HPLCで精製すると、表題化合物(9mg)が得られた。 30

【化763】

^1H NMR (MeOD): δ 1.86–2.06 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 3.06–3.12 (m, 1H), 3.50–3.64 (m, 2H), 3.84–3.90 (m, 7H), 4.63 (s, 2H), 6.99–7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28–7.30 (m, 2H), 8.51 (s, 1H).

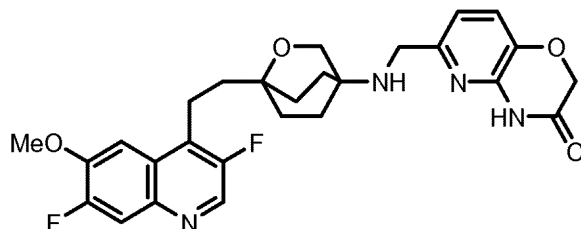
MS m/z : 523 (MH^+).

【0585】

(実施例141)

6-[(1-[2-(3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 40

【化764】



(工程1)

50

エチル7-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-3-カルボキシレート

トルエン(80mL)中の3-フルオロ-4-メトキシアニリン(1.4g)及びエトキシメチレンマロン酸ジエチル(2.2g)の混合物を1時間還流させ、凝縮乾固させて、固体を生じさせ、ジフェニルエーテル(10mL)に260℃で少しずつ添加し、8分間還流させた。混合物を60℃に冷却し、石油エーテルで希釈した。得られた沈殿物を濾液により収集し、石油エーテルで洗浄すると、粗表題化合物(1.1g)が得られた。MS m/z: 266(MH⁺)。

【0586】

(工程2)

エチル4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-カルボキシレート

エチル7-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-3-カルボキシレート(1.1g、粗製物)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)懸濁液に、三臭化リン(1.3g)を水冷下で添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、氷水に注ぎ、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によりpH 10に調整した。得られた沈殿物を濾液により収集し、水で洗浄した。湿潤ケーキ(0.5g)を次の工程に直接使用した。MS m/z: 329(MH⁺)。

【0587】

(工程3)

4-ブromo-6-メトキシキノリン-3-カルボン酸

エチル4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-カルボキシレート溶液(30mLのテトラヒドロフラン中、0.5gの湿潤品)に、水酸化ナトリウム溶液(10mLの水中、0.1g)をゆっくりと添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。凝縮させ、濃塩酸でpH 5に酸性化した。白色の沈殿物を濾液により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させると、純粋な表題化合物(317mg)が得られた。MS m/z: 283(MH⁺)。

【0588】

(工程4)

tert-ブチル4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-イルカルバメート

1,2-ジクロロエタン(10mL)中の4-ブromo-6-メトキシキノリン-3-カルボン酸(317mg)及び4-メチルモルホリン(118.3mg)の混合物を室温で15分間攪拌した。ジフェニルホスホリルアジド(322mg)を透明な溶液に滴加し、30分間攪拌し、その後、さらに75分間還流させた。反応混合物に、tert-ブタノール(10mL)を添加し、一晩還流させた後、冷却した。反応混合物をジクロロメタン(300mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄し、凝縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の20%酢酸エチル)で精製すると、表題化合物(192.4mg)が得られた。MS m/z: 372(MH⁺)。

【0589】

(工程5)

4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-アミン

tert-ブチル4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-イルカルバメート(192.4mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮し、残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解させ、飽和炭酸ナトリウム、水、及びブラインで順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、純粋な表題化合物(127mg)が得られた。MS m/z: 272(MH⁺)。

【0590】

(工程6)

4-ブromo-3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン

4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-アミン(127mg)の乾燥テトラヒドロフラン(10mL)氷冷溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(61mg)を添加した。混合物を0℃で50分間攪拌し、その後、濾過した。固体ケーキを冷テトラヒドロフラン(1mL)で洗浄し、真空により室温で乾燥させると、褐色の粉末が得られた。この粉末をデカリンに懸濁し、100℃まで1時間加熱した。冷却し、石油エーテル(100mL)で希釈し、石油エーテルで洗浄したシリカゲルパッドに通して濾過して、デカリンを除去し、その後、ジクロロメタンで洗浄すると、白色の固体(110mg)が得られた。MS m/z: 275(MH⁺)。

【0591】

(工程7)

tert-ブチル1-(2-(3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

B(100mg)の無水テトラヒドロフラン(1.8mL)溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン二量体溶液(1.6mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水(1滴)を冷却下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物に、4-ブromo-3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン(109.2mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(100mg)、リン酸三カリウム(0.6g)、及びエタノール/水(2mL、4:1)を添加し、脱気した。混合物を70℃で12時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗表題化合物が得られ、これを直接使用した。

10

【0592】

(工程8)

1-(2-(3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

tert-ブチル1-(2-(3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg、粗製物)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、表題化合物が得られた。MS m/z : 349(MH^+)。

20

【0593】

(工程9)

6-((1-(2-(3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-(2-(3,7-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(99mg)及びI(76mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(118.8mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、表題化合物(72mg)が得られた。表題化合物(72mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(26uL、ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物がそのHCl塩として得られた。

30

【化765】

^1H NMR (MeOD): δ 1.83–1.87 (m, 2H), 1.96–1.98 (m, 2H), 2.16–2.20 (m, 6H),

3.39–3.40 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H).

MS m/z : 511 (MH^+).

40

【0594】

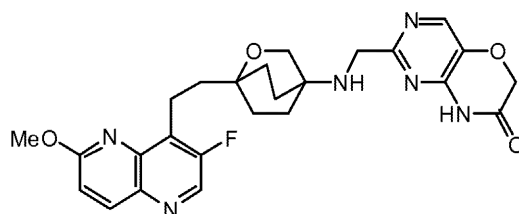
(実施例142)

2-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7(8H)-オ

50

ン

【化 7 6 6】



(工程1)

エチル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アセテート

10

わずかなp-トルエンスルホン酸の結晶を含むエチルヒドロキシアセテート(35.3g)の攪拌溶液に、ジヒドロピラン(30.0g)を滴加した。室温で一晩攪拌した後、混合物をジクロロメタン(200mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ、その後、ジクロロメタンを蒸発させた。残渣を高真空下で蒸留すると、表題化合物(32g)が透明な液体として得られた。

【化 7 6 7】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1.20–1.32 (m, 3H), 1.50–1.58 (m, 3H), 1.70–1.92 (m, 3H),

3.45–3.55 (m, 1H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.16–4.24 (m, 4H), 4.70–4.79 (m, 1H).

20

【0 5 9 5】

(工程2)

シンナムイミドアミド

(2E)-3-フェニルプロプ-2-エンニトリル(25g)の無水エタノール(200mL)溶液を0℃に冷却し、塩化水素ガスを該溶液に通して30分間バブリングさせた。該溶液を周囲温度で16時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残渣をエタノール(100mL)に溶解させ、0℃に冷却し、アンモニア/メタノール溶液(7M、69mL)を添加漏斗に通して滴加した。ひとたび添加したら、該溶液を周囲温度に温めておき、得られた塩化アンモニウムを濾過して除去した。該溶液を真空下で濃縮し、残渣を水に溶解させ、酢酸エチルで洗浄した。水層を乾燥させると、表題化合物(20g)が得られ、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。MS m/z : 147(MH^+)。

30

【0 5 9 6】

(工程3)

(E)-2-スチリル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ピリミジン-4(3H)-オン

工程1(10g)からの生成物のテトラヒドロフラン(200mL)及び乾燥ギ酸エチル(39g)溶液に、水素化ナトリウム(3.8g)をゆっくりと添加した。反応混合物を濃縮乾固させると、淡黄色の固体が得られた。該固体を工程2からの生成物(7.8g)のメタノール/エタノール(200mL/200mL)溶液に添加し、その後の混合物を80℃で4時間加熱した。得られた材料を、シリカゲル(30g)を含むジクロロメタン(100mL)に注ぎ、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィ-シリカゲルで精製すると、表題化合物(5g)が淡黄色の固体として得られた。MS m/z : 299(MH^+)。

40

【0 5 9 7】

(工程4)

(E)-2-スチリル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ピリミジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

(E)-2-スチリル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ピリミジン-4(3H)-オン(2.04g)のジクロロメタン(25mL)懸濁液に、ピリジン(1.22mL)を添加した。-78℃に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.38mL)を滴加によってゆっくりと添加した。反応を-78℃で10分間維持し、10分後、冷却浴を氷水浴と取り替え、反応物をさらに30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、水相をジクロロメタンで抽出した。その後、有機相

50

を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、暗赤色の油状物が得られ、これを次の工程で直接使用した。MS m/z : 431(MH^+)。

【0598】

(工程5)

(E)-2-スチリル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ピリミジン-4-アミン

粗(E)-2-スチリル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ピリミジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(2.9g)を1,4-ジオキサン(136mL)中の0.5Mアンモニア溶液と耐圧ビン中で60℃で24時間反応させた。反応物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン中で溶解させ、水、飽和水性炭酸水素ナトリウム、及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、メタノール/ジクロロメタン勾配を用いるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)で精製すると、所望の化合物が黄褐色の固体(1.28g)として得られた。MS m/z : 298(MH^+)。

10

【0599】

(工程6)

(E)-4-アミノ-2-スチリルピリミジン-5-オール

(E)-2-スチリル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ピリミジン-4-アミン(1.28g)のメタノール(25mL)懸濁液を、50℃の油浴中で、完全に溶解するまで加熱した。これに、塩化水素溶液(0.1mL、1,4-ジオキサン中4M)を添加し、反応物を50℃で1.5時間加熱した。この時、LCMSにより進行がほとんど示されなかったので、追加の塩化水素溶液(1.1mL、1,4-ジオキサン中4M)を添加し、3時間加熱し続けた。反応物を室温まで冷却させておくと、白色の沈殿物が形成した。溶媒を真空下で除去し、得られた黄褐色の固体を高真空下で一晩乾燥させると、表題化合物(1.08g)が得られた。この材料をさらに精製することなく使用した。MS m/z : 214(MH^+)。

20

【0600】

(工程7)

2-[(E)-2-フェニルエテニル]-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7(8H)-オン

(E)-4-アミノ-2-スチリルピリミジン-5-オール(214mg)の無水エタノール(5mL)懸濁液に、カリウムtert-ブトキシド(224mg)を室温で添加した。5分間攪拌した後、ブromo酢酸エチル(0.1mL)を滴加し、反応物を18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を10%メタノール-クロロホルム及び少量の水の中で溶解させた。層を分離し、水相を10%メタノール-クロロホルムで抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで粉砕した。白色の固体を濾液により収集した(106mg)。MS m/z : 254(MH^+)。

30

【0601】

(工程8)

7-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-カルバルデヒド

2-[(E)-2-フェニルエテニル]-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7(8H)-オン(106mg)の1,4-ジオキサン(12mL)及び水(3mL)懸濁液に、過ヨウ素酸ナトリウム(357mg)及び四酸化オスミウム(0.1mL、水中4%wt)を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。2時間後、追加の1,4-ジオキサン(3mL)及び過ヨウ素酸ナトリウム(180mg)を添加した。計7.5時間後、反応物に蓋をし、週末の間、冷凍庫の中で保管した。室温に温めた後、追加の四酸化オスミウム(0.1mL、水中4%wt)を添加し、反応物をさらに4時間攪拌した。溶媒を蒸発させると、白色の固体が得られ、これをジクロロメタン及び水に溶解させた。水層を10%メタノール-ジクロロメタンで抽出した(6回)。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、淡褐色の固体(92mg)が得られた。

40

【化768】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.81 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.78 (s, 1H).

MS m/z : 180 (MH^+).

50

【0602】

(工程9)

2-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7(8H)-オン

7-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-カルバルデヒド (27mg) 及び1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン (0.15mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド:酢酸=7:1(5mL) 溶液を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (64mg) を添加した。混合物を室温でさらに5時間攪拌し、その後、分取HPLCで精製すると、所望の生成物が得られた。

10

【化769】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.80–2.20 (m, 10H), 3.20–3.28 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.15–7.20 (m, 1H), 8.16–8.22 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS m/z : 495 (MH^+).

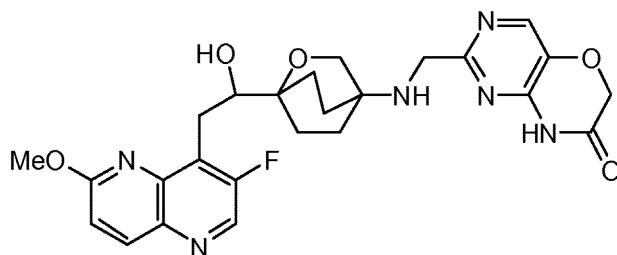
【0603】

(実施例143)

2-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7(8H)-オン

20

【化770】



30

7-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-カルバルデヒド (27mg) 及びtert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (0.15mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド:酢酸=7:1(5mL) 溶液を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (64mg) を添加した。混合物を室温でさらに5時間攪拌し、その後、分取HPLCで精製すると、所望の生成物が得られた。

【化771】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.90–2.40 (m, 8H), 3.20–3.28 (m, 1H), 3.40–3.58 (m, 1H), 3.95–4.05 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.15–7.20 (m, 1H), 8.16–8.28 (m, 2H), 8.62 (s, 1H).

MS m/z : 511 (MH^+).

40

【0604】

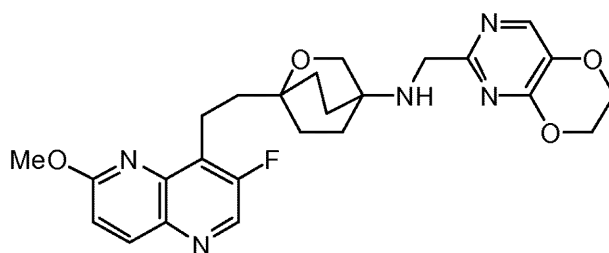
(実施例144)

N-((6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-

50

アミン

【化 7 7 2】



(工程1)

10

(E)-5-ヒドロキシ-2-スチリルピリミジン-4(3H)-オン

塩化水素溶液(50mL、1,4-ジオキサン中4M)中の2-[(E)-2-フェニルエテニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ピリミジン-4(3H)-オン(2.98g)の溶液を50℃で90分間攪拌した。混合物を水で希釈し、pHを飽和炭酸水素ナトリウムで5に調整した。酢酸エチルで2回抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、白色の固体(1.83g)が得られた。MS m/z : 215(MH^+)。

【0 6 0 5】

(工程2)

(E)-2-スチリル-6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン

20

(E)-5-ヒドロキシ-2-スチリルピリミジン-4(3H)-オン(642mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、水素化ナトリウム(1.2g、鉱油中60%)を0℃で添加し、60分間攪拌した。その後、1,2-ジブロモエタンをゆっくりと添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル(200mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄し、凝縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の25%酢酸エチル)で精製すると、白色の粉末(0.27g)が得られた。MS m/z : 241(MH^+)。

【0 6 0 6】

(工程3)

6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルバルデヒド

30

(E)-2-スチリル-6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン(300mg)のジクロロメタン/メタノール(40mL、 $v/v=1:1$)溶液に、オゾンを用いて-78℃で15分間バブリングさせて、青色の溶液を得た。窒素を用いて-78℃でさらに15分間バブリングさせて、余分なオゾンを取り除いた後、硫化ジメチル(1mL)を添加した。混合物を室温に温め、30分間攪拌し、凝縮させた。残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製すると、白色の粉末(119mg)が得られた。

【化 7 7 3】

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.33–4.36 (m, 2H), 4.53–4.57 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

MS m/z : 167 (MH^+).

40

【0 6 0 7】

(工程4)

N-((6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(33.1mg)及び6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルバルデヒド(24.9mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(31.8mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した

50

。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、固体が得られた。この固体(30mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(15uL、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物が得られた。

【化 7 7 4】

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): δ 1.80–1.87 (m, 2H), 1.91–1.99 (m, 2H), 2.01–2.19 (m, 6H), 3.33–3.38 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.34–4.36 (m, 2H), 4.56–4.58 (m, 2H), 7.39 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

MS m/z : 482 (MH^+).

10

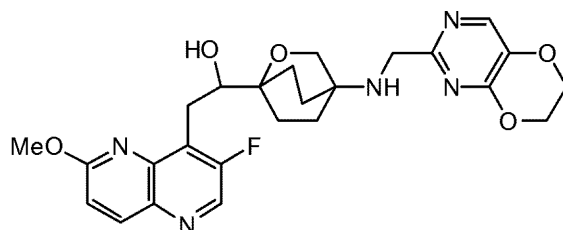
【 0 6 0 8 】

(実施例145)

(R)-1-(4-((6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール

【化 7 7 5】

20



(工程1)

(R)-1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール

30

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(89mg)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、表題化合物(65mg)が得られた。MS m/z : 348(MH^+)。

【 0 6 0 9 】

(工程2)

(R)-1-(4-((6,7-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール

40

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の(R)-1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(34.7mg)及び6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルバルデヒド(24.9mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(31.8mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、

50

固体が得られた。この固体(16mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(8 μ L、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物が得られた。

【化 7 7 6】

^1H NMR (MeOD): δ 1.95–2.06 (m, 1H), 2.09–2.21 (m, 6H), 2.25–2.31 (m, 1H), 3.33–3.39 (m, 1H), 3.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.97–4.03 (m, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.42–4.46 (m, 2H), 4.53–4.61 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).

MS m/z : 498 (MH^+).

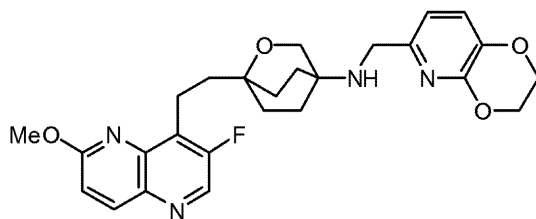
10

【 0 6 1 0 】

(実施例146)

N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 7 7 7】



20

(工程1)

6-ブロモ-2-クロロピリジン-3-オール

酢酸(150mL)中の2-クロロピリジン-3-オール(12.9g)及び酢酸ナトリウム(8.2g)の混合物に、臭素(16g)をゆっくりと添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、氷水に注いだ。酢酸エチルで2回抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄した。凝縮させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の25%酢酸エチルで溶出)で精製すると、表題化合物が固体(8.4g)として得られた。

30

【化 7 7 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H).

【 0 6 1 1 】

(工程2)

2-(6-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イルオキシ)エタノール

6-ブロモ-2-クロロピリジン-3-オール(8.2g)を1N水酸化ナトリウム溶液(100mL)に添加し、室温で30分間攪拌した。2-ブロモエタノール(10.1g)を添加し、混合物を4時間還流させた。該混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、凝縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の50%酢酸エチルで溶出)で精製すると、固体(9.4g)が得られた。

40

【化 7 7 9】

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.18 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99–4.03 (m, 2H), 4.12–4.14 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

MS m/z : 254 (MH^+).

50

【0612】

(工程3)

6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン

トルエン(150mL)中の2-(6-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イルオキシ)エタノール(7.9g)、水酸化カリウム(2.6g、85%)、及び18-クラウン-6(1.0g)の混合物を45分間還流させた。該混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。凝縮させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の70%酢酸エチルで溶出)で精製すると、白色の固体(3.1g)が得られた。

【化780】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.22–4.24 (m, 2H), 4.40–4.42 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS m/z : 216 (MH^+).

10

【0613】

(工程4)

6-ビニル-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン

エタノール(20mL)及びトリエタノールアミン(20mL)中の6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(1.1g)、カリウムビニルトリフルオロボレート(0.8g)、及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (100mg)の混合物を窒素下で4時間還流させた。凝縮させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製すると、表題化合物(0.7g)が得られた。

20

【化781】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.18–4.20 (m, 2H), 4.36–4.38 (m, 2H), 5.23–5.27 (m, 1H), 5.98–6.03 (m, 1H), 6.54–6.61 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

MS m/z : 164 (MH^+).

【0614】

(工程5)

2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-カルバルデヒド

6-ビニル-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(700mg)のジクロロメタン/メタノール(20mL、 $v/v=1:1$)溶液に、オゾンを -78°C で15分間バブリングさせて、青色の溶液を得た。窒素を -78°C でさらに15分間バブリングさせて、余分なオゾンを除去した後、硫化ジメチル(1mL)を添加した。混合物を室温に温め、30分間攪拌し、凝縮させた。残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製すると、白色の粉末(520mg)が得られた。

30

MS m/z : 166 (MH^+).

【0615】

(工程6)

N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

40

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-エチル]-2-オキサ-ビシクロ[2.2.2]オクト-4-イルアミン(71mg)及び2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-カルバルデヒド(67mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(106mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、固体が得られた。

50

この固体(66mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(34 μ L、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物が得られた。

【化 7 8 2】

^1H NMR (MeOD): δ 1.86–1.91 (m, 4H), 2.07–2.18 (m, 6H), 3.46–3.49 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.27–4.29 (m, 2H), 4.43–4.46 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H).

MS m/z : 481 (MH^+).

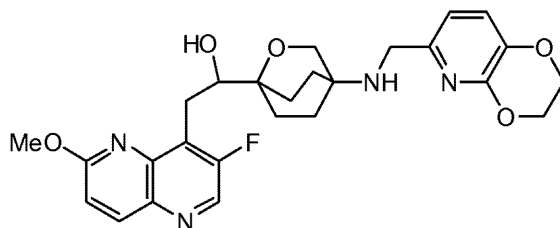
10

【 0 6 1 6 】

(実施例147)

1-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール

【化 7 8 3】



20

(工程1)

1-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(60mg)及び2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-6-カルバルデヒド(42mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(72mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、表題化合物(36mg)が得られた。表題化合物(36mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(18 μ L、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物がそのHCl塩として得られた。

30

【化 7 8 4】

40

^1H NMR (MeOD): δ 2.01–2.11 (m, 7H), 2.29–2.30 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 3.41–3.46 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H).

MS m/z : 497 (MH^+).

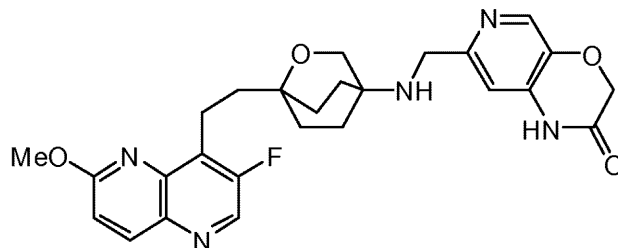
【 0 6 1 7 】

(実施例148)

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン

50

【化 7 8 5】



(工程1)

10

メチル2-(6-ブロモピリジン-3-イルオキシ)アセテート

6-ブロモピリジン-3-オール(1.74g)及び炭酸カリウム(2.76g)のアセトン(30mL)溶液に、クロロ酢酸メチルエステル(1.08g)を滴加し、得られた混合物を還流下で15時間攪拌した。その後、該混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、粗生成物が得られた。該粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(1.23g)が得られた。MS m/z : 246(MH^+)。

【0 6 1 8】

(工程2)

2-ブロモ-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ピリジン1-オキシド

20

ジクロロメタン(20mL)中のメチル2-(6-ブロモピリジン-3-イルオキシ)アセテート(1.2g)の混合物に、*m*-クロロ過安息香酸(1.72g)を添加し、得られた混合物を18時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで2回抽出し、有機層を飽和亜硫酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。真空中で濃縮すると、粗表題化合物(0.65g)が得られ、これを次の工程に直接使用した。MS m/z : 262(MH^+)。

【0 6 1 9】

(工程3)

2-ブロモ-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-4-ニトロピリジン1-オキシド

30

N-オキシド2-ブロモ-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ピリジン1-オキシド(2.69g)を硫酸(4mL)に0℃で溶解させ、その後、硝酸(2mL)を数分間かけてゆっくりと添加した。その後、反応混合物を40℃に加熱した油浴中に入れ、その後、温度を75℃まで1時間かけてゆっくりと上昇させ、その後、75℃で2時間保持した。該混合物を氷の上にゆっくりと注ぎ、pH 9に調整した。水を真空中で除去し、残渣をメタノール(50mL)に溶解させ、硫酸(1mL)で処理し、混合物を70℃で2時間加熱し、濃縮した。残渣を1N水酸化ナトリウム溶液(40mL)及び酢酸エチルで処理した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、表題化合物(1g)が得られた。MS m/z : 306(MH^+)。

【0 6 2 0】

(工程4)

7-ブロモ-1H-ピリド[3,4-*b*][1,4]オキサジン-2(3H)-オン

40

2-ブロモ-5-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-4-ニトロピリジン1-オキシド(1.8g)のエタノール(100mL)攪拌溶液に、鉄粉(1.8g)及び酢酸(3mL)を添加し、得られた混合物を還流下で2時間攪拌し、その後、濾過した。濾液を真空中で濃縮すると、粗生成物が得られた。該粗生成物を水と酢酸エチルの間に分配し、有機層を乾燥させ、真空中で濃縮すると、表題化合物(0.6g)が得られた。MS m/z : 229(MH^+)。

【0 6 2 1】

(工程5)

(E)-7-スチリル-1H-ピリド[3,4-*b*][1,4]オキサジン-2(3H)-オン

7-ブロモ-1H-ピリド[3,4-*b*][1,4]オキサジン-2(3H)-オン(600mg)の1,4-ジオキサン(20mL)及び水(4mL)脱気溶液に、フェニルビニルボロン酸(300mg)、炭酸カリウム(690mg)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(60mg)を添加し、混合物を還流状態で24時間加熱した。該混合物を水(720mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾液により収集

50

すると、表題化合物(400mg)が得られた。MS m/z : 253(MH^+)。

【0622】

(工程6)

2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-7-カルバルデヒド

(E)-7-スチリル-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン(400mg)のジクロロメタン(30mL)及びメタノール(10mL)懸濁液に、薄青色が現れるまで、オゾンでバブリングさせた。空気を該懸濁液に通して30分間バブリングさせることにより、余分なオゾン除去した。硫化ジメチル(1mL)を該懸濁液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮すると、表題化合物(143.2mg)が得られた。MS m/z : 179(MH^+)。

【0623】

(工程7)

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン
2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-7-カルバルデヒド(36mg)及び1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(66mg)のN,N-ジメチルホルムアミド：酢酸=7:1(5mL)溶液を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(71mg)を添加した。混合物を室温でさらに5時間攪拌し、分取HPLCで精製すると、表題化合物(30mg)が得られた。

【化786】

^1H NMR (MeOD): δ 1.81–2.20 (m, 10H), 3.31 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.19–8.22 (m, 2H), 8.62 (s, 1H).

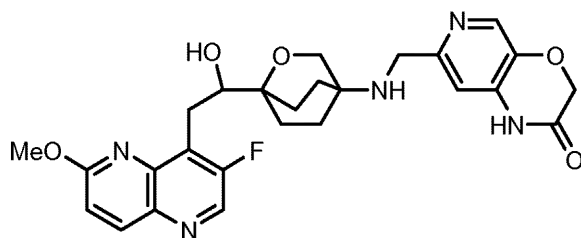
MS m/z : 494 (MH^+).

【0624】

(実施例149)

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン

【化787】



2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン-7-カルバルデヒド(36mg)及び1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(68mg)のN,N-ジメチルホルムアミド：酢酸=7:1(5mL)溶液を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(71mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、分取HPLCで精製すると、表題化合物(31mg)が得られた。

【化788】

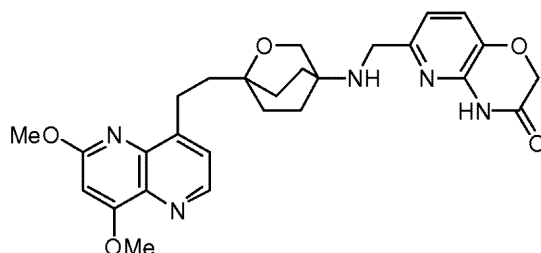
^1H NMR (MeOD): δ 2.38–2.74 (m, 8H), 3.89 (s, 1H), 4.36–4.39 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.71 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.74 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H).

MS m/z : 510 (MH^+).

【0625】

(実施例150)

6-((1-(2-(6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
【化789】



10

(工程1)

2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン

4-クロロ-5-ニトロピリジン-2-オール(8.4g)をオキシ塩化リン(20mL)に周囲温度で添加し、その後、反応物を1時間加熱還流させ、その後、それを周囲温度に冷却した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、純粋な表題化合物(5g)が得られた。

20

【0626】

(工程2)

2,4-ジメトキシ-5-ニトロピリジン

ナトリウムメトキシド(5.6g)及び2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン(4g)の混合物を一晩加熱還流させた。該混合物を周囲温度に冷却し、メタノールを真空下で除去した。ジクロロメタン(150mL)を添加し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(1.4g)が得られた。

【0627】

(工程3)

4,6-ジメトキシピリジン-3-アミン

2,4-ジメトキシ-5-ニトロピリジン(1.4g)の酢酸エチル(80mL)溶液に、Pd/C(140mg)を添加し、1気圧のH₂で1.5時間攪拌した。濾過し、真空中で濃縮すると、純粋な表題化合物(1.1g)が得られた。MS m/z: 155(MH⁺)。 30

【0628】

(工程4)

5-((4,6-ジメトキシピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン

エタノール(10mL)中の4,6-ジメトキシピリジン-3-アミン(1.4g)、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(1.1g)、及びオルトギ酸トリメチル(1.1g)の混合物を一晩加熱還流させた。該混合物を周囲温度に冷却し、濾過すると、表題化合物が白色の固体(2g)として得られた。MS m/z: 309(MH⁺)。 40

【0629】

(工程5)

6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-オール

5-((4,6-ジメトキシピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(1g)をジフェニルエーテル(5mL)に250℃で少しずつ添加し、5分間攪拌した。混合物を50℃に冷却し、ヘキサンで希釈した。得られた沈殿物を濾液により収集し、ヘキサンで洗浄すると、粗表題化合物(0.4g)が得られた。MS m/z: 207(MH⁺)。 50

【0630】

(工程6)

8-プロモ-2,4-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン

6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-オール(0.3g)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)懸濁液に、三臭化リン(0.6g)を水冷下で添加し、混合物を室温で2.5時間攪拌した。該混合物を氷水(10mL)に注ぎ、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によりpH 8に調整した。得られた沈殿物を濾液により収集し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物(0.3g)が得られた。MS m/z : 269(MH^+)。

【0631】

(工程7)

tert-ブチル1-(2-(6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

B(100mg)の無水テトラヒドロフラン(1.8mL)溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン二量体溶液(1.6mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を水冷下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水(1滴)を冷却下で添加することにより反応物をクエンチした後、混合物に、8-ブromo-2,4-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン(114.4mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(91.2mg)、リン酸三カリウム(0.6g)、及びエタノール/水(1mL、4:1)を添加し、脱気した。混合物を70℃で12時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗表題化合物が得られ、これを直接使用した。

【0632】

(工程8)

1-(2-(6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

1-(2-(6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(0.2gの粗製物)のジクロロメタン(4mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(4mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、純粋な表題化合物が得られた。MS m/z : 344(MH^+)。

【0633】

(工程9)

6-((1-(2-(6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-(2-(6,8-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(101mg)及びI(80.1mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(127mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、(70mg)が得られた。該遊離塩基(70mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(33uL、1,4-ジオキサン中4M)を水冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物がそのHCl塩として得られた。

【化790】

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.92–1.99 (m, 4H), 2.13–2.14 (m, 6H), 3.42–3.46 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.22 (s, 5H), 4.67 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=5.6$ Hz, 1H).

MS m/z : 506 (MH^+).

10

20

30

40

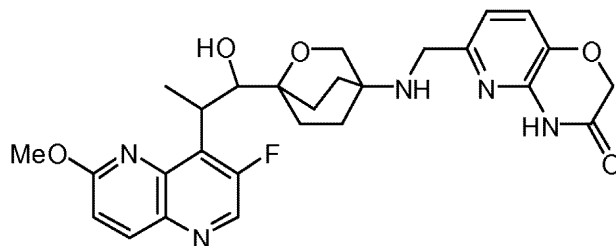
50

【 0 6 3 4 】

(実施例151)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシプロピル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 9 1】



10

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル{1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}カルバメート (1.4g, (+)-型) 及びデスマーチンペルヨージナン (2.0g) の懸濁液を室温で4時間攪拌した。濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。濾液を凝縮させ、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)で精製すると、白色の固体 (1.39g) が得られた。

20

【化 7 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.90–1.98 (m, 2H), 2.04–2.11 (m, 6H), 3.98 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.40 (brs, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

【 0 6 3 5 】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパノイル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)アセチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (223mg) の乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1mL) を -78°C で滴加し、30分間攪拌した。その後、ヨードメタン (213mg) をシリンジでゆっくりと添加した。混合物を -78°C で30分間攪拌し、その後、室温に温め、一晚攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加することにより反応物をクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を凝縮させ、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)で精製すると、表題化合物が白色の固体 (171mg) として得られた。

40

【化 7 9 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (s, 9H), 1.44 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.69–1.77 (m, 2H), 1.84–1.88 (m, 2H), 1.94–1.96 (m, 4H), 3.49–3.52 (brs, 1H), 3.69–3.72 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.81 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS m/z : 460 (MH^+).

【 0 6 3 6 】

50

(工程3)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシプロピル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパノイル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(171mg)のメタノール(10mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(38mg)を0℃で添加し、一晚攪拌した。混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水で2回洗浄した。有機層を凝縮させ、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=2:1)で精製すると、白色の固体(124mg)が得られた。MS m/z : 462(MH⁺)。

【0637】

(工程4)

1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパン-1-オール

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシプロピル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(124mg)のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、純粋な表題化合物(73mg)が得られた。MS m/z : 362(MH⁺)。

【0638】

(工程5)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシプロピル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパン-1-オール(73mg)及びI(53mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(64mg)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、固体が得られた。この固体(32mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(15uL、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。この白色の固体ラセミ混合物を、SFC(超臨界流体クロマトグラフィー)を用いて分離すると、2つの異性体を得られた。

第一の溶出した異性体:

【化794】

¹H NMR (MeOD): δ 1.41–2.11 (m, 11H), 3.43–4.01 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

MS m/z : 524 (MH⁺).

第二の溶出した異性体:

10

20

30

40

【化 7 9 5】

^1H NMR (MeOD): δ 1.41–2.17 (m, 11H), 3.43–4.02 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

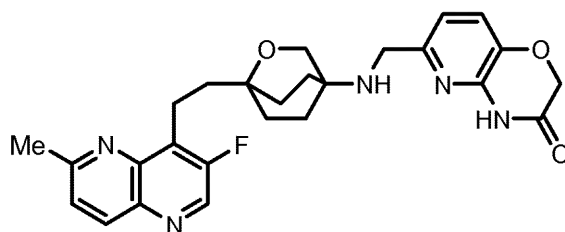
MS m/z : 524 (MH^+).

【 0 6 3 9 】

(実施例152)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 7 9 6】



(工程1)

2-(1-エトキシビニル)-6-メチル-3-ニトロピリジン

トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(25g)を、アセトニトリル(50mL)中の2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン(10g)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物(1.1g)の混合物に65℃で添加した。得られた懸濁液を65℃で4時間攪拌し、その後、室温に冷却した。反応混合物を10%フッ化カリウム水溶液(50mL)でクエンチし、室温で1時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(10.3g)が得られた。

【化 7 9 7】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (t, $J = 3.2$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.86–3.91 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

【 0 6 4 0 】

(工程2)

2-フルオロ-1-(6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)エタノン

SELECTFLUOR(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)(7.6g)のアセトニトリル(20mL)及び水(10mL)懸濁液に、2-(1-エトキシビニル)-6-メチル-3-ニトロピリジン(3g)のアセトニトリル(10mL)溶液を15分間かけて滴加し、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。その後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物(2.4g)が得られた。

【化 7 9 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.70 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

【 0 6 4 1 】

(工程3)

(Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-1-(6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン

2-フルオロ-1-(6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)エタノン(2g)のN,N-ジメチルホル

ムアミド (15mL) 溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド-N,N-ジメチルアセトアミド (10mL) を添加した。反応混合物を50℃に加熱し、窒素下で4時間撹拌した。その後、該混合物を室温に冷却し、濾過すると、表題化合物 (2.3g) が黄色の固体として得られた。それを次の工程で直接使用した。

【0642】

(工程4)

3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-オール

(Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-1-(6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)プロップ-2-エン-1-オン (1g) 及び塩化アンモニウム (1.06g) のメタノール/水 (1:1、30mL) 溶液を0℃に冷却し、その後、鉄塵 (2.21g) を少しずつ分けて添加し、その後、65℃まで5時間、ゆっく

10

りと温めた。反応が終了したとき、それを室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチルで洗淨した。合わせた抽出物をブラインで洗淨し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物 (400mg) が得られた。

【0643】

(工程5)

8-プロモ-7-フルオロ-2-メチル-1,5-ナフチリジン

3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-オール (400mg) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (8mL) 懸濁液に、三臭化リン (0.5mL) を0℃下で添加した。混合物を室温で2.5時間撹拌した。該混合物を氷水 (20mL) に注ぎ、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加によりpH 8に調整した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗淨し、乾燥させた。粗生成物を分取TLC (トルエン:酢酸エチル=5:1) で精製すると、表題化合物 (300mg) が得られた。

20

【化799】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.80 (s, 3H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H).

【0644】

(工程6)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート

30

テトラヒドロフラン (2mL) 中のB (100mg) を氷浴下で撹拌した。その後、9-ボラビシクロ (3.3.1) ノナン二量体 (1.6mL) をゆっくりと添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。その後、水 (0.5mL) を添加した。混合物に、8-プロモ-7-フルオロ-2-メチル-1,5-ナフチリジン (96mg)、リン酸三カリウム (169mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (10mg)、及びエタノール (3mL) を添加した。得られた混合物を80℃で一晩撹拌した。該混合物を濾過し、粗化合物を次の工程で直接使用した。

【0645】

(工程7)

1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-アミン

40

ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸 (3mL/3:1) 中のtert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルカルバメート (100mg、粗製物) を室温で1時間撹拌した。その後、混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。それを次の工程で直接使用した。

【0646】

(工程8)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン

1-(2-(3-フルオロ-6-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-アミン (50mg)、I (34mg) 酢酸 (0.1mL)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (3mL

50

)の混合物を室温で2時間攪拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(203 mg)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに12時間攪拌した。その後、該混合物を水中に注ぎ、水性炭酸水素ナトリウムでpH 8~9に調整した。その後、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を分取HPLCで精製すると、表題化合物が得られた。

【化 8 0 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 1.84–1.88 (m, 2H), 1.92–2.25 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.35–3.38 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

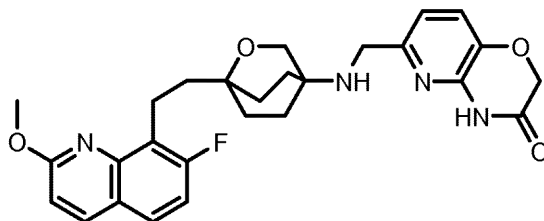
10

【 0 6 4 7 】

(実施例153)

6-((1-(2-(7-フルオロ-2-メトキシキノリン-8-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 0 1】



20

(工程1)

N-(2-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-フェニルアクリルアミド

アセトン(50mL)及び水(10mL)中の2-ブromo-3-フルオロアニリン(10g)及び炭酸カリウム(14.7g)の混合物に、アセトン(5mL)中の塩化シンナモイル(10.6g)を15分間かけて滴加した。そして、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。その後、水を添加し、混合物を濾過すると、表題化合物(5g)が白色の固体として得られた。

【化 8 0 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 7.25–7.34 (m, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.73 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

【 0 6 4 8 】

(工程2)

8-ブromo-7-フルオロキノリン-2(1H)-オン

N-(2-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-フェニルアクリルアミド(5g)のクロロベンゼン(50mL)溶液に、塩化アルミニウム(10.2g)を添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。その後、該混合物を氷水に注ぎ、濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(3g)が得られた。

40

【化 8 0 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43–7.47 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H).

【 0 6 4 9 】

(工程3)

8-ブromo-2-クロロ-7-フルオロキノリン

8-ブromo-7-フルオロキノリン-2(1H)-オン(3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液

50

に、オキシ塩化リン(6mL)を0℃で添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。その後、該混合物を氷水に注ぎ、濾過すると、表題化合物(2g)が得られた。

【化 8 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.32–7.37 (m, 2H), 7.71–7.74 (m, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

【 0 6 5 0】

(工程4)

8-ブロモ-7-フルオロ-2-メトキシキノリン

8-ブロモ-2-クロロ-7-フルオロキノリン(1g)のメタノール(10mL)懸濁液に、ナトリウムメトキシド(209mg)をメタノール(2mL)中で5分間かけて滴加し、得られた混合物を60℃で12時間攪拌した。その後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(500mg)が得られた。

【化 8 0 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.08 (s, 3H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56–7.60 (m, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H).

【 0 6 5 1】

(工程5)

tert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-メトキシキノリン-8-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

テトラヒドロフラン(2mL)中のB(100mg)の混合物に、9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン二量体(1.7mL)を0℃で添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その後、反応混合物を水(2mL)でクエンチした。混合物に、リン酸三カリウム(169mg)、8-ブロモ-7-フルオロ-2-メトキシキノリン(102mg)、エタノール(2mL)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(120mg)を室温で添加した。その後、得られた混合物を90℃で12時間攪拌した。その後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、粗表題化合物(150mg)が得られた。粗製物を次の工程で直接使用した。

【 0 6 5 2】

(工程6)

1-(2-(7-フルオロ-2-メトキシキノリン-8-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

ジクロロメタン(5mL)中のtert-ブチル1-(2-(7-フルオロ-2-メトキシキノリン-8-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(150mg)の混合物に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、粗表題化合物(100mg)が得られた。粗製物を次の工程で直接使用した。

【 0 6 5 3】

(工程7)

6-((1-(2-(7-フルオロ-2-メトキシキノリン-8-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

メタノール(5mL)中の1-(2-(7-フルオロ-2-メトキシキノリン-8-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(100mg)及びI(53mg)の混合物に、酢酸(0.1mL)を添加し、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(70mg)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、分取HPLCで精製すると、表題化合物(10mg)が得られた。

10

20

30

40

50

【化 8 0 6】

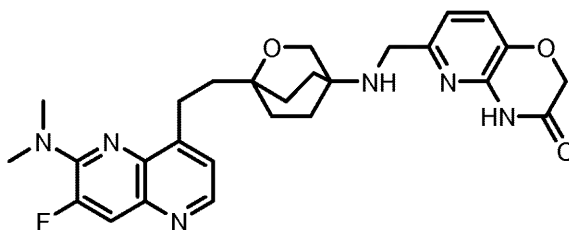
^1H NMR (CD_3OD): δ 1.67–1.72 (m, 2H), 1.91–2.05 (m, 8H), 3.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01–7.09 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

【 0 6 5 4】

(実施例154)

6-((1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 10

【化 8 0 7】



(工程1)

2-ヒドロキシ-5-ニトロニコチン酸

2-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸(50g)の濃硫酸(500mL)溶液に0℃で発煙硝酸(45mL)を滴加した。混合物を同じ温度で30分間攪拌し、50～60℃でさらに2時間攪拌した。それを水に注ぎ、濾過した。沈殿物を水で洗浄し、その後、それを高真空中で乾燥させ、それを、さらに精製することなく、次の工程で使用した(55g)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.67 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)。

【 0 6 5 5】

(工程2)

2-クロロ-5-ニトロニコチン酸

2-ヒドロキシ-5-ニトロニコチン酸(20g)のオキシ塩化リン(80mL)懸濁液を100℃で1.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させておき、その後、水に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集した。濾液を真空中で濃縮すると、粗表題化合物(18g)が得られた。 30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)。

【 0 6 5 6】

(工程3)

2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロニコチン酸

アセトニトリル(80mL)中の2-クロロ-5-ニトロニコチン酸(8g)、ジメチルアミン塩酸塩(3.48g)、及び炭酸カリウム(11g)の混合物を8時間還流させた。該混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後、固体を濾過して除去した。濾液をクエン酸及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮すると、表題化合物が得られ、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した(8g)。 40

【化 8 0 8】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.15 (s, 6H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

【 0 6 5 7】

(工程4)

tert-ブチル2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロピリジン-3-イルカルバメート

2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロニコチン酸(2.5g)、ジフェニルホスホリルアジド(4mL)、 50

トリエチルアミン(2.5mL)、及び無水tert-ブタノール(15mL)の混合物を100℃で1時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。それをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製すると、表題化合物(2.5g)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.52 (s, 9H), 3.15 (s, 6H), 8.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H)。

【0658】

(工程5)

N,N-ジメチル-5-ニトロピリジン-2,3-ジアミン

tert-ブチル2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロピリジン-3-イルカルバメート(500mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を-10℃で添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。酢酸エチルで希釈し、有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、表題化合物(250mg)が得られた。

【化809】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.89 (s, 6H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz,

1H)。

【0659】

(工程6)

3-フルオロ-N,N-ジメチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

N,N-ジメチル-5-ニトロピリジン-2,3-ジアミン(250mg)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(165mg)を-10℃で添加し、混合物を同じ温度で50分間攪拌した。追加のテトラフルオロホウ酸ニトロシル(16.5g)を該混合物に同じ温度で添加した。5分間攪拌した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、冷テトラヒドロフランで洗浄すると、ジアゾニウム塩が黄色の固体(240mg)として得られた。該塩(240mg)のデカリン(2mL)懸濁液を100℃で30分間加熱した。NaCl-氷浴で冷却した後、沈殿物を濾過により収集し、酢酸エチルで溶解させた。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。それをカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=30:1)で精製すると、表題化合物(100mg)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.24 (s, 6H), 7.86 (m, 1H), 8.79 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H)。

【0660】

(工程7)

3-フルオロ-N,N-ジメチルピリジン-2,5-ジアミン

3-フルオロ-N,N-ジメチル-5-ニトロピリジン-2-アミン(100mg)のメタノール(5mL)脱気溶液に、ラネー-Ni(10mg)を添加し、混合物を H_2 (5psi)下で室温で2時間攪拌した。濾過及び濃縮の後、得られた沈殿物を収集すると、粗表題化合物(60mg)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.84 (s, 6H), 6.70 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)。

【0661】

(工程8)

5-((6-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン

エタノール(5mL)中の3-フルオロ-N,N-ジメチルピリジン-2,5-ジアミン(150mg)、メルドラム酸(144mg)、及びオルトギ酸トリエチル(0.5mL)の混合物を1時間還流させた。得られた沈殿物を濾過により収集し、エタノールで洗浄すると、表題化合物(100mg)が得られた。

。

【化 8 1 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64 (s, 6H), 3.22 (s, 6H), 7.35 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

【 0 6 6 2】

(工程9)

6-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-オール

5-((6-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオン(50mg)を数回に分けて5分間かけてジフェニルエーテル(2mL)に260℃で添加した。冷却した後、混合物を石油エーテルで希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、石油エーテルで洗浄すると、粗表題化合物(20mg)が得られた。

10

【化 8 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.25 (s, 6H), 6.85 (s, 1H), 7.74 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J=2.0$ Hz, 1H).

【 0 6 6 3】

(工程10)

8-ブロモ-3-フルオロ-N,N-ジメチル-1,5-ナフチリジン-2-アミン

20

6-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-オール(400mg)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)懸濁液に、三臭化リン(0.5mL)を0℃で添加し、混合物を室温で2.5時間攪拌した。該混合物を氷水(20mL)に注ぎ、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加によりpH 8に調整した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させた。それを分取TLC(トルエン:酢酸エチル=5:1)で精製すると、表題化合物(200mg)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.25 (s, 6H), 7.73 (m, 2H), 8.34 (d, $J=4.4$ Hz, 1H).

【 0 6 6 4】

(工程11)

tert-ブチル1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

30

テトラヒドロフラン(2mL)中のB(100mg)を氷浴下で攪拌した。その後、9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン二量体(1.6mL)をゆっくりと添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。その後、水(0.5mL)を添加した。混合物に、8-ブロモ-3-フルオロ-N,N-ジメチル-1,5-ナフチリジン-2-アミン(108mg)、リン酸三カリウム(169mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg)、及びエタノール(3mL)を添加した。得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。該混合物を濾過し、粗化合物を次の工程で直接使用した。

【 0 6 6 5】

(工程12)

8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3-フルオロ-N,N-ジメチル-1,5-ナフチリジン-2-アミン

40

ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(4mL/3:1)中のtert-ブチル1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)を室温で1時間攪拌した。その後、混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。

【 0 6 6 6】

(工程13)

6-((1-(2-(6-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-3-フルオロ-N,N-

50

ジメチル-1,5-ナフチリジン-2-アミン(80mg、粗製物)、I(30mg)、酢酸(0.1mL)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(250mg)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに12時間攪拌した。その後、該混合物を水に注ぎ、水性炭酸水素ナトリウムでpH 8~9に塩基性化した。その後、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を分取HPLCで精製すると、表題化合物が得られた。

【化 8 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 1.86–1.96 (m, 4H), 2.07–2.15 (m, 6H), 3.28–3.30 (m, 8H), 3.99 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

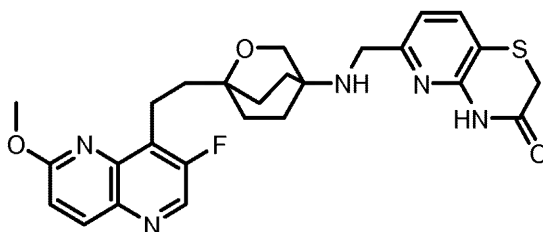
10

【 0 6 6 7】

(実施例155)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン

【化 8 1 3】



20

(工程1)

メチル6-アミノピコリネート

6-アミノピリジン-2-カルボン酸(10g)のメタノール(150mL)溶液に、濃硫酸(20mL)を滴加した。混合物を16時間還流させた。メタノールの大部分を真空中で除去した。残渣を氷水に注いだ。混合物を6N水酸化ナトリウム溶液でpH 8~9に調整し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮すると、表題化合物(7.5g)が得られた。

30

【化 8 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.91 (s, 3H), 4.91 (br, 2H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

【 0 6 6 8】

(工程2)

メチル6-アミノ-5-プロモピコリネート

メチル6-アミノピコリネート(2.0g)のクロロホルム(60mL)溶液に、臭素(2.1g)のクロロホルム(10mL)溶液を室温で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物(0.5g)が得られた。

40

【化 8 1 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.88 (s, 3H), 5.34 (br, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

【 0 6 6 9】

50

(工程3)

メチル3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシレート

メチル6-アミノ-5-ブロモピコリネート(2.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)溶液に、水素化ナトリウム(0.48g、鉱油中60%)を0℃で添加した。その後、スルファニル酢酸エチル(1.2g)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を氷水に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮すると、表題化合物(0.6g)が得られた。

【化 8 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.61 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 11.26 (s, 1H).

10

【 0 6 7 0 】

(工程4)

6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン

メチル3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシレート(0.5g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム溶液(8.9mL、トルエン中0.5M)を-78℃で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチした。混合物を濾過した。濾液を濃縮すると、表題化合物(0.2g)が得られた。

【化 8 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD): δ 3.51 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

20

【 0 6 7 1 】

(工程5)

3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルバルデヒド

ジクロロメタン/1,4-ジオキサン/テトラヒドロフラン(5mL/5mL/2mL)中の6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン(100mg)及び酸化マンガン(IV)(1.2g)の混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を濾過した。濾液を濃縮すると、表題化合物(60mg)が得られた。

30

【化 8 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): δ 3.52 (s, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.61 (br, 1H), 9.85 (s, 1H).

【 0 6 7 2 】

(工程6)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン

N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルバルデヒド(30mg)及び1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(46mg)の混合物を室温で30分間攪拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(45mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、表題化合物(30mg)が得られた。

40

【化 8 1 9】

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.83–1.87 (m, 2H), 2.00–2.06 (m, 2H), 2.15–2.20 (m, 6H), 3.26–3.30 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.14–7.20 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

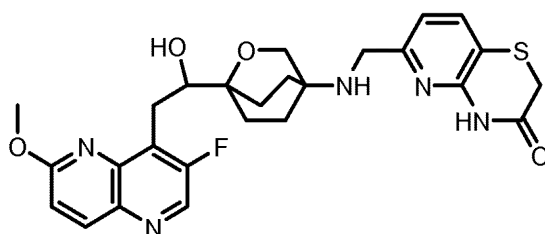
【 0 6 7 3】

(実施例156)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン

10

【化 8 2 0】



(工程1)

20

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン

N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の1-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール(60mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルバルデヒド(33mg)の混合物を室温で30分間攪拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(180mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、表題化合物(10mg)が得られた。

30

【化 8 2 1】

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.97–2.32 (m, 8H), 3.20–3.22 (m, 1H), 3.50–3.54 (m, 3H), 3.96–3.99 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.10–7.16 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

【 0 6 7 4】

実施例157～187を上記の方法に従って調製した。

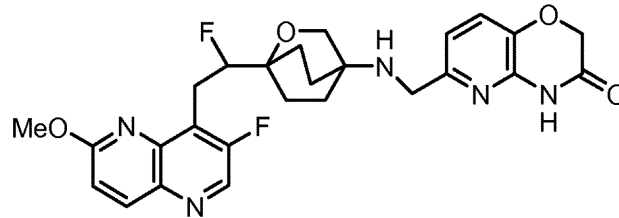
【 0 6 7 5】

(実施例157)

40

6-[(1-[1-フルオロ-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3(4H)-オン

【化 8 2 2】

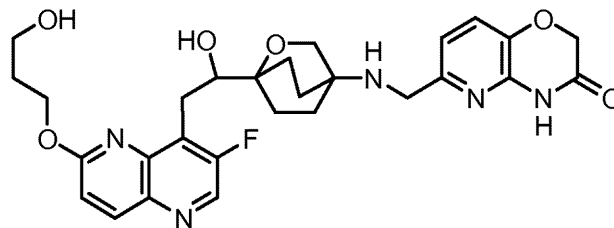


【 0 6 7 6】

(実施例158)

6-[(1-{2-[3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ]メチル}-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 2 3】

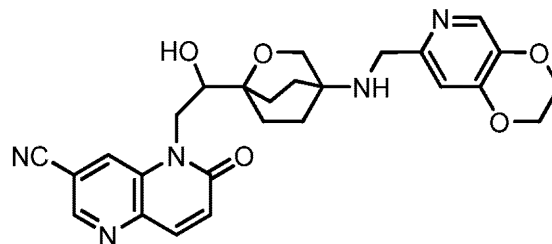


【 0 6 7 7】

(実施例159)

5-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(エナンチオマーA)

【化 8 2 4】



表題化合物(49.0mg)を、5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(57.4mg、エナンチオマーA)及び2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルバルデヒド(23.8mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

20

30

【化 8 2 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–1.86 (m, 6H), 1.92–2.06 (m, 2H), 3.55 (ddd, $J = 10.4, 7.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 14.1, 10.4$ Hz, 1H), 4.24–4.28 (m, 2H), 4.30–4.34 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 490 (MH $^+$).

10

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 490.20904; 実測値, 490.20854.

【 0 6 7 8 】

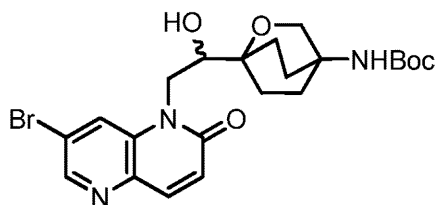
(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 8 2 6】

20



7-ブロモ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.10g)及びtert-ブチル1-(オキシラン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(1.38g)のN,N-ジメチルアセトアミド(16mL)溶液に、炭酸セシウム(3.51g)を添加し、混合物を70℃で28時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、tert-ブチル1-(2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(670mg)が得られた。

30

【化 8 2 7】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 1.69–1.74 (m, 5H), 1.88–2.02 (m, 3H), 3.50–3.57 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.06–4.18 (m, 1H), 4.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.63 (brs, 2H), 6.88 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H),

40

MS (ESI $^+$) m/z : 494 (MH $^+$).

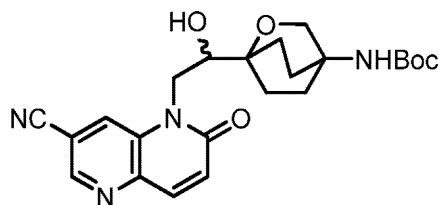
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 494.12906; 実測値, 494.12925.

【 0 6 7 9 】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(7-シアノ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 8 2 8】



表題化合物(604mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(509mg)から、実施例128の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。ラセミ化合物の光学分割(CHIRALPAK IA、TBME:エタノール=7:3)により、エナンチオマーA(157mg)及びエナンチオマーB(159mg)が得られた。

10

エナンチオマーA:

【化 8 2 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.84–2.08 (m, 6H), 2.10–2.25 (m, 2H), 3.19 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.68–3.74 (m, 1H), 4.02–4.14 (m, 2H), 4.22 (dd, $J = 14.7, 8.6$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 14.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H),

20

MS (ESI^+) m/z : 441 (MH^+).HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 441.21379; 実測値, 441.21394.

エナンチオマーB:

【化 8 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.82–1.92 (m, 2H), 1.93–2.08 (m, 4H), 2.10–2.26 (m, 2H), 3.19 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.68–3.74 (m, 1H), 4.02–4.14 (m, 2H), 4.22 (dd, $J = 14.7, 8.6$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 14.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 441 (MH^+).HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 441.21379; 実測値, 441.21435.

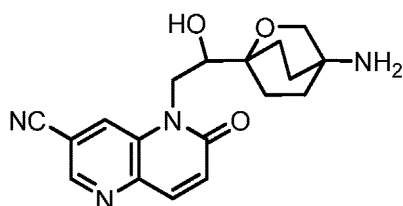
【 0 6 8 0】

(工程3)

5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

40

【化 8 3 1】



表題化合物(62.1mg、エナンチオマーA、61.7mg、エナンチオマーB)を、(79.7mg、エナンチオマーA、78.0mg、エナンチオマーB)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

50

エナンチオマーA:

【化 8 3 2】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36 (br, 2H), 1.48–1.64 (m, 4H), 1.66–1.86 (m, 3H), 1.93–2.03 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.54 (ddd, $J = 9.8, 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 14.1, 9.8$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 341 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 341.16136; 実測値, 341.16167.

10

エナンチオマーB:

【化 8 3 3】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36 (br, 2H), 1.46–1.64 (m, 4H), 1.67–1.86 (m, 3H), 1.92–2.04 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.54 (ddd, $J = 9.8, 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 14.1, 10.4$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 341 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 341.16136; 実測値, 341.16210.

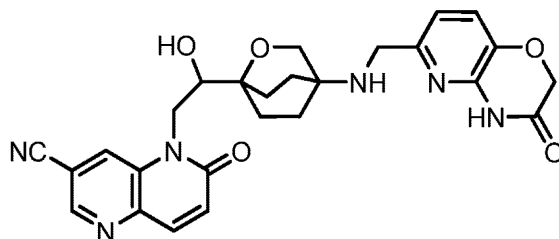
20

【0 6 8 1】

(実施例160)

5-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(エナンチオマーA)

【化 8 3 4】



30

【化 8 3 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–2.08 (m, 8H), 3.58 (ddd, $J = 9.8, 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 503 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 503.20429; 実測値, 503.20498.

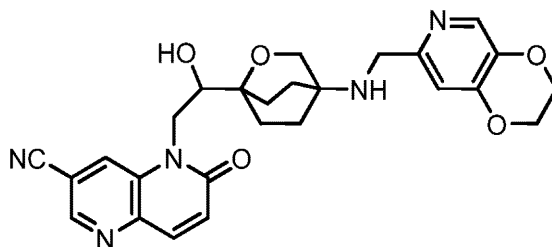
40

【0 6 8 2】

50

(実施例161)

5-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(エナンチオマーB)
【化836】



10

表題化合物(41.8mg)を、5-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(57.4mg、エナンチオマーA)及び2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-カルバルデヒド(28.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。
【化837】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.58–1.86 (m, 6H), 1.92–2.06 (m, 2H), 3.52–3.58 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.62 (br, 2H), 4.17 (dd, J = 14.7, 9.8 Hz, 1H), 4.24–4.28 (m, 2H), 4.30–4.34 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 14.1, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

20

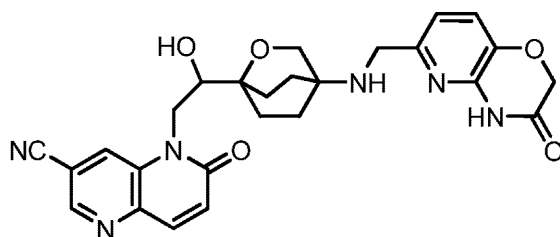
MS (ESI $^+$) m/z : 490 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 490.20904; 実測値, 490.20891.

【0683】

(実施例162)

5-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル
【化838】



40

【化 8 3 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–2.08 (m, 8H), 3.58 (ddd, $J = 9.8, 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 503 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 503.20429; 実測値, 503.20426.

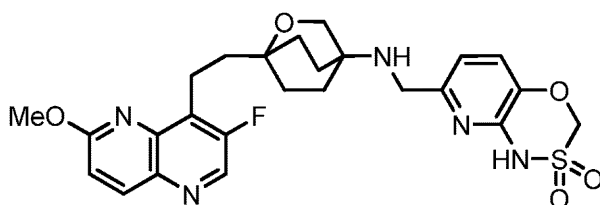
10

【 0 6 8 4】

(実施例163)

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[2,3-*e*][1,3,4]オキサチアジン-2,2-ジオキシド

【化 8 4 0】



20

【化 8 4 1】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–1.92 (m, 10H), 2.14 (brs, 1H), 3.08–3.14 (m, 2H), 3.56–3.64 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.08 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 530 (MH $^+$).

30

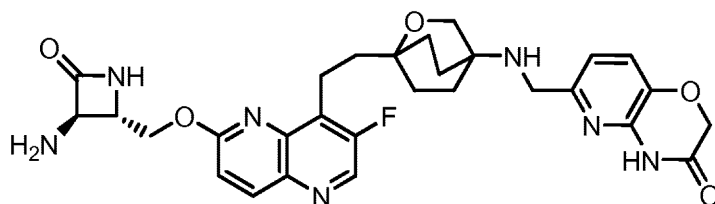
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 530.18734; 実測値, 530.18643.

【 0 6 8 5】

(実施例164)

6-((1-(2-(6-(((2S,3R)-3-アミノ-4-オキサアゼチジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 4 2】



40

【化 8 4 3】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–1.81 (m, 8H), 1.81–1.95 (m, 2H), 3.04–3.16 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.64–3.73 (m, 3H), 3.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 578 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C $_{29}$ H $_{33}$ FN $_7$ O $_5$ (MH $^+$): 計算値, 578.25272; 実測値, 578.25268.

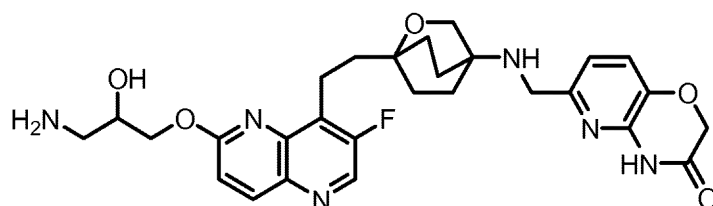
10

【 0 6 8 6 】

(実施例165)

6-{{[1-{2-[6-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ]メチル}-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 4 4】



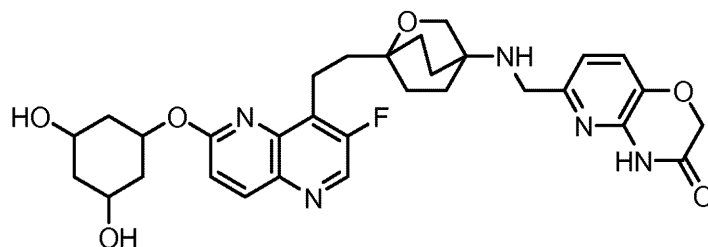
20

【 0 6 8 7 】

(実施例166)

6-({[1-(2-{6-[(3,5-ジヒドロキシシクロヘキシル)オキシ]-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル}エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ}メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 4 5】



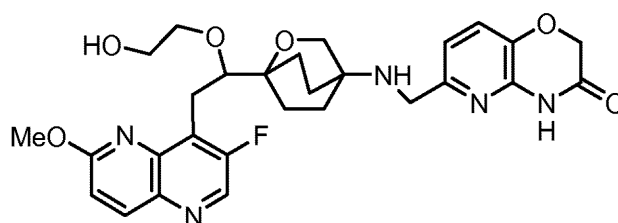
30

【 0 6 8 8 】

(実施例167)

6-([1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 4 6】



40

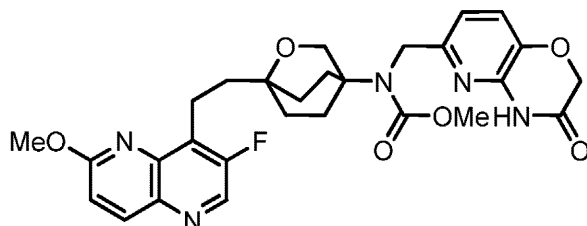
50

【0689】

(実施例168)

メチル{1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル]カルバメート

【化847】



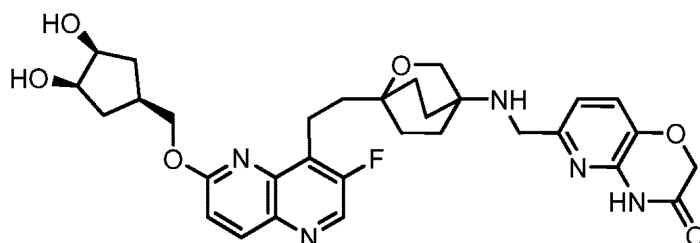
10

【0690】

(実施例169)

6-((1-(2-(6-(((1r,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化848】



20

【化849】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.64–1.84 (m, 10H), 2.03–2.06 (m, 2H), 2.17–2.24 (m, 2H), 2.48–2.54 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.12–4.14 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 594 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 594.27279; 実測値, 594.27289.

【0691】

(実施例170)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

OCC1(CO1)COc2nc3ccc(F)c(CCC4C5C(C6C5C(C4)OC6)NCC7=CC=C8C(=C7)OC(=O)NC8=N)cc3n

¹H NMR (DMSO-d₆) □ 1.78–1.58 (m, 8H), 1.93–1.82 (m, 3H), 3.14–3.07 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65–3.60 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.14 (brs, 1H).

HRMS (ESI⁺) C₂₉H₃₃N₅O₆ (MH⁺): 計算値, 566.24149; 実測値, 566.24171.

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

CCOCc1ccc2nc(Cc3cc(F)nc4nc5ccc(OCCO)cc5n2)c(C(O)C67C8CC9C(C6)OC9C(C7)C8)C67NCC1=CC=C2C(=C1)OC(=O)N1

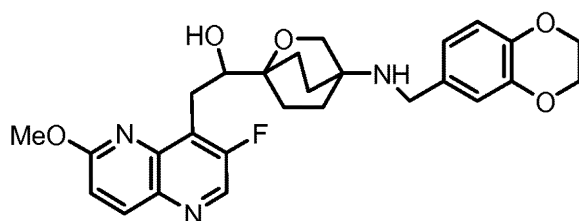
HCl

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.81–2.14 (m, 8H), 3.01 (dd, *J* = 11.6, 11.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.72–3.84 (m, 5H), 3.90 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.48 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 11.33 (s, 1H).

HRMS (ESI⁺) C₂₇H₃₁FN₅O₆ (MH⁺)(遊離塩基として): 計算値, 540.22584; 実測値, 540.22584.

1-{4-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)アミノ]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル}-2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エタノール

【化 8 5 4】

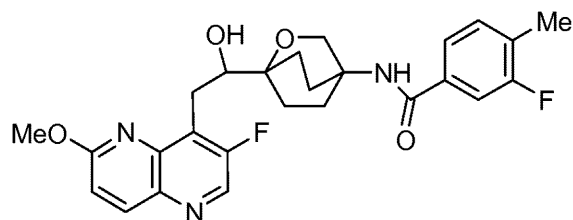


【 0 6 9 4】

(実施例173)

3-フルオロ-N-{1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}-4-メチルベンズアミド

【化 8 5 5】

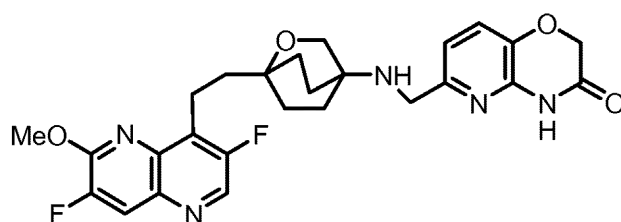


【 0 6 9 5】

(実施例174)

6-[(1-[2-(3,7-ジフルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 5 6】

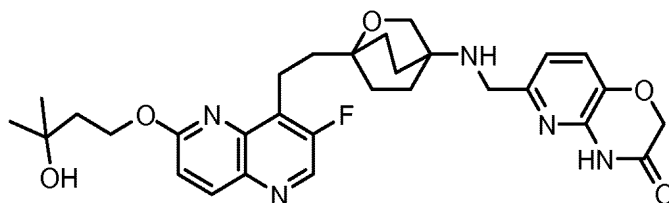


【 0 6 9 6】

(実施例175)

6-[(1-[2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ]メチル}-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 5 7】



【 0 6 9 7】

(実施例176)

6-[(1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシク

10

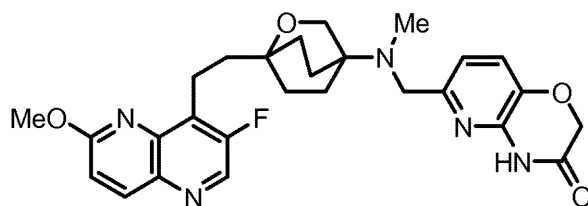
20

30

40

50

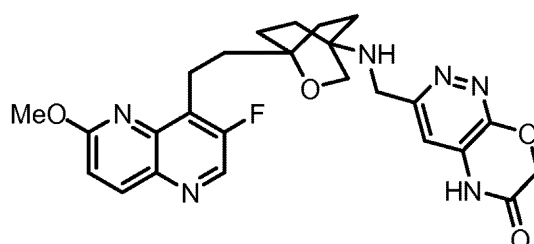
ロ[2.2.2]オクト-4-イル}(メチル)アミノ]メチル}-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
【化 8 5 8】



10

【0 6 9 8】
(実施例177)

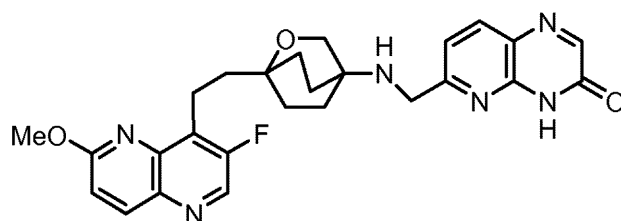
3-[(1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]-5H-ピリダジノ[3,4-b][1,4]オキサジン-6(7H)-オン
【化 8 5 9】



20

【0 6 9 9】
(実施例178)

6-[(1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン
【化 8 6 0】

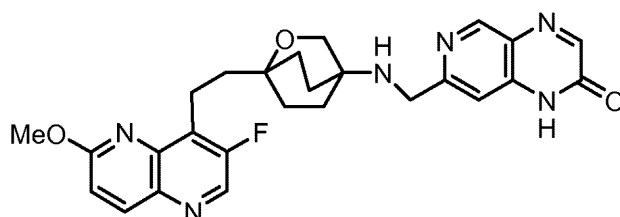


30

【0 7 0 0】
(実施例179)

7-[(1-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン
【化 8 6 1】

40



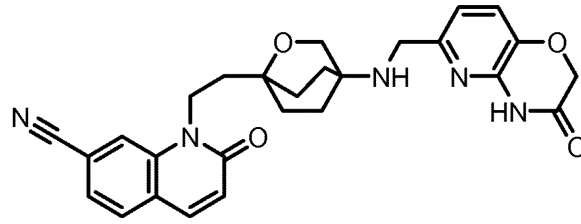
【0 7 0 1】
(実施例180)

2-オキソ-1-[2-(4-{[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル

50

)メチル]アミノ}-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)エチル]-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボニトリル

【化 8 6 2】



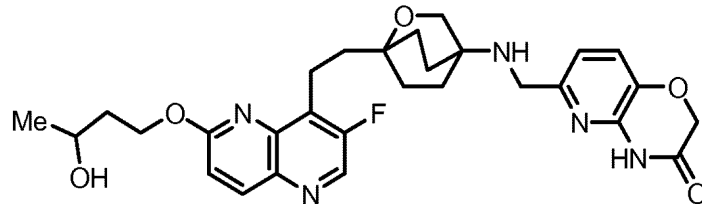
10

【0702】

(実施例181)

6-[(1-{2-[3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシブトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ]メチル}-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 6 3】



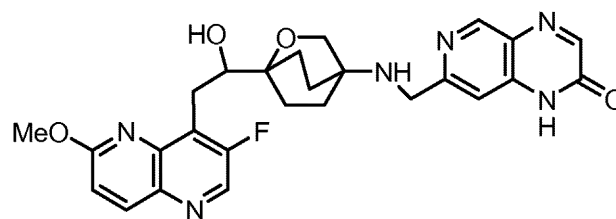
20

【0703】

(実施例182)

7-[(1-{2-[3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル]-1-ヒドロキシエチル]-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル}アミノ)メチル]ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

【化 8 6 4】



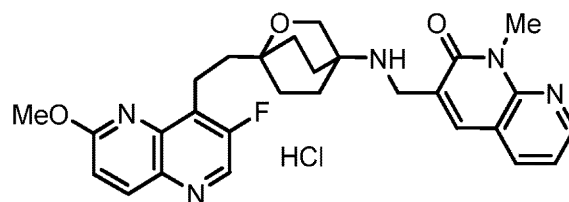
30

【0704】

(実施例183)

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン塩酸塩

【化 8 6 5】



40

【化 8 6 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.70–1.78 (m, 2H), 1.84–1.90 (m, 2H), 1.95–2.19 (m, 6H), 3.06–3.16 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.05 (s, 5H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 8.25–8.29 (br, 3H), 8.72 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.11 (s, 2H).

MS (ESI $^+$) m/z : 504 (MH $^+$)(遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$)(遊離塩基として): 計算値, 504.24109; 実測値, 504.24144.

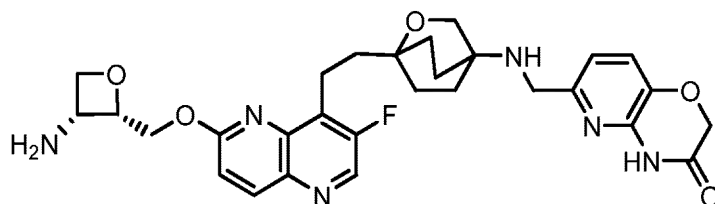
10

【 0 7 0 5】

(実施例184)

6-((1-(2-(6-(((2S,3R)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 6 7】



20

表題化合物(23.4mg)を、ベンジル(3R,4S)-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イルカルバメート(46.0mg)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 8 6 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.55–1.81 (m, 8H), 1.82–2.05 (m, 2H), 3.04–3.19 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 12.2, 6.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 4.98–5.04 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 565 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 565.25747; 実測値, 565.25711.

30

40

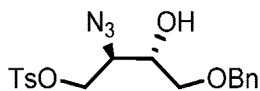
【 0 7 0 6】

(中間体の調製)

(工程1)

(2R,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチル4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化 8 6 9】



(2R,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオール(3.30g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(13.6mg)、及びトリエチルアミン(4.56mL)のジクロロメタン(28.4mL)溶液に、塩化p-トルエンスルホン(3.19g)を0℃で添加し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、表題化合物(4.07g)が得られた。

10

【化 8 7 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.48–3.57 (m, 2H), 3.72–3.78 (m, 1H), 3.85–3.92 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 10.4, 8.0$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 10.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.28–7.39 (m, 7H), 7.80 (dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 409 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

20

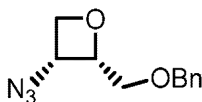
HRMS (FAB^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_1$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$): 計算値, 409.15456; 実測値, 409.15424.

【0 7 0 7】

(工程2)

(2S,3R)-3-アジド-2-(ベンジルオキシメチル)オキシタンの調製

【化 8 7 1】



30

(2R,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチル4-メチルベンゼンスルホネート(3.60g)のテトラヒドロフラン(74mL)溶液に、カリウムt-ブトキシド(1.44g)を0℃で添加し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、トルエン:アセトニトリル=10:1)により、表題化合物(919mg)が得られた。

【化 8 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.66 (ddd, $J = 14.5, 10.6, 3.0$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J = 6.1$ Hz), 4.54 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 17.1, 11.6$ Hz, 2H), 4.69 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.73–4.78 (m, 1H), 7.24–7.40 (m, 5H).

40

MS (CI^+) m/z : 220 (MH^+).

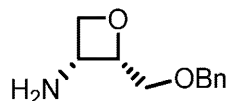
HRMS (CI^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 220.1086; 実測値, 220.1096.

【0 7 0 8】

(工程3)

(2S,3R)-2-(ベンジルオキシメチル)オキシタン-3-アミンの調製

【化 8 7 3】



(2S,3R)-3-アジド-2-(ベンジルオキシメチル)オキシタン(819mg)のテトラヒドロフラン(9.3mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(1.08g)を0℃で添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。水(0.2mL)を該溶液に添加し、混合物を50℃で2時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を1M塩酸で抽出した。水性抽出物を1M水酸化ナトリウム水溶液の添加によりアルカリ性にした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=10:1)により、表題化合物(681mg)が得られた。

10

【化 8 7 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.85 (ddd, $J = 18.4, 11.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 6.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 44.0, 12.2$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.81–4.85 (m, 1H), 7.27–7.40 (m, 5H).

MS (Cl^+) m/z : 194 (MH^+).

20

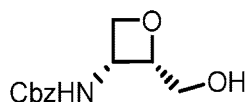
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ (MH^+): 計算値, 194.1181; 実測値, 194.1191.

【0 7 0 9】

(工程4)

ベンジル(2S,3R)-2-(ヒドロキシメチル)オキシタン-3-イルカルバメートの調製

【化 8 7 5】



30

(2S,3R)-2-(ベンジルオキシメチル)オキシタン-3-アミン(200mg)、ギ酸アンモニウム(326mg)、Pd-C(30.0mg)のメタノール(5.1mL)及び水(5.1mL)懸濁液を還流下で17時間加熱した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣、炭酸水素ナトリウム(261mg)、及び水(5.1mL)の混合物に、クロロギ酸ベンジル(238mg)のテトラヒドロフラン(5.1mL)溶液を0℃で添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:2)により、表題化合物(182mg)が得られた。

【化 8 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.46 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 12.6, 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.86–4.98 (m, 2H), 5.04–5.21 (m, 1H), 5.10 (dd, $J = 18.4, 12.2$ Hz, 2H), 5.22 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.29–7.44 (m, 5H).

40

MS (Cl^+) m/z : 238 (MH^+).

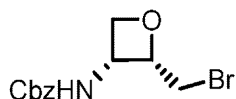
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (MH^+): 計算値, 238.1079; 実測値, 238.1096.

【0 7 1 0】

(工程5)

50

ベンジル(2S,3R)-2-(ブロモメチル)オキシタン-3-イルカルバメートの調製
【化 8 7 7】



表題化合物(103mg)を、ベンジル(2S,3R)-2-(ヒドロキシメチル)オキシタン-3-イルカルバメート(170mg)から、Xについて記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 8 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.48–3.64 (m, 2H), 4.38–4.53 (m, 1H), 4.82–4.94 (m, 1H), 4.99–5.10 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.42 (brs, 1H), 7.30–7.43 (m, 5H).

MS (Cl^+) m/z : 300 (MH^+).

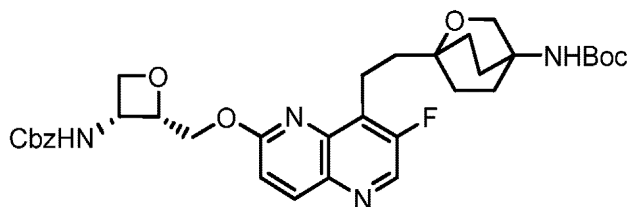
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3$ (MH^+): 計算値, 300.0235; 実測値, 300.0236.

【 0 7 1 1 】

(工程6)

tert-ブチル1-(2-(6-(((2S,3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノオキシタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 8 7 9】



表題化合物(132mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(126mg)及びベンジル(2S,3R)-2-(ブロモメチル)オキシタン-3-イルカルバメート(100mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 8 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.62–1.91 (m, 6H), 1.91–2.15 (m, 4H), 3.07–3.25 (m, 2H), 3.89–4.00 (m, 2H), 4.26 (brs, 1H), 4.55–4.66 (m, 2H), 4.87–4.98 (m, 2H), 5.00–5.16 (m, 2H), 5.17–5.31 (m, 2H), 5.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.23–7.32 (m, 5H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 637 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 637.30375; 実測値, 637.30315.

【 0 7 1 2 】

(工程7)

ベンジル(2S,3R)-2-(((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキシタン-3-イルカルバメートの調製

NC12CCC(CC1)OCC1=CN3C(=NC=C(C=C3N)C(F)=C1CO[C@H]4C[C@@H](C4)CNC(=O)C5=CC=CC=C5)C2

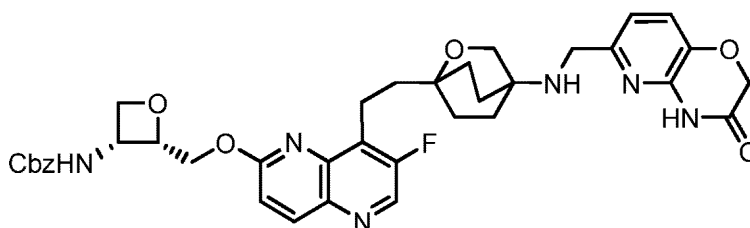
10

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58–1.78 (m, 8H), 1.90–2.03 (m, 2H), 3.08–3.24 (m, 2H), 3.59–3.66 (m, 2H), 4.56–4.67 (m, 2H), 4.85–4.98 (m, 2H), 4.99–5.16 (m, 2H), 5.17–5.33 (m, 2H), 5.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15–7.32 (m, 5H), 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

20

(工程8)

【化 8 8 3】



30

40

【化 8 8 4】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.64–1.85 (m, 8H), 1.92–2.04 (m, 2H), 3.08–3.27 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.53–4.69 (m, 4H), 4.84–4.99 (m, 2H), 5.00–5.32 (m, 4H), 5.82–5.92 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24–7.32 (m, 5H), 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 699 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 699.29425; 実測値, 699.29366.

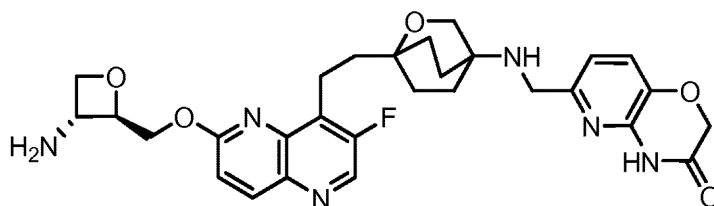
10

【 0 7 1 4】

(実施例185)

6-((1-(2-(6-(((2R,3R)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 8 8 5】



20

【化 8 8 6】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.54–1.79 (m, 8H), 1.80–1.93 (m, 2H), 3.03–3.14 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 7.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.58–4.65 (m, 4H), 4.67–4.74 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 565 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 565.25747; 実測値, 565.25750.

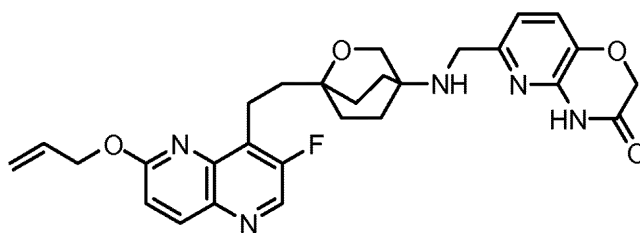
【 0 7 1 5】

(実施例186)

6-{{(1-{2-[3-フルオロ-6-(プロップ-2-エン-1-イルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]エチル}-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-4-イル)アミノ}メチル}-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

【化 8 8 7】

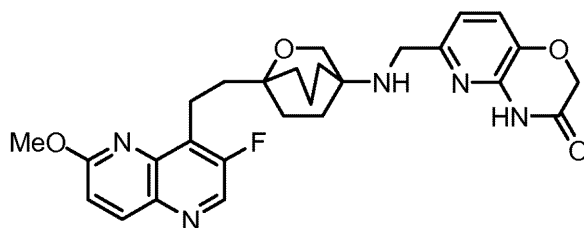


【 0 7 1 6】

(実施例187)

50

6-[(5-[2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル]-6-オキサビシクロ[3.2.2]ノン-1-イル}アミノ)メチル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
【化 8 8 8】



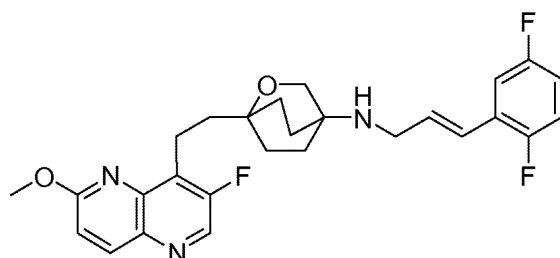
10

【0717】

(実施例188)

(E)-N-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)アリル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 8 8 9】



20

表題化合物を、(E)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)アクリルアルデヒドから、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 8 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.58–1.77 (m, 9H), 1.81–1.92 (m, 2H), 3.08–3.16 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.47 (dt, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.04–7.11 (m, 2H), 7.42–7.47 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 484 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 484.22119; 実測値, 484.22093.

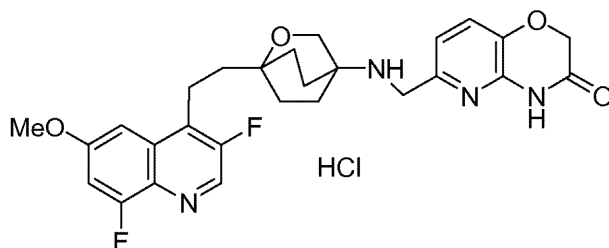
30

【0718】

(実施例189)

6-((1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 8 9 1】



40

(工程1)

2-フルオロ-4-メトキシアニリン(4.2g)のトルエン(30mL)溶液に、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(7g)を添加し、混合物を6時間還流させた。その後、該混合物を濃縮し、残渣を冷エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥させると、ジエチル2-((2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)メチレン)マロネート(9.2g)が得られた。MS m/z : 312(MH $^+$)。

50

【0719】

(工程2)

ジエチル2-((2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミノ)メチレン)マロネート(9.2g)を、還流したジフェニルエーテル(100mL)に少しずつ添加し、その後、溶液を20分間還流させ、室温に冷却した。ヘキサンを添加し、褐色の固体を完全に沈殿させ、濾過し、ヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させると、エチル8-フルオロ-6-メトキシ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(4.8g)が得られた。MS m/z : 266(MH^+)。

【0720】

(工程3)

エチル8-フルオロ-6-メトキシ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、三臭化リン(2.5g)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。その後、該混合物を氷水に注ぎ、水性炭酸水素ナトリウムでpH 9に調整し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をCombiFlash(登録商標)クロマトグラフィーシステム(Teledyne Isco社, Lincoln, NE)で精製すると、エチル4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-カルボキシレート(2.4g)が得られた。MS m/z : 328(MH^+)。

【0721】

(工程4)

エチル4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-カルボキシレート(2.4g)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に、水酸化ナトリウム溶液(8mLの水中、0.56g)をゆっくりと添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。凝縮させ、濃塩酸でpH 5に酸性化した。白色の沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させると、純粋な4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-カルボン酸(1.6g)が得られた。MS m/z : 300(MH^+)。

【0722】

(工程5)

1,2-ジクロロエタン(10mL)中の4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-カルボン酸(500mg)及びN-メチル-2-ピロリドン(172mg)の混合物を室温で15分間攪拌した。ジフェニルホスホリルアジド(470mg)を透明な溶液に滴加し、30分間攪拌し、その後、さらに75分間還流させた。反応混合物に、tert-ブタノール(10mL)を添加し、一晩還流させた後、冷却した。反応混合物をジクロロメタン(100mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄し、凝縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の20%酢酸エチル)で精製すると、tert-ブチル4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-イルカルバメート(300mg)が得られた。MS m/z : 371(MH^+)。

【0723】

(工程6)

tert-ブチル4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-イルカルバメート(300mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌し、その後、濃縮した。残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解させ、飽和炭酸ナトリウム、水、及びブラインで順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、純粋な4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-アミン(200mg)が得られた。MS m/z : 271(MH^+)。

【0724】

(工程7)

4-ブromo-8-フルオロ-6-メトキシキノリン-3-アミン(200mg)の乾燥テトラヒドロフラン(3mL)氷冷溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(130mg)を添加した。混合物を0℃で50分間攪拌し、その後、濾過した。固体ケーキを冷テトラヒドロフラン(1mL)で洗浄し、真空により室温で乾燥させると、褐色の粉末が得られた。この粉末をデカリンに懸濁させ、100℃まで1時間加熱した。冷却し、石油エーテル(100mL)で希釈し、石油エーテルで洗浄したシリカゲルパッドに通して濾過して、デカリンを除去し、その後、ジクロロメタンで洗浄すると、4-ブromo-3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリンが白色の固体(80mg)として得

られた。MS m/z : 274(MH^+)。

【0725】

(工程8)

中間体Aの無水テトラヒドロフラン(3mL)溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン二量体溶液(1.2mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水(1滴)を冷却下で添加することにより反応物をクエンチした後、4-ブromo-3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン(80mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(70mg)、リン酸三カリウム(450mg)、及びエタノール/水(1mL、4:1)を該混合物に添加し:その後、脱気した。混合物を70℃で18時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗tert-ブチル1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートが得られ、これを直接使用した。MS m/z : 449(MH^+)。

10

【0726】

(工程9)

tert-ブチル1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(80mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を水に溶解させ、その後、エーテルで抽出した。水層のpHを炭酸ナトリウムで10に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の工程で直接使用した(50mg)。MS m/z : 349(MH^+)。

20

【0727】

(工程10)

無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(50mg)及び中間体I(40mg)の混合物に、酢酸(0.3mL)を添加した。混合物を室温で10分間攪拌した。3回に分けたナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(45mg)を添加し、その後、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣を残渣の分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、6-((1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(20mg)が得られた。MS m/z : 511(MH^+)。

30

【0728】

(工程11)

6-((1-(2-(3,8-ジフルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(20mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(10uL、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物(20mg)が得られた。

40

【化892】

^1H NMR (MeOD): δ 1.71–1.75 (m, 2H), 1.85–2.15 (m, 8H), 3.12–3.16 (m, 2H), 3.93–3.96 (m, 6H), 4.66 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13–7.17 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

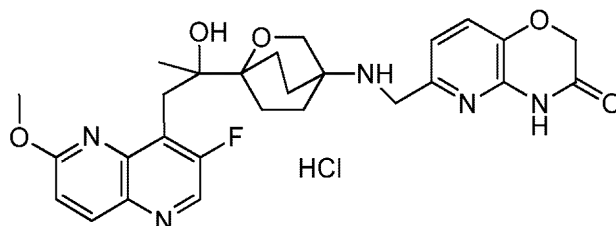
MS m/z : 511 (MH^+).

【0729】

(実施例190)

50

6-((1-(1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
【化 8 9 3】



10

(工程1)

中間体F(383mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、臭化メチルマグネシウム溶液(1mL、エーテル中3.0M)を-70℃で添加した。混合物を-70℃で30分間攪拌し、その後、室温に温めた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)で精製すると、白色の固体tert-ブチル1-(1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)が得られた。

【化 8 9 4】

$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta \text{ 0.98 (d, } J = 6.4 \text{ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.69–1.78 (m, 4H),}$$

$$1.92–2.07 (m, 4H), 3.57 (d, J = 6.4 \text{ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.23 (s, 1H).$$

20

【0 7 3 0】

(工程2)

tert-ブチル1-(1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)及びデス-マーチンペルヨージナン(940mg)の懸濁液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過により収集し、その後、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)で精製すると、tert-ブチル1-アセチル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートが白色の固体(54mg)として得られた。

【化 8 9 5】

$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta \text{ 1.40 (s, 9H), 1.79–1.86 (m, 2H), 1.90–1.98 (m, 2H), 2.04–}$$

$$2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 4.00 (s, 2H).$$

30

【0 7 3 1】

(工程3)

-78℃の中間体R(77mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、リチウムジイソプロピルアミド溶液(0.2mL、テトラヒドロフラン中2.0M)を1滴ずつ添加し、15分間攪拌した。この混合物に、tert-ブチル1-アセチル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(54mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴加した。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後、室温に温めた。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液の添加によりクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を濃縮し、残渣を分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)で精製すると、白色の固体tert-ブチル1-(1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(37mg)が得られた。MS m/z: 462(MH⁺)。

【0 7 3 2】

(工程4)

tert-ブチル1-(1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(37mg)のジクロ

40

50

ロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルト-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、純粋な2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパン-2-オール(25mg)が得られた。MS m/z : 362(MH^+)。

【0733】

(工程5)

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)プロパン-2-オール(25mg)及び中間体I(20mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(42mg)を何回かに分けて添加した。その後、混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、6-((1-(1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(21mg)が得られた。MS m/z : 524(MH^+)。

【0734】

(工程6)

6-((1-(1-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(21mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(10uL、1,4-ジオキササン中4M)を氷冷下で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物が得られた。

【化896】

^1H NMR (MeOD): δ 1.02 (s, 3H), 2.01–2.29 (m, 6H), 2.37–2.42 (m, 2H), 3.60 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H).

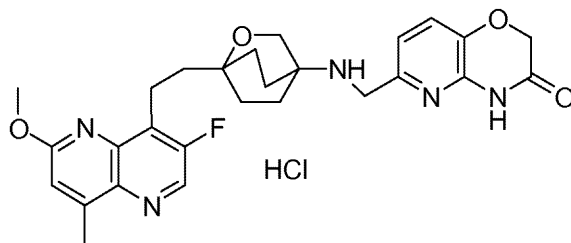
MS m/z : 524 (MH^+).

【0735】

(実施例191)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化897】



10

20

30

40

50

(工程1)

エタノール(15mL)中の6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミン(4.1g)、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(5.1g)、及びオルトギ酸トリエチル(4.8g)の混合物を2時間還流させ、その後、室温に冷却した。沈殿物を濾過により収集し、冷エタノールで洗浄し、真空下で乾燥させると、5-((6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンが得られた。

【0736】

(工程2)

5-((6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンをジフェニルエーテル(10mL)に260℃で少しずつ添加し、10分間還流させた。混合物を60℃に冷却し、石油エーテルで希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、石油エーテルで洗浄すると、粗6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-オール(3.2g)が得られた。MS m/z : 191(MH⁺)。 10

【0737】

(工程3)

6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-オール(190mg)を発煙硝酸(2mL)に0℃でゆっくりと添加した。混合物を90℃まで2時間加熱した後、氷水(20mL)に注いだ。pHを飽和炭酸ナトリウム溶液で5~6に調整した。黄色の沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄した。湿潤ケーキとして得られた6-メトキシ-8-メチル-3-ニトロ-1,5-ナフチリジン-4-オールを乾燥させ、直接使用した。 20

【化898】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.51 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

MS m/z : 236 (MH⁺).

【0738】

(工程4)

6-メトキシ-8-メチル-3-ニトロ-1,5-ナフチリジン-4-オール(143mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)懸濁液に、水で冷却しながら三臭化リン(198mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、氷水に注ぎ、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によりpH 8に調整した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させると、8-ブロモ-2-メトキシ-4-メチル-7-ニトロ-1,5-ナフチリジン(163mg)が得られた。MS m/z : 299(MH⁺)。 30

【0739】

(工程5)

8-ブロモ-2-メトキシ-4-メチル-7-ニトロ-1,5-ナフチリジン(163mg)、鉄粉(200mg)、及び固体塩化アンモニウム(200mg)のエタノール(8mL)及び水(2mL)懸濁液を2時間還流させた。反応混合物を濾過した。得られた固体を熱い酢酸エチル、その後、水で洗浄し、酢酸エチル層を分離した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、シリカゲルパッドに通して濾過し、その後、濃縮すると、純粋な4-ブロモ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-3-アミン(105mg)が得られた。MS m/z : 269(MH⁺)。 40

【0740】

(工程6)

4-ブロモ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-3-アミン(105mg)の乾燥テトラヒドロフラン(5mL)氷冷溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(54mg)を添加した。混合物を0℃で50分間攪拌し、その後、濾過した。固体ケーキを冷テトラヒドロフラン(1mL)で洗浄し、真空により室温で乾燥させると、褐色の粉末が得られた。該粉末をデカリンに懸濁させ、100℃まで1時間加熱し、その後、室温まで冷却させておいた。混合物を石油エーテル(100mL)で希釈し、石油エーテルで洗浄したシリカゲルパッドに通して濾過して、デカリンを除去し、その後、ジクロロメタンで洗浄すると、8-ブロモ-7-フルオロ-2-メトキシ 50

-4-メチル-1,5-ナフチリジンが白色の固体(80mg)として得られた。

【化 8 9 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

MS m/z : 272 (MH^+).

【0 7 4 1】

(工程7)

中間体B(100mg)の無水テトラヒドロフラン(1.8mL)溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン二量体溶液(1.6mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を氷冷下で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水(1滴)を冷却下で添加することにより反応物をクエンチした後、8-ブromo-7-フルオロ-2-メトキシ-4-メチル-1,5-ナフチリジン(80mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(91.2mg)、リン酸三カリウム(0.6g)、及びエタノール/水(2mL、4:1)を該混合物に添加し、脱気した。混合物を70℃で12時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートが得られ、これを直接使用した。

【0 7 4 2】

(工程8)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(130mgの粗製物)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層を炭酸ナトリウム水溶液の添加によりpH 13に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、凝縮させると、純粋な1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミンが得られた。MS m/z : 347(MH^+)。

【0 7 4 3】

(工程9)

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(95mg)及び中間体I(76mg)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(89mg)を3回に分けて添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製すると、6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(30mg)が得られた。MS m/z : 508(MH^+)。

【0 7 4 4】

(工程10)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(30mg)のジクロロメタン(2mL)及びエタノール(0.5mL)溶液に、塩化水素溶液(11 μL 、1,4-ジオキサン中4M)を氷冷下で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をエタノールで処理すると、表題化合物が得られた。

【化 9 0 0】

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.71–1.76 (m, 2H), 1.80–1.88 (m, 6H), 2.00–2.02 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.76 (s, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.95–6.99 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

MS m/z : 508 (MH^+).

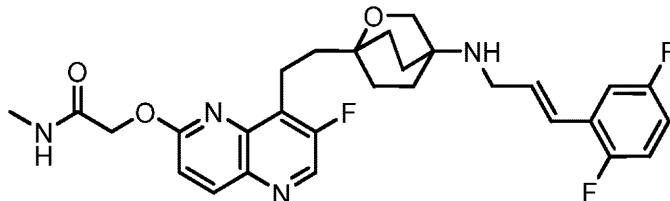
【 0 7 4 5】

(実施例192)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

10

【化 9 0 1】



(E)-2-(8-(2-(4-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)アリルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド

20

【化 9 0 2】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.51–1.77 (m, 10H), 1.78–1.91 (m, 1H), 2.62 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.94–3.09 (m, 2H), 3.16–3.58 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.40–6.52 (m, 1H), 6.59 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 1H), 7.16–7.27 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39–7.49 (m, 1H), 7.95–8.04 (m, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 541 (MH^+).

30

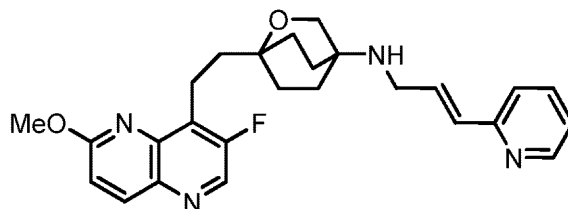
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 541.24265; 実測値, 541.24357.

【 0 7 4 6】

(実施例193)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

【化 9 0 3】



40

(E)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-(3-(ピリジン-2-イル)アリル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化 9 0 4】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–1.78 (m, 9H), 1.80–1.92 (m, 2H), 3.08–3.16 (m, 2H), 3.33 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.56 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.71 (td, $J = 15.9, 5.5$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 7.3, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 449 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 449.23528; 実測値, 449.23481.

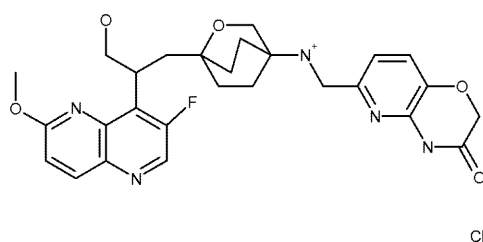
10

【 0 7 4 7】

(実施例194)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

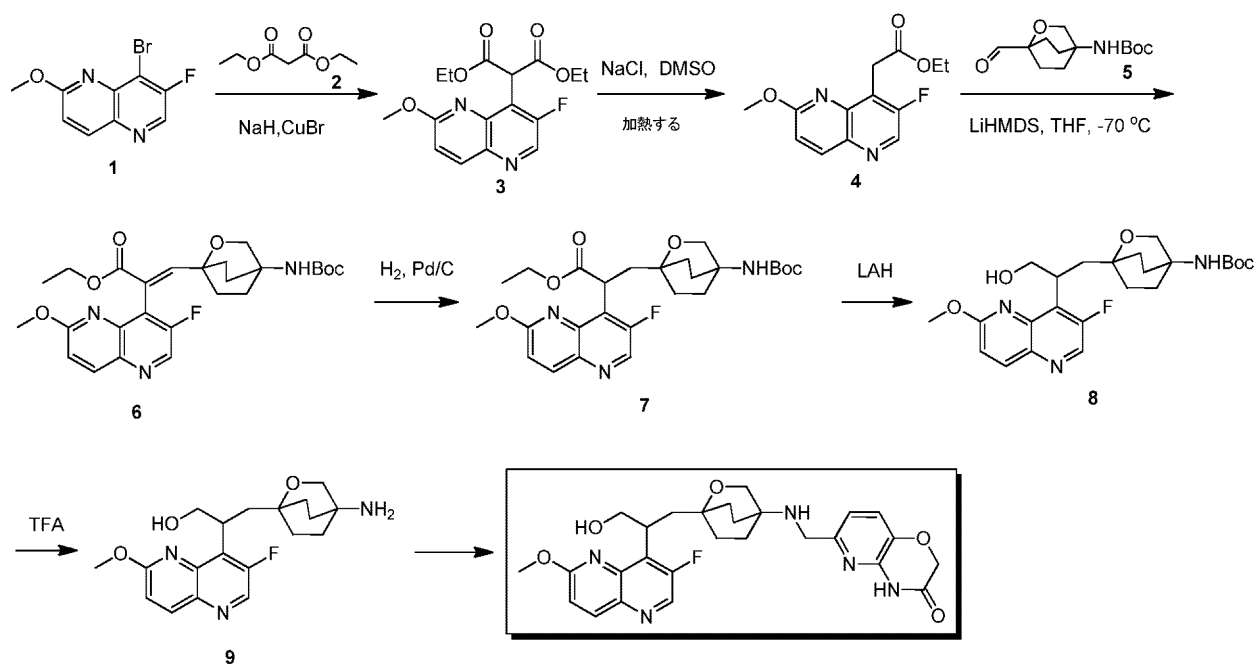
【化 9 0 5】



20

【化 9 0 6】

スキーム

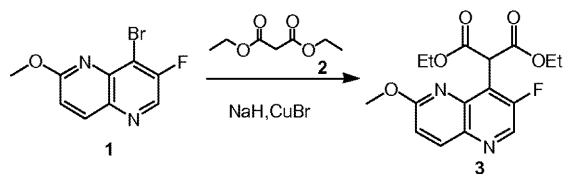


30

40

化合物3の調製

【化 9 0 7】



マロン酸ジエチル(3.8g、24mmol)をNaH(0.9g、23mmol、鉱油中60パーセント)の40mLのジオキサン懸濁液に添加した。混合物を室温で5分間攪拌し、その後、80℃で15分間加熱した。CuBr(0.4g、2.8mmol)及び1(2.1g、8mmol)を添加した。混合物を3時間還流させた後、冷却した。該混合物をEtOAcで希釈し、水性NH₄Cl及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10:1)で精製すると、黄色の油状物3(1.8g、収率67%)が得られた。

10

【化 9 0 8】

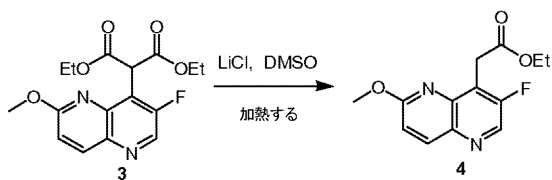
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.22 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.22 (t, J = 7.8 Hz, 6H). MS m/z 337 (M+1)⁺.

【 0 7 4 8】

化合物4の調製

20

【化 9 0 9】



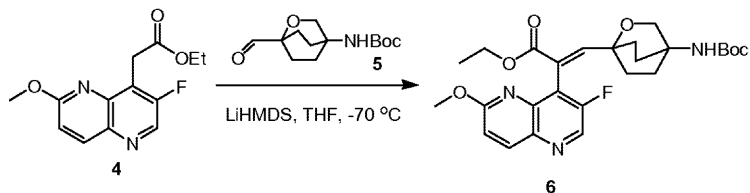
3(1.8g、5.4mmol)の20mLのDMSO溶液に、水(117mg、6.5mmol)及びLiCl(964mg、22.7mmol)を添加した。混合物を110℃で18時間攪拌した後、冷却し、EtOAcで希釈した。混合物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10:1)で精製すると、無色の油状物4(1.1g、収率79%)が得られた。MS m/z 265(M+1)⁺。

30

【 0 7 4 9】

化合物6の調製

【化 9 1 0】



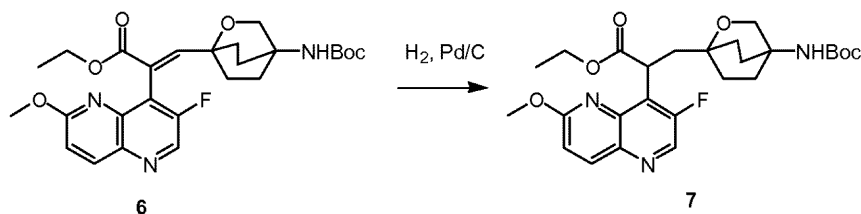
40

4(528mg、2mmol)の5mLのTHF溶液に、LiHMDS(2mL、2.0mmol)を-30℃で滴加し、1時間攪拌し、その後、5の溶液(255mg、2mLのTHF中1mmol)をゆっくりと添加した。混合物を-30℃で30分間攪拌し、その後、室温まで2時間温めた。飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで2回抽出した。乾燥させ、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=3:1)で精製すると、純粋な6(240mg、収率48%)が得られた。MS m/z 502(M+1)⁺。

【 0 7 5 0】

化合物7の調製

【化 9 1 1】



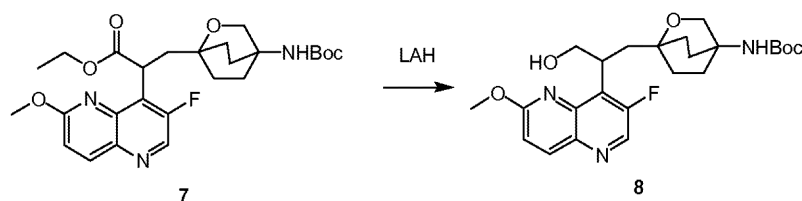
6(270mg、0.54mmol)のEtOAc(20mL)溶液に、Pd/C(100mg、10%)を添加した。混合物を40℃で1.5時間攪拌した。濾過し、真空中で濃縮すると、生成物が固体(210mg、77.5%)として得られた。MS m/z 504(M+1)⁺。

10

【0 7 5 1】

化合物8の調製

【化 9 1 2】



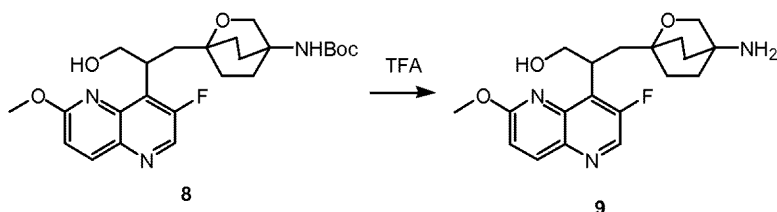
20

7(150mg、0.3mmol)のTHF(10mL)溶液に、LiAlH₄(20mg、0.53mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした後、混合物をEtOAcで2回抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、粗8(50mg、36.2%)が得られた。MS m/z 462(M+1)⁺。

【0 7 5 2】

化合物9の調製

【化 9 1 3】



30

8(50mg、0.11mmol)のDCM(2mL)溶液に、TFA(5mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、その後、NaHCO₃溶液を添加した。混合物をDCM/MeOH(10:1)で抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗9(30mg、76.5%)が得られた。MS m/z 362(M+1)⁺。

【0 7 5 3】

40

実施例194の調製

無水DMF(3.5mL)中の9(30mg、0.08mmol)及びピリドキサジンカルバルデヒド(50mg、0.28mmol)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(50mg、0.25mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。ジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(DCM/MeOH=10:1)で精製すると、固体の実施例194が得られた。

【化 9 1 4】

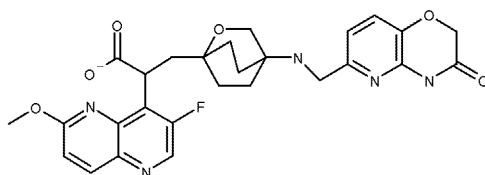
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.2 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 4.00 (m, 1 H), 3.65 (s, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 1.95 (m, 2 H), 1.75-2.1 (m, 8 H),. **MS** m/z 524 ($M+1$) $^+$.

【 0 7 5 4】

(実施例195)

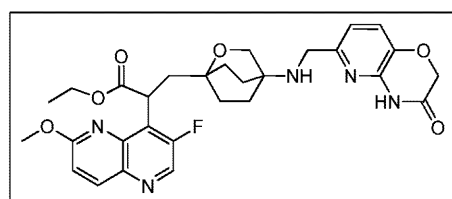
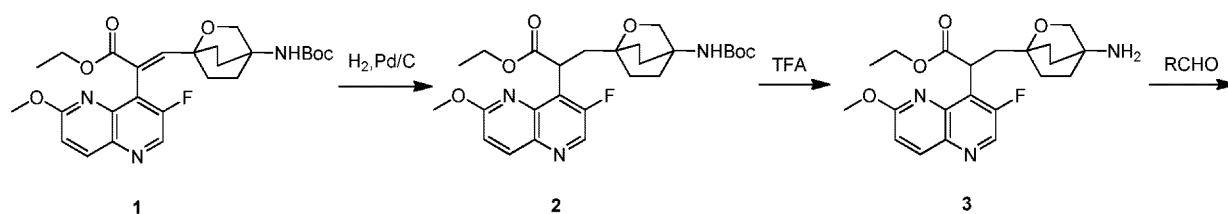
ナトリウム2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-3-(4-(((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロ[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパノエート

【化 9 1 5】

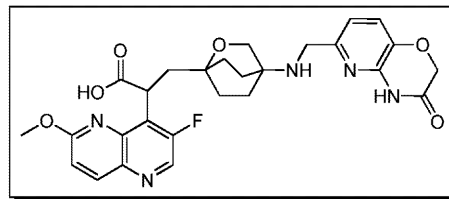
Na $^+$

【化 9 1 6】

スキーム



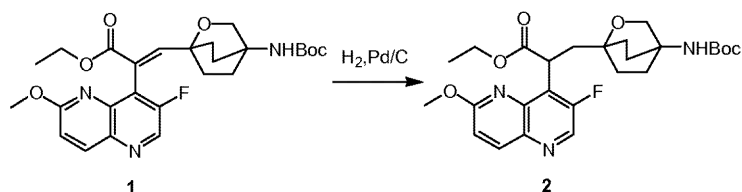
実施例 195.1



実施例 195.2

化合物2の調製

【化 9 1 7】



1(215mg、0.43mmol)のEtOAc(20mL)溶液に、Pd/C(100mg、10%)を添加し、混合物を40℃で1.5時間攪拌した。濾過した後、混合物を真空中で濃縮すると、粗2(210mg、96.8%)が得られた。MS m/z 504.5($M+1$) $^+$ 。

【 0 7 5 5】

10

20

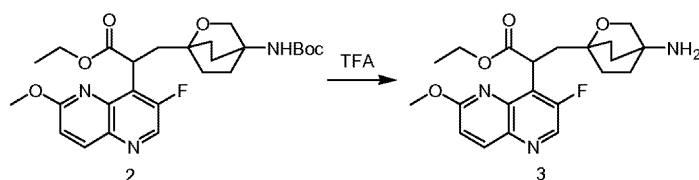
30

40

50

化合物3の調製

【化 9 1 8】

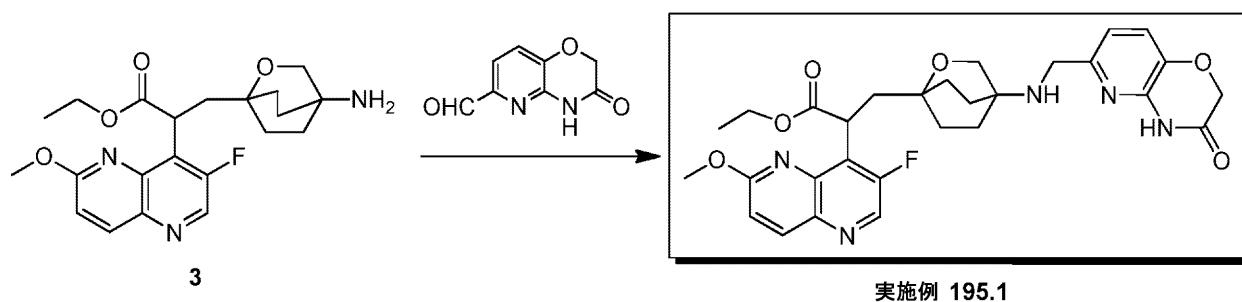


2(210mg、0.432mmol)のDCM(2mL)溶液に、TFA(10mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、その後、 NaHCO_3 溶液を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮すると、粗3(120mg、69.2%)が得られた。MS m/z 404.5($M+1$)⁺。

【0 7 5 6】

実施例195.1の調製

【化 9 1 9】



実施例 195.1

無水DMF(3.5mL)中の3(120mg、0.3mmol)及びピリドキサジンカルバルデヒド(150mg、0.83mmol)の混合物に、酢酸(0.5mL)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた溶液に、3回分のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(210mg、1mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈した後、混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、その後、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(DCM/MeOH=10:1)で精製すると、固体の実施例195.1が得られた。

【化 9 2 0】

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm

8.65 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.7 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 3.85 (s, 2H), 2.25 (m, 2 H), 1.75-2.1 (m, 8 H), 1.05-1.1 (m, 2 H). MS m/z 566.5 ($M+1$)⁺.

【0 7 5 7】

実施例195.2の調製

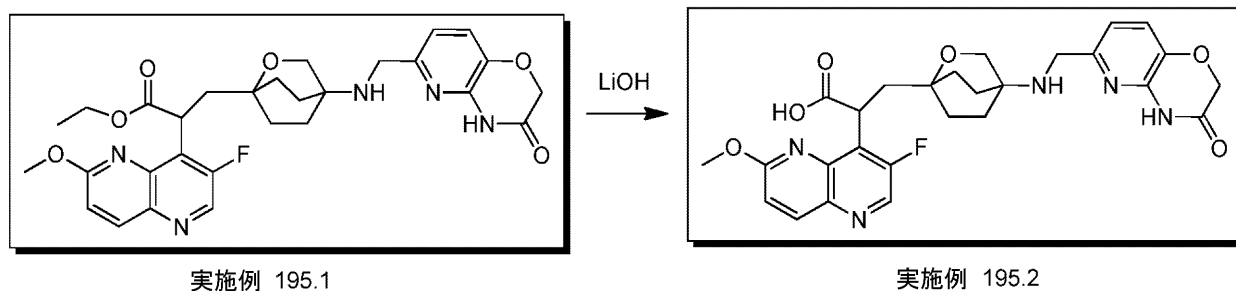
10

20

30

40

【化 9 2 1】



10

実施例195.1(100mg、0.177mmol)の10mLのTHF/MeOH/H₂O(2:2:1)溶液に、LiOH・H₂O(84mg、2mmol)を室温で添加した。混合物を一晩攪拌し、水で希釈し、MTBEで2回洗浄した。水層を塩酸でpH=5に酸性化し、その後、DCM及びMeOH(10:1)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、凝縮させた。残渣を分取HPLCで精製し、所望の溶液を凍結乾燥させると、固体が得られ、これを1N NaOHでナトリウム塩に変換した。得られた固体をDCM及びMeOH(10:1)で洗浄すると、白色の固体である実施例195.2が得られた。

【化 9 2 2】

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.15 (s, 3 H), 3.8 (s, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 2.65 (d, J = 9 Hz, 1H), 2.25 (m, 1 H), 1.65-1.9 (m, 8 H). MS m/z 538.5 (M+1)⁺.

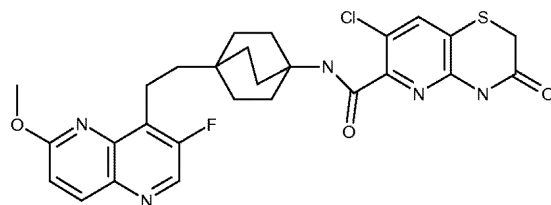
20

【0 7 5 8】

(実施例196)

7-クロロ-N-(4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキサミド

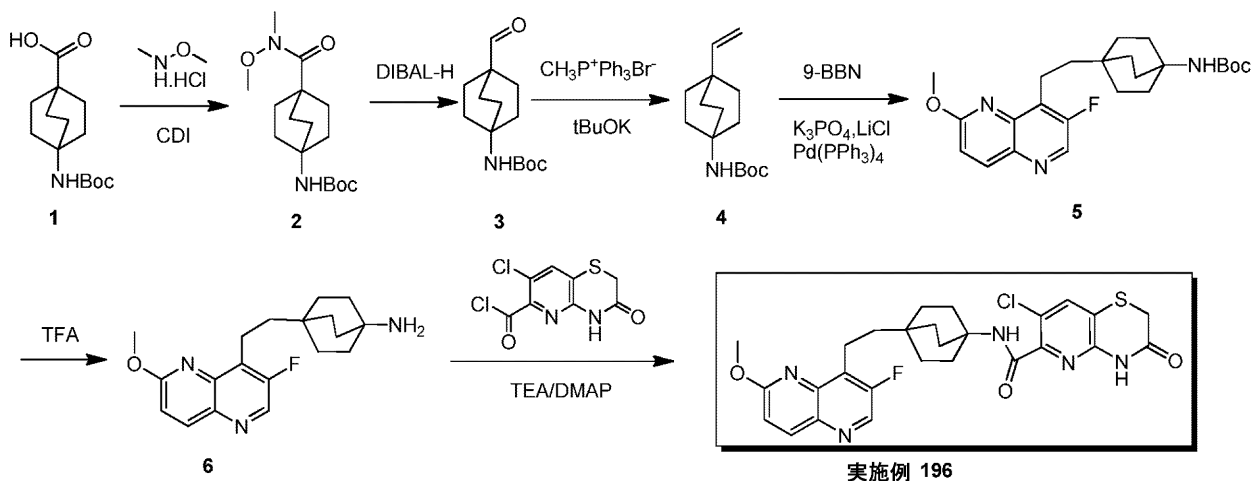
【化 9 2 3】



30

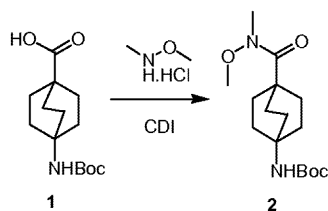
【化 9 2 4】

スキーム



化合物2の調製

【化 9 2 5】



1(1.07g、4.0mmol、1.0当量)のDMF(15mL)溶液に、CDI(773mg、4.8mmol、1.2当量)を添加し、その後、1時間攪拌し続け、その後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(463mg、4.8mmol、1.2当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、水とEtOAcの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、2(960mg、77.4%)が得られた。

【化 9 2 6】

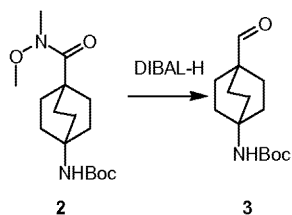
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.57 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.85 ~ 1.93 (m, 6H), 1.72 ~ 1.82 (m, 6H), 1.35 (s, 9H).

30

【0 7 5 9】

化合物3の調製

【化 9 2 7】



-78℃で、2(960mg、3.1mmol、1.0当量)の乾燥THF(30mL)溶液に、DIBAL-H(7.7mL、7.7mmol、2.5当量)を滴加し、出発材料がTLC上で消失するまで、溶液を攪拌した。飽和NH₄Cl溶液で処理し、EtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、3(560mg、72.0%)が得られた。

【化 9 2 8】

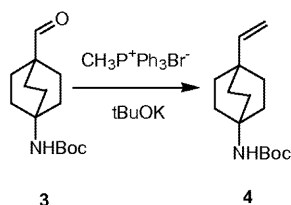
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-

d4) δ ppm 9.42 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 1.84 ~ 1.92 (m, 6H), 1.66 ~ 1.74 (m, 6H), 1.40 (s, 9H).

【 0 7 6 0】

化合物4の調製

【化 9 2 9】



10

0℃で、CH₃P⁺Ph₃Br⁻ (1.79g、5.0mmol、2.5当量) の乾燥THF (30mL) 懸濁液に、tBuOK (560mg、5.0mmol、2.5当量) を窒素保護下で少しずつ添加した。混合物をその温度で1時間攪拌し、3 (506mg、2.0mmol、1.0当量) の乾燥THF溶液を滴加した。その後、混合物を室温で2時間攪拌した後、水とEtOAcの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、4 (412mg、82.1%) が得られた。

【化 9 3 0】

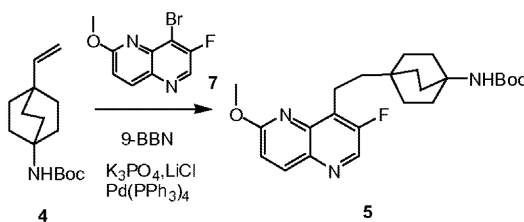
20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.67 ~ 5.74 (m, 1H), 4.80 ~ 4.88 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 1.80 ~ 1.86 (m, 6H), 1.54 ~ 1.60 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).

【 0 7 6 1】

化合物5の調製

【化 9 3 1】



30

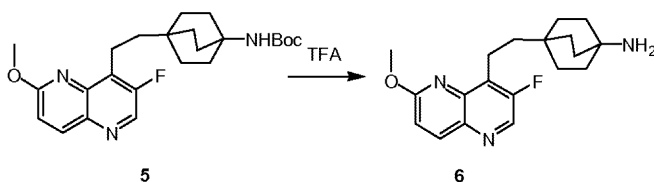
4 (100mg、0.4mmol、1.0当量) の乾燥THF (3mL) 溶液に、9-BBN (2mL) を0℃で窒素保護下で添加し、その後、室温で3時間攪拌し続け、0℃に冷却し、水 (0.5mL) を添加した。混合物をさらに1時間攪拌し、7 (103mg、0.4mmol、1.0当量)、K₃PO₄ (600mg)、LiCl (100mg)、Pd(PPh₃)₄ (100mg)、及びEtOH (2mL) を添加した。得られた混合物を70℃でN₂下で一晩攪拌した後、水とEtOAcの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、粗5 (86mg、粗製物、収率50.3%) が得られ、これを次の工程に直接使用した。

40

【 0 7 6 2】

化合物6の調製

【化 9 3 2】



5 (86mg、0.2mmol、1.0当量) のDCM (5mL) 溶液にTFA (5mL) を添加し、溶液を室温で1時間攪

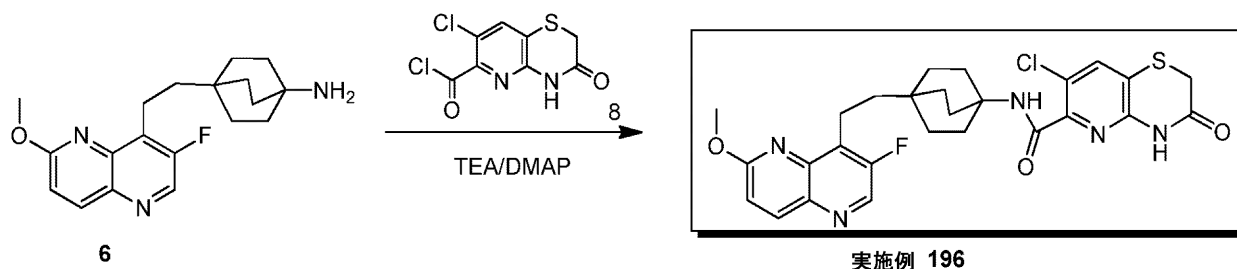
50

拌し、濃縮した。残渣を飽和炭酸ナトリウム溶液とEtOAcの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、6(41mg、62.1%)が得られ、これを次の工程に直接使用した。MS m/z 330($M+1$)⁺。

【0763】

実施例196の調製

【化933】



0℃で、6(45mg、0.15mmol、1.0当量)及び8(79mg、0.30mmol、2.0当量)の懸濁液に、Et₃N(30mg、0.3mmol、2.0当量)、その後、DMAP(40mg、0.3mmol、2.0当量)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、DMF中に溶解させた。溶液を分取HPLCで精製すると、実施例196(11mg、12.7%)が得られた。

【化934】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

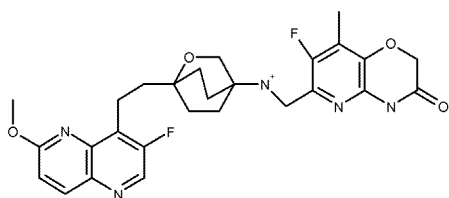
δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.24 ~ 8.26 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20 ~ 7.22 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.98 ~ 3.06 (m, 2H), 1.86 ~ 1.92 (m, 6H), 1.54 ~ 1.60 (m, 6H), 1.34 ~ 1.40 (m, 2H). MS m/z 556 ($M+1$)⁺.

【0764】

(実施例197)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((7-フルオロ-8-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

【化935】



Cl⁻

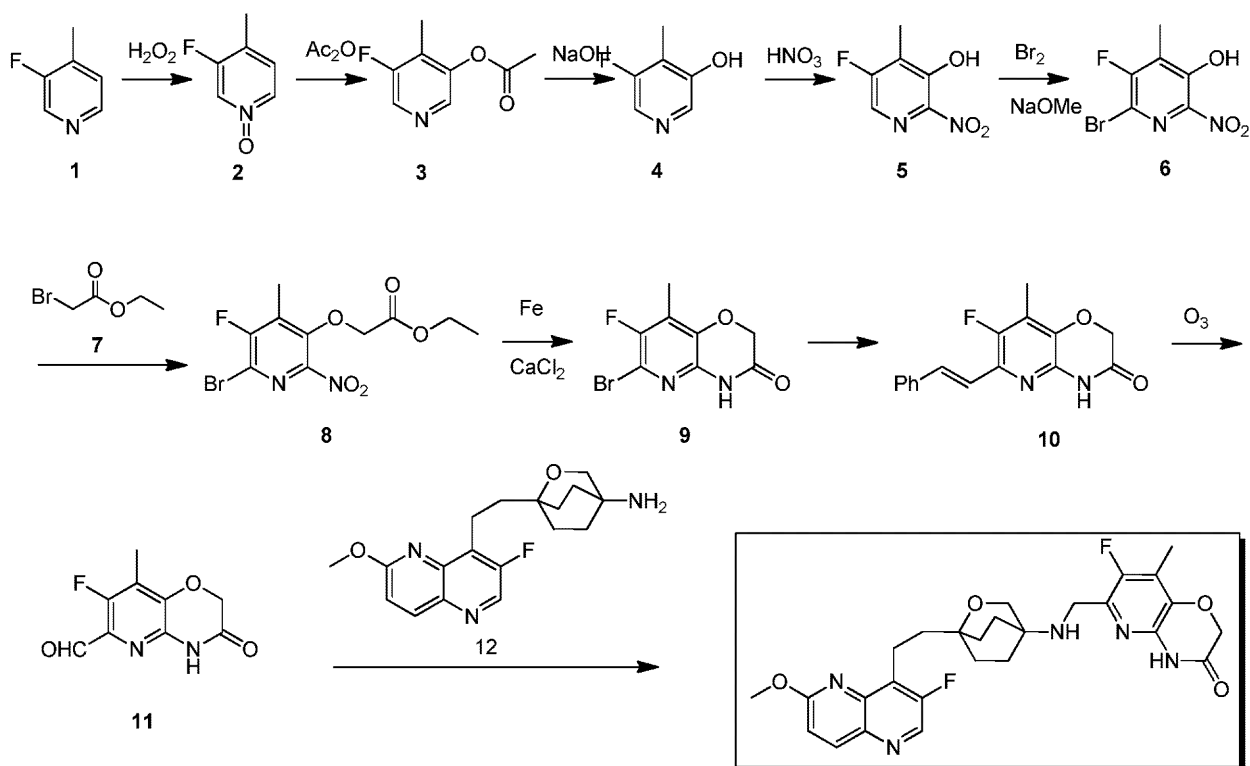
10

20

30

【化 9 3 6】

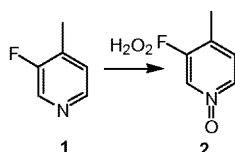
スキーム



実施例 197

化合物2の調製

【化 9 3 7】

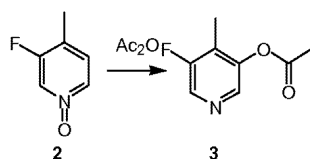


1(40g、1.14mol)のAcOH(280mL)溶液に、 H_2O_2 (49mL)を添加し、混合物を還流下で20時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮すると、混合物固体2(40g、88.9%)が得られ、これをさらに精製することなく使用した。

【0 7 6 5】

化合物3の調製

【化 9 3 8】

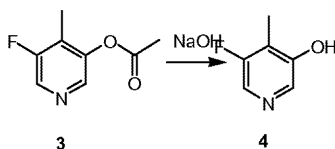


無水酢酸(300mL)を還流下で加熱し、油浴を取り外した。その後、2(40g、0.31mol)を少しずつ添加して、還流下での加熱を維持した。添加が終了した後(0.5時間)、反応混合物を減圧下で除去し、得られた残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液(200mL)とともに攪拌した。混合物をDCMで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、粗3が得られた。

【0 7 6 6】

化合物4の調製

【化 9 3 9】



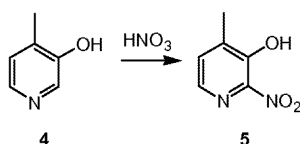
3(40g、0.24mol)のEtOH(300mL)溶液に、NaOH(13.2g、0.33mol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、EtOHを除去した。得られた残渣を水(100mL)に溶解させ、その後、濃塩酸の添加によりpH 7に中性化した。中性溶液をEtOAc(3*100mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、粗4(25g、83.3%)が得られ、これを、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

10

【0 7 6 7】

化合物5の調製

【化 9 4 0】



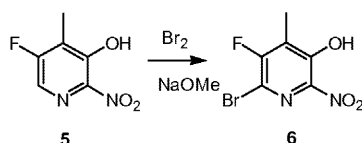
250mLの濃H₂SO₄に、0℃で粗4(25g、0.196mol)を添加し、その後、硝酸(発煙性、10mL)を10℃未満で滴加し、混合物を10~20℃で2時間攪拌し、その後、氷水に注いだ。混合物を8N NaOHの添加によりpH 2に調整し、EtOAc(2*200mL)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)で精製すると、5(10g、29.5%)が得られた。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.69 (s, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 2.32 (s, 3H)。

20

【0 7 6 8】

化合物6の調製

【化 9 4 1】



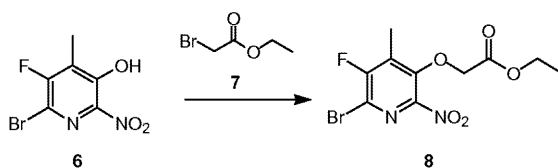
30

5(1.5g、8.7mmol)のMeOH(40mL)溶液に、MeOH(9mL)中の28%ナトリウムメトキシドを添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、氷浴で冷却した。臭素(0.57mL)のMeOH(1mL)溶液を滴加した。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、濃縮すると、残渣が得られた。その後、該残渣を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過して、生成物6(1.8g、81.8%)として取り出した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.64 (s, 1 H), 2.32 (s, 3H)。

【0 7 6 9】

化合物8の調製

【化 9 4 2】



40

6(1.8g、7.2mmol)及び炭酸カリウム(3g、21.7mmol)のアセトン(40mL)懸濁液に、ブromo酢酸エチル(2.4g、14.3mmol)を添加し、混合物を還流状態で8時間加熱した。混合物をt-ブチルメチルエーテル(60mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過して除去した。濾液を

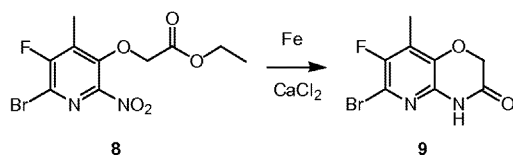
50

真空中で濃縮すると、8(2.6g、97%)が得られ、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0770】

化合物9の調製

【化943】



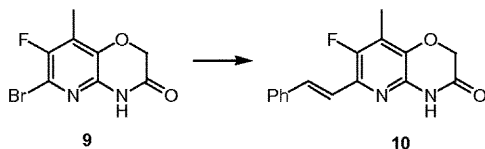
10

粗8(2.6g、7.72mmol)、鉄粉(3.5g、62.5mmol)、及びCaCl₂(0.43g、3.9mmol)のEtOH(100mL)及び水(20mL)懸濁液を還流下で5時間加熱した。混合物をEtOH(100mL)で希釈した後、得られた沈殿物を濾過して除去した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)で精製すると、9(1g、50%)が得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.57 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【0771】

化合物10の調製

【化944】



20

9(1g、3.83mmol)の1,4-ジオキサン(60mL)及び水(10mL)脱気溶液に、フェニルビニルボロン酸(0.57g、3.85mmol)、炭酸カリウム(1.06g、7.68mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(100mg)を添加し、混合物を還流状態で24時間加熱した。水で希釈した後、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、凝縮させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc=10:1~3:1)で精製すると、10(0.4g、36.7%)が得られた。

30

【化945】

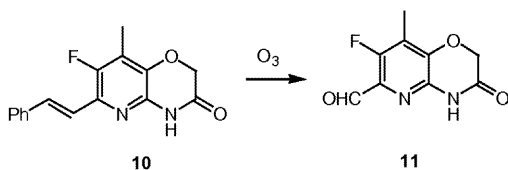
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.56-7.21 (m, 6H), 4.68 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

MS m/z 285 (M+1)⁺.

【0772】

化合物11の調製

【化946】



40

10(0.4g、1.4mmol)のジクロロメタン(60mL)及びメタノール(20mL)懸濁液に、薄青色が現れるまで、オゾンでバブリングさせた。空気を該懸濁液に通して30分間バブリングさせることにより、余分なオゾン除去した。ジメチルスルフィド(1mL)を該懸濁液に添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、真空中で濃縮すると、粗生成物が得られ、その後、分取TLC(PE:EA=1:1)で精製すると、11(0.2g、67.8%)が得られた。¹H-NMR (400 M

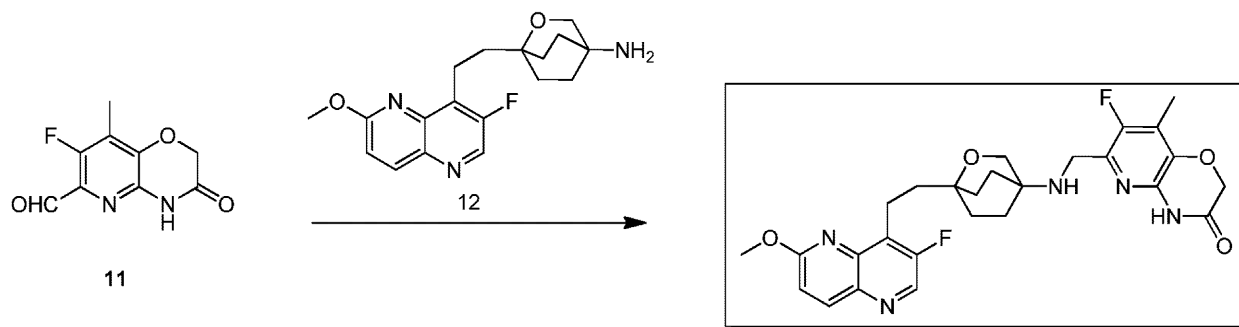
50

Hz, CDCl_3) δ ppm 10.5 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【0773】

実施例197の調製

【化947】



実施例 197

無水DMF(3.5mL)中の化合物12(40mg、0.12mmol)及び11(40mg、0.19mmol)に酢酸(0.5mL)を添加し、室温で一晩攪拌した。得られた溶液を氷水浴で冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(40mg、0.19mmol)を添加し、その後、室温で1時間攪拌した。残渣を分取HPLCで精製すると、実施例197が得られた。

【化948】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.99 (d, $J=4$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=$

8.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H),

3.42-3.38 (t, $J=8$ Hz 2 H), 2.22-2.10 (m, 9 H), 2.00-1.97 (m, 2 H), 1.89-1.85 (m, 2 H). MS m/z

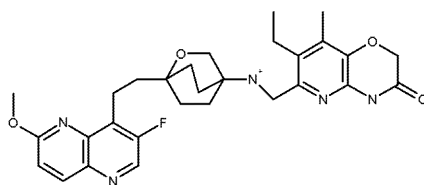
526 ($\text{M}+1$) $^+$.

【0774】

(実施例198)

N-((7-エチル-8-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

【化949】



Cl^-

10

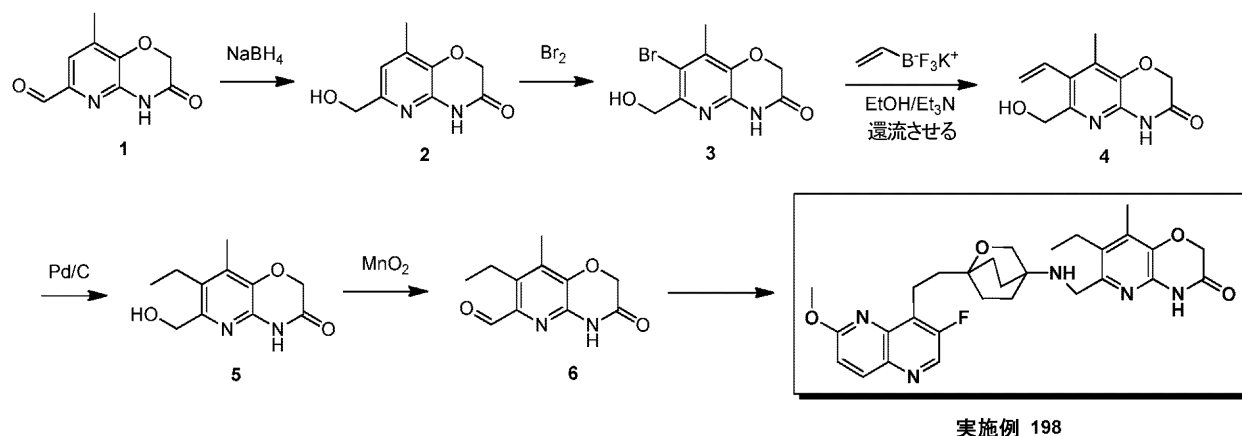
20

30

40

【化 9 5 0】

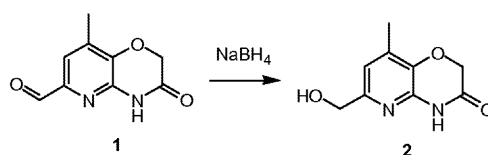
スキーム



10

化合物2の調製

【化 9 5 1】



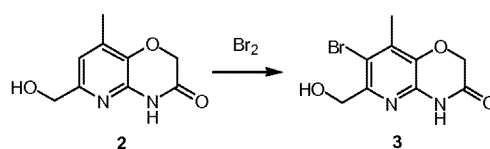
20

0℃で、1(3.5g、18.2mmol、1.0当量)のMeOH(100mL)溶液に、NaBH₄(2.1g、54.7mmol、3.0当量)を少しずつ添加し、1がTLC上で消失するまで、混合物をその温度で1時間攪拌した。該混合物を水とEtOAcの間に分配し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をPEから再結晶化させると、2(2.1g、60.0%)が得られ、これを次の工程に直接使用した。

【0 7 7 5】

化合物3の調製

【化 9 5 2】



30

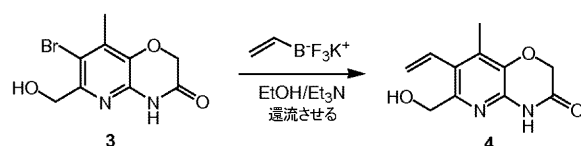
2(2.1g、10.8mmol、1.0当量)のDMF(20mL)溶液に、Br₂(2.1g、13.0mmol、1.2当量)を0℃で滴加し、その後、混合物を室温で3時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をPEから再結晶化させると、3(1.9g、65.5%)が得られた。MS m/z 273, 275(M+1)⁺。

40

【0 7 7 6】

化合物4の調製

【化 9 5 3】



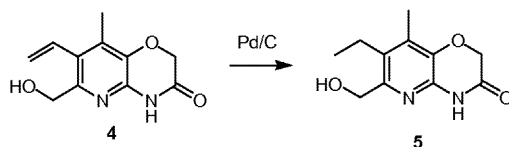
50

3(816mg、3.0mmol、1.0当量)、カリウムビニルトリフルオロボレート(1.21g、9.0mmol、3.0当量)、及びPd(PPh₃)₂Cl₂(100mg、触媒)のEtOH(15mL)及びEt₃N(15mL)懸濁液を窒素保護下で還流状態で5時間攪拌した。混合物を水とEtOAcの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLCで精製すると、4(402mg、61.2%)が得られた。

【0777】

化合物5の調製

【化954】



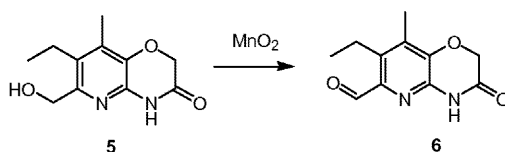
10

4(110mg、0.5mmol、1.0当量)のMeOH(30mL)溶液に、Pd/C(100mg、触媒)を添加し、4がTLC上で消失するまで、混合物を室温でH₂下で約3時間攪拌した。その後、濾過し、濾液を濃縮すると、5(89mg、80.2%)が得られた。MS m/z 223(M+1)⁺。

【0778】

化合物6の調製

【化955】



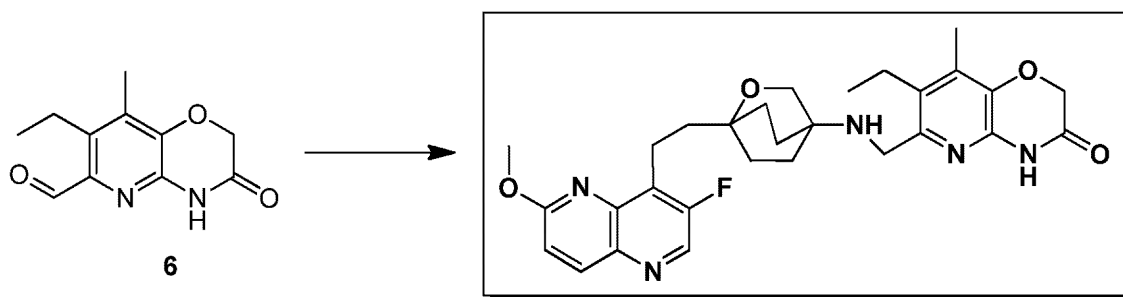
20

5(89mg、0.4mmol、1.0当量)のTHF(15mL)及びDCM(15mL)溶液に、MnO₂(348mg、4.0mmol、10.0当量)を添加し、その後、混合物を還流下で一晩攪拌した。濾過し、濾液を濃縮すると、6(89mg、75.0%)が得られ、これを次の工程に直接使用した。

【0779】

実施例198の調製

【化956】



実施例 198

40

6(66mg、0.3mmol、1.5当量)及びアミン(66mg、0.2mmol、1.0当量)のDMF:AcOH=7:1(5mL)溶液を30℃で15時間攪拌し、NaBH(OAc)₃(127mg、0.6mmol、3.0当量)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を分取HPLCで精製すると、実施例198(31mg、29.0%)が得られた。

【化 9 5 7】

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.00

(s, 1H), 8.33 ~ 8.35 (d, $J = 9.26$ Hz, 1H), 7.41 ~ 7.43 (d, $J = 9.26$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.39 ~ 3.43 (m, 2H), 2.64 ~ 2.72 (m, 2H), 2.09 ~ 2.23 (m, 6H), 1.86 ~ 2.00 (m, 4H), 1.12 ~ 1.16 (t, $J = 7.49$ Hz, $J = 7.49$ Hz, 3H). MS m/z 536 (M+1)⁺.

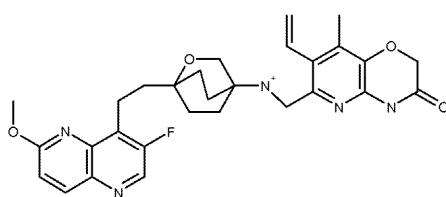
【 0 7 8 0】

10

(実施例199)

1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-N-((8-メチル-3-オキソ-7-ビニル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

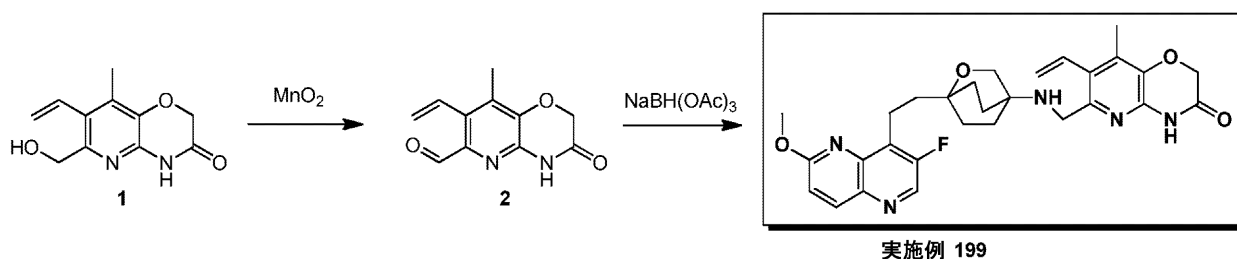
【化 9 5 8】

Cl⁻

20

【化 9 5 9】

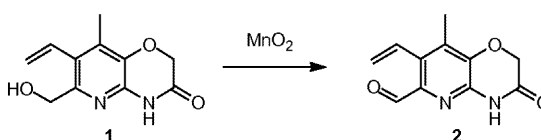
スキーム



30

化合物2の調製

【化 9 6 0】



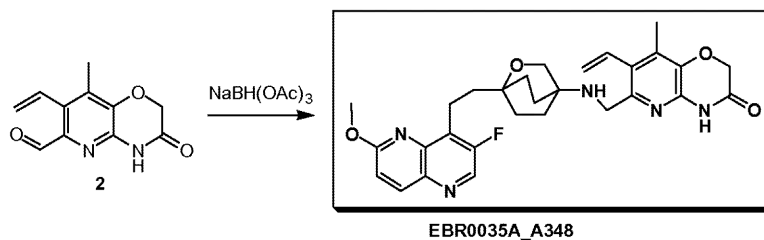
40

1(110mg、0.5mmol、1.0当量)のTHF(15mL)及びDCM(15mL)溶液に、MnO₂(435mg、5.0mmol、10.0当量)を添加し、混合物を還流下で一晩撹拌した。濾過し、濾液を濃縮すると、2(83mg、76.1%)が得られ、これを次の工程に直接使用した。

【 0 7 8 1】

実施例199の調製

【化 9 6 1】



2 (83mg、0.4mmol、2.0当量) 及びアミン (66mg、0.2mmol、1.0当量) の DMF:AcOH = 7:1 (5mL) 溶液を 30℃ で 15 時間攪拌し、その後、NaBH(OAc)₃ (127mg、0.6mmol、3.0当量) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、濾過した。濾過を分取 HPLC で精製すると、実施例 199 (29mg、51.1%) が得られた。

【化 9 6 2】

¹H-NMR (MeOD, 400

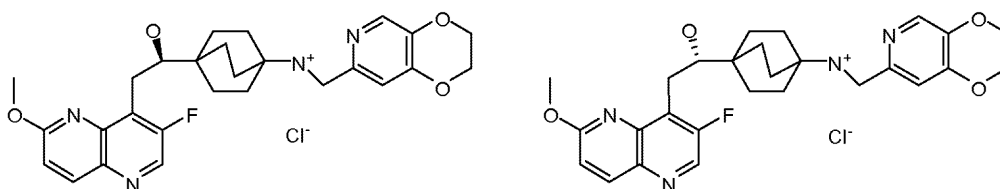
MHz) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.30 ~ 8.32 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 7.26 ~ 7.28 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H), 6.69 ~ 6.76 (m, 1H), 5.75 ~ 5.78 (m, 1H), 5.39 ~ 5.44 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.35 ~ 3.39 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 ~ 2.18 (m, 6H), 1.84 ~ 1.98 (m, 4H). MS *m/z* 534 (M+1)⁺.

【0 7 8 2】

(実施例 200 及び 201)

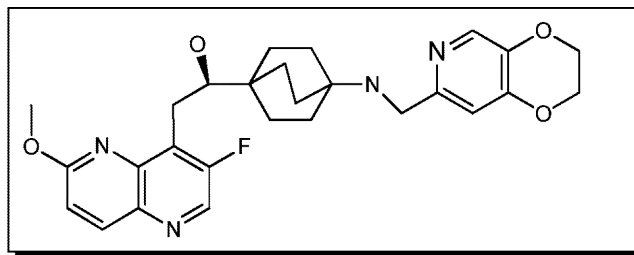
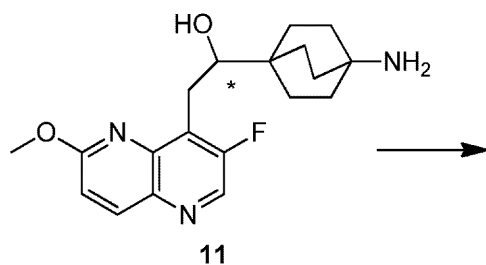
(R)-N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*c*]ピリジン-7-イル)メチル)-4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミニウムクロリド及び(S)-N-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-*c*]ピリジン-7-イル)メチル)-4-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミニウムクロリド

【化 9 6 3】



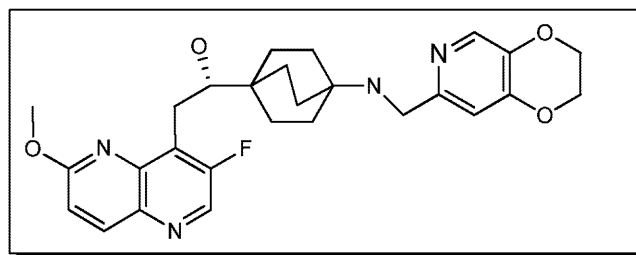
【化 9 6 4】

スキーム



10

実施例 200



20

実施例 201

11(34.6mg、単一のエナンチオマー、0.1mmol、1.0当量)のDMF:AcOH=7:1(8mL)溶液に、アルデヒド(26.4mg、2mmol、2.0当量)を添加し、混合物を30℃で15時間攪拌した。その後、NaBH(OAc)₃(49mg、2mmol、2.0当量)を添加し、その後、混合物を室温で2時間攪拌した。濾過し、濾液を分取HPLCで精製すると、所望の生成物が得られた。

実施例200(より速く溶出した異性体由来、20mg、40%)

【化 9 6 5】

¹H-NMR (MeOD, 400

30

MHz) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H), 4.58-4.60 (m, 2H), 4.46-4.48 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.21 ~ 3.25 (m, 1H), 1.8 ~ 2.02 (m, 12H). MS *m/z* 495 (M+1)⁺.

実施例201(より遅く溶出した異性体由来)

【化 9 6 6】

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.91

40

(s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H), 4.55-4.57 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.21 ~ 3.25 (m, 1H), 1.8 ~ 2.02 (m, 12H). MS *m/z* 495 (M+1)⁺.

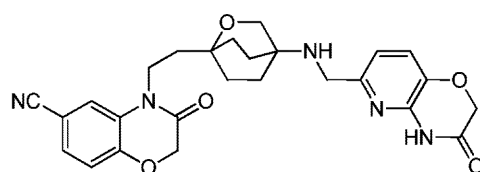
【0 7 8 3】

(実施例202)

1-(2-(6-シアノ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシク

50

ロ [2.2.2] オクタン-4-アミニウムクロリド
【化 9 6 7】

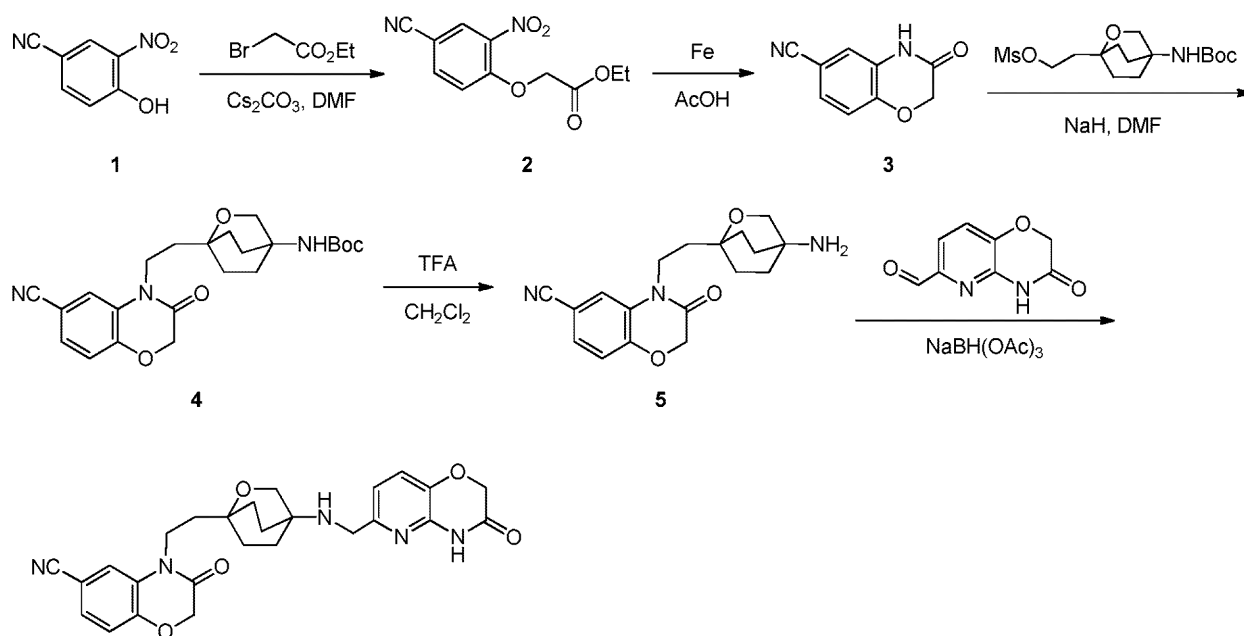


実施例 202

【化 9 6 8】

10

スキーム

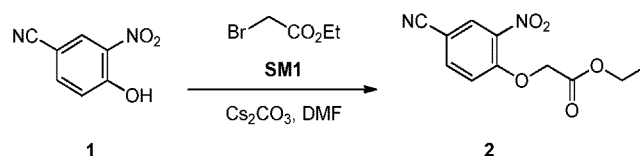


20

実施例 202

30

化合物2の調製
【化 9 6 9】



40

DMF(10mL)中の1(0.32g、2mmol)及びCs₂CO₃(1.3g、4mmol)の混合物に、SM1(0.5g、3mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。その後、該混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1)で精製すると、2の生成物(0.3g、収率:60%)が得られた。

【化 9 7 0】

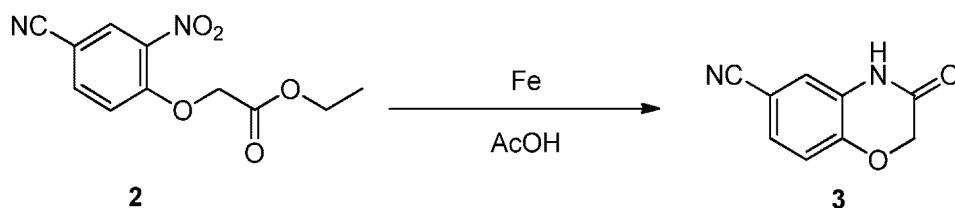
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【 0 7 8 4】

50

化合物3の調製

【化 9 7 1】



AcOH(10mL)中の2(300mg、1.2mmol)、第一鉄粉末(390mg、6mmol)の混合物を4時間還流させた。該混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取TLC(PE:EtOAc=2:1)で精製すると、3の生成物(100mg、収率:48%)が得られた。

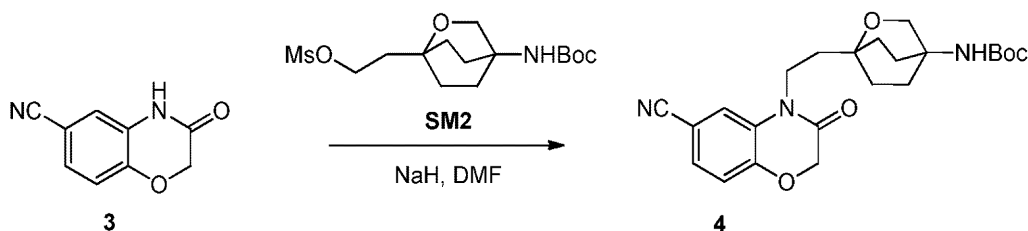
【化 9 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD) δ 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H).

【 0 7 8 5】

化合物4の調製

【化 9 7 3】



DMF(3mL)中の3(50mg、0.28mmol)、SM2(100mg、0.28mmol)、NaH(20mg、0.84mmol)の混合物を90℃で12時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLC(PE:EtOAc=2:1)で精製すると、4の生成物(30mg、収率:25%)が得られた。

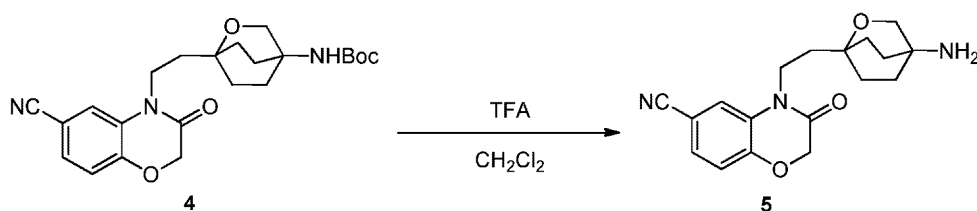
【化 9 7 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.89~3.95 (m, 4H), 1.80~2.02 (m, 6H), 1.60~1.66 (m, 4H), 1.36 (s, 9H).

【 0 7 8 6】

化合物5の調製

【化 9 7 5】



DCM/TFA(3mL/1mL)中の4(100mg、0.23mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を濃縮すると、5の粗生成物が得られた。該粗生成物を次の工程で直接使用した

10

20

30

40

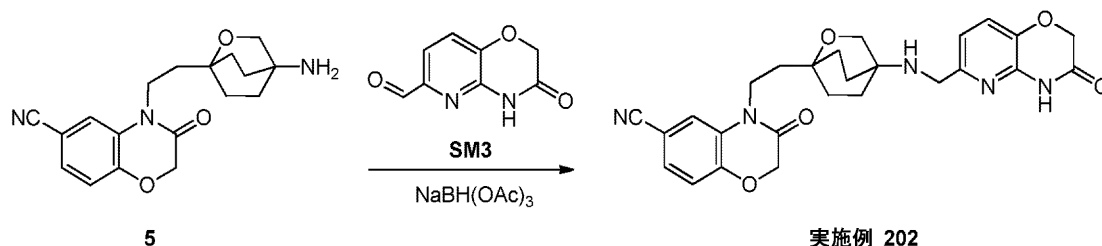
50

。

【0787】

実施例202の調製

【化976】



10

DMF(2mL)中の5(75mg、0.23mmol)、SM3(41mg、0.23mmol)、AcOH(0.1mL)の混合物を室温で一晩撹拌した。その後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (147mg、0.69mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間撹拌した。その後、該混合物を水性 NaHCO_3 でpH 8~9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、実施例202の生成物(20mg、収率:18%)が得られた。

【化977】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD) δ 7.50 (s, 1H), 7.34~7.40 (m, 2H), 7.07~7.11 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.04~4.07 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.05~2.11 (m, 6H), 1.86~1.91 (m, 2H), 1.73~1.76 (m, 2H). **MS** m/z 490 ($\text{M}+1$) $^+$.

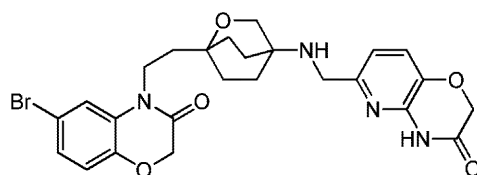
【0788】

(実施例203)

1-(2-(6-ブロモ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)エチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

30

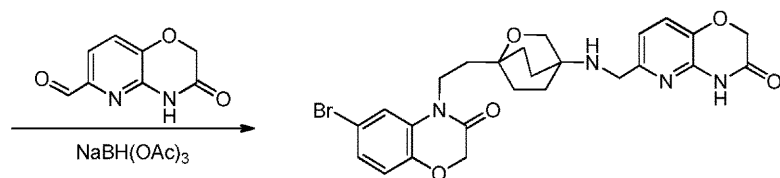
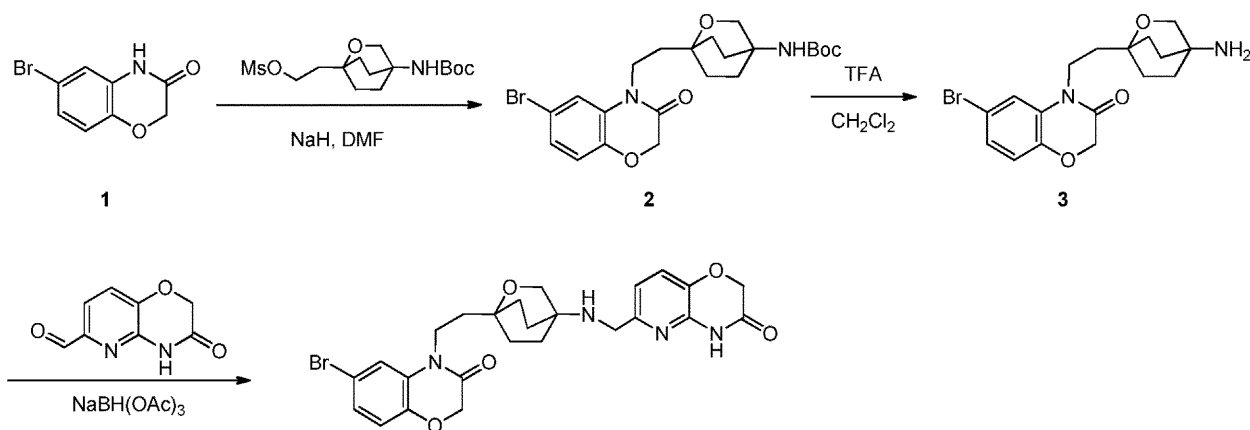
【化978】



実施例 203

【化 9 7 9】

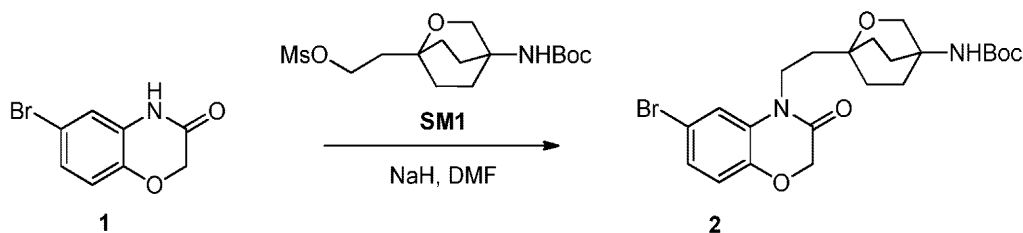
スキーム



実施例 203

化合物2の調製

【化 9 8 0】



DMF(3mL)中の1(65mg、0.28mmol)、SM1(100mg、0.28mmol)、NaH(20mg、0.84mmol)の混合物を90℃で12時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLC(PE:EtOAc=2:1)で精製すると、2の生成物(40mg、収率:30%)が得られた。

30

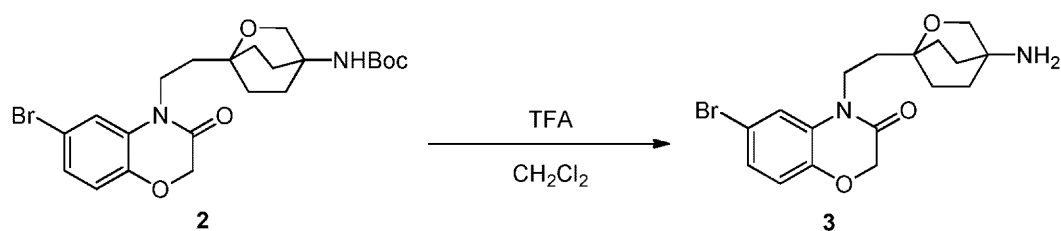
【化 9 8 1】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.91~3.95 (m, 4H), 1.80~2.02 (m, 6H), 1.65~1.70 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

【0 7 8 9】

化合物3の調製

【化 9 8 2】

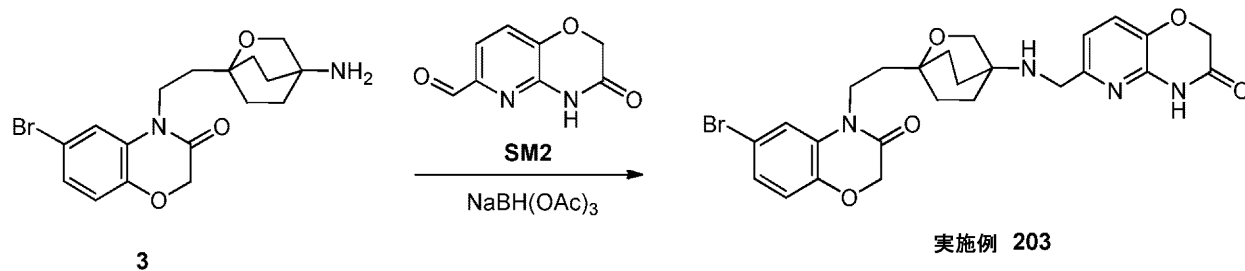


DCM/TFA(3mL/1mL)中の2(100mg、0.2mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を濃縮すると、3の粗生成物が得られた。該粗生成物を次の工程で直接使用した。

【0 7 9 0】

実施例203の調製

【化 9 8 3】



10

DMF(2mL)中の3(80mg、0.2mmol)、SM2(38mg、0.2mmol)、AcOH(0.1mL)の混合物を室温で一晩撹拌した。その後、 NaBH(OAc)_3 (127mg、0.6mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間撹拌した。その後、該混合物を水性 NaHCO_3 でpH 8~9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、実施例203の生成物(30mg、収率:28%)が得られた。

【化 9 8 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD) δ 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07~7.14 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.99~4.03 (m, 4H), 2.04~2.10 (m, 6H), 1.86~1.90 (m, 2H), 1.71~1.75 (m, 2H). **MS** m/z 543 ($\text{M}+1$) $^+$.

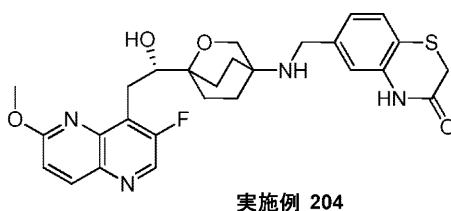
20

【0 7 9 1】

(実施例204)

(S)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

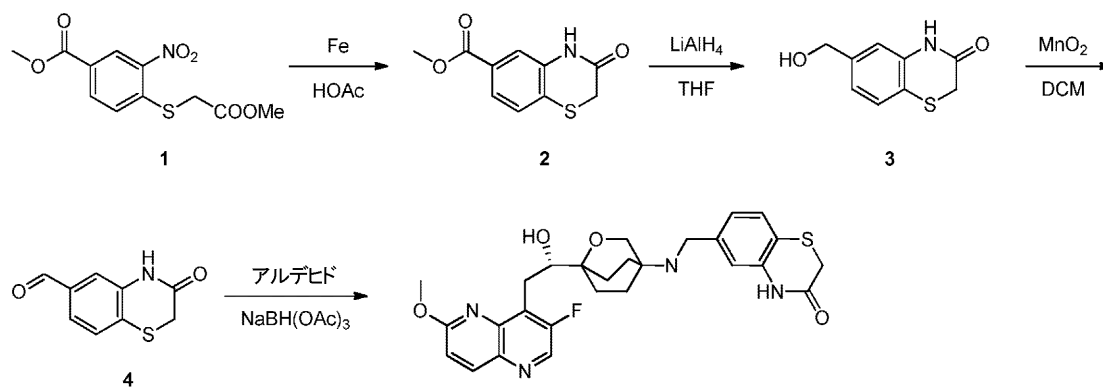
【化 9 8 5】



30

【化 9 8 6】

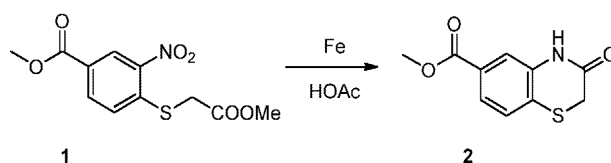
スキーム



10

化合物2の調製

【化 9 8 7】



20

AcOH(10mL)中の1(800mg、2.8mmol)、第一鉄粉末(780mg、14mmol)の混合物を80℃で1時間攪拌した。該混合物を濾過し、EtOAcで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)で精製すると、2の生成物(450mg、収率:72%)が得られた。

【化 9 8 8】

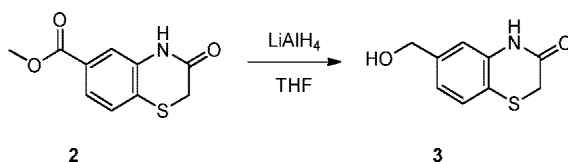
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ 8.86 (br, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.51 (s, 2H).

30

【0 7 9 2】

化合物3の調製

【化 9 8 9】



40

THF(10mL)中の2(450mg、2mmol)の混合物に、 LiAlH_4 (76mg、2mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。その後、反応物を水(0.1mL)でクエンチし、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1)で精製すると、3の生成物(200mg、収率:51%)が得られた。

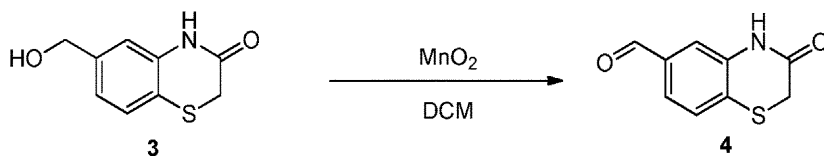
【化 9 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO- d_6) δ 9.57 (br, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84~6.86 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (br, 1H), 3.23 (s, 2H).

【 0 7 9 3】

化合物4の調製

【化 9 9 1】



10

DCM(3mL)中の3(60mg、0.3mmol)及び MnO_2 (78mg、0.9mmol)の混合物を60℃で4時間撹拌した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮すると、4の生成物(20mg、収率:33%)が得られた。

【化 9 9 2】

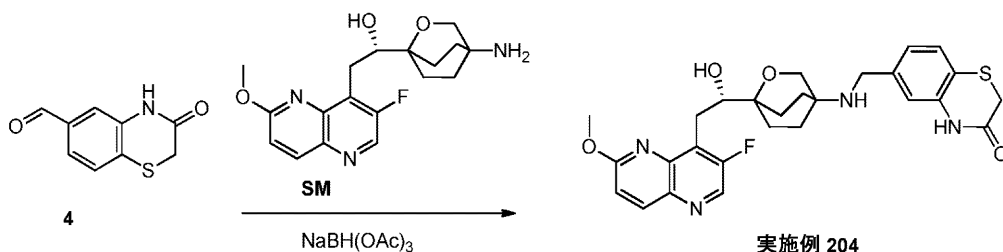
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ 9.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40~7.42 (m, 2H), 3.41 (s, 2H).

20

【 0 7 9 4】

実施例204の調製

【化 9 9 3】



30

DMF(2mL)中の4(50mg、0.14mmol)、SM(28mg、0.14mmol)、AcOH(0.1mL)の混合物を室温で一晩撹拌した。その後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg、0.42mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間撹拌した。その後、該混合物を水性 NaHCO_3 でpH 8~9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、実施例204の生成物(15mg、収率:20%)が得られた。

【化 9 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10~7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07~4.13 (m, 3H), 3.96~3.99 (m, 3H), 3.49~3.53 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.19~3.22 (m, 1H), 1.97~2.30 (m, 8H). **MS** m/z 525 ($M+1$) $^+$.

40

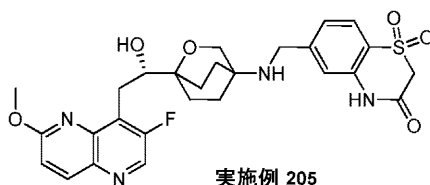
【 0 7 9 5】

(実施例205)

(S)-N-((1,1-ジオキシド-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

50

【化 9 9 5】

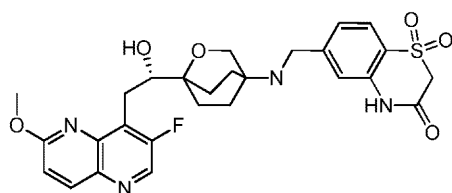
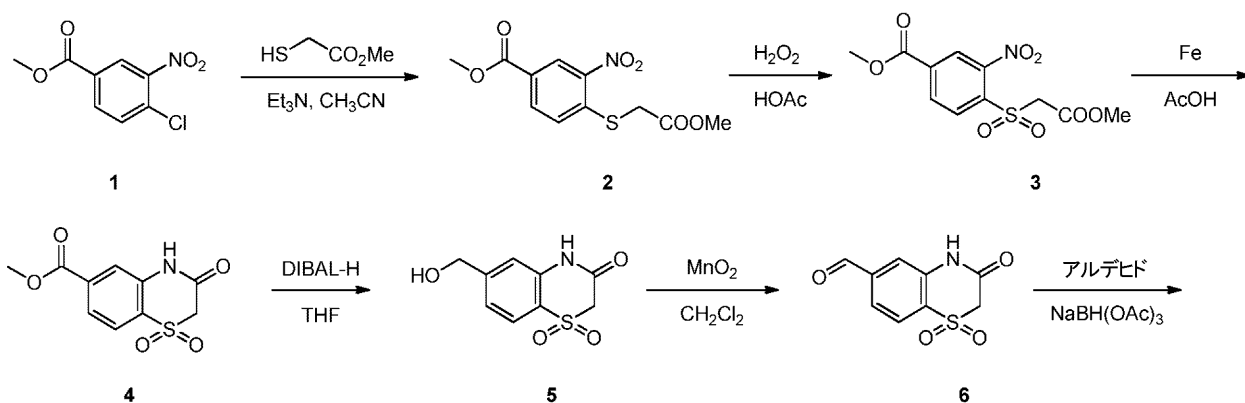


实施例 205

【化 9 9 6】

スキーム

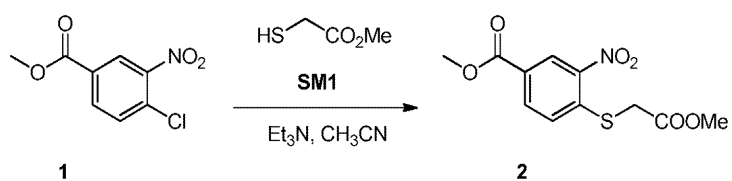
10



实施例 205

化合物2の調製

【化 9 9 7】



MeCN(100mL)中の1(5.0g、23mmol)、SM1(3.6g、35mmol)、及びNEt₃(0.5mL)の混合物を80℃で5時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフイー(PE:EtOAc=10:1)で精製すると、2の生成物(3.0g、収率:46%)が得られた。

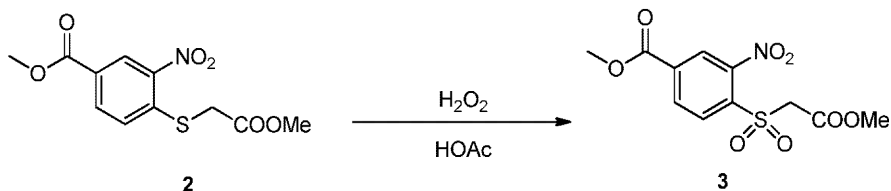
【化 9 9 8】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

【 0 7 9 6 】

化合物3の調製

【化 9 9 9】



H₂O₂ (2mL) を 2 (500mg、1.7mmol) の AcOH (10mL) 攪拌溶液に添加した。混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、その後、室温に冷却した。水を添加した。形成された沈殿物を濾過して除去し、水で洗浄し、乾燥させると、3 の生成物 (250mg、収率: 45%) が得られた。

10

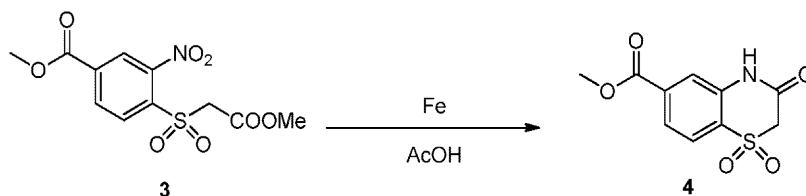
【化 1 0 0 0】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

【0 7 9 7】

化合物 4 の調製

【化 1 0 0 1】



20

AcOH (10mL) 中の 3 (600mg、1.9mmol)、第一鉄粉末 (630mg、9.5mmol) の混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。該混合物を濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 5:1) で精製すると、4 の生成物 (350mg、収率: 72%) が得られた。

【化 1 0 0 2】

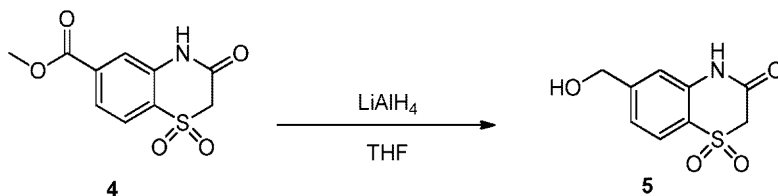
30

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.09 (s, 3H).

【0 7 9 8】

化合物 5 の調製

【化 1 0 0 3】



40

THF (10mL) 中の 4 (350mg、1.37mmol) の混合物に、LiAlH₄ (52mg、1.37mmol) を 0℃ で添加した。得られた混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。その後、反応物を水 (0.1mL) でクエンチし、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、5 の生成物 (180mg、収率: 58%) が得られた。

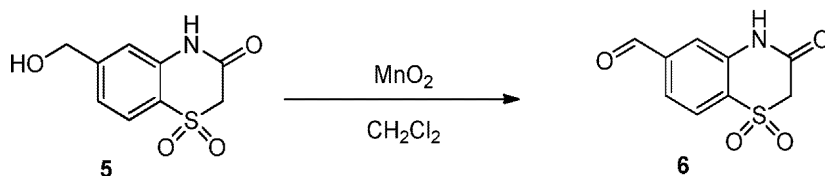
【化 1 0 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14~7.16 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.10 (s, 2H).

【 0 7 9 9】

化合物6の調製

【化 1 0 0 5】



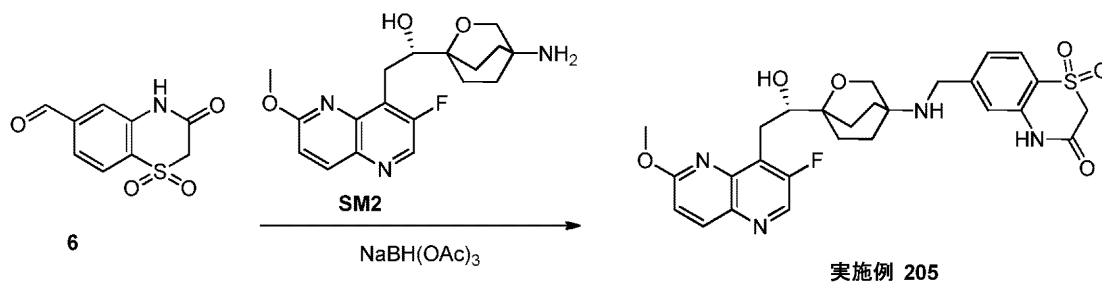
10

DCM(5mL)中の5(150mg、0.66mmol)及び MnO_2 (170mg、1.98mmol)の混合物を60℃で4時間攪拌した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取TLC(DCM:MeOH=20:1)で精製すると、6(30mg、収率:20%)が得られた。

【 0 8 0 0】

実施例205の調製

【化 1 0 0 6】



実施例 205

20

30

DMF(2mL)中の6(46mg、0.13mmol)、SM2(30mg、0.13mmol)、AcOH(0.1mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (82mg、0.39mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。その後、該混合物を水性 NaHCO_3 でpH 8~9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、実施例205の生成物(15mg、収率:20%)が得られた。

【化 1 0 0 7】

$^1\text{H NMR}$ 1 (400 MHz CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.96~4.01 (m, 3H), 3.49~3.53 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.19~3.22 (m, 1H), 1.98~2.30 (m, 8H).
MS m/z 557 ($\text{M}+1$) $^+$.

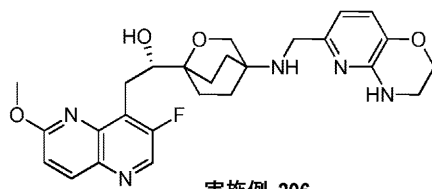
40

【 0 8 0 1】

(実施例206)

(S)-6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アンモニオ)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イウムクロリド

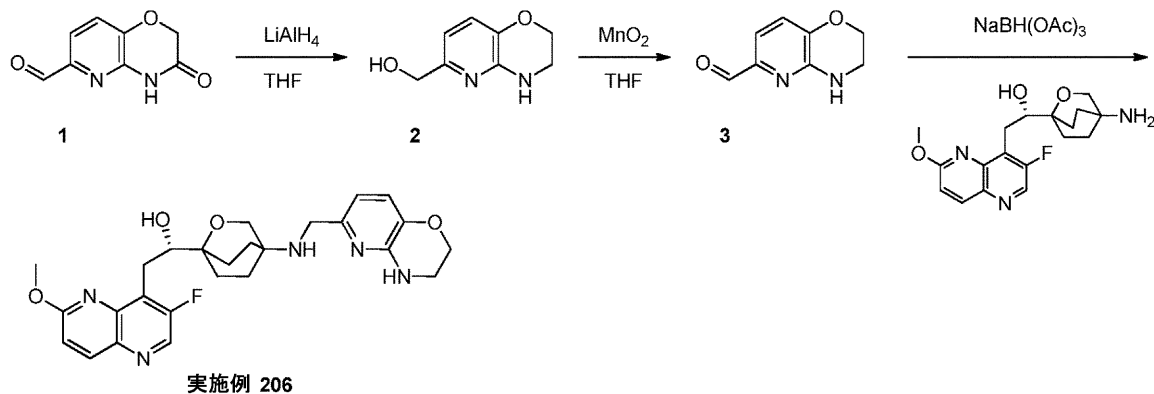
【化1008】



実施例 206

【化1009】

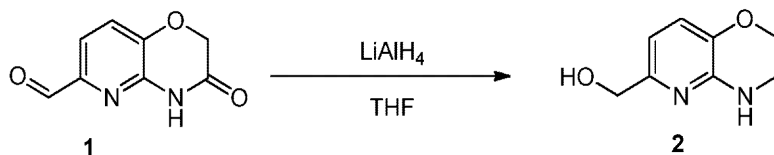
スキーム



実施例 206

化合物2の調製

【化1010】

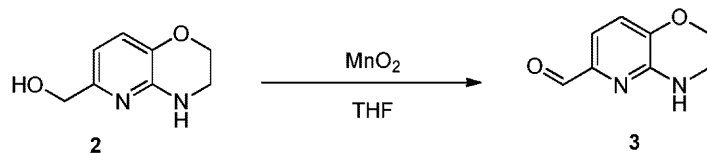


THF(10mL)中の1(300mg、1.68mmol)の混合物に、 LiAlH_4 (127mg、3.36mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。その後、反応物を水(0.2mL)でクエンチし、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、2の粗生成物が得られた。該粗生成物を次の工程で直接使用した。

【0802】

化合物3の調製

【化1011】

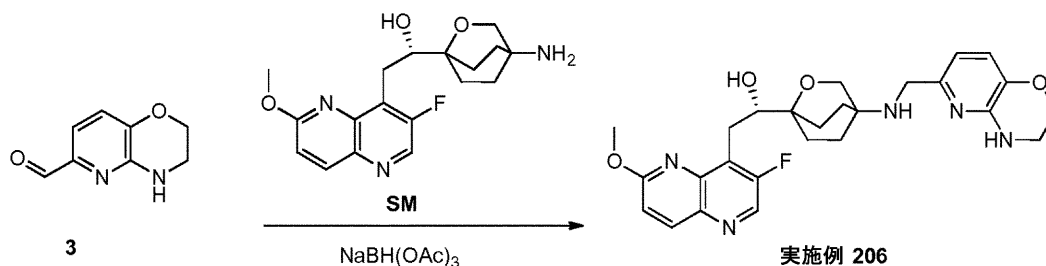


THF(10mL)中の2(250mg、1.5mmol)及び MnO_2 (345mg、6mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取TLC(DCM:MeOH=20:1)で精製すると、3(80mg、収率:30%)が得られた。

【0803】

実施例206の調製

【化 1 0 1 2】



DMF(2mL)中の3(70mg、0.42mmol)、SM(80mg、0.23mmol)、AcOH(0.1mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、 NaBH(OAc)_3 (146mg、0.69mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。その後、該混合物を水性 NaHCO_3 でpH 8~9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、実施例206の生成物(30mg、収率:26%)が得られた。

10

【化 1 0 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.11~4.14 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.89~3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.46~3.48 (m, 3H), 3.17~3.12 (m, 1H), 2.03~2.15 (m, 2H), 1.78~1.92 (m, 6H). **MS** m/z 496 ($\text{M}+1$) $^+$.

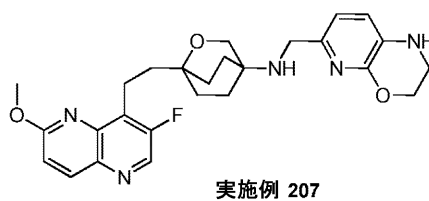
20

【 0 8 0 4】

(実施例207)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサピシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アンモニオ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イウムクロリド

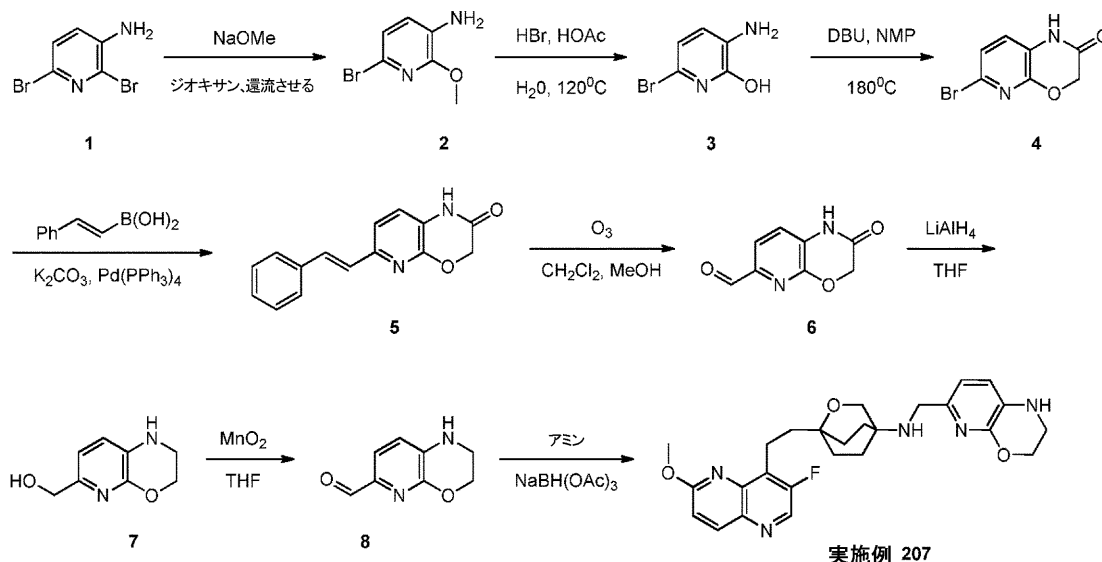
【化 1 0 1 4】



30

【化 1 0 1 5】

スキーム

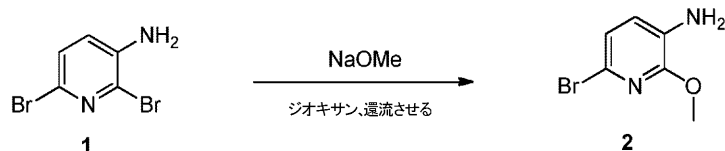


10

20

化合物2の調製

【化 1 0 1 6】



ジオキサン(80mL)中の1(5.2g、20.7mmol)及びNaOMe(7.8g、145mmol)の混合物を24時間還流させた。その後、反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)で精製すると、2の生成物(3g、収率:72%)が得られた。

30

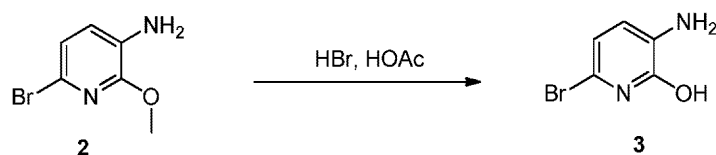
【化 1 0 1 7】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

【0 8 0 5】

化合物3の調製

【化 1 0 1 8】



30% HBr/AcOH(20mL)及び水(10mL)中の2(2.0g、10mmol)の混合物を1時間還流させた。その後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=4:1)で精製すると、3の生成物(1.2g、収率:67%)が得られた。

50

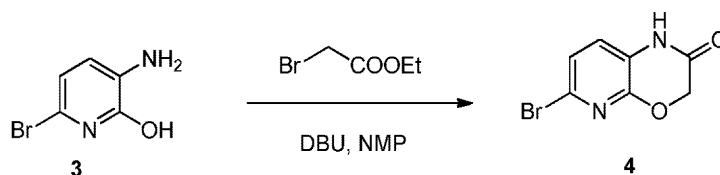
【化 1 0 1 9】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD) δ 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

【 0 8 0 6 】

化合物4の調製

【化 1 0 2 0】



10

NMP(20mL)中の3(1.0g、5.3mmol)及び $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ (0.87mL、9.2mmol)の混合物に、DBU(1.5mL、10mmol)を添加した。得られた混合物を 150°C で5時間攪拌した。その後、反応物を水でクエンチし、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE: $\text{EtOAc} = 5:1$)で精製すると、4の生成物(0.6g、収率:60%)が得られた。

【化 1 0 2 1】

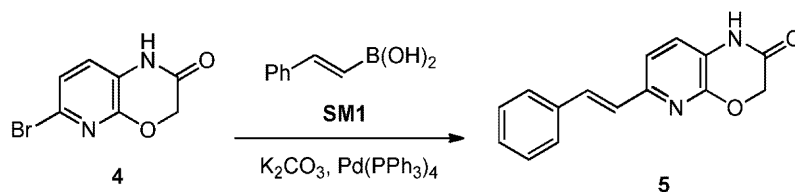
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.9 (br, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

20

【 0 8 0 7 】

化合物5の調製

【化 1 0 2 2】



30

ジオキサン/ H_2O (8mL/2mL)中の4(400mg、1.7mmol)、スチリルボロン酸(SM1、265mg、1.7mmol)、 K_2CO_3 (490mg、3.5mmol)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60mg、0.05mmol)の混合物を 90°C で一晩攪拌した。該混合物を濾過し、濾液を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE: $\text{EtOAc} = 10:1$)で精製すると、5の生成物(220mg、収率:50%)が得られた。

【化 1 0 2 3】

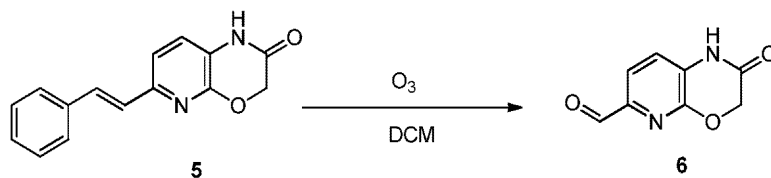
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.9 (br, 1H), 7.50~7.61 (m, 5H), 7.37~7.41 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

【 0 8 0 8 】

化合物6の調製

【化 1 0 2 4】



5(150mg、0.6mmol)のDCM(10mL)及びMeOH(5mL)溶液に、薄青色が現れるまで、 O_3 を -78°C でバブリングさせた。 N_2 を5分間バブリングさせることにより、余分な O_3 を除去した。その後、 Me_2S (2mL)を該混合物に添加し、これを室温で一晩攪拌した。該混合物を濃縮した。ヘキサン(5mL)を得られた残渣に添加し、これを30分間攪拌し、濾過した。固体をヘキサンで洗浄し、乾燥させると、6(100mg、収率:95%)が得られた。

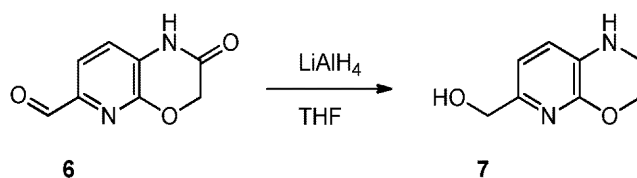
【化 1 0 2 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz $DMSO-d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H).

【 0 8 0 9】

化合物7の調製

【化 1 0 2 6】

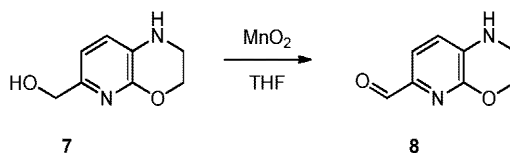


THF(8mL)中の6(300mg、1.7mmol)の混合物に、 $LiAlH_4$ (130mg、3.4mmol)を 0°C で添加した。得られた混合物を 0°C で2時間攪拌した。その後、反応物を水(0.1mL)でクエンチし、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、7の粗生成物が得られた。該粗生成物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【 0 8 1 0】

化合物8の調製

【化 1 0 2 7】



THF(10mL)中の7(280mg、1.68mmol)及び MnO_2 (500mg、62mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取TLC(DCM:MeOH=20:1)で精製すると、8(20mg、収率:11%)が得られた。

【化 1 0 2 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz $CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.37~4.39 (m, 2H), 3.42~3.47 (m, 2H).

【 0 8 1 1】

10

20

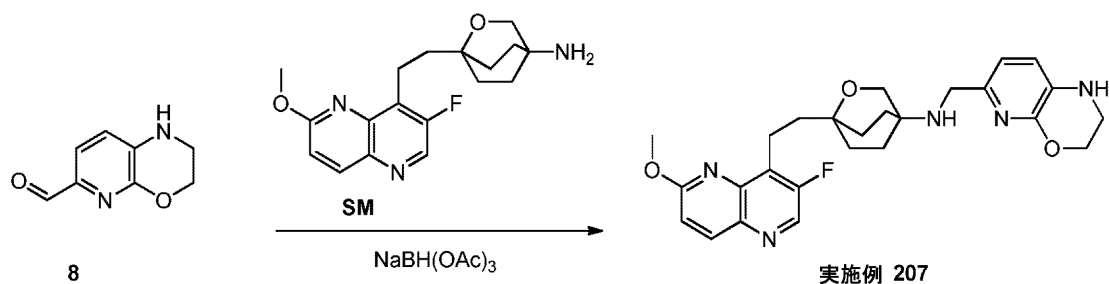
30

40

50

実施例207の調製

【化1029】



10

DMF(2mL)中の8(20mg、0.12mmol)、SM(50mg、0.15mmol)、AcOH(0.4mL)の混合物を室温で一晩撹拌した。その後、 NaBH(OAc)_3 (13.68mg、0.36mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間撹拌した。その後、該混合物を水性 NaHCO_3 でpH 8~9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCで精製すると、実施例207の生成物(20mg、収率:35%)が得られた。

【化1030】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.34~4.36 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.35~3.37 (m, 2H), 3.21~3.23 (m, 2H), 2.00~2.13 (m, 6H), 1.90~1.96 (m, 2H), 1.77~1.81 (m, 2H). MS m/z 480 ($\text{M}+1$) $^+$.

20

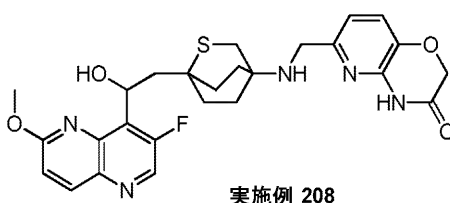
【0812】

(実施例208)

6-(((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-2-チアピシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)アミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

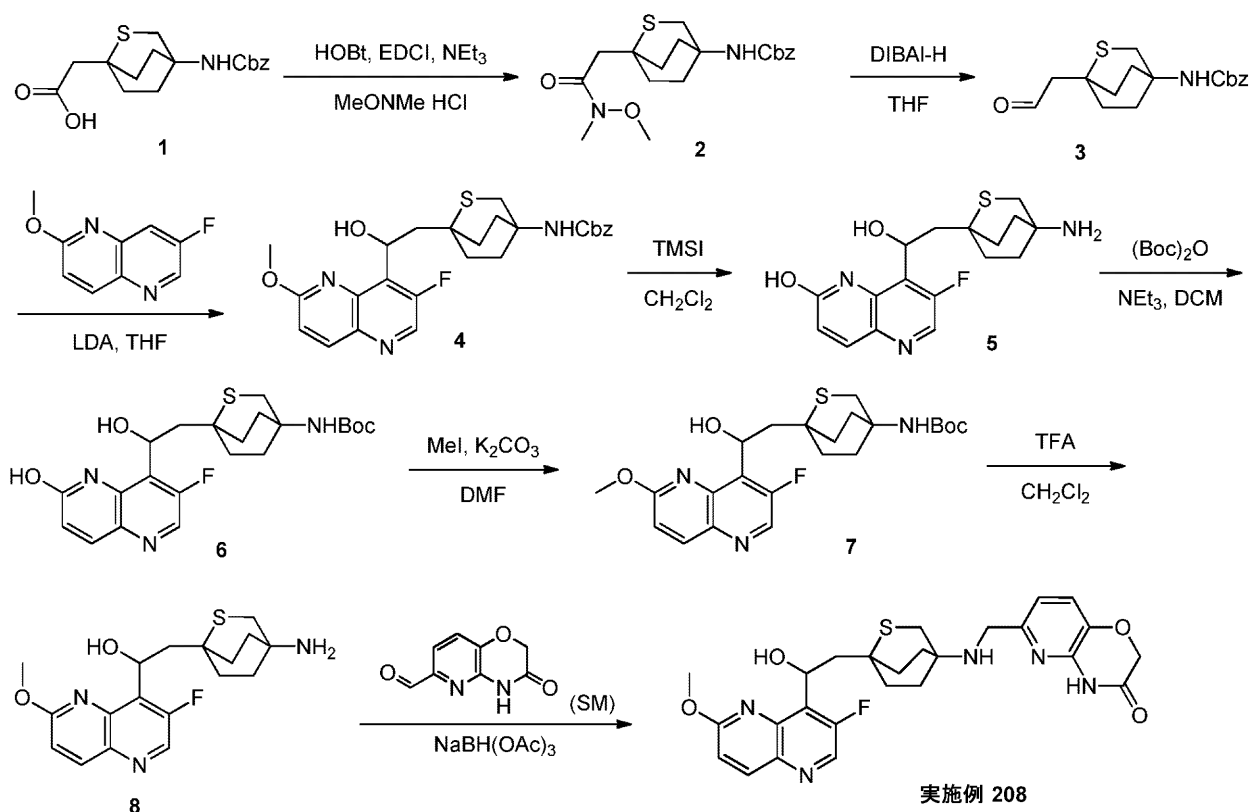
30

【化1031】



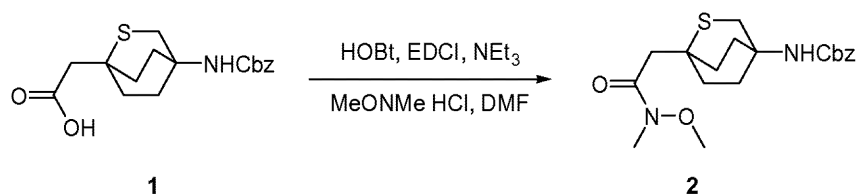
【化 1 0 3 2】

スキーム



化合物2の調製

【化 1 0 3 3】



1(200mg、0.6mmol)のDMF(8mL)溶液に、EDCI(176mg、0.9mmol)及びHOBt(124mg、0.9mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(70mg、0.72mmol)及びEt₃N(30mg、1.8mmol)を添加し、得られた混合物を室温でさらに12時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。生成物(120mg、収率:73%)を分取TLCで精製した。

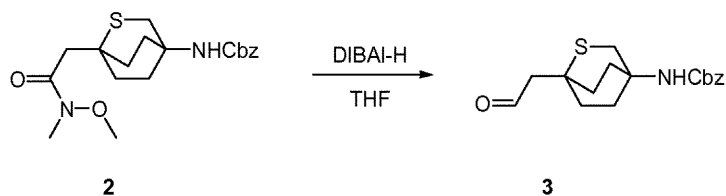
【化 1 0 3 4】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.33~7.25 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.23~2.15 (m, 6H), 1.84~1.76 (m, 2H).

【0 8 1 3】

化合物3の調製

【化 1 0 3 5】



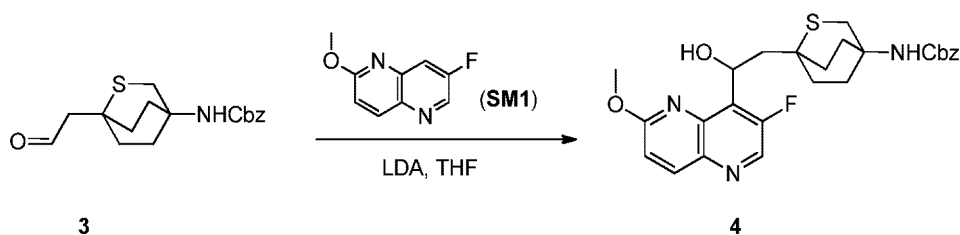
2(200mg、0.53mmol)のTHF溶液に、DIBAL-H(1.59mL、1.59mmol)をN₂下で-78℃で滴加し、その後、混合物を-78℃で2時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。その後、Na₂SO₄を添加し、混合物を30分間撹拌した。固体を濾過により除去した。濾液を真空中で濃縮した。生成物(100mg、収率:88%)を分取TLCで精製した。

10

【0 8 1 4】

化合物4の調製

【化 1 0 3 6】



20

SM1(178mg、1mmol)のTHF(8mL)溶液に、LDA(2.5mL、1mmol)をN₂下で-78℃で滴加し、その後、混合物を-78℃で2時間撹拌した。THF(2mL)中の3(161mg、0.5mmol)を添加し、混合物を-78℃でさらに3時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。生成物(100mg、収率:40%)を分取TLCで精製した。

【化 1 0 3 7】

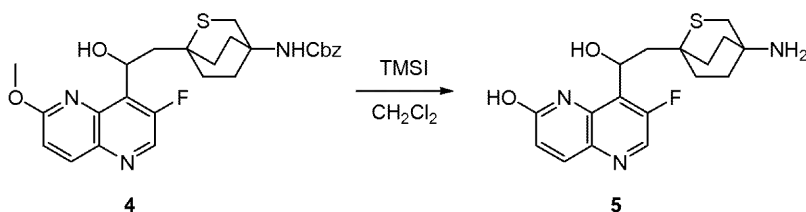
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34~7.25 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.94~5.91 (m, 1H), 5.63~5.59 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.68~4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.39~2.21 (m, 6H), 1.82~1.78 (m, 2H).

30

【0 8 1 5】

化合物5の調製

【化 1 0 3 8】



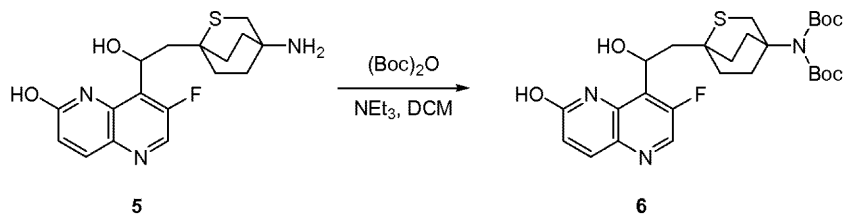
40

TMSI(40mg、0.2mmol)をDCM(3mL)中の4(50mg、0.1mmol)の混合物にN₂下で0℃で滴加した。混合物を室温で12時間撹拌した。その後、該混合物を濃縮すると、5が得られた。粗化合物を次の工程で直接使用した。

【0 8 1 6】

化合物6の調製

【化 1 0 3 9】



5(40mg、0.11mmol)、(Boc)₂O(71mg、0.33mmol)、Et₃N(44mg、0.44mmol)、及びDCM(2mL)の混合物を室温で12時間攪拌した。その後、該混合物を水に注ぎ、DCMで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗化合物を分取TLC(PE:EtOAc=2:1)で精製した(30mg、収率:50%)。

10

【化 1 0 4 0】

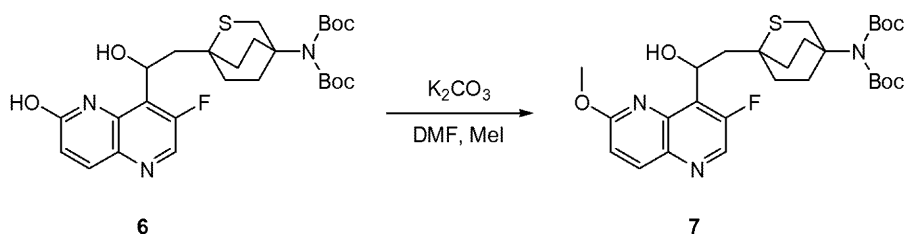
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.61~5.56 (m, 1H), 5.29~5.26 (m, 1H), 4.42~4.40 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.40~2.12 (m, 8H), 1.74 (s, 9H), 1.63 (s, 9H).

【 0 8 1 7】

20

化合物7の調製

【化 1 0 4 1】



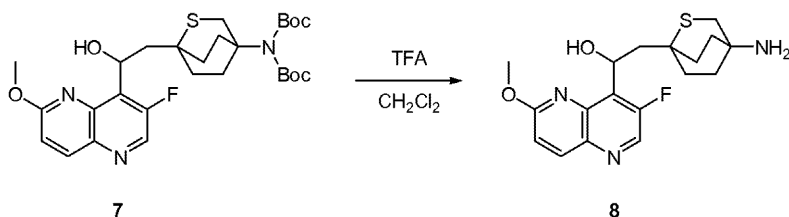
30

6(25mg、0.05mmol)、CH₃I(14mg、0.1mmol)、K₂CO₃(14mg、0.1mmol)、及びDMF(4mL)の混合物を室温で12時間攪拌した。その後、該混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗化合物を分取TLC(PE:EtOAc=5:1)で精製した(15mg、収率:54%)。

【 0 8 1 8】

化合物8の調製

【化 1 0 4 2】



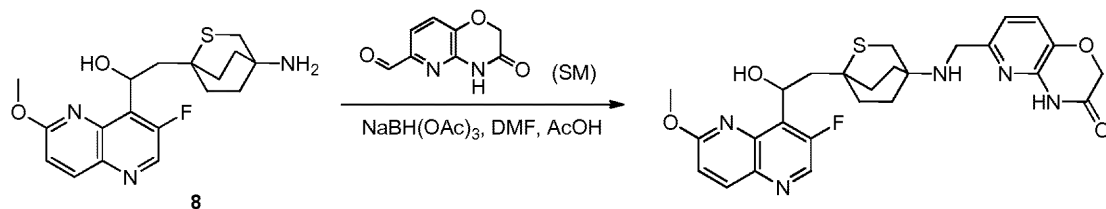
40

TFA(0.5mL)をDCM(2mL)中の7(20mg、0.04mmol)の混合物にN₂下で0℃で滴加した。混合物を室温で2時間攪拌した。その後、該混合物を濃縮すると、4(12mg、80%)が得られた。粗化合物を次の工程で直接使用した。

【 0 8 1 9】

実施例208の調製

【化 1 0 4 3】



実施例 8

8(12mg、0.03mmol)、SM(11mg、0.06mmol)、AcOH(0.1mL)、DMF(2mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13mg、0.06mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した。その後、該混合物を水に注ぎ、水性 NaHCO_3 で $\text{pH}=8\sim 9$ に調整した。その後、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗化合物を分取HPLCで精製すると、実施例8の生成物が得られた。

【化 1 0 4 4】

$^1\text{H NMR}$ 1 (400 MHz CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.13~6.10 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.55~2.46 (m, 2H), 2.32~2.11 (m, 5H), 2.08~2.03 (m, 3H).

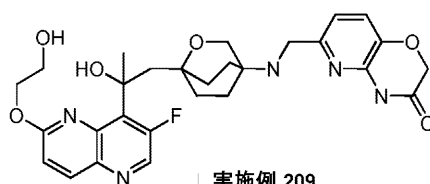
MS m/z 526 ($\text{M}+1$) $^+$.

【 0 8 2 0】

(実施例209)

1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

【化 1 0 4 5】



実施例 209

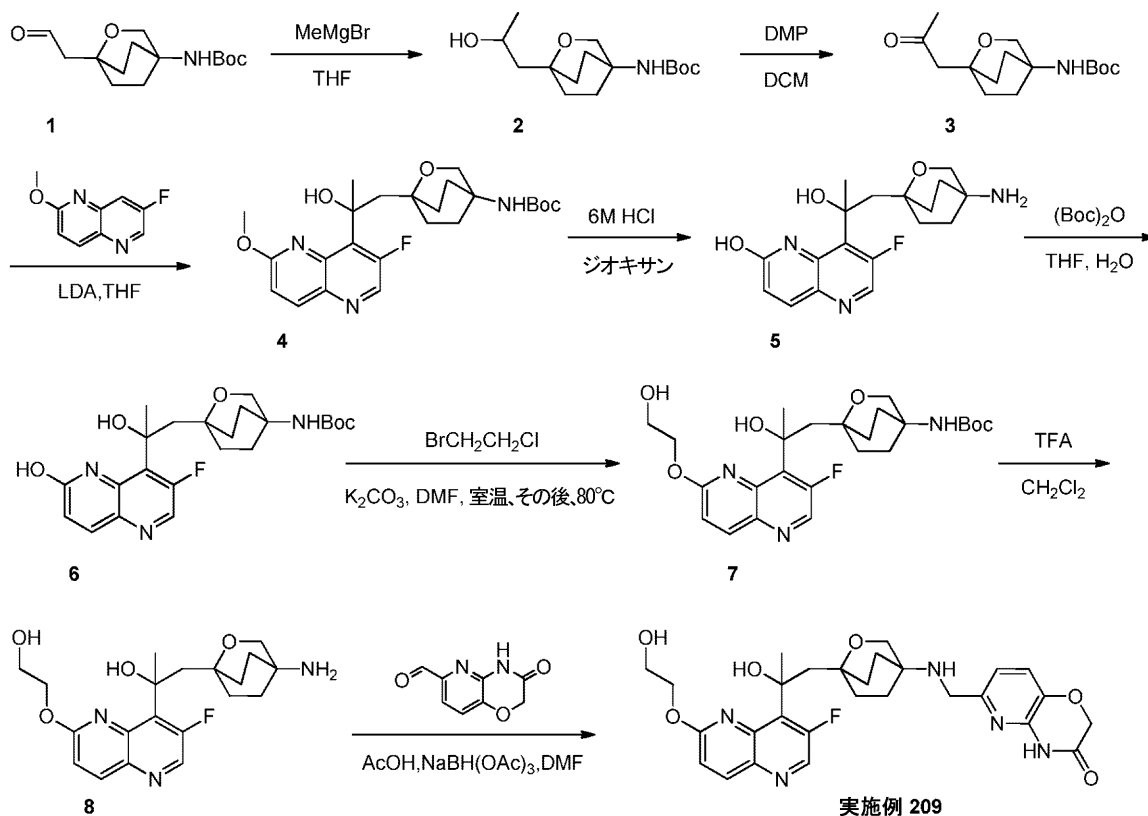
10

20

30

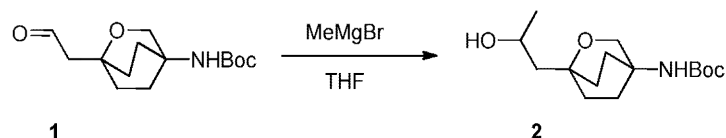
【化 1 0 4 6】

スキーム



化合物2の調製

【化 1 0 4 7】



1(800mg、2.9mmol)のTHF(20mL)溶液に、MeMgBrのEt₂O(3.0M、3mL、9.0mmol)溶液を-78℃で添加した。混合物を-78℃で3時間攪拌した。その後、反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)で精製すると、2(450mg、収率:53%)が得られた。

【化 1 0 4 8】

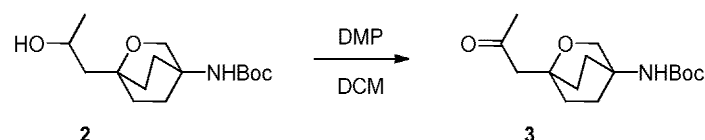
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 4.04~4.08 (m, 1H), 3.88~3.95 (m, 2H), 2.10~2.14 (m, 1H), 2.03~2.07 (m, 2H), 1.76~1.84 (m, 3H), 1.52~1.66 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

40

【 0 8 2 1】

化合物3の調製

【化 1 0 4 9】



DCM(20mL)中の2(450mg、1.6mmol)及びDMP(1.0g、2.3mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を飽和水性NaHCO₃でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1)で精製すると、3(350mg、収率:78%)が得られた。

【化1050】

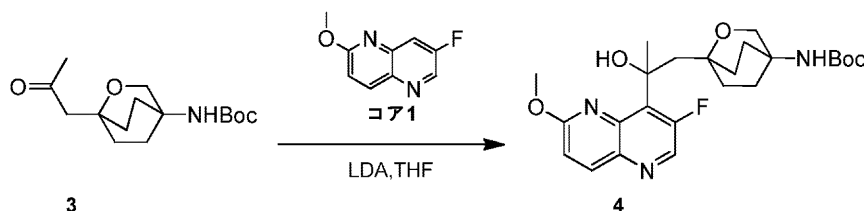
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 3.92 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.06~2.10 (m, 3H), 1.79~1.85 (m, 5H), 1.39 (s, 9H).

10

【0822】

化合物4の調製

【化1051】



20

コア1(100mg、0.56mmol)のTHF(5mL)溶液に、LDAのTHF(0.5M、1.1mL、0.56mmol)溶液をN₂下で-78℃で滴加した。その後、混合物を-78℃で1時間攪拌した。3(80mg、0.28mmol)のTHF(1mL)溶液を添加し、混合物を-78℃でさらに3時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を分取TLC(PE:EtOAc=2:1)で精製すると、4(70mg、収率:54%)が得られた。

【化1052】

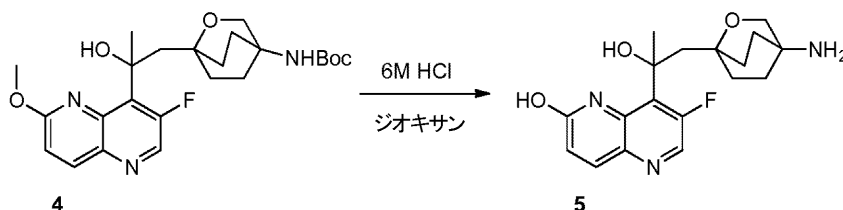
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.52~3.60 (m, 2H), 2.50~2.54 (m, 1H), 1.80~2.00 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.60~1.69 (m, 6H), 1.34 (s, 9H).

30

【0823】

化合物5の調製

【化1053】



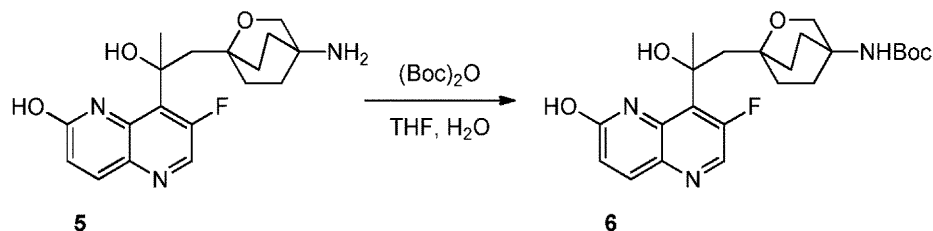
40

濃HCl/ジオキサン(3mL/3mL)中の4(200mg、0.43mmol)の混合物を80℃で3時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣を次の工程で直接使用した。

【0824】

化合物6の調製

【化 1 0 5 4】



THF/H₂O(3mL/3mL)中の5(200mg、0.43mmol)及びNaHCO₃(108mg、1.3mmol)の混合物に、(Boc)₂O(140mg、0.64mmol)を添加した。その後、混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1)で精製すると、6(140mg、収率:73%)が得られた。

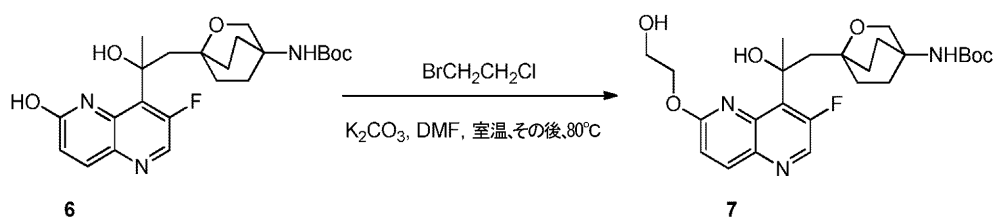
【化 1 0 5 5】

¹H NMR (400 MHz CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.58~3.66 (m, 2H), 2.50~2.54 (m, 1H), 1.85~2.08 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.60~1.69 (m, 5H), 1.33 (s, 9H).

【 0 8 2 5】

化合物7の調製

【化 1 0 5 6】



DMF(5mL)中の6(70mg、0.15mmol)、BrCH₂CH₂Cl(65mg、0.45mmol)、及びK₂CO₃(82mg、0.6mmol)の混合物を80°Cで10時間攪拌した。その後、H₂O(1mL)を添加し、得られた混合物を80°Cで5時間攪拌した。該混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM:MeOH=20:1)で精製すると、7の生成物(20mg、収率:26%)が得られた。

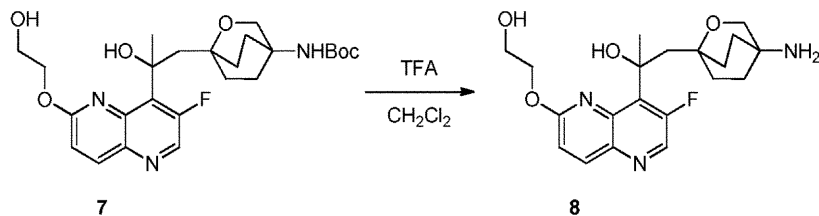
【化 1 0 5 7】

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.41~4.45 (m, 2H), 3.99~4.04 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.44~2.48 (m, 1H), 1.93~2.10 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.53~1.68 (m, 5H), 1.28 (s, 9H).

【 0 8 2 6】

化合物8の調製

【化 1 0 5 8】



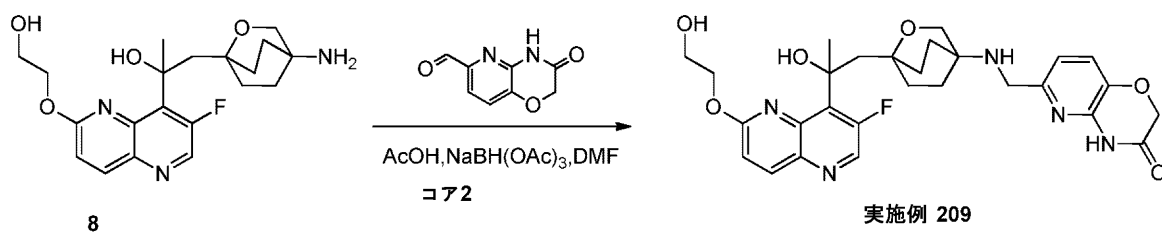
DCM/TFA(0.5mL/2mL)中の7(10mg、0.02mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。その後、該混合物を濃縮すると、8の粗生成物が得られた。該粗生成物を次の工程で直接使用した。

10

【 0 8 2 7】

実施例209の調製

【化 1 0 5 9】



20

DMF(2mL)中の8(10mg、0.02mmol)、コア2(4mg、0.02mmol)、AcOH(0.05mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、NaBH(OAc)₃(13mg、0.06mmol)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。その後、該混合物を濾過し、分取HPLCで精製すると、実施例209の生成物(6mg、収率:54%)が得られた。

【化 1 0 6 0】

¹H NMR (400 MHz CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26~7.30 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.41~4.44 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95~3.97 (m, 2H), 3.58~3.60 (m, 1H), 3.40~3.42 (m, 1H), 2.59~2.63 (m, 1H), 2.19~2.23 (m, 1H), 1.78~2.07 (m, 8H), 1.74 (s, 3H). MS *m/z* 554 (M+1)⁺.

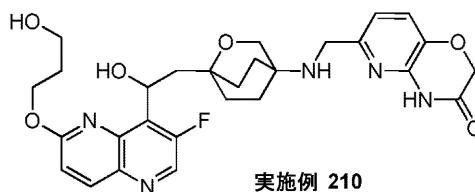
30

【 0 8 2 8】

(実施例210)

1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-N-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-6-イル)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミニウムクロリド

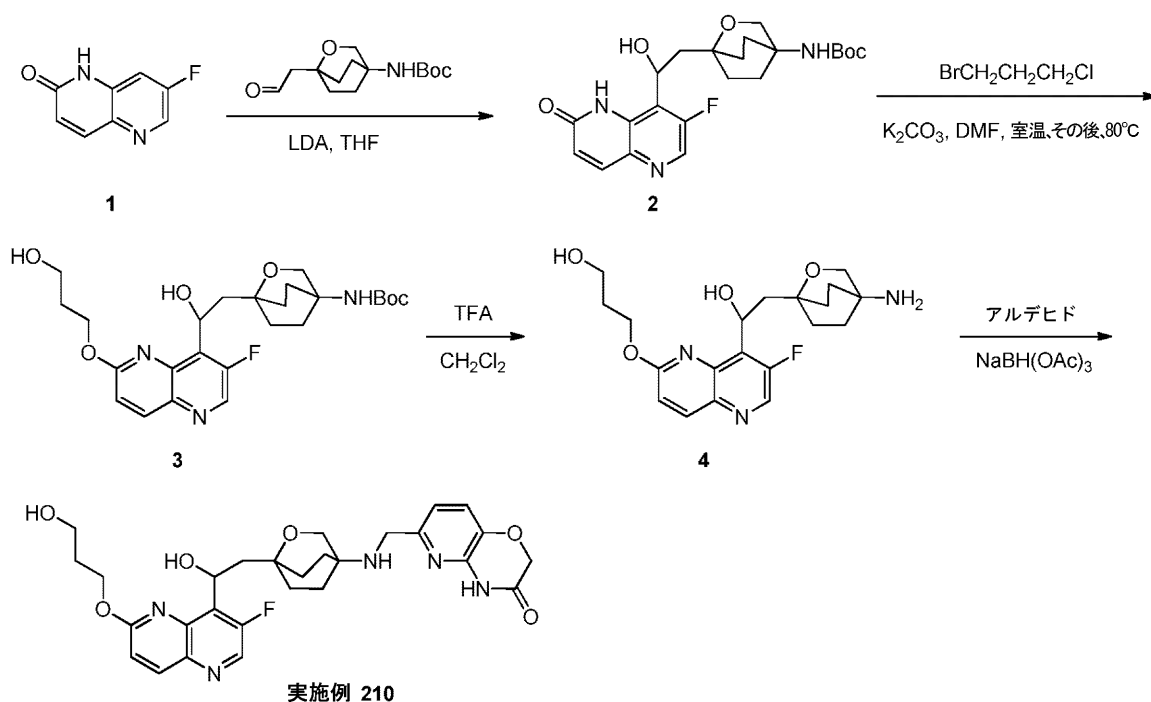
【化 1 0 6 1】



40

【化 1 0 6 2】

スキーム

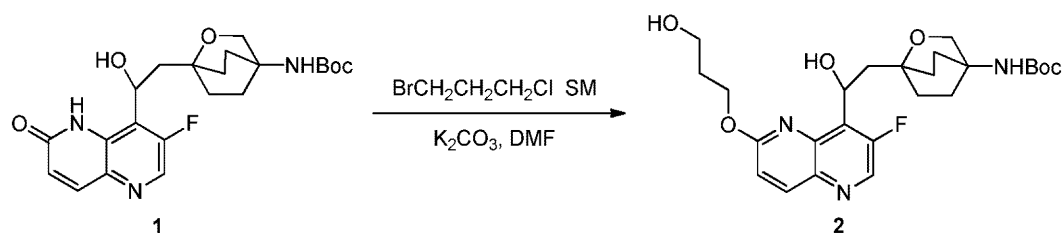


10

20

化合物2の調製

【化 1 0 6 3】

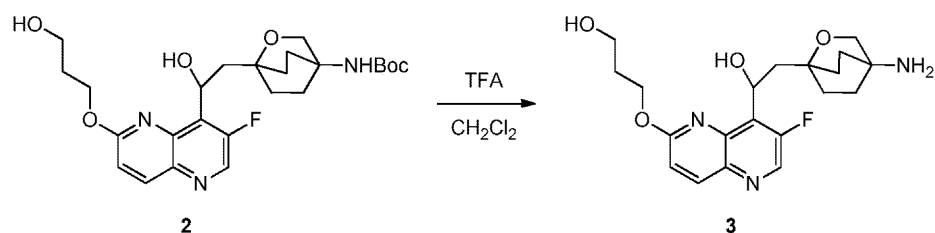


30

DMF(4mL)中の1(90mg、0.21mmol)、 K_2CO_3 (57mg、0.42mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。その後、SM(66mg、0.42mmol)を該混合物に添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。その後、 H_2O (1mL)を添加し、得られた混合物を80℃で5時間攪拌した。反応が終了した後、該混合物を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:1)で精製すると、2(30mg、収率:29%)が得られた。

化合物3の調製

【化 1 0 6 4】



40

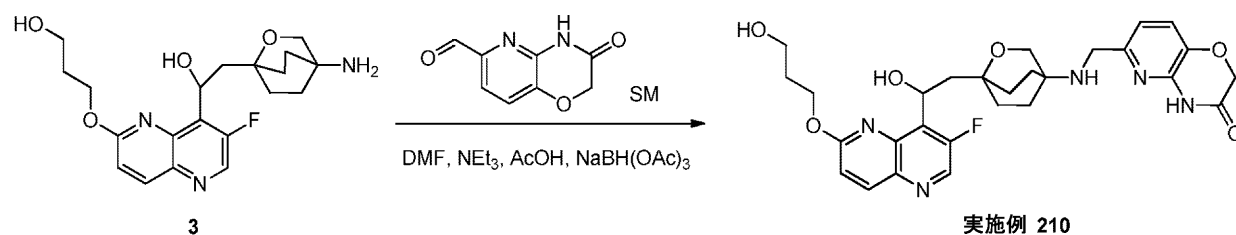
CH_2Cl_2 /TFA(6mL/5:1)中の2(30mg、0.06mmol)を室温で1時間攪拌した。その後、混合物を濃縮すると、3の生成物が得られた。粗化合物を次の工程で直接使用した。

【0 8 2 9】

50

実施例210の調製

【化1065】



DMF(4mL)中の3(24mg、0.06mmol)の混合物を攪拌し、Et₃NでpH 7~8に調整した。その後、SM(11mg、0.06mmol)及びAcOH(0.5mL)を混合物に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。その後、NaBH(OAc)₃(30mg)を該混合物に添加した。得られた混合物を室温でさらに0.5時間攪拌した。該混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCで精製すると、実施例210(10mg、収率:30%)が得られた。

【化1066】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.90~3.84 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.40~1.97 (m, 12H).
MS *m/z* 554 (M+1)⁺.

【0830】

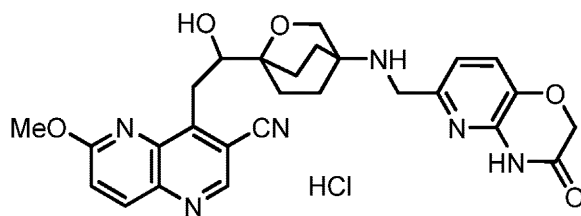
(実施例211)

【0831】

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩(エナンチオマーA)

【化1067】



【0832】

表題化合物(75.9mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(70.0mg、エナンチオマーA)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(36.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 6 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.83–2.18 (m, 8H), 3.04 (dd, J = 12.2, 10.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.10 (br, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.82 (br, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.39 (brs, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 517 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 517.21994; 実測値, 517.22058.

10

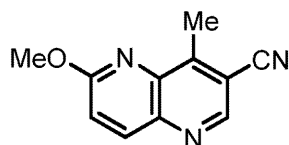
【 0 8 3 3】

(中間体の調製)

(工程1)

6-メトキシ-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 0 6 9】



20

4-ブロモ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(528mg)、メチルボロン酸(359mg)、及び炭酸カリウム(829mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(231mg)、並びにジオキサン(2.4mL)の脱気混合物を95℃で17時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、トルエン:酢酸エチル=5:1)により、表題化合物(235mg)が得られた。

【化 1 0 7 0】

30

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 2.95 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).

MS (EI $^+$) m/z : 199 (M $^+$).

HRMS (EI $^+$) $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ (M $^+$): 計算値, 199.0746; 実測値, 199.0756.

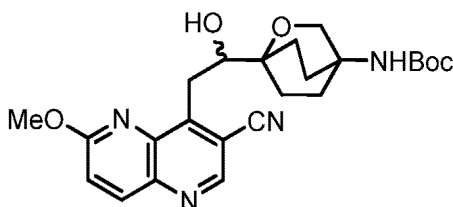
【 0 8 3 4】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 0 7 1】

40



50

表題化合物(2.13g)を、6-メトキシ-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(4.3g)から、実施例20の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

エナンチオマーA:

【化1072】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 1.73–1.86 (m, 5H), 1.90–2.04 (m, 3H), 2.96–3.04 (m, 1H), 3.69–3.81 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.60 (br, 1H), 7.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 455 (MH $^+$).

10

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 455.22944; 実測値, 455.22952.

エナンチオマーB:

【化1073】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 1.73–1.86 (m, 5H), 1.88–2.00 (m, 3H), 2.96–3.03 (m, 1H), 3.68–3.81 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.62 (br, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 455 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 455.22944; 実測値, 455.22904.

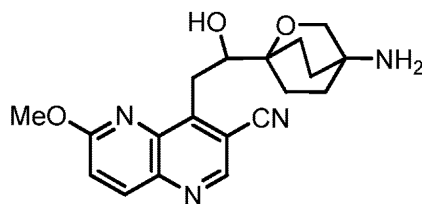
【0835】

(工程3)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化1074】

30



表題化合物(145mg、エナンチオマーA、145mg、エナンチオマーB)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(200mg、エナンチオマーA、200mg、エナンチオマーB)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

エナンチオマーA:

【化 1 0 7 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (s, 2H), 1.51–1.64 (m, 4H), 1.69–1.84 (m, 3H), 1.91–2.00 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.41–3.48 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J = 10.4, 5.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 355 (MH $^+$).

10

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 355.17701; 実測値, 355.17717.

エナンチオマーB:

【化 1 0 7 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (s, 2H), 1.47–1.65 (m, 4H), 1.71–1.86 (m, 3H), 1.90–2.01 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.42–3.47 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J = 9.8, 5.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 355 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 355.17701; 実測値, 355.17688.

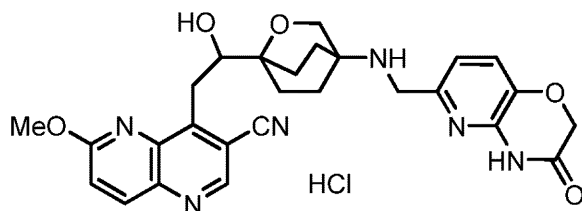
【 0 8 3 6】

(実施例212)

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル塩酸塩(エナンチオマーB)

30

【化 1 0 7 7】



40

表題化合物(74.6mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(70.0mg、エナンチオマーB)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(36.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 7 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.83–2.16 (m, 8H), 3.04 (dd, $J = 12.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.10 (br, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.82 (br, 1H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.39 (br, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 517 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 517.21994; 実測値, 517.21903.

10

【 0 8 3 7】

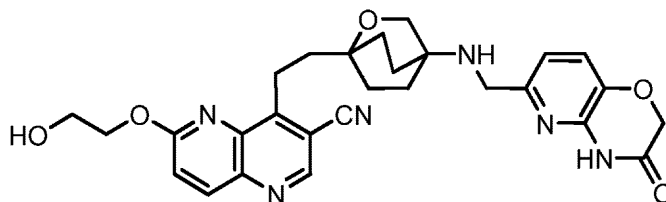
(実施例213)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

【化 1 0 7 9】

20



【 0 8 3 8】

表題化合物 (94.8mg) を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル (67.0mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (35.0mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 1 0 8 0】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.60–1.93 (m, 10H), 3.26–3.32 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.16 (br, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 531 (MH $^+$).

40

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 531.23559; 実測値, 531.23585.

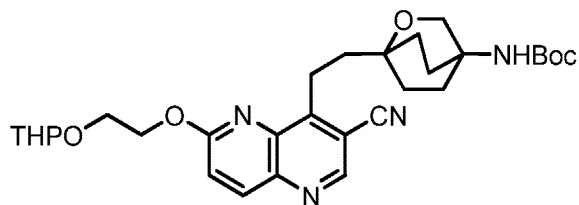
【 0 8 3 9】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 0 8 1】



表題化合物(51.5mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(50.0mg)及び2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(74.0mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 8 2】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 1.54–1.65 (m, 4H), 1.75–1.92 (m, 8H), 2.01–2.11 (m, 4H), 3.46–3.40 (m, 2H), 3.52–3.59 (m, 1H), 3.86–3.93 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.14–4.18 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 4.67–4.73 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS (CI⁺) *m/z*: 553 (MH⁺).

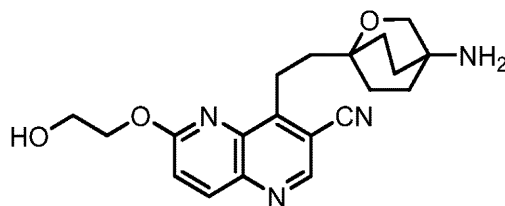
HRMS (ESI⁺) C₃₀H₄₁N₄O₆ (MH⁺): 計算値, 553.3026; 実測値, 553.3018.

【 0 8 4 0 】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 0 8 3】



表題化合物(67.0mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 8 4】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.66–1.80 (m, 8H), 2.00–2.05 (m, 2H), 3.39–3.44 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z*: 369 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) C₂₀H₂₅N₄O₃ (MH⁺): 計算値, 369.19266; 実測値, 369.19348.

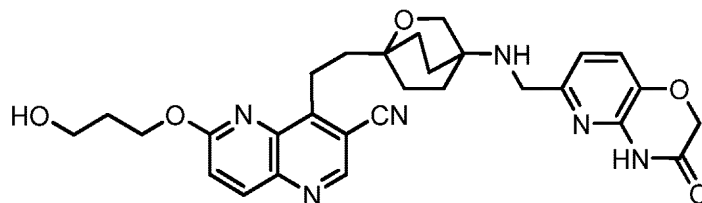
【 0 8 4 1 】

(実施例214)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

【化 1 0 8 5】



10

【 0 8 4 2 】

表題化合物(87.8mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(67.0mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(34.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 8 6】

20

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.64–1.73 (m, 8H), 1.88–1.97 (m, 4H), 3.27–3.34 (m, 2H), 3.56–3.63 (m, 6H), 4.52–4.59 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.16 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 545 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 545.25124; 実測値, 545.25079.

30

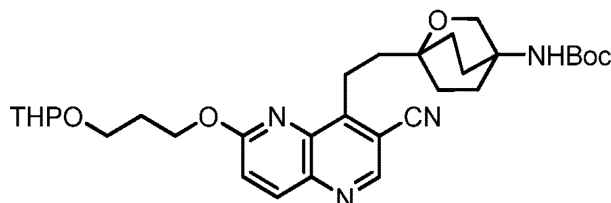
【 0 8 4 3 】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 0 8 7】



40

表題化合物(103mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)及び2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(70uL)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 8 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.50–1.65 (m, 4H), 1.73–1.89 (m, 8H), 2.01–2.17 (m, 6H), 3.36–3.41 (m, 2H), 3.50–3.53 (m, 1H), 3.57–3.63 (m, 1H), 3.84–3.89 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.95–3.99 (m, 1H), 4.29 (br, 1H), 4.60–4.63 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H).

MS (Cl^+) m/z : 567 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 567.3138; 実測値, 567.3203.

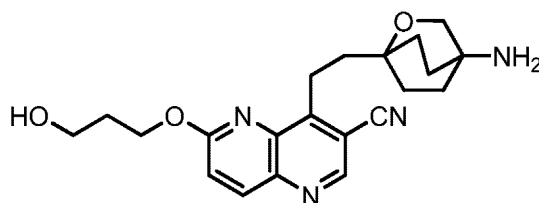
10

【 0 8 4 4】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 0 8 9】



20

表題化合物(68.0mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(99.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 9 0】

30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.57–1.75 (m, 9H), 1.84–1.98 (m, 4H), 3.16–3.28 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.58 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.52–4.58 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 383 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 383.20831; 実測値, 383.20873.

【 0 8 4 5】

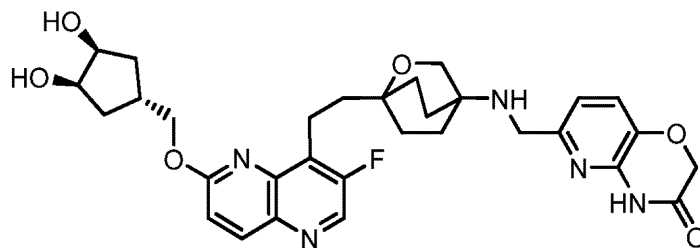
40

(実施例215)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 0 9 1】



【 0 8 4 6】

10

表題化合物 (29.5mg) を、(1R,2S,4s)-4-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール (36.0mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (16.3mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 9 2】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.74–1.84 (m, 10H), 1.97–2.07 (m, 4H), 2.89–2.93 (m, 1H), 3.15–3.19 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 4.20–4.28 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 594 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 594.27279; 実測値, 594.27306.

【 0 8 4 7】

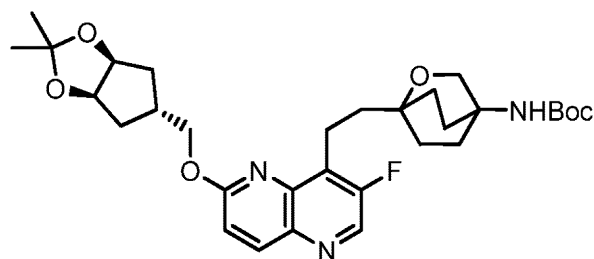
(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル 1-(2-(6-(((3aR,5s,6aS)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

30

【化 1 0 9 3】



40

表題化合物 (123mg) を、tert-ブチル 1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (100mg) 及び (3aR,5s,6aS)-5-(ブロモメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール (74mg) から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

。

【化 1 0 9 4】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (s, 3H), 1.31–1.39 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.40–1.47 (br, 2H), 1.71–1.92 (m, 6H), 1.99–2.13 (m, 6H), 2.71–2.77 (m, 1H), 3.13–3.17 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.30 (br, 1H), 4.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.71 (dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

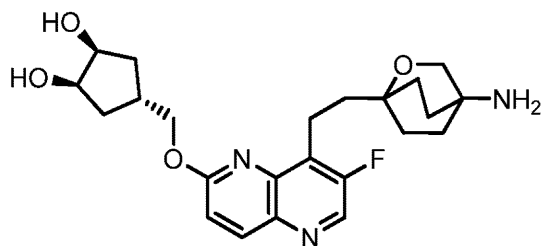
【 0 8 4 8】

(工程2)

10

(1R,2S,4s)-4-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオールの調製

【化 1 0 9 5】



20

表題化合物(41.0mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-(((3aR,5s,6aS)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(108mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 0 9 6】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65–1.82 (m, 10H), 1.96–2.06 (m, 4H), 2.87–2.96 (m, 1H), 3.14–3.18 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.21–4.25 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 432 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 432.22986; 実測値, 432.22971.

【 0 8 4 9】

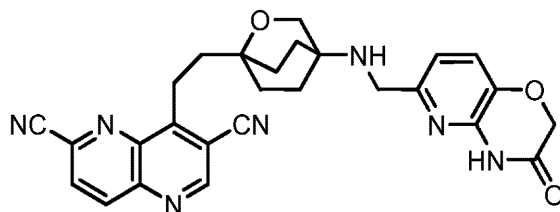
(実施例216)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2,7-ジカルボニトリル

40

【化 1 0 9 7】



【 0 8 5 0】

50

表題化合物(77.8mg)を、8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2,7-ジカルボニトリル(70.0mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(37.5mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1098】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.57–1.78 (m, 8H), 1.84–1.99 (m, 2H), 3.38–3.45 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 496 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 496.20971; 実測値, 496.20947.

【0851】

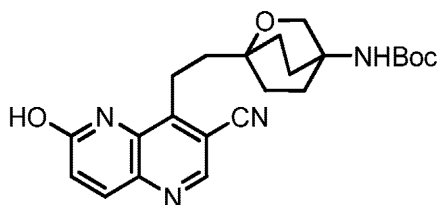
(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化1099】

20



4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(1.21g)及び臭化水素-酢酸溶液(25mL)の混合物を室温で2.5時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(30mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30mL)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(705mg)を添加し、混合物を60℃で18時間攪拌した。該混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=30:1)により、表題化合物が得られた。

30

【化1100】

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.44 (s, 9H), 1.68–1.72 (m, 2H), 1.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.87–2.00 (m, 4H), 2.16–2.17 (m, 2H), 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.34 (br, 1H), 6.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 425 (MH $^+$).

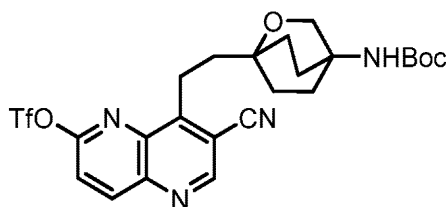
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 425.21888; 実測値, 425.21854.

【0852】

(工程2)

8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-シアノ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネートの調製

【化 1 1 0 1】



表題化合物(186mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(200mg)から、実施例28の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 1 0 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.35 (s, 9H), 1.66–1.71 (m, 4H), 1.78–1.98 (m, 6H), 3.26–3.28 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.60 (br, 1H), 8.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.28 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 557 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 557.16816; 実測値, 557.16873.

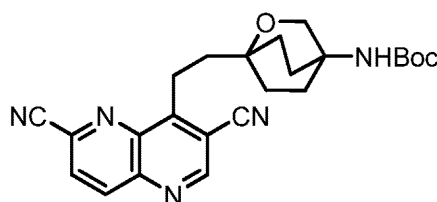
20

【 0 8 5 3】

(工程3)

tert-ブチル1-(2-(3,6-ジシアノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 1 0 3】



30

表題化合物(104mg)を、8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-シアノ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(183mg)から、実施例31の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ 1.43 (s, 9H), 1.76–1.92 (m, 6H), 2.06–2.11 (m, 4H), 3.52–3.56 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.28 (br, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 434 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 434.21921; 実測値, 434.21941.

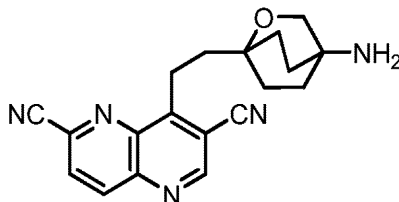
【 0 8 5 4】

(工程4)

8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2,7-ジカルボニトリルの調製

50

【化 1 1 0 5】



表題化合物 (74.0mg) を、tert-ブチル 1-(2-(3,6-ジシアノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (100mg) から、実施例 32 の

10

工程 2 について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 0 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65–1.88 (m, 8H), 2.04–2.11 (m, 2H), 3.53–3.57 (m, 4H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 334 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+): 計算値, 334.16678; 実測値, 334.16643.

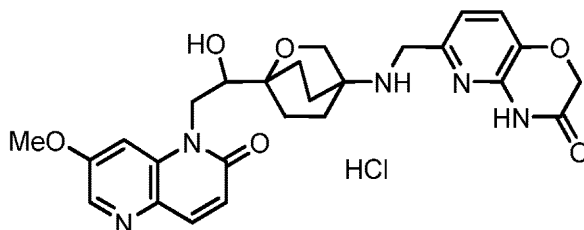
【 0 8 5 5】

20

(実施例 217 (実施例 54 の HCl 塩))

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【化 1 1 0 7】



30

【化 1 1 0 8】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.88–2.11 (m, 8H), 3.62 (br, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.26–4.36 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.27 (br, 2H), 11.33 (s, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 508 (MH^+) (遊離塩基として).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH^+) (遊離塩基として): 計算値, 508.21961; 実測値, 506.21944.

【 0 8 5 6】

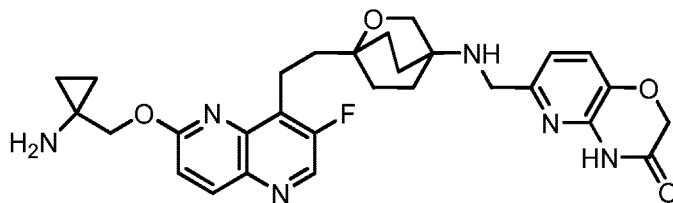
(実施例 218)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-((1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b]

50

[1,4]オキサジン-3(4H)-オン
【化1109】



【0857】

10

表題化合物(47.7mg)を、ベンジル1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピルカルバメート(75.0mg)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1110】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.57–0.60 (m, 4H), 1.54–1.76 (m, 8H), 1.78–1.95 (m, 3H), 3.00–3.12 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.18 (br, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 549 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 549.26256; 実測値, 549.26219.

【0858】

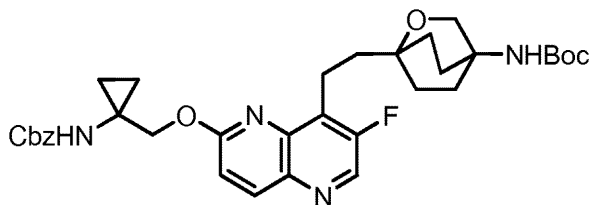
(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-((1-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

30

【化1111】



40

表題化合物(131mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)及びベンジル1-(プロモメチル)シクロプロピルカルバメート(81.7mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 1 2】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98–0.99 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.62–1.74 (m, 4H), 1.78–1.92 (m, 2H), 1.94–2.17 (m, 4H), 3.05–3.19 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.28 (br, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.72 (br, 1H), 7.06 (s, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19–7.26 (m, 5H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 621 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 621.30884; 実測値, 621.30859.

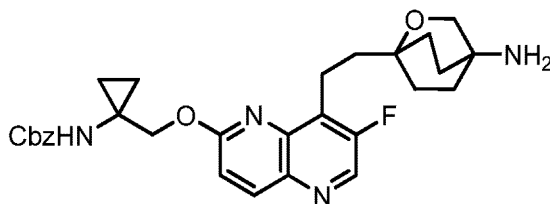
10

【 0 8 5 9】

(工程3)

ベンジル1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピルカルバメートの調製

【化 1 1 1 3】



20

表題化合物(94.6mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-((1-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロピル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(125mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 1 4】

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98–1.00 (m, 4H), 1.65–1.81 (m, 8H), 1.85–2.05 (m, 2H), 3.08–3.21 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.73 (br, 1H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.14–7.31 (m, 5H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 521 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 521.25641; 実測値, 521.25602.

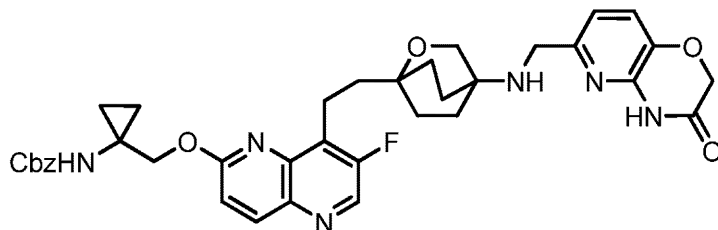
40

【 0 8 6 0】

(工程4)

ベンジル1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピルカルバメートの調製

【化 1 1 1 5】



表題化合物(79.8mg)を、ベンジル1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピルカルバメート(90.0mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(32.3mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 1 6】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95–1.05 (m, 4H), 1.59–1.90 (m, 8H), 1.93–2.07 (m, 2H), 3.09–3.20 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.70 (br, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (br, 5H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 683 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 683.29933; 実測値, 683.29934.

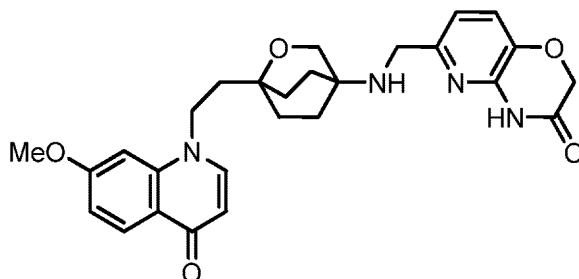
【 0 8 6 1】

(実施例219)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(7-メトキシ-4-オキソキノリン-1(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 1 1 7】



10

20

30

40

【化 1 1 1 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.61–1.97 (m, 11H), 3.62 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.18–4.23 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.95–7.02 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 491 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 491.22944; 実測値, 491.22963.

10

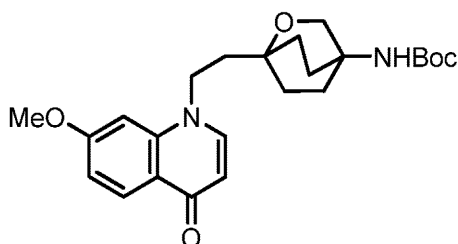
【 0 8 6 2】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-メトキシ-4-オキシキノリン-1(4H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 1 1 9】



20

【化 1 1 2 0】

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.45 (s, 9H), 1.65–1.72 (m, 2H), 1.80–1.99 (m, 6H), 2.11–2.17 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.10–4.17 (m, 2H), 4.32 (br, 1H), 6.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94–6.98 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 429 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 429.23895; 実測値, 429.23878.

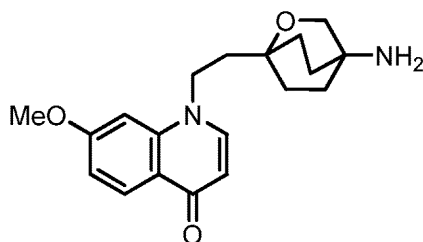
【 0 8 6 3】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-メトキシキノリン-4(1H)-オンの調製

40

【化 1 1 2 1】



【化 1 1 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65–1.75 (m, 6H), 1.87–1.96 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.14–4.18 (m, 2H), 6.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.94–6.98 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

MS (EI^+) m/z : 328 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 計算値, 328.1787; 実測値, 328.1818.

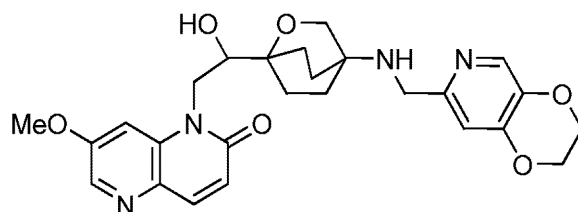
10

【 0 8 6 4】

(実施例220)

1-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(エナンチオマーA)

【化 1 1 2 3】



20

【化 1 1 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.77–2.14 (m, 8H), 3.75 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (s, 1H), 4.26–4.28 (m, 2H), 4.31–4.34 (m, 2H), 4.43–4.45 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 495 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 495.22436; 実測値, 495.22468.

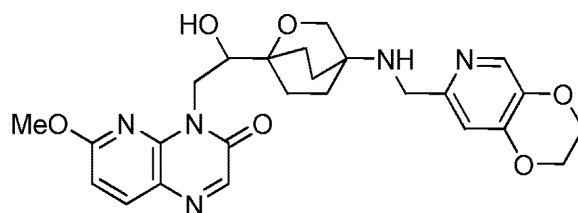
【 0 8 6 5】

(実施例221)

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

40

【化 1 1 2 5】



【化 1 1 2 6】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.76–1.92 (m, 6H), 2.04–2.19 (m, 2H), 3.03 (br, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.81 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.26–4.28 (m, 2H), 4.31–4.34 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 496 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 496.21961; 実測値, 496.21940.

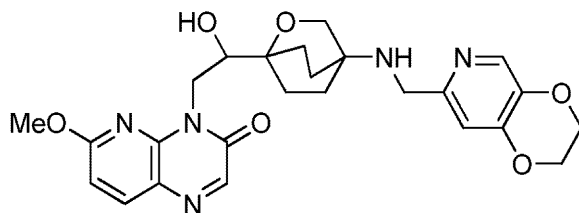
10

【 0 8 6 6】

(実施例222)

4-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン(エナンチオマーB)

【化 1 1 2 7】



20

【化 1 1 2 8】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.76–1.92 (m, 6H), 2.04–2.19 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.83 (ddd, $J = 9.8, 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.26–4.28 (m, 2H), 4.31–4.34 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 496 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 496.21961; 実測値, 496.21971.

【 0 8 6 7】

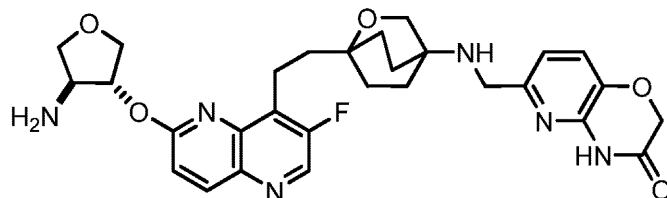
(実施例223)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-((3RS,4SR)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

【化 1 1 2 9】



【 0 8 6 8】

表題化合物 (16.5mg) を、ベンジル (3SR,4RS) -4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-6-イル) メチルアミノ) -2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-1-イル) エチル) -1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ) テトラヒドロフラン-3-イルカルバメート (42.0mg) から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 1 3 0】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.49–1.76 (m, 8H), 1.77–2.14 (m, 5H), 3.03–3.17 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 3.53–3.68 (m, 5H), 3.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.23 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 565 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 565.25747; 実測値, 565.25705.

【 0 8 6 9】

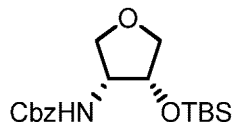
(中間体の調製)

(工程1)

ベンジル (3R,4R) -4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) テトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

30

【化 1 1 3 1】



表題化合物 (252mg) を、(3R,4R) -4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) テトラヒドロフラン-3-アミン (200mg) から、中間体X.2について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 1 1 3 2】

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18–4.21 (m, 1H), 4.27–4.34 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 5H).

MS (CI $^+$) m/z : 352 (MH $^+$).

HRMS (CI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{Si}$ (MH $^+$): 計算値, 352.1944; 実測値, 352.1909.

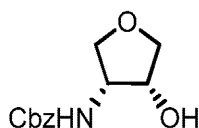
50

【 0 8 7 0 】

(工程2)

ベンジル(3R,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 1 3 3】



ベンジル(3R,4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イルカルバメート(240mg)のテトラヒドロフラン溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム溶液(1M、0.75mL)を添加し、混合物を氷浴冷却下で2時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、混合物を水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:3)により、表題化合物(136mg)が得られた。

【化 1 1 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.10 (br, 1H), 3.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20–4.28 (m, 1H), 4.37–4.41 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.30 (br, 1H), 7.29–7.44 (m, 5H).

MS (Cl^+) m/z : 238 (MH^+).

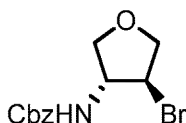
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (MH^+): 計算値, 238.1079; 実測値, 238.1070.

【 0 8 7 1 】

(工程3)

ベンジル(3R,4S)-4-ブロモテトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 1 3 5】



表題化合物(66.2mg)を、ベンジル(3R,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イルカルバメート(130mg)から、Xについて記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 3 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.74 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.21–4.31 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.99–5.20 (m, 3H), 7.30–7.42 (m, 5H).

MS (Cl^+) m/z : 300 (MH^+).

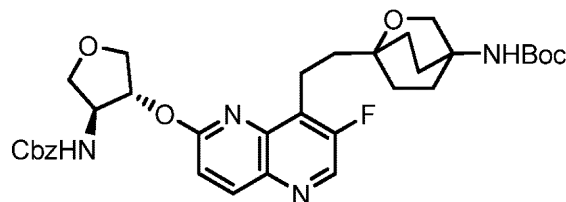
HRMS (Cl^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3$ (MH^+): 計算値, 300.0235; 実測値, 300.0251.

【 0 8 7 2 】

(工程4)

tert-ブチル1-(2-(6-((3SR,4RS)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-フルオロ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 1 3 7】



表題化合物 (58.6mg) を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (79.7mg) 及びベンジル (3R,4S)-4-ブromotetrahydrofuran-3-イルカルバメート (63.0mg) から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 3 8】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.55–1.99 (m, 9H), 2.05–2.23 (m, 1H), 2.86–3.02 (m, 1H), 3.18–3.30 (m, 1H), 3.72–3.82 (m, 1H), 3.86–3.93 (m, 1H), 3.95–4.01 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 4.16–4.22 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 4.28–4.37 (m, 1H), 5.08 (dd, 15.9, 12.2 Hz, 2H), 5.61–5.68 (m, 1H), 6.64 (br, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 637 (MH^+).

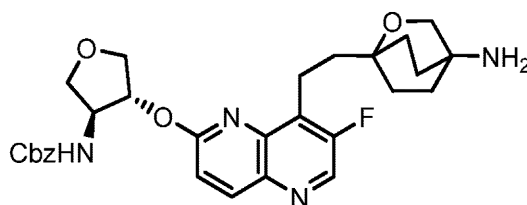
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 637.30375; 実測値, 637.30323.

【 0 8 7 3】

(工程5)

ベンジル (3SR,4RS)-4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 1 3 9】



表題化合物 (44.8mg) を、tert-ブチル1-(2-(6-((3SR,4RS)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-フルオロ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (58.0mg) から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 4 0】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22–2.02 (m, 10H), 2.88–3.02 (m, 1H), 3.21–3.32 (m, 1H), 3.51–3.69 (m, 2H), 3.74–3.84 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 4.15–4.21 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 4.28–4.39 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.66–5.71 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 5H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 537 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 537.25132; 実測値, 537.25047.

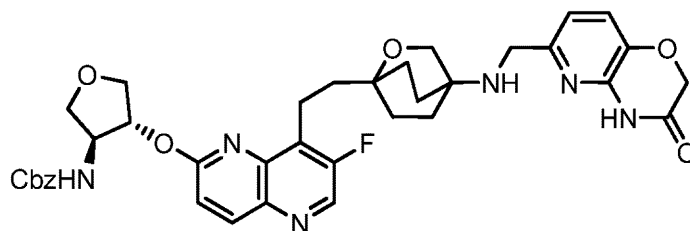
10

【 0 8 7 4】

(工程6)

ベンジル (3SR, 4RS) -4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 1 4 1】



20

表題化合物 (44.7mg) を、ベンジル (3SR, 4RS) -4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イルカルバメート (44.0mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (15.3mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 1 1 4 2】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54–1.98 (m, 10H), 3.22–3.34 (m, 1H), 3.60–3.83 (m, 5H), 4.02 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 4.17–4.22 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 4.28–4.36 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.66–5.72 (m, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 699 (MH^+).

40

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 699.29425; 実測値, 699.29350.

【 0 8 7 5】

(実施例224)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-((3S, 4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

N[C@@H]1O[C@H](c2nc3ccc4nc(CCC56C7CC8C(C1)OC7C(C8)NCC9C=CC(=O)NC9OC=C3N)cc2F)c3ccccc3

10

20

30

OC[C@H]1O[C@@H](NC(=O)c2ccccc2)[C@H](O)[C@@H]1O

40

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 17.1, 3.1 Hz, 1H), 3.97–4.12 (m, 3H), 4.32 (br, 1H), 4.97 (br, 1H), 5.11 (dd, *J* = 15.3, 12.2 Hz, 2H), 7.29–7.41 (m, 5H).

HRMS (Cl^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (MH^+): 計算値, 238.1079; 実測値, 238.1101.

10

ベンジル(3R,4R)-4-ブロモテトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

C1CCC(CC1)N(C)C2CCCC2Br

20

【化 1 1 4 8】

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.63 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.03–4.16 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz), 4.41 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 4.36–4.48 (m, 1H), 4.60 (br, 1H), 5.06–5.18 (m, 3H), 7.31–7.43 (m, 5H).

30

tert-ブチル1-(2-(6-((3R,4S)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-フルオロ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

C1=CC=C(C=C1)N[C@@H]2O[C@H](C[C@H]3O[C@H](CO[C@H]4C[C@H](C5C[C@H](C4)O[C@H]5C(=O)NC(=O)C6C=CC=CC=C6)C[C@H]3C2)c7nc8c(ncn8)c(F)c(CCC9C[C@H](C[C@H]9)O)c7

40

表題化合物(55.8mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)及びベンジル(3R,4R)-4-プロモテトラヒドロフラン-3-イルカルバメート(79.1mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

50

【化 1 1 5 0】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.55–1.99 (m, 10H), 2.96–3.00 (m, 1H), 3.18–3.30 (m, 1H), 3.73–3.81 (m, 1H), 3.86–3.93 (m, 1H), 3.95–4.07 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.16–4.23 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.28–4.35 (m, 1H), 5.08 (dd, $J = 15.3, 12.2$ Hz, 2H), 5.65, (q, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.63 (br, 1H), 7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30–7.40 (m, 5H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 637 (MH^+).

10

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 637.30375; 実測値, 637.30315.

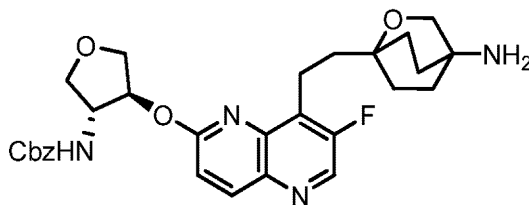
【 0 8 8 0】

(工程4)

ベンジル (3R,4S)-4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 1 5 1】

20



表題化合物 (39.2mg) を、tert-ブチル 1-(2-(6-((3R,4S)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-フルオロ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (54.0mg) から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 1 1 5 2】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28–1.98 (m, 10H), 2.87–3.01 (m, 1H), 3.22–3.30 (m, 1H), 3.51–3.68 (m, 2H), 3.73–3.84 (m, 1H), 3.98–4.08 (m, 1H), 4.13–4.21 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.28–4.37 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.64–5.72 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27–7.41 (m, 5H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 537 (MH^+).

40

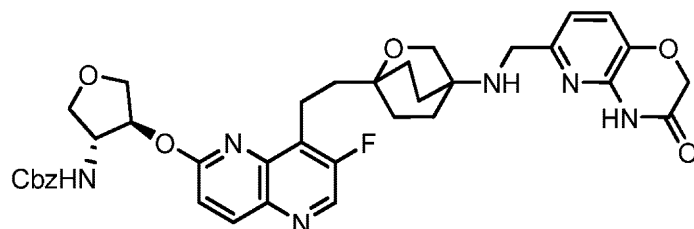
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 537.25132; 実測値, 537.25171.

【 0 8 8 1】

(工程5)

ベンジル (3R,4S)-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 1 5 3】



表題化合物 (30.4mg) を、ベンジル (3R,4S)-4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-1-イル) エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ) テトラヒドロフラン-3-イルカルバメート (35.0mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-6-カルバルデヒド (12.2mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 1 5 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62–2.05 (m, 10H), 2.86–3.06 (m, 1H), 3.22–3.35 (m, 1H), 3.59–3.88 (m, 2H), 3.97–4.08 (m, 1H), 4.16–4.36 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.64–5.77 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H), 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 699 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 699.29425; 実測値, 699.29502.

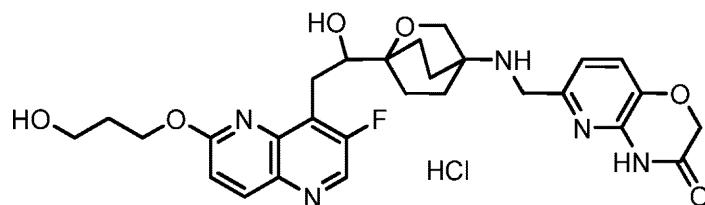
【 0 8 8 2】

(実施例225(実施例158のHCl塩))

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩 (エナンチオマーA)

30

【化 1 1 5 5】



【化 1 1 5 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.82–2.14 (m, 10H), 3.01 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.75–3.83 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.69 (s, 3H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 11.33 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 554 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 554.24149; 実測値, 554.24162.

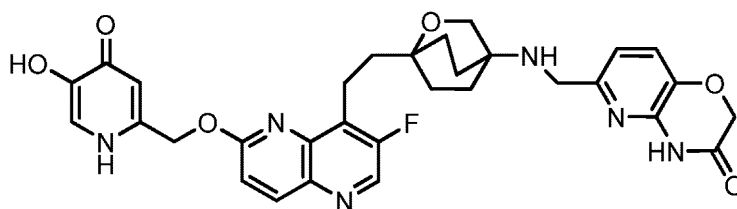
10

【 0 8 8 3】

(実施例226)

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-((5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 1 5 7】



20

【化 1 1 5 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.51–1.72 (m, 8H), 1.77–1.91 (m, 2H), 3.03–3.12 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.47 (brs, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 603 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 603.23673; 実測値, 603.23577.

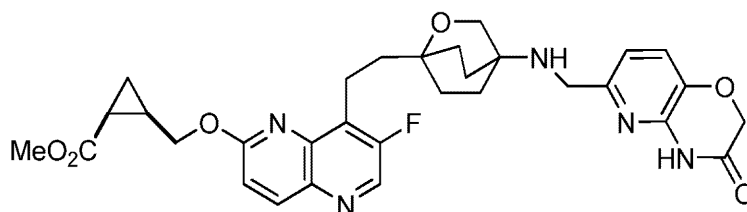
30

【 0 8 8 4】

(実施例227)

メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(エナンチオマーA)

【化 1 1 5 9】



40

50

【化 1 1 6 0】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19–1.28 (m, 2H), 1.72–2.08 (m, 12H), 3.12–3.24 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.48 (dd, $J = 11.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.90 (dd, $J = 11.6, 6.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (br, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 592 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 592.25714; 実測値, 592.25743.

10

【0 8 8 5】

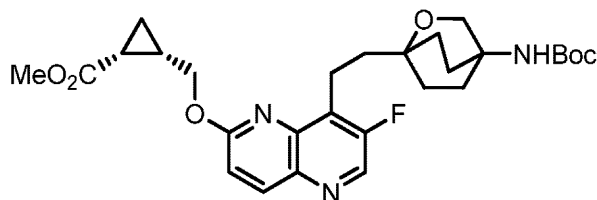
(中間体の調製)

(工程1)

(1RS,2SR)-メチル2-((8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート

【化 1 1 6 1】

20



【化 1 1 6 2】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19–1.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.70–2.17 (m, 12H), 3.10–3.24 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 11.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 530 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 530.26664; 実測値, 530.26634.

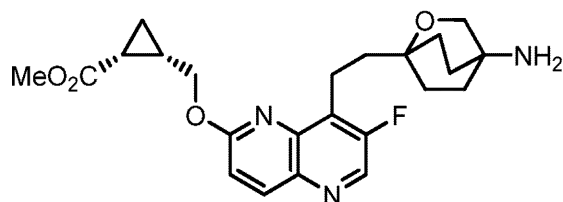
【0 8 8 6】

(工程2)

(1RS,2SR)-メチル2-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレートの調製

40

【化 1 1 6 3】



50

【化 1 1 6 4】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19–1.28 (m, 2H), 1.63–2.06 (m, 12H), 3.11–3.24 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.48 (dd, $J = 11.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 430.21421; 実測値, 430.21399.

10

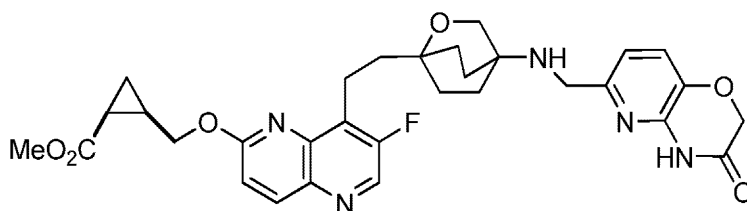
【 0 8 8 7】

(実施例228)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(エナンチオマーB)

【化 1 1 6 5】



20

【化 1 1 6 6】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19–1.28 (m, 2H), 1.72–2.08 (m, 12H), 3.12–3.24 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.48 (dd, $J = 11.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.90 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (br, 1H), 8.59 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 592 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 592.25714; 実測値, 592.25642.

【 0 8 8 8】

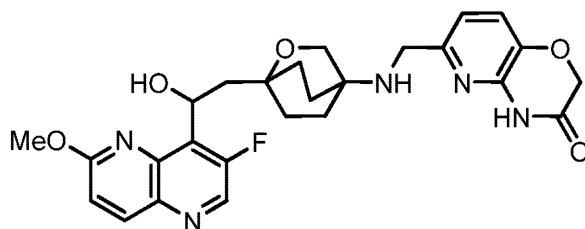
(実施例229)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

40

【化 1 1 6 7】



【化 1 1 6 8】

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.75–2.04 (m, 8H), 2.13–2.24 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.05 (brs, 5H), 4.67 (s, 2H), 5.36 (brs, 1H), 5.95 (brs, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.24 (brs, 2H), 11.29 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 510.21527; 実測値 510.21529.

20

【 0 8 8 9】

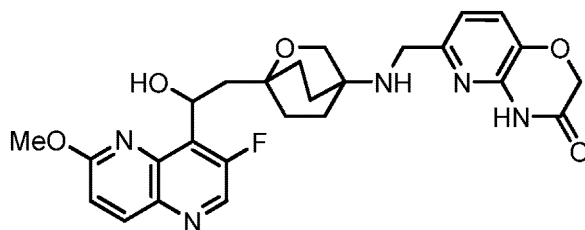
(実施例230)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーB)

【化 1 1 6 9】

30



【化 1 1 7 0】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.75–2.03 (m, 8H), 2.13–2.23 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.05 (brs, 5H), 4.67 (s, 2H), 5.36 (brs, 1H), 5.95 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.24 (brs, 2H), 11.29 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 510 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 510.21527; 実測値 510.21559.

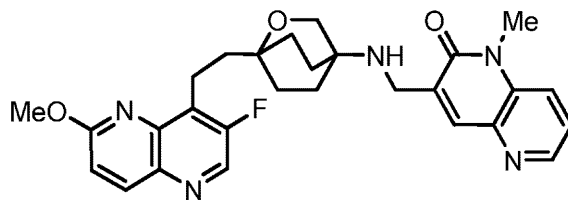
【 0 8 9 0】

50

【実施例231】

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン
【化1171】



10

【化1172】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.60–1.80 (m, 8H), 1.84–1.95 (m, 2H), 2.05–2.15 (m, 1H), 3.07–3.16 (m, 2H), 3.60–3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.94–7.99 (m, 3H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 504 (MH $^+$).

20

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 504.24109; 実測値 504.24112.

【0891】

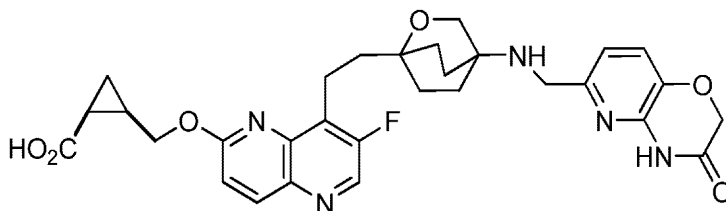
【実施例232】

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸(エナンチオマーA)

【化1173】

30



【化1174】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.95–1.02 (m, 1H), 1.12–1.26 (m, 1H), 1.57–1.98 (m, 12H), 3.05–3.13 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.49 (dd, $J = 11.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.76 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 578 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 578.24149; 実測値, 578.24104.

【0892】

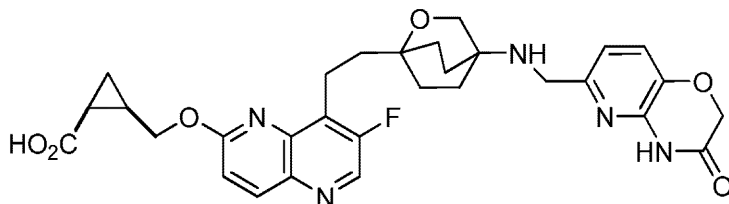
50

(実施例233)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸(エナンチオマーB)

【化1175】



10

【化1176】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.95–1.02 (m, 1H), 1.13–1.23 (m, 1H), 1.65–2.05 (m, 12H), 3.04–3.14 (m, 2H), 3.50–4.25 (m, 4H), 4.49 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.76 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.11 (br, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (br, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.25 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 578 (MH $^+$).HRMS (ESI $^+$) C $_{30}$ H $_{33}$ FN $_5$ O $_6$ (MH $^+$): 計算値, 578.24149; 実測値, 578.24145.

【0893】

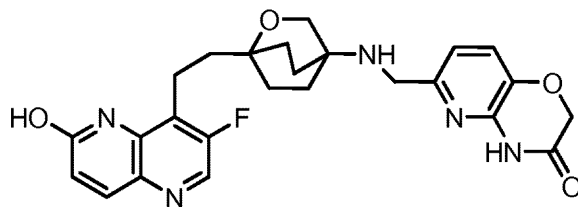
(実施例234)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

30

【化1177】



【化1178】

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ 1.50–1.88 (m, 10H), 2.85–2.95 (m, 2H), 3.55–3.65 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 6.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 480 (MH $^+$).HRMS (ESI $^+$) C $_{25}$ H $_{27}$ FN $_5$ O $_4$ (MH $^+$): 計算値, 480.20471; 実測値, 480.20505.

【0894】

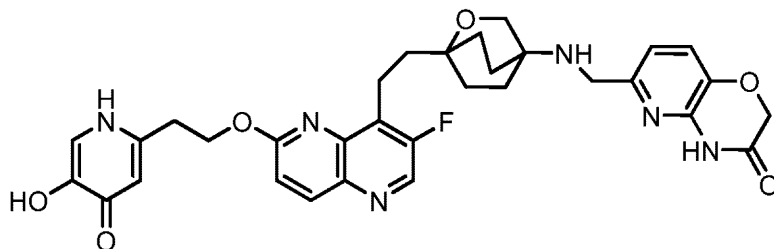
50

(実施例235)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 1 7 9】



10

【化 1 1 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.55–1.71 (m, 8H), 1.77–1.90 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.13–3.06 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.18 (brs, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (brs, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 617 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{FN}_6\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 617.25238; 実測値, 617.25305.

【 0 8 9 5】

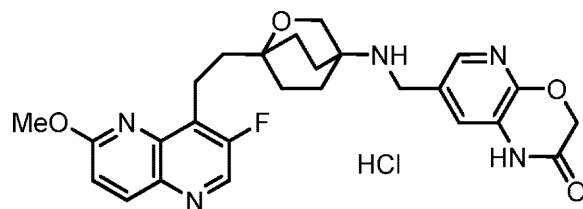
(実施例236)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン塩酸塩

30

【化 1 1 8 1】



【化 1 1 8 2】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.65–1.76 (m, 2H), 1.78–1.91 (m, 2H), 1.93–2.12 (m, 6H), 3.09–3.17 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.01–4.14 (m, 5H), 4.81 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.34 (brs, 2H), 11.13 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 494 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 494.22036; 実測値, 494.22037.

10

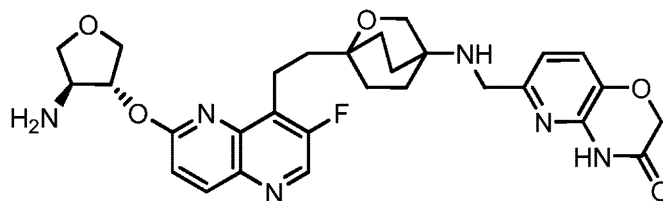
【 0 8 9 6】

(実施例237)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-((3R,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2-H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 1 8 3】



20

【化 1 1 8 4】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.54–1.78 (m, 8H), 1.80–1.95 (m, 2H), 3.01–3.18 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 565 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 565.25747; 実測値, 565.25810.

【 0 8 9 7】

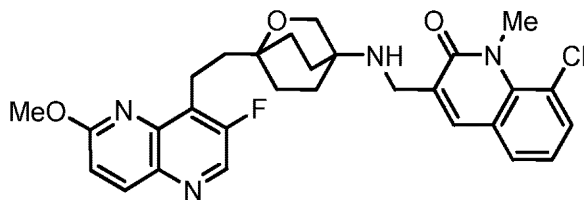
(実施例238)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

8-クロロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

40

【化 1 1 8 5】



【化 1 1 8 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.60–1.80 (m, 8H), 1.84–1.95 (m, 2H), 1.95–2.02 (m, 1H), 3.08–3.17 (m, 2H), 3.56 (brd, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.62 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 537 (MH $^+$).

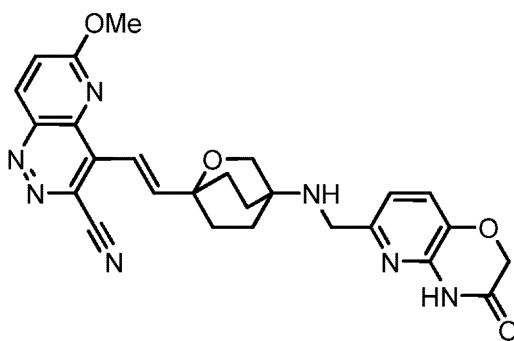
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 537.20687; 実測値 537.20622.

【0 8 9 8】

(実施例239)

(E)-6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)ピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル

【化 1 1 8 7】



表題化合物(12.1mg)を、(E)-4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル(17.1mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(9.9mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 8 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.66–2.06 (m, 9H), 3.63–3.69 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.00–7.05 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 500 (MH $^+$)

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 500.20463; 実測値, 500.20493.

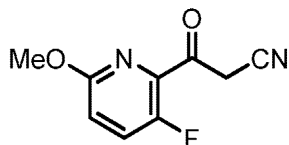
【0899】

(中間体の調製)

(工程1)

3-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化1189】



10

3-フルオロ-6-メトキシピコリン酸(2.65g)の塩化チオニル(11.0mL)溶液を90℃で1.5時間攪拌し、真空中で濃縮すると、酸塩化物が得られた。シアノ酢酸(2.78g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、ブチルリチウム溶液(23.3mL、ヘキサン中2.66M)を-70℃で添加し、混合物を同じ温度で1.5時間攪拌した。得られた溶液に、上記の酸塩化物の溶液をテトラヒドロフラン(32mL)溶液として-70℃で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。塩酸(6mL、1M)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を酢酸エチルで希釈した。混合物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、表題化合物(1.41g)が得られた。

【化1190】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.99 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H).

MS (EI^+) m/z : 194 (M^+).

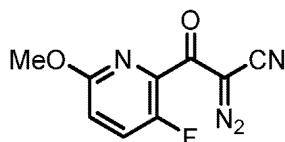
HRMS (EI^+) $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 194.0492; 実測値, 194.0500.

【0900】

(工程2)

2-ジアゾ-3-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化1191】



30

3-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリル(400mg)及びピリジン(0.33mL)のアセトニトリル(4.7mL)溶液に、1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド(647mg)を氷浴冷却下で添加し、混合物を室温で40分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、表題化合物(420mg)が得られた。

40

【化1192】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.01 (s, 3H), 7.02 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H).

MS (EI^+) m/z : 220 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_4\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 220.0397; 実測値, 220.0422.

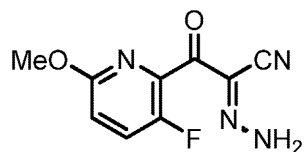
50

【0901】

(工程3)

2-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-オキソアセトヒドラゾニルシアニドの調製

【化1193】



10

2-ジアゾ-3-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリル(1.29g)のテトラヒドロフラン(29.5mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(1.70g)を添加し、混合物を室温で9時間攪拌した。水(3.0mL)を該溶液に添加し、混合物を還流下で7時間加熱し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、表題化合物(1.10g)が得られた。

MS (EI⁺) *m/z*: 222 (M⁺).

HRMS (EI⁺) C₉H₇FN₄O₂ (M⁺): 計算値, 222.0553; 実測値, 222.0568.

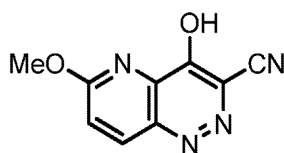
【0902】

(工程4)

4-ヒドロキシ-6-メトキシピリド[3,2-*c*]ピリダジン-3-カルボニトリルの調製

【化1194】

20



2-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-オキソアセトヒドラゾニルシアニド (301mg)のジグリム(13.5mL)溶液を140℃で7時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却した後、得られた沈殿物を濾過により収集すると、表題化合物(80.0mg)が得られた。

30

【化1195】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.99 (s, 3H), 7.41 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 14.66 (brs, 1H).

MS (EI⁺) *m/z*: 202 (M⁺).

HRMS (EI⁺) C₉H₆N₄O₂ (M⁺): 計算値, 202.0491; 実測値, 202.0461.

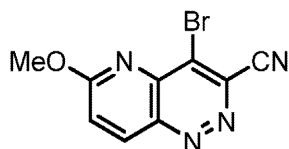
【0903】

(工程5)

4-ブromo-6-メトキシピリド[3,2-*c*]ピリダジン-3-カルボニトリルの調製

【化1196】

40



表題化合物(100mg)を、4-ヒドロキシ-6-メトキシピリド[3,2-*c*]ピリダジン-3-カルボニトリル(85.0mg)から、中間体Jについて記載されているのと同じ方法で調製した。

50

【化 1 1 9 7】

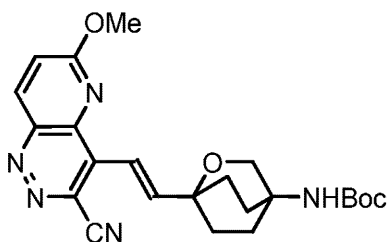
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.17 (s, 3H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).MS (EI^+) m/z : 264 (M^+).HRMS (EI^+) $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrN}_4\text{O}$ (M^+): 計算値, 263.9647; 実測値, 263.9662.

【 0 9 0 4】

(工程6)

(E)-tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 1 9 8】



表題化合物(35.4mg)を、4-ブロモ-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル(59.0mg)及びtert-ブチル1-ビニル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(57.3mg)から、実施例18の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 1 9 9】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.37 (s, 9H), 1.82–2.10 (m, 8H), 3.95 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 6.70 (brs, 1H), 7.02 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

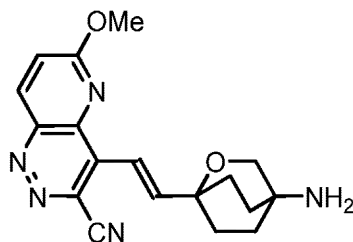
MS (ESI^+) m/z : 438 (MH^+).HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 438.21413; 実測値, 438.21431.

【 0 9 0 5】

(工程7)

(E)-4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ビニル)-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 2 0 0】



表題化合物(19.1mg)を、(E)-tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(30.2mg)

g) から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 0 1】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.43 (brs, 2H), 1.48–1.71 (m, 4H), 1.79–1.89 (m, 2H) 1.92–2.02 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 7.01 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 338 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 338.16170; 実測値, 338.16186.

10

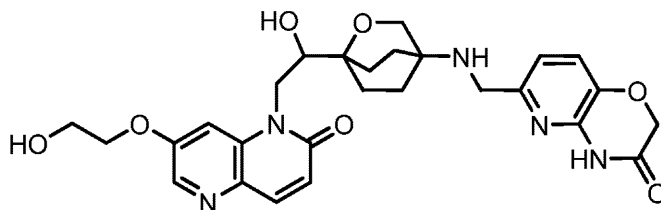
【 0 9 0 6】

(実施例240)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーA)

【化 1 2 0 2】



20

【化 1 2 0 3】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.59–2.05 (m, 8H), 3.52–3.60 (m, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.77 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.10–4.18 (m, 2H), 4.24–4.34 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.91 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 538 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_7$ (MH $^+$): 計算値, 538.23017; 実測値, 538.22999.

【 0 9 0 7】

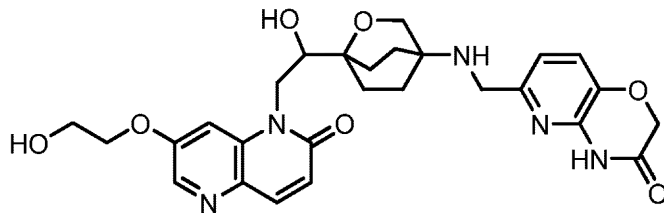
(実施例241)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーB)

40

【化 1 2 0 4】



【化 1 2 0 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.55–2.05 (m, 8H), 3.52–3.60 (m, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.77 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 4.10–4.20 (m, 2H), 4.24–4.34 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 538 (MH $^+$).

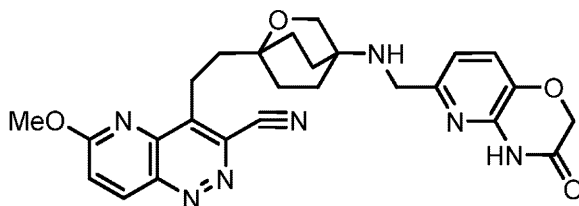
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_7$ (MH $^+$): 計算値, 538.23017; 実測値, 538.23038.

【 0 9 0 8】

(実施例242)

6-メトキシ-4-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)ピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル

【化 1 2 0 6】



表題化合物(25.6mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリル(20.1mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(10.5mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 0 7】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–1.79 (m, 8H), 1.83–1.96 (m, 3H), 3.22–3.30 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 502 (MH $^+$).

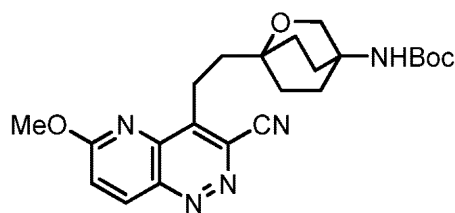
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 502.22028; 実測値, 502.22039.

【 0 9 0 9】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製
【化1208】



10

表題化合物(40.5mg)を、(E)-tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-4-イル)ビニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(50.1mg)から、実施例18の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。
【化1209】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.35 (s, 9H), 1.66–1.99 (m, 10H), 3.21–3.28 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 6.57 (brs, 1H), 7.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 440 (MH $^+$).

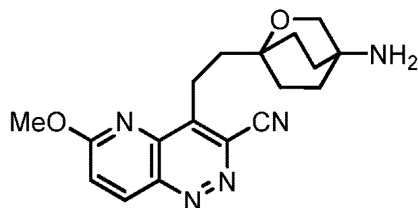
20

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 440.22978; 実測値, 440.22950.

【0910】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-3-カルボニトリルの調製
【化1210】



30

表題化合物(26.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-メトキシピリド[3,2-c]ピリダジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(34.0mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。
【化1211】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.36 (brs, 2H), 1.47–1.78 (m, 8H), 1.82–1.92 (m, 2H) 3.21–3.30 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 7.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 340 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 340.17735; 実測値, 340.17765.

【0911】

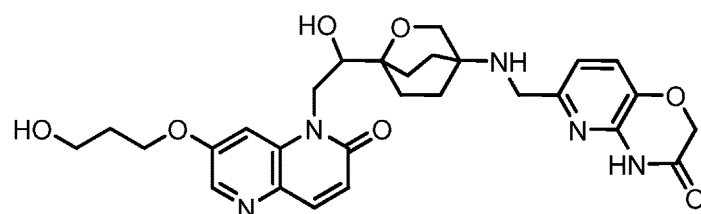
(実施例243)

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,

50

2-b) [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (エナンチオマーA)

【化 1 2 1 2】



【化 1 2 1 3】

10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59–2.00 (m, 10H), 3.53–3.68 (m, 7H), 4.15–4.24 (m, 2H), 4.26–4.33 (m, 2H), 4.59–4.62 (m, 3H), 4.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z*: 552 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) C₂₈H₃₄N₅O₇ (MH⁺): 計算値, 552.24582; 実測値: 552.24496.

20

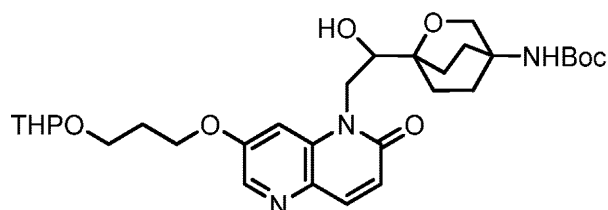
【 0 9 1 2 】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(1-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-7-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(エナンチオマーA)の調製

【化 1 2 1 4】



30

表題化合物(117mg)を、tert-ブチル1-(1-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)及び2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピランから、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 1 5】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.50–2.24 (m, 16H), 3.46–3.54 (m, 1H), 3.58–3.64 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.82–3.90 (m, 1H), 3.96–4.03 (m, 2H), 4.08 (brs, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H) 4.33–4.48 (m, 3H), 4.59–4.62 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)

MS (ESI^+) m/z : 574 (MH^+).

10

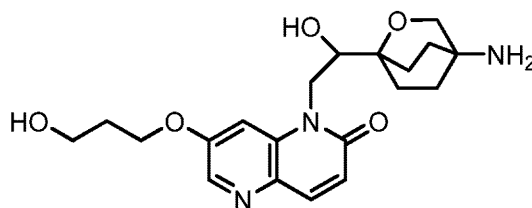
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8$ (MH^+): 計算値, 574.31284; 実測値: 574.31212.

【 0 9 1 3】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの調製

【化 1 2 1 6】



20

表題化合物(74.0mg)を、tert-ブチル1-(1-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-7-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 1 7】

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.51–1.99 (m, 10H), 3.51–3.61 (m, 5H), 4.16–4.32 (m, 4H), 4.60 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 390 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 390.20290; 実測値: 390.20270.

【 0 9 1 4】

40

(実施例244)

6-((1-(1-ヒドロキシ-2-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3, 2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(エナンチオマーB)

OCCCOc1ccc2c(c1)c(c3ccccc23)c(=O)n(CCN4C5C6C(C(C(C5O6)C4)C)C)Cc7cc8c(cnc7C(=O)CO8)c9ccccc9

10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59–2.00 (m, 10H), 3.53–3.68 (m, 7H), 4.15–4.24 (m, 2H), 4.26–4.33 (m, 2H), 4.59–4.62 (m, 3H), 4.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

20

HRMS (ESI⁺) C₂₈H₃₄N₅O₇ (MH⁺): 計算値, 552.24582; 実測値: 552.24486.

30

CCOC(=O)N[C@H]1C[C@@H](C(=O)O)[C@H](C1)C2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=CC(=C3)OCCOCCOP(=O)(O)O

40

【化 1 2 2 1】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.50–2.24 (m, 16H), 3.46–3.54 (m, 1H), 3.58–3.64 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.82–3.90 (m, 1H), 3.96–4.03 (m, 2H), 4.08 (brs, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.10–4.16 (m, 1H), 4.22 (t, $J=6.1$ Hz, 2H) 4.33–4.48 (m, 3H), 4.59–4.62 (m, 1H), 6.76 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)

MS (ESI^+) m/z : 574 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8$ (MH^+): 計算値, 574.31284; 実測値: 574.31213.

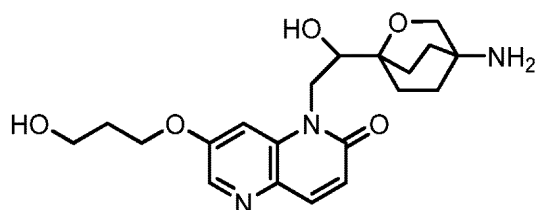
10

【 0 9 1 6 】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの調製

【化 1 2 2 2】



20

表題化合物(89.5mg)を、tert-ブチル1-(1-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-7-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 2 3】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.51–1.99 (m, 10H), 3.51–3.61 (m, 5H), 4.16–4.32 (m, 4H), 4.60 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 390 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 390.20290; 実測値: 390.20257.

30

【 0 9 1 7 】

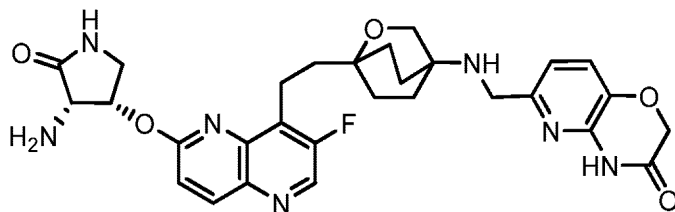
(実施例245)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-((3S,4S)-4-アミノ-5-オキソピロリジン-3-イルオキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2-H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

【化 1 2 2 4】



【化 1 2 2 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.61–2.15 (m, 10H), 2.97–3.14 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.60–3.84 (m, 3H), 4.61–4.75 (m, 3H), 4.89 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.03–7.21 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36–7.46 (m, 1H), 7.47–7.61 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 578 (MH $^+$).

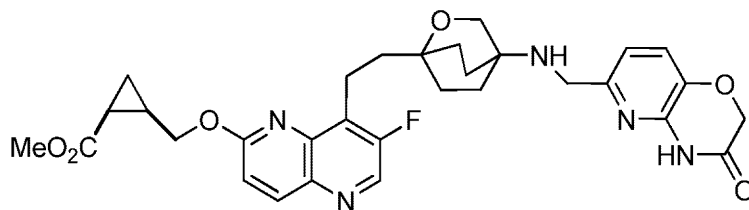
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 578.25272; 実測値, 578.25209.

【0 9 1 8】

(実施例246)

メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(エナンチオマーA)

【化 1 2 2 6】



表題化合物(814mg)を、(1SR,2SR)-メチル2-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(800mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(365mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【0 9 1 9】

ラセミ化合物(800mg)の光学分割(CHIRALPAK IA、酢酸エチル:ヘプタン:ジエチルアミン=9:1:0.3)により、エナンチオマーA(378mg)が得られた。

【化 1 2 2 7】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.01–1.07 (m, 1H), 1.29–1.35 (m, 1H), 1.70–1.88 (m, 9H), 1.97–2.10 (m, 3H), 3.13–3.22 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.09 (br, 1H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 592 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 592.25714; 実測値, 592.25704.

10

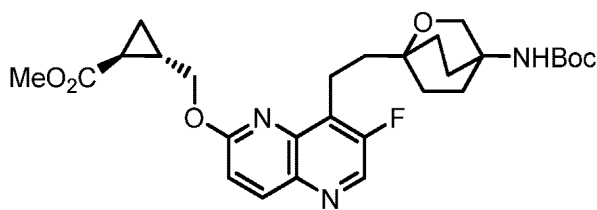
【0 9 2 0】

(中間体の調製)

(工程1)

(1SR,2SR)-メチル2-((8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート

【化 1 2 2 8】



20

表題化合物(1.09g)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(880mg)及び(1SR,2SR)-メチル2-(プロモメチル)シクロプロパンカルボキシレート(448mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 1 2 2 9】

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99–1.07 (m, 1H), 1.28–1.35 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.68–1.81 (m, 5H), 1.83–1.93 (m, 2H), 1.97–2.16 (m, 5H), 3.10–3.20 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.31 (d, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.26–4.36 (m, 1H), 4.47 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 530 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 530.26664; 実測値, 530.26634.

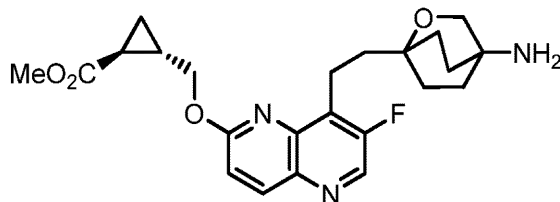
40

【0 9 2 1】

(工程2)

(1SR,2SR)-メチル2-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレートの調製

【化 1 2 3 0】



表題化合物(820mg)を、(1SR,2SR)-メチル2-((8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(1.00g)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 2 3 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00–1.07 (m, 1H), 1.28–1.35 (m, 1H), 1.63–1.80 (m, 9H), 1.93–2.08 (m, 3H), 3.12–3.20 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 430 (MH^+).

20

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 430.21421; 実測値, 430.21492.

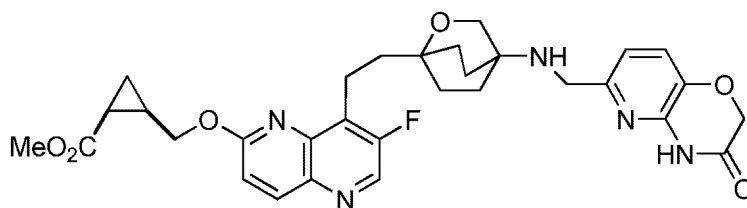
【 0 9 2 2 】

(実施例247)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。
メチル2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(エナンチオマーB)

【化 1 2 3 2】

30



【 0 9 2 3 】

実施例256のラセミ化合物(800mg)の光学分割(CHIRALPAK IA、酢酸エチル:ヘプタン:ジエチルアミン=9:1:0.3)により、エナンチオマーB(382mg)が得られた。

【化 1 2 3 3】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.01–1.07 (m, 1H), 1.29–1.35 (m, 1H), 1.70–1.88 (m, 9H), 1.97–2.10 (m, 3H), 3.12–3.22 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.09 (br, 1H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 592 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 592.25714; 実測値, 592.25731.

10

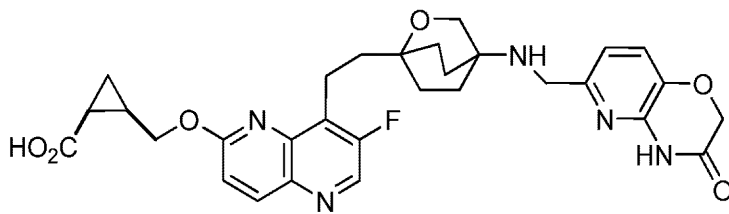
【 0 9 2 4】

(実施例248)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸(エナンチオマーA)

【化 1 2 3 4】



20

【化 1 2 3 5】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.94–1.03 (m, 1H), 1.06–1.13 (m, 1H), 1.55–1.76 (m, 9H), 1.80–1.93 (m, 3H), 3.04–3.13 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.35 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.6, 6.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 578 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 578.24149; 実測値, 578.24136.

【 0 9 2 5】

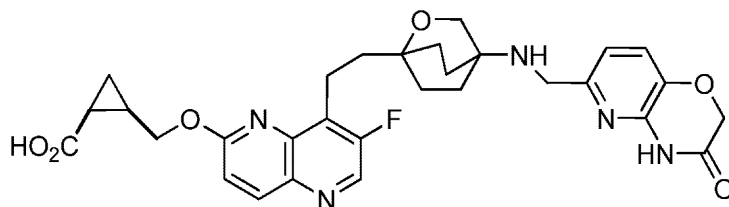
(実施例249)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸(エナンチオマーB)

40

【化 1 2 3 6】



【化 1 2 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.93–1.04 (m, 1H), 1.05–1.11 (m, 1H), 1.55–1.76 (m, 9H), 1.80–1.95 (m, 3H), 3.01–3.14 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.35 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.6, 6.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 578 (MH^+).

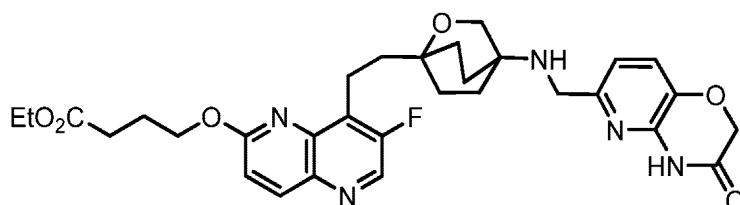
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 578.24149; 実測値, 578.24163.

【 0 9 2 6】

(実施例250)

エチル4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート

【化 1 2 3 8】



表題化合物(124mg)を、エチル4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート(100mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(43.4mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 3 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.71–1.86 (m, 8H), 1.97–2.07 (m, 2H), 2.19 (quintet, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.14–3.22 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.06 (br, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 594 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 594.27279; 実測値, 594.27195.

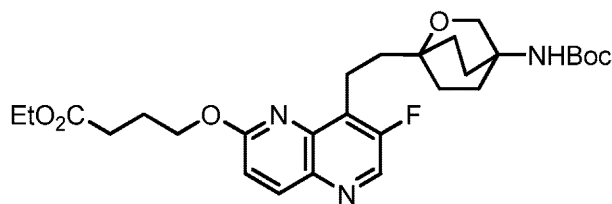
【0927】

(中間体の調製)

(工程1)

エチル4-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエートの調製

【化1240】



10

表題化合物(140mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(120mg)及びエチル4-ブロモブタノエート(61.7mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1241】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.67–1.81 (m, 4H), 1.82–1.95 (m, 2H), 1.97–2.16 (m, 4H), 2.16–2.24 (m, 2H), 2.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.12–3.21 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.28 (br, s, 1H), 4.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 532 (MH^+).

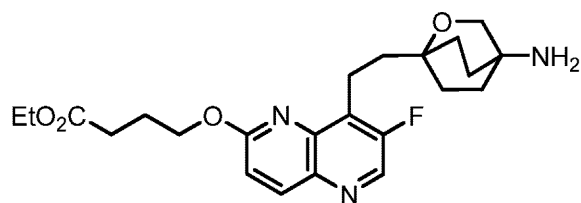
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 532.28229; 実測値, 532.28140.

【0928】

(工程2)

エチル4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエートの調製

【化1242】



40

表題化合物(104mg)を、エチル4-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート(135mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 4 3】

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.62–1.83 (m, 8H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.19 (quintet, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.13–3.21 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 432 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 432.22986; 実測値, 432.22907.

10

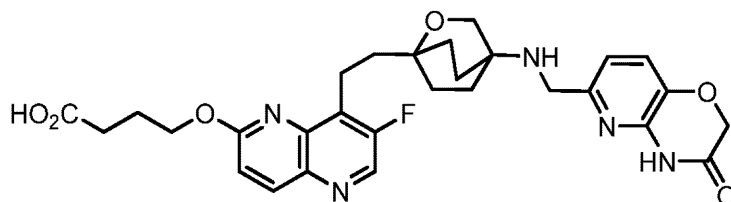
【 0 9 2 9 】

(実施例251)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸

【化 1 2 4 4】



20

【化 1 2 4 5】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49–1.97 (m, 10H), 2.03 (quintet, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.02–3.14 (m, 2H), 3.67 (brs, 4H), 4.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.01–7.10 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.20 (brs, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 566 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 566.24149; 実測値, 566.24097.

【 0 9 3 0 】

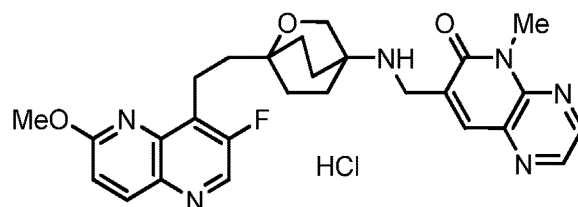
(実施例252)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

7-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-5-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-6(5H)-オン塩酸塩

40

【化 1 2 4 6】



【化 1 2 4 7】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.68–1.76 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 2H), 1.96–2.16 (m, 6H), 3.10–3.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.16 (brs, 2H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.19 (brs, 2H).

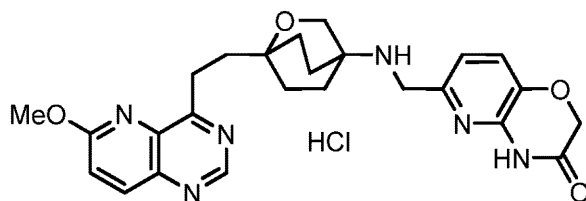
MS (ESI $^+$) m/z : 505 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_3$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 505.23634; 実測値 505.23567.

【0 9 3 1】

(実施例253)

6-((1-(2-(6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
【化 1 2 4 8】



表題化合物(95.3mg)を、1-(2-(6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(90.0mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(50.2mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 4 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.75–2.10 (m, 10H), 3.28–3.33 (m, 2H), 3.86 (brs, 2H), 4.05 (brs, 3H), 4.06–4.12 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (brs, 2H), 11.31 (s, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z : 477 (MH $^+$) (遊離塩基として).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 477.22503; 実測値 477.22479.

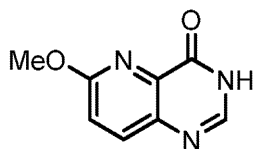
【0 9 3 2】

(中間体の調製)

(工程1)

6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オンの調製

【化1250】



3-アミノ-6-メトキシピコリンアミド(2.14g)及びオルトギ酸トリエチル(64mL)の混合物を170℃で24時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:2)により、表題化合物(1.38g)が得られた。

10

【化1251】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.95 (s, 3H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 12.48 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 178 (MH $^+$).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$ (MH $^+$)についてのHRMS (ESI $^+$)の計算値: 178.06165; 実測値 178.06155.

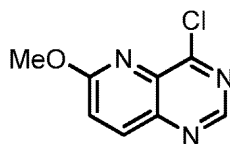
20

【0933】

(工程2)

4-クロロ-6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジンの調製

【化1252】



6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン、塩化チオニル(18mL)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(5滴)の混合物を90℃で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により、表題化合物(1.57g)が得られた。

30

【化1253】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.08 (s, 3H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H).

MS (EI $^+$) m/z : 195 (M $^+$).

HRMS (EI $^+$) $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ (M $^+$): 計算値, 195.0199; 実測値 195.0221.

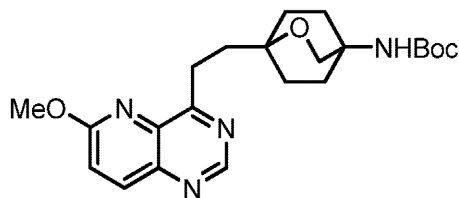
40

【0934】

(工程3)

tert-ブチル1-(2-(6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 2 5 4】



tert-ブチル1-ビニル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(1.90g)のテトラヒドロフラン溶液に、9-BBN溶液(30mL、テトラヒドロフラン中0.5M)を4℃で添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。炭酸カリウム溶液(10mL、2M)を該混合物に添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。該混合物に、4-クロロ-6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン(978mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)を添加し、混合物を脱気し、トリフェニルホスフィン(578mg)に添加した。得られた混合物を85℃で16時間攪拌した。10%クエン酸溶液(20mL)を添加することにより反応物をクエンチした後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物をブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=20:1)により、表題化合物(1.77g)が得られた。

10

【化 1 2 5 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.34 (s, 9H), 1.64–1.98 (m, 10H), 3.24–3.32 (m, 2H), 3.73 (brs, 2H), 4.24 (s, 3H), 6.57 (brs, 1H), 7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 415 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 415.23453; 実測値 415.23523.

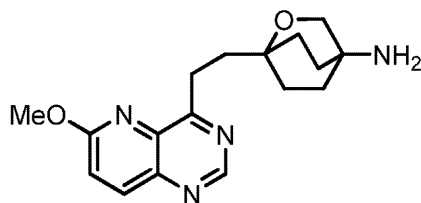
【0 9 3 5】

(工程4)

1-(2-(6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミンの調製

30

【化 1 2 5 6】



tert-ブチル1-(2-(6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(200mg)のジクロロメタン(2.4mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2.2mL)を4℃で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:2)により、表題化合物(151mg)が得られた。

40

【化 1 2 5 7】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30 (brs, 1H), 1.48–1.62 (m, 4H), 1.62–1.72 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 4H), 3.26–3.32 (m, 2H), 3.41 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 315 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH $^+$): 計算値, 318.18210; 実測値 315.18211.

10

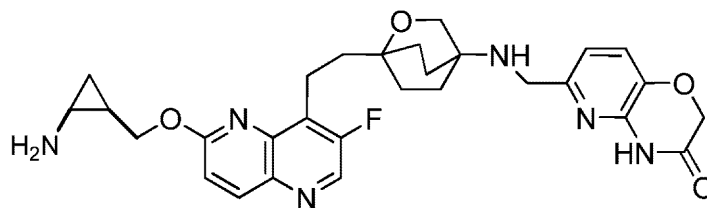
【 0 9 3 6】

(実施例254)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-((2-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 2 5 8】



20

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 0.19–0.24 (m, 1H), 0.70–0.76 (m, 1H), 1.19–1.23 (m, 1H), 1.61–1.90 (m, 10H), 2.44–2.49 (m, 1H), 3.07–3.11 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.49–4.54 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.65–4.69 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.1 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{28} -7.6$ (c 0.1, MeOH).

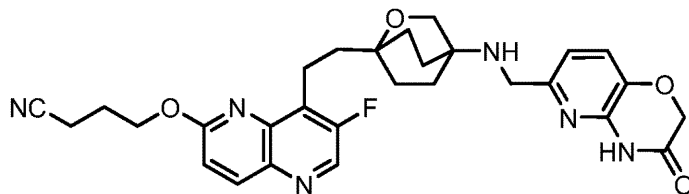
30

【 0 9 3 7】

(実施例255)

4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタンニトリル

【化 1 2 5 9】



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.54–1.78 (m, 8H), 1.80–1.94 (m, 3H), 2.13 (quintet, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.05–3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

10

MS (ESI^+) m/z : 547 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 547.24691; 実測値, 547.24713.

【0 9 3 8】

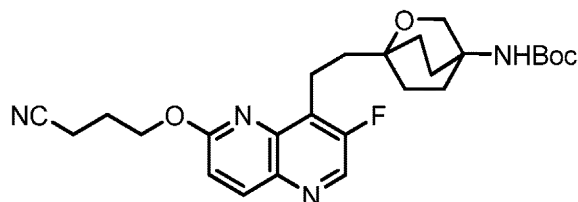
(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-(3-シアノプロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

20

【化 1 2 6 0】



30

表題化合物(112mg)を、*tert*-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(125mg)及び4-プロモブタンニトリル(48.8mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 6 1】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.67–1.81 (m, 4H), 1.82–1.92 (m, 2H), 1.97–2.18 (m, 4H), 2.19–2.28 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.13–3.22 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.29 (brs, 1H), 4.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

40

MS (ESI^+) m/z : 485.3 (MH^+).

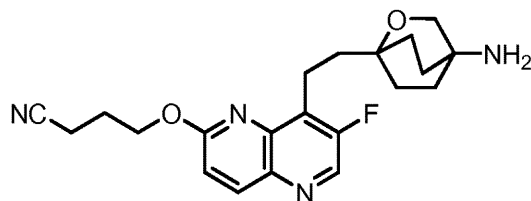
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 485.25641; 実測値, 485.25715.

【0 9 3 9】

(工程2)

4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタンニトリルの調製

【化 1 2 6 2】



表題化合物 (73.8mg) を、tert-ブチル1-(2-(6-(3-シアノプロポキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (105mg) から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 2 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.64–1.81 (m, 8H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.19–2.28 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.14–3.23 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 385 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 385.20398; 実測値, 385.20316.

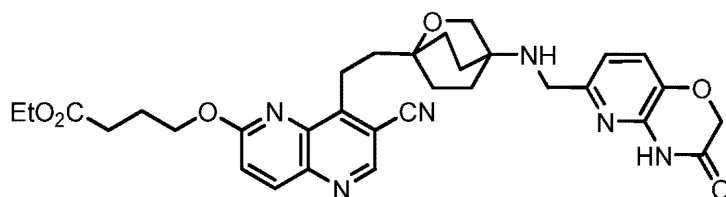
20

【0 9 4 0】

(実施例256)

エチル4-(7-シアノ-8-(2-(4-((3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート

【化 1 2 6 4】



30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.55–1.79 (m, 8H), 1.80–1.95 (m, 3H), 2.07 (quintet, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.46–2.52 (m, 2H), 3.23–3.33 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 601 (MH^+).

40

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 601.27746; 実測値, 601.27661.

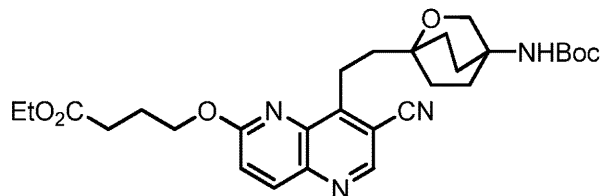
【0 9 4 1】

(中間体の調製)

(工程1)

エチル4-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-シアノ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエートの調製

【化 1 2 6 5】



表題化合物(131mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(130mg)及びエチル4-ブロモブタノエート(65.7mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 2 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.72–1.83 (m, 4H), 1.84–1.94 (m, 2H), 1.98–2.15 (m, 4H), 2.15–2.24 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.34–3.42 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.28 (brs, 1H), 4.55 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 539 (MH^+).

20

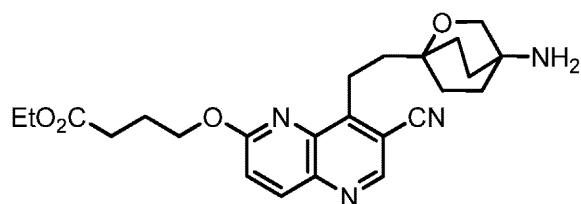
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 539.28696; 実測値, 539.28641.

【 0 9 4 2】

(工程2)

エチル4-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-シアノ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエートの調製

【化 1 2 6 7】



30

表題化合物(111mg)を、エチル4-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-シアノ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート(127mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 6 8】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.63–1.84 (m, 8H), 1.96–2.07 (m, 2H), 2.19 (dt, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.35–3.43 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 439 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 439.23453; 実測値, 439.23385.

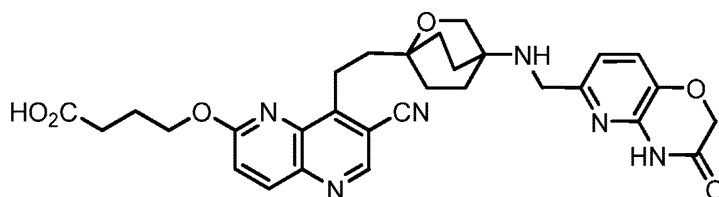
10

【 0 9 4 3】

(実施例257)

4-(7-シアノ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸

【化 1 2 6 9】



20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.57–1.81 (m, 8H), 1.82–1.98 (m, 3H), 2.04 (quintet, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.19–3.39 (m, 2H), 3.62 (brs, 4H), 4.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.98–7.08 (m, 1H), 7.24–7.35 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.17 (brs, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 573 (MH^+).

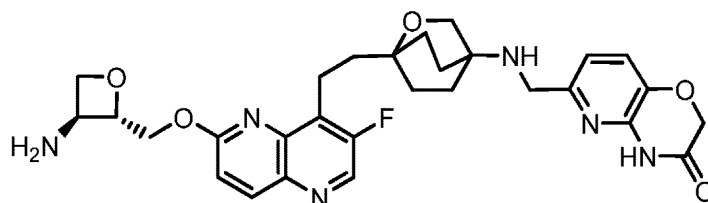
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 573.24616; 実測値, 573.24600.

【 0 9 4 4】

(実施例258)

6-((1-(2-(6-(((2S,3S)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 2 7 0】



40

表題化合物(37.0mg)を、ベンジル(2S,3S)-2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-イ

50

ルカルバメート (75.0mg) から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 7 1】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.54–1.79 (m, 8H), 1.81–1.95 (m, 2H), 3.00–3.14 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 7.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.57–4.64 (m, 4H), 4.67–4.77 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 565 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 565.25747; 実測値, 565.25780.

10

【 0 9 4 5】

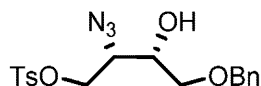
(中間体の調製)

(工程1)

(2S,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチル4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化 1 2 7 2】

20



表題化合物 (3.81g) を、(2S,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオール (5.00g) から、実施例263の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 7 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.41 (s, 3H), 3.39–3.49 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.80 (ddd, $J = 8.6, 6.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.25–7.38 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H).

30

MS (ESI $^+$) m/z : 409 (M+NH $_4^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (M+NH $_4^+$): 計算値, 409.15456.1280; 実測値, 409.15447.

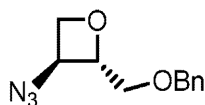
【 0 9 4 6】

(工程2)

(2S,3S)-3-アジド-2-(ベンジルオキシメチル)オキセタンの調製

【化 1 2 7 4】

40



表題化合物 (1.73g) を、(2S,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチル4-メチルベンゼンスルホネート (3.70g) から、実施例263の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 7 5】

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.66 (ddd, $J = 14.1, 10.4, 2.4$ Hz, 2H), 4.47–4.54 (m, 2H), 4.63 (dd, $J = 33.0, 11.6$ Hz, 1H), 4.67–4.74 (m, 1H), 4.77–4.82 (m, 1H), 7.28–7.39 (m, 5H).

MS (EI^+) m/z : 219 (M^+).

HRMS (EI^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 219.10078; 実測値, 219.10089.

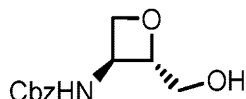
【0 9 4 7】

10

(工程3)

ベンジル(2S,3S)-2-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 2 7 6】



表題化合物(144mg)を、(2S,3S)-3-アジド-2-(ベンジルオキシメチル)オキセタン(200mg)から、実施例263の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 7 7】

20

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.36–2.47 (m, 1H), 3.68–3.86 (m, 2H), 4.39–4.49 (m, 1H), 4.62–4.76 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 14.1, 12.2$ Hz, 2H), 5.21 (br s, 1H), 7.30–7.39 (m, 5H).

MS (ESI^+) m/z : 238 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (MH^+): 計算値, 238.10793; 実測値, 238.10839.

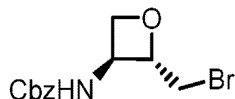
【0 9 4 8】

30

(工程4)

ベンジル(2S,3S)-2-(ブロモメチル)オキセタン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 2 7 8】



表題化合物(109mg)を、ベンジル(2S,3S)-2-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イルカルバメート(140mg)から、Xについて記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 7 9】

40

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.53–4.66 (m, 1H), 4.67–4.79 (m, 1H), 5.11 (dd, $J = 14.7, 12.8$ Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 7.30–7.43 (m, 5H).

MS (FI^+) m/z : 299 (M^+).

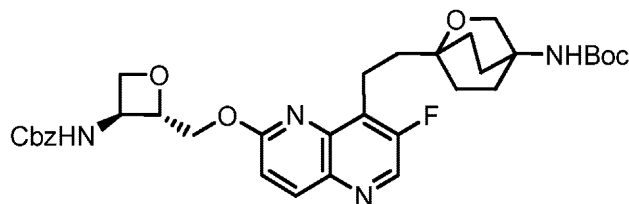
HRMS (FI^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (M^+): 計算値, 299.01571; 実測値, 299.01502.

【0 9 4 9】

50

(工程5)

tert-ブチル1-(2-(6-(((2S,3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノオキシタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製
【化1280】



10

表題化合物(167mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(133mg)及びベンジル(2S,3S)-2-(プロモメチル)オキシタン-3-イルカルバメート(105mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1281】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.63–1.90 (m, 6H), 1.93–2.15 (m, 4H), 3.07–3.23 (m, 2H), 3.92–4.01 (m, 2H), 4.24–4.31 (m, 1H), 4.45–4.54 (m, 1H), 4.64–4.86 (m, 4H), 5.00–5.11 (m, 3H), 5.67 (brs, 1H), 7.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.29–7.40 (m, 5H), 8.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 637 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 637.30375; 実測値, 637.30406.

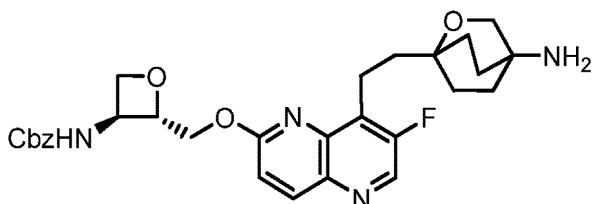
【0950】

(工程6)

ベンジル(2S,3S)-2-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキシタン-3-イルカルバメートの調製

30

【化1282】



40

表題化合物(105mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-(((2S,3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノオキシタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(160mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 8 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46–1.81 (m, 8H), 1.90–2.04 (m, 2H), 3.09–3.23 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.45–4.53 (m, 1H), 4.64–4.87 (m, 4H), 5.00–5.11 (m, 3H), 5.65 (brs, 1H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 5H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 537 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 537.25132; 実測値, 537.25105.

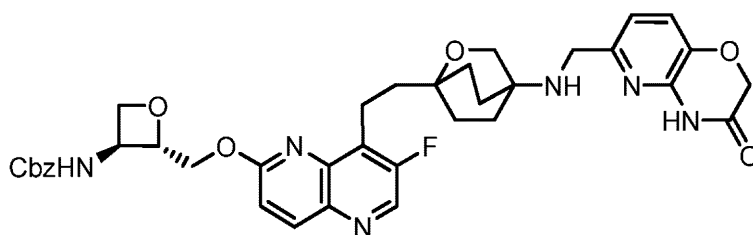
10

【 0 9 5 1】

(工程7)

ベンジル (2S, 3S) -2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 2 8 4】



20

表題化合物 (78.3mg) を、ベンジル (2S, 3S) -2-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-イルカルバメート (103mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (35.9mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 8 5】

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.66–1.83 (m, 8H), 1.95–2.06 (m, 2H), 3.08–3.25 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.43–4.54 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.65–4.79 (m, 2H), 4.84 (brs, 1H), 4.97–5.12 (m, 3H), 5.65 (brs, 1H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 699 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 699.29425; 実測値, 699.29405.

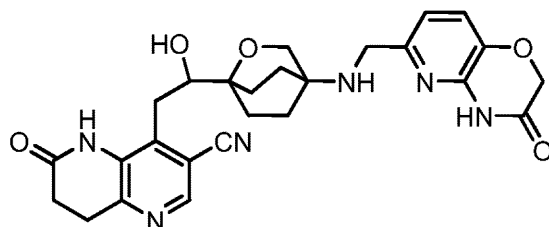
40

【 0 9 5 2】

(実施例259)

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル

【化 1 2 8 6】



表題化合物 (64.0mg) を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル (53.0mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (28.0mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 2 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48–2.00 (m, 7H), 2.12–2.23 (m, 1H), 2.60–2.80 (m, 3H), 2.92–2.98 (m, 1H), 3.12–3.33 (m, 3H), 3.48 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.94 (m, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 505 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 505.21994; 実測値, 505.21965.

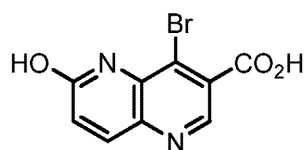
【0 9 5 3】

(中間体の調製)

(工程1)

4-ブromo-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸の調製

【化 1 2 8 8】



4-ブromo-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸 (9.95g) を臭化水素酸の酢酸 (100 mL、5.1M) 溶液に氷浴冷却下で添加し、混合物を室温で17時間攪拌した。該混合物を氷冷却下での30%水酸化ナトリウム溶液の添加により pH 1~2 に調整し、その後、真空中で濃縮した。残渣を水で処理すると、表題化合物 (9.33g) が得られた。

【化 1 2 8 9】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.57 (brs, 1H).

MS (FAB^+) m/z : 291 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

HRMS (FAB^+) $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrN}_2\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 計算値, 290.9381; 実測値, 290.9409.

【0 9 5 4】

(工程2)

10

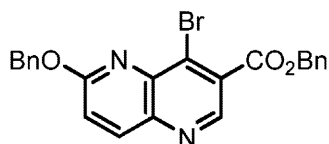
20

30

40

50

ベンジル6-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレートの調製
【化1290】



4-ブロモ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸(8.80g)及び炭酸銀(18.1g)の懸濁液に、臭化ベンジル(9.8mL)を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:2)により、表題化合物(10.6g)が得られた。
【化1291】

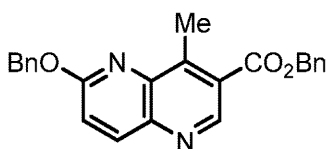
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.49 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30–7.44 (m, 6H), 7.49–7.53 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 449 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 449.05008; 実測値, 449.05011.

【0955】
(工程3)

ベンジル6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレートの調製
【化1292】



表題化合物(391mg)を、ベンジル6-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(556mg)から、Rについて記載されているのと同じ方法で調製した。
【化1293】

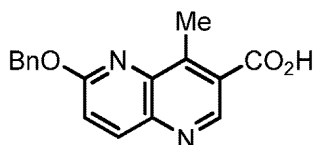
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.03 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.32–7.45 (m, 6H), 7.48–7.55 (m, 4H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 385 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 385.15522; 実測値, 385.15471.

【0956】
(工程4)

6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸の調製
【化1294】



10

20

30

40

50

ベンジル6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシレート(4.02g)のジメチルスルホキシド(52mL)懸濁液に、水(52mL)及び水酸化カリウム(2.05g)を添加し、混合物を50℃で4時間攪拌した。該混合物を10%クエン酸溶液の添加によりpH 3~4に調整し、得られた沈殿物を濾過により収集した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=10:1)により、表題化合物(2.22g)が得られた。
【化 1 2 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.94 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.36–7.41 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52–7.56 (m, 2H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 13.56 (brs, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 503.2 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₂₆H₂₇N₆O₅ (MH $^+$): 計算値, 503.20429; 実測値, 503.20498.

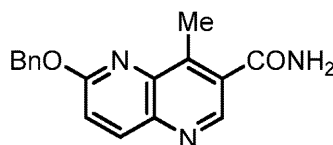
【 0 9 5 7 】

(工程5)

6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミドの調製

【化 1 2 9 6】

20



6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸(2.67g)及びピリジン(2.2mL)の懸濁液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(5.95g)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。炭酸アンモニウムを該混合物に添加し、混合物を同じ温度で16時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈した後、得られた沈殿物を濾過により収集した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=20:1)により、表題化合物(2.28g)が得られた。

30

【化 1 2 9 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 2.90 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.87 (brs, 2H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.31–7.42 (m, 6H), 7.50–7.55 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 294 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) C₁₇H₁₆N₃O₂ (MH $^+$): 計算値, 294.12425; 実測値, 294.12405.

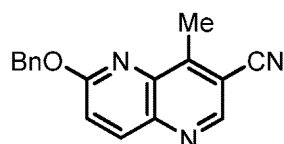
40

【 0 9 5 8 】

(工程6)

6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 2 9 8】



6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミド(2.27g)及びトリエ

50

チルアミン(5.8mL)のジクロロメタン(7.7mL)懸濁液に、無水トリフルオロ酢酸(2.8mL)を氷冷下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により、表題化合物(1.82g)が得られた。

【化 1 2 9 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.96 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.29 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.34–7.43 (m, 3H), 7.50–7.54 (m, 2H), 8.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 275 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_1$ (MH^+): 計算値, 275.10586; 実測値, 275.10645.

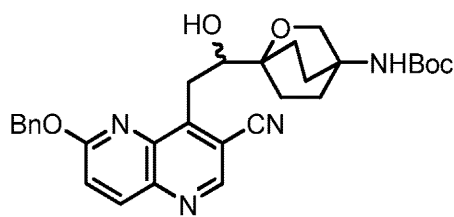
10

【 0 9 5 9 】

(工程7)

tert-ブチル1-(2-(6-(ベンジルオキシ)-3-シアノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 0 0】



20

表題化合物(1.08g)を、6-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(900mg)及び中間体F(835mg)から、実施例20の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.72–1.94 (m, 4H), 2.10–2.24 (m, 4H), 2.59 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=12.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.77–3.84 (m, 1H), 3.98–4.25 (m, 2H), 4.31 (brs, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.29 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.34–7.43 (m, 3H), 7.45–7.50 (m, 2H), 8.26 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 531 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 531.26074; 実測値, 531.26046.

30

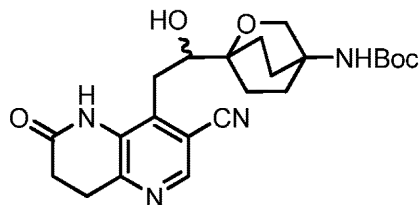
40

【 0 9 6 0 】

(工程8)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 0 2】



tert-ブチル1-(2-(6-(ベンジルオキシ)-3-シアノ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (150mg) 及び10%Pd-C(45mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)懸濁液を、室温で4時間、H₂雰囲気(1kg/cm²)下で攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、クロロホルム:メタノール=15:1)により、表題化合物(95.4mg)が得られた。

【化 1 3 0 3】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 1.80–2.00 (m, 5H), 2.08–2.24 (m, 3H), 2.60–2.80 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.14–3.32 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.02–4.10 (m, 1H), 4.33 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z*: 443 (MH⁺).

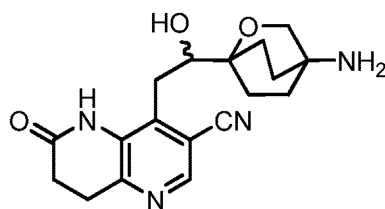
HRMS (ESI⁺) C₂₃H₃₁N₄O₅ (MH⁺): 計算値, 443.22944; 実測値, 443.22984.

【0 9 6 1】

(工程9)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 3 0 4】



表題化合物(55.6mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(89.8mg)から、実施例1の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 0 5】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62–1.84 (m, 6H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.08–2.20 (m, 1H), 2.60–2.80 (m, 3H), 2.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.10–3.32 (m, 1H), 3.62–3.70 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z*: 343 (MH⁺).

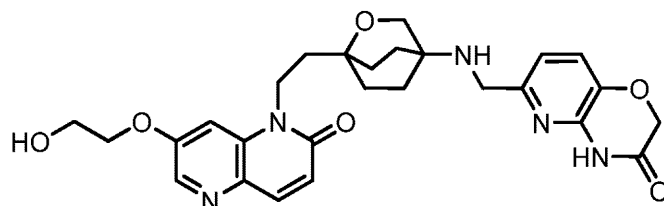
HRMS (ESI⁺) C₁₈H₂₃N₄O₃ (MH⁺): 計算値, 343.17701; 実測値, 343.17766.

【0962】

(実施例260)

6-((1-(2-(7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化1306】



10

表題化合物(38.0mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(54.0mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(28.1mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1307】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.56–1.74 (m, 8H), 1.80–1.98 (m, 3H), 3.35–3.40 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.79 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.22–4.25 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.00 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 522 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 522.23526; 実測値, 522.23489.

30

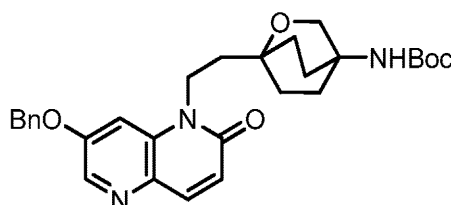
【0963】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(7-(ベンジルオキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化1308】



40

7-(ベンジルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(100mg)、18-クラウン-6(105mg)、及び炭酸ナトリウム(63.0mg)のジオキサン懸濁液を室温で55分間攪拌した。tert-ブチル1-(2-ヨードエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(166mg)を混合物に添加した。得られた混合物を125℃で32時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、表題化合物(139mg)が得られた。

50

【化 1 3 0 9】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.68–1.88 (m, 6H), 1.94–2.05 (m, 2H), 2.08–2.20 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.26–4.34 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 3H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 506 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 506.26550; 実測値, 506.26466.

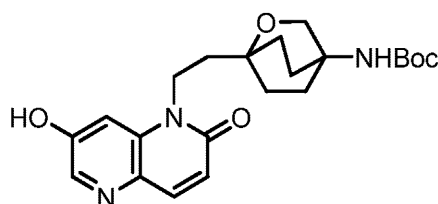
10

【 0 9 6 4】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 1 0】



20

tert-ブチル1-(2-(7-(ベンジルオキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (260mg) 及び10% Pd-C (40mg) のジクロロメタン (2.0mL) 及びメタノール (5.2mL) 懸濁液を、室温で3時間、 H_2 雰囲気 ($1\text{kg}/\text{cm}^2$) 下で攪拌した。不溶性材料を濾過して除去した後、濾液を真空中で濃縮すると、表題化合物 (166mg) が得られた。

【化 1 3 1 1】

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.36 (s, 9H), 1.52–1.58 (m, 2H), 1.64–1.74 (m, 2H), 1.76–2.00 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.07–4.15 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.83 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 416 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 416.21855; 実測値, 416.21801.

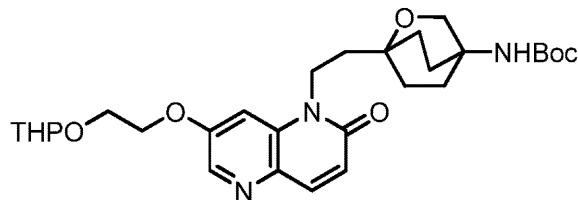
【 0 9 6 5】

40

(工程3)

tert-ブチル1-(2-(2-オキソ-7-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 1 2】



表題化合物 (96.4mg) を、tert-ブチル1-(2-(7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (75.0mg) 及び2-(2-ブromoエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (50uL) から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 3 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.59–1.86 (m, 12H), 1.94–2.03 (m, 2H), 2.08–2.20 (m, 2H), 3.51–3.60 (m, 1H), 3.84–3.96 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.10–4.18 (m, 1H), 4.26–4.36 (m, 5H), 4.71–4.75 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 544 (MH^+).

20

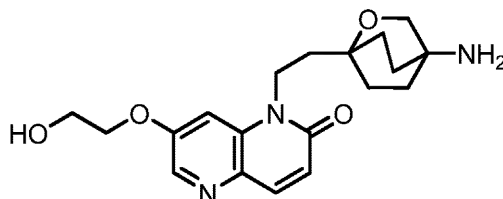
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 544.30227; 実測値, 544.30294.

【0 9 6 6】

(工程4)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの調製

【化 1 3 1 4】



30

表題化合物 (58.6mg) を、tert-ブチル1-(2-(2-オキソ-7-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (90.0mg) から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 1 5】

40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.50–1.72 (m, 8H), 1.78–1.90 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.76–3.82 (m, 2H), 4.17–4.24 (m, 4H), 4.96–5.04 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 360 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 360.19233; 実測値, 360.19221.

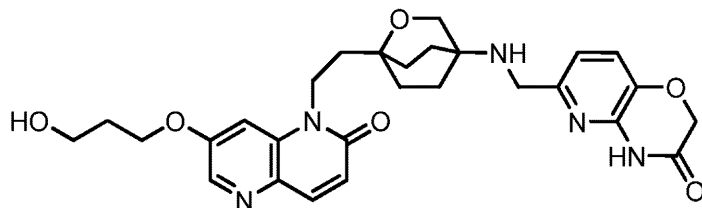
【0 9 6 7】

50

(実施例261)

6-((1-(2-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化1316】



10

表題化合物(72.7mg)を、1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン(59.0mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(30.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1317】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56–1.74 (m, 8H), 1.80–1.98 (m, 4H), 3.56–3.68 (m, 6H), 4.18–4.28 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 536 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 536.25091; 実測値, 536.25012.

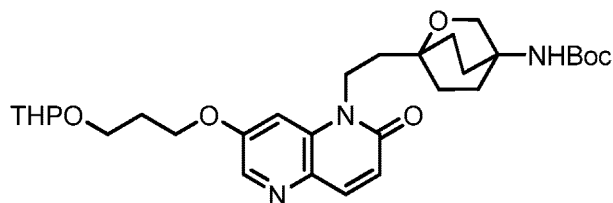
【0968】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(2-オキソ-7-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化1318】



40

表題化合物(96.4mg)を、tert-ブチル1-(2-(7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(75.0mg)及び2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(61 μ L)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 1 9】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.50–1.60 (m, 4H), 1.68–1.92 (m, 8H), 1.93–2.04 (m, 2H), 2.06–2.22 (m, 4H), 3.47–3.55 (m, 1H), 3.58–3.66 (m, 1H), 3.82–3.91 (m, 1H), 3.94–4.08 (m, 3H), 4.24 (dd, $J = 6.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.28–4.38 (m, 3H), 4.58–4.64 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),

MS (ESI^+) m/z : 558 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 558.31792; 実測値, 558.31750.

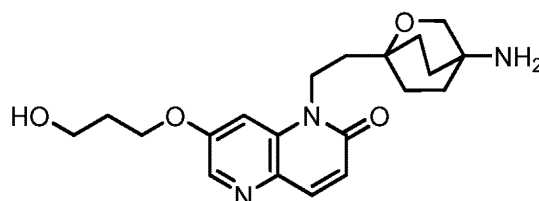
10

【 0 9 6 9】

(工程2)

1-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの調製

【化 1 3 2 0】



20

表題化合物(62.1mg)を、tert-ブチル1-(2-(2-オキソ-7-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(91.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 2 1】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.50–1.75 (m, 8H), 1.78–1.98 (m, 4H), 3.52–3.62 (m, 4H), 4.18–4.26 (m, 4H), 4.61 (brs, 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 374 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 374.20798; 実測値, 374.20788.

30

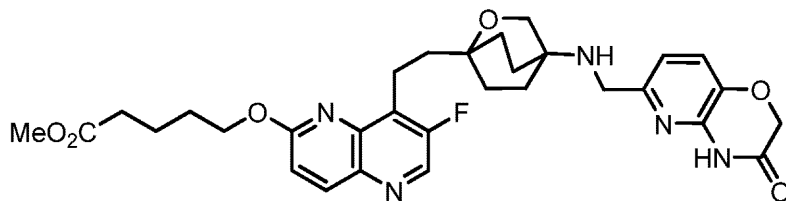
【 0 9 7 0】

(実施例262)

メチル5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタノエート

40

【化 1 3 2 2】



表題化合物 (98.1mg) を、メチル5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタノエート (90.0mg) 及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (39.0mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 3 2 3】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56–1.93 (m, 14H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.04–3.13 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 594 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 594.27279; 実測値, 594.27338.

【0 9 7 1】

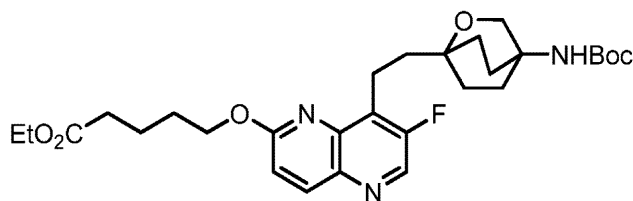
(中間体の調製)

(工程1)

エチル5-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタノエートの調製

【化 1 3 2 4】

30



表題化合物 (165mg) を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (140mg) 及びエチル5-プロモペンタノエート (77.1mg) から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 1 3 2 5】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.69–1.94 (m, 10H), 1.98–2.15 (m, 4H), 2.41 (dd, $J = 7.3, 6.7$ Hz, 2H), 3.12–3.20 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.49 (dd, $J = 6.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 546 (MH^+).

10

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 546.29794; 実測値, 546.29710.

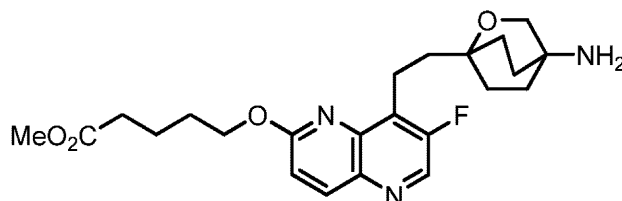
【 0 9 7 2 】

(工程2)

メチル5-(8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタノエートの調製

【化 1 3 2 6】

20



表題化合物(76.9mg)を、メチル(methyl)5-(8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタノエート(160mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 2 7】

30

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.60–1.93 (m, 12H), 1.94–2.06 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.14–3.22 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.50 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 432 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 432.22986; 実測値, 432.22969.

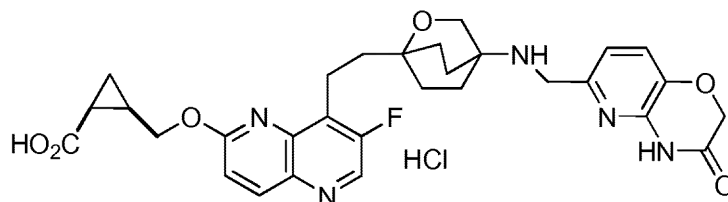
40

【 0 9 7 3 】

(実施例263)

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩

【化 1 3 2 8】



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.95–1.06 (m, 1H), 1.13–1.21 (m, 1H), 1.63–1.73 (m, 2H), 1.77–1.89 (m, 3H), 1.90–2.13 (m, 7H), 3.04–3.15 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.77 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 11.32 (s, 1H), 12.22 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 578 (MH $^+$) (遊離塩基として).

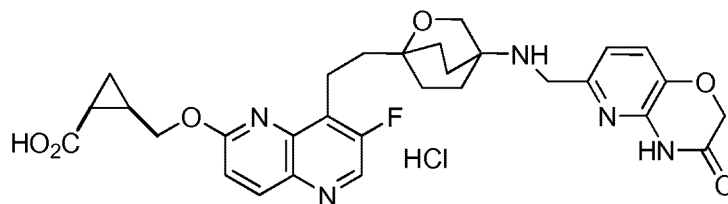
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 578.24149; 実測値, 578.24173.

【0 9 7 4】

(実施例264)

2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩

【化 1 3 2 9】



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.95–1.06 (m, 1H), 1.10–1.28 (m, 1H), 1.57–2.13 (m, 12H), 3.00–3.15 (m, 2H), 3.88 (brs, 2H), 4.09 (brs, 2H), 4.50 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.77 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.10–7.23 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35–7.51 (m, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 11.29 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 578 (MH $^+$) (遊離塩基として).

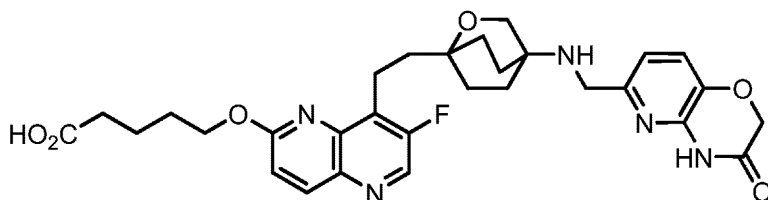
HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$) (遊離塩基として): 計算値, 578.24149; 実測値, 578.24220.

【0 9 7 5】

(実施例265)

5-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ペンタン酸

【化 1 3 3 0】



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.42–2.15 (m, 14H), 2.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.97–3.17 (m, 2H), 3.45–4.24 (m, 4H), 4.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.64 (brs, 2H), 6.89–7.15 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.26–7.51 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.22 (brs, 1H).

10

MS (ESI $^+$) m/z : 580 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{FO}_6$ (MH $^+$): 計算値, 580.25714; 実測値, 580.25716.

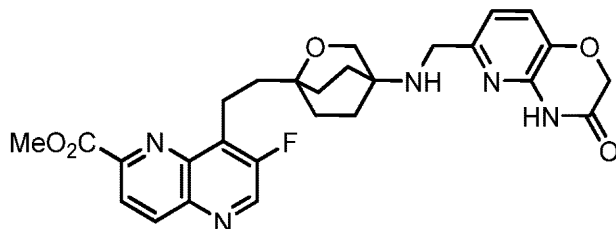
【0 9 7 6】

(実施例266)

メチル7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシレート

20

【化 1 3 3 1】



30

表題化合物(63.8mg)を、メチル8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシレート(270mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(109mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 3 2】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–1.76 (m, 8H), 1.80–1.98 (m, 2H), 3.20–3.28 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 522 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 522.21527; 実測値, 522.21519.

【0 9 7 7】

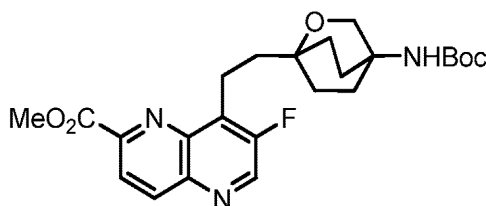
(中間体の調製)

(工程1)

メチル8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-

50

イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシレートの調製
【化1333】



COガスを、8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(600mg)、トリエチルアミン(0.32mL)、トリフェニルホスフィン(18.0mg)、及び酢酸パラジウム(8.40mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.4mL)及びメタノール(1.1mL)懸濁液に通して2分間バブリングさせた。混合物を室温で1.25時間、及び60℃で3時間攪拌した。該混合物をクロロホルムで希釈した後、混合物をブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、表題化合物(297mg)が得られた。

【化1334】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.78–1.94 (m, 6H), 2.04–2.15 (m, 4H), 3.32–3.40 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.27 (brs, 1H), 8.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 460 (MH^+).

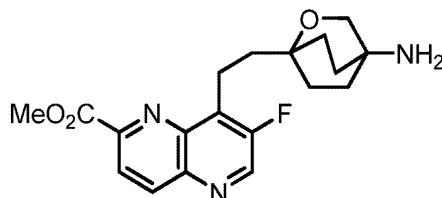
HRMS (ESI^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 460.22477; 実測値, 460.22456.

【0978】

(工程2)

メチル8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシレートの調製

【化1335】



表題化合物(229mg)を、メチル8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボキシレート(281mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 3 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.48–1.75 (m, 8H), 1.80–1.92 (m, 2H), 3.21–3.54 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 360 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 360.17234; 実測値, 360.17316.

【 0 9 7 9 】

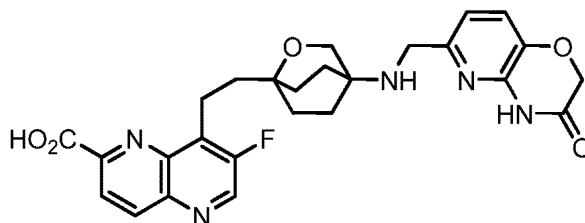
10

(実施例267)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-カルボン酸

【化 1 3 3 7】



20

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58–1.78 (m, 8H), 1.85–1.97 (m, 2H), 3.19–3.40 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 508 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 508.19962; 実測値, 508.19904.

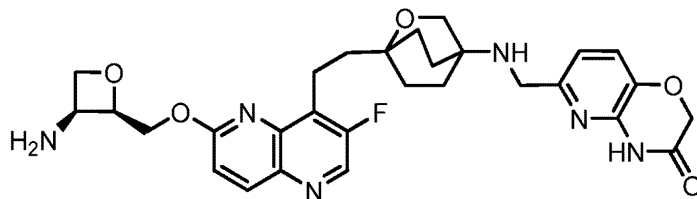
30

【 0 9 8 0 】

(実施例268)

6-((1-(2-(6-(((2R,3S)-3-アミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 3 3 8】



40

表題化合物(23.4mg)を、ベンジル(2R,3S)-2-(((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-イルカルバメート(45.0mg)から、実施例38の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 3 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56–1.81 (m, 8H), 1.84–1.96 (m, 2H), 3.03–3.20 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 7.3, 6.1 Hz, 1H), 4.74–4.86 (m, 2H), 4.95–5.01 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 565 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 565.25747; 実測値, 565.25796.

10

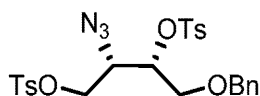
【 0 9 8 1】

(中間体の調製)

(工程1)

(2S,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート)の調製

【化 1 3 4 0】



20

(2S,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオール(25.0g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(103mg)、及びトリエチルアミン(117mL)のジクロロメタン(215mL)溶液に、塩化p-トルエンスルホン(80.4g)を0℃で添加し、混合物を室温で23時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈した後、混合物を水で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により、表題化合物(57.6g)が得られた。

【化 1 3 4 1】

30

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 2.45 (s, 6H), 3.60 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 8.0, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.51 (td, J = 6.1, 4.3 Hz, 1H), 7.18–7.22 (m, 2H), 7.28–7.36 (m, 7H), 7.72–7.77 (m, 4H).

MS (ESI $^+$) m/z : 563 (M+NH $_4^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ (M+NH $_4^+$): 計算値, 563.16341.1280; 実測値, 563.16372.

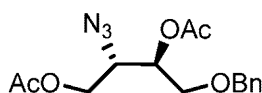
【 0 9 8 2】

40

(工程2)

(2S,3R)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジイルジアセテートの調製

【化 1 3 4 2】



(2S,3S)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート)(54.8g)のトルエン(2.2L)溶液に、炭酸セシウム(193g)及び18-クラウン-6(53.1g)を添加し、混合物を還流下で6時間加熱した。該混合物を水及びブラインで洗浄した。

50

有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により、表題化合物(13.9g)が得られた。

【化 1 3 4 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.62 (ddd, $J = 16.5, 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.95–4.02 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 11.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 16.5, 12.2$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H), 7.29–7.40 (m, 5H).

MS (ESI^+) m/z : 322 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 322.14030; 実測値, 322.14015.

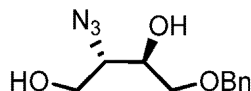
10

【 0 9 8 3】

(工程3)

(2S,3R)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオールの調製

【化 1 3 4 4】



20

(2S,3R)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジイルジアセテート(13.4g)のメタノール(140mL)溶液に、炭酸カリウム(575mg)を氷浴冷却下で添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、混合物をリン酸バッファー溶液(pH 7)及びブラインで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、表題化合物(7.28g)が得られた。

【化 1 3 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.34–3.39 (m, 1H), 3.40–3.47 (m, 3H), 3.54–3.66 (m, 2H), 3.76 (ddd, $J = 9.8, 6.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.95 (dd, $J = 6.1, 4.9$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.24–7.37 (m, 5H).

MS (ESI^+) m/z : 238 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH^+): 計算値, 238.11917; 実測値, 238.11917.

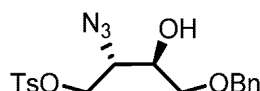
30

【 0 9 8 4】

(工程4)

(2S,3R)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチル4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化 1 3 4 6】



40

表題化合物(5.00g)を、(2S,3R)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオール(5.00g)から、実施例263の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 4 7】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 3.53 (ddd, $J = 12.8, 9.2, 4.9$ Hz, 2H), 3.76 (ddd, $J = 7.3, 4.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.88 (ddd, $J = 9.2, 4.9, 3.7$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.28–7.39 (m, 7H), 7.81 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 409 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS (FAB^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$): 計算値, 409.15456; 実測値, 409.15405.

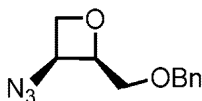
10

【0 9 8 5】

(工程5)

(2R,3S)-3-アジド-2-(ベンジルオキシメチル)オキシタンの調製

【化 1 3 4 8】



表題化合物(1.39g)を、(2S,3R)-2-アジド-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチル4-メチルベンゼンスルホネート(4.98g)から、実施例263の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 1 3 4 9】

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.75 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.73 (ddd, $J = 12.8, 7.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 12.8, 6.7$ Hz, 1H), 7.27–7.38 (m, 5H).

MS (FI^+) m/z : 219 (M^+).

30

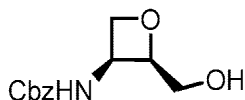
HRMS (FI^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (M^+): 計算値, 219.10078; 実測値, 219.10073.

【0 9 8 6】

(工程6)

ベンジル(2R,3S)-2-(ヒドロキシメチル)オキシタン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 3 5 0】



40

表題化合物(79.1mg)を、(2R,3S)-3-アジド-2-(ベンジルオキシメチル)オキシタン(200mg)から、実施例263の工程4について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 5 1】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.43 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 12.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.87–4.99 (m, 2H), 5.03–5.21 (m, 1H), 5.10 (dd, $J = 18.4, 12.2$ Hz, 2H), 6.24–6.36 (m, 1H), 7.31–7.39 (m, 5H).

MS (FI^+) m/z : 237 (M^+).

HRMS (FI^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (M^+): 計算値, 237.10011; 実測値, 237.10094.

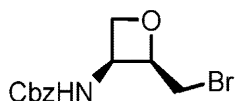
10

【 0 9 8 7】

(工程7)

ベンジル(2R,3S)-2-(プロモメチル)オキセタン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 3 5 2】



表題化合物(46.5mg)を、ベンジル(2R,3S)-2-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イルカルバメート(80mg)から、Xについて記載されているのと同じ方法で調製した。

20

【化 1 3 5 3】

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.51 (dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.39–4.54 (m, 2H), 4.81–4.94 (m, 1H), 4.99–5.10 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.42 (brs, 1H), 7.28–7.45 (m, 5H).

MS (ESI^+) m/z : 300 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3$ (MH^+): 計算値, 300.02353; 実測値, 300.02276.

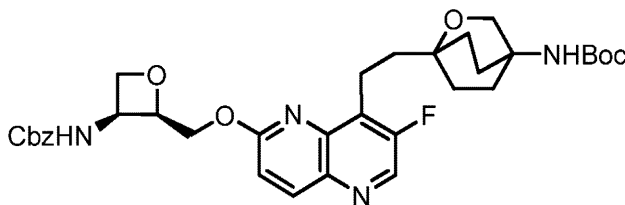
30

【 0 9 8 8】

(工程8)

tert-ブチル1-(2-(6-(((2R,3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 5 4】



40

表題化合物(69.4mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(56.9mg)及びベンジル(2R,3S)-2-(プロモメチル)オキセタン-3-イルカルバメート(45.0mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 5 5】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.62–1.90 (m, 6H), 1.92–2.16 (m, 4H), 3.08–3.25 (m, 2H), 3.91–3.99 (m, 2H), 4.25 (brs, 1H), 4.55–4.66 (m, 2H), 4.87–4.98 (m, 2H), 4.98–5.16 (m, 2H), 5.17–5.32 (m, 2H), 5.85–5.97 (m, 1H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.16–7.31 (m, 5H), 8.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 637 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 637.30375; 実測値, 637.30277.

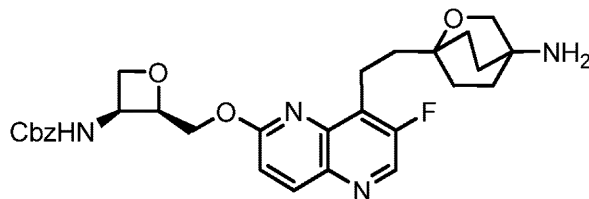
10

【 0 9 8 9】

(工程9)

ベンジル(2R,3S)-2-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-イルカルバメートの調製

【化 1 3 5 6】



20

表題化合物(51.2mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-(((2R,3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノオキセタン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(68.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 5 7】

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65–1.86 (m, 7H), 1.89–2.09 (m, 3H), 3.09–3.24 (m, 2H), 3.59–3.66 (m, 2H), 4.62 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.87–4.99 (m, 2H), 5.01–5.15 (m, 2H), 5.17–5.32 (m, 2H), 5.92 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.17–7.36 (m, 5H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 537 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 537.25132; 実測値, 537.25053.

40

【 0 9 9 0】

(工程10)

ベンジル(2R,3S)-2-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-イルカルバメートの調製

C1CC(OC1CNC(=O)Cc2ccc3c(c2)nc(=O)[nH]3)c4ccc5c(c4)nc6c5cnc6C(F)c7cc8cnc9c8cc(OC9C10COC10CNC10C)cc8)c7

10

20

HRMS (ESI⁺) C₃₇H₄₀FN₆O₇ (MH⁺): 計算値, 699.29425; 実測値, 699.29485.

30

COC(=O)C1(C)COc2nc3cc(F)nc(CCC4COC(C4)NCC5=CN=C(C=C5)OC(=O)N)cc3n2

40

表題化合物(127mg)を、メチル1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(108mg)及び3-オクソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(44.7mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 6 1】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (dd, $J = 7.4, 4.3$ Hz, 2H), 1.42 (dd, $J = 7.4, 4.3$ Hz, 2H), 1.71–1.86 (m, 8H), 1.98–2.08 (m, 2H), 3.13–3.21 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 592 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 592.25714; 実測値, 592.25734.

10

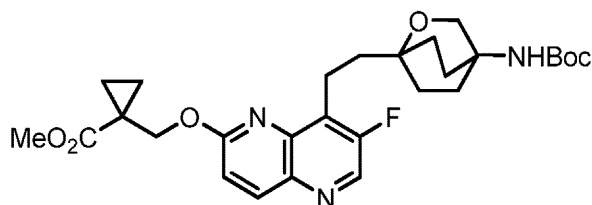
【 0 9 9 2】

(中間体の調製)

(工程1)

メチル1-((8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレートの調製

【化 1 3 6 2】



20

表題化合物(150mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(115mg)及びメチル1-(プロモメチル)シクロプロパンカルボキシレート(64.4mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

30

【化 1 3 6 3】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (dd, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 2H), 1.40–1.46 (m, 11H), 1.70–1.83 (m, 4H), 1.83–1.95 (m, 2H), 1.97–2.17 (m, 4H), 3.09–3.21 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.29 (brs, 1H), 4.66 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 530 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 530.26664; 実測値, 530.26727.

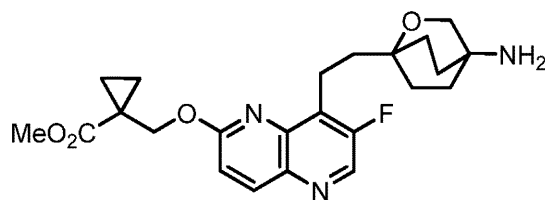
40

【 0 9 9 3】

(工程2)

メチル1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレートの調製

【化 1 3 6 4】



表題化合物(120mg)を、メチル1-((8-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート(148mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

10

【化 1 3 6 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13 (dd, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 2H), 1.27 (dd, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 2H), 1.46–1.72 (m, 8H), 1.76–1.88 (m, 2H), 3.03–3.11 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 430 (MH $^+$).

20

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 430.21421; 実測値, 430.21395.

【0 9 9 4】

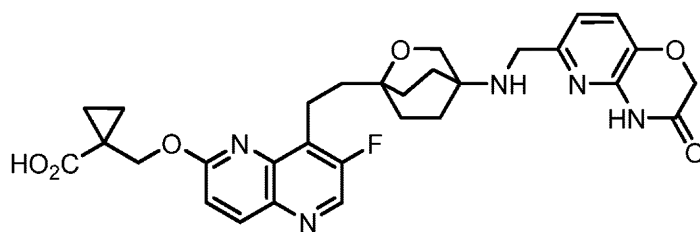
(実施例270)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸

【化 1 3 6 6】

30



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.06 (dd, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 2H), 1.24 (dd, $J = 6.1, 3.7$ Hz, 2H), 1.60–2.00 (m, 10H), 3.04–3.13 (m, 2H), 3.50–4.10 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.02–7.18 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30–7.45 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.23 (brs, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 578 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 578.24149; 実測値, 578.24187.

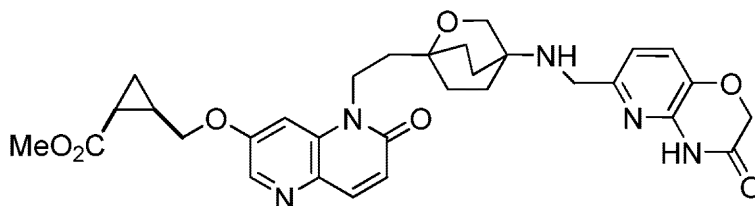
【0 9 9 5】

(実施例271)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

50

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート
【化1367】



10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.02–1.09 (m, 1H), 1.23–1.28 (m, 1H), 1.58–1.71 (m, 8H), 1.84–1.98 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 4.12–4.23 (m, 3H), 4.49 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 590 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_7$ (MH $^+$): 計算値, 590.26147; 実測値, 590.26168.

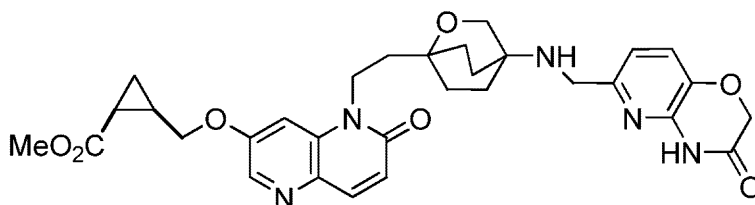
20

【0996】

(実施例272)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート
【化1368】



30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.02–1.06 (m, 1H), 1.23–1.28 (m, 1H), 1.58–1.71 (m, 8H), 1.84–1.96 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 4.12–4.23 (m, 3H), 4.49 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 590 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_7$ (MH $^+$): 計算値, 590.26147; 実測値, 590.26183.

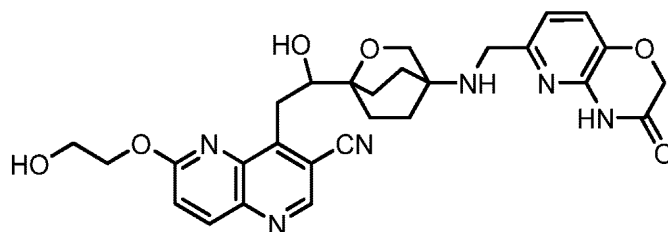
【0997】

(実施例273)

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(エナンチオマーA)

50

【化 1 3 6 9】



表題化合物 (25.1mg) を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル (25.4mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (12.0mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 7 0】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56–2.05 (m, 8H), 3.01 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.73–3.82 (m, 3H), 4.49 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.58–4.69 (m, 3H), 4.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 547 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 547.23051; 実測値, 547.23009.

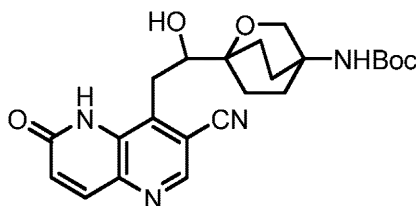
【0 9 9 8】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 7 1】



tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (380mg) のジオキサン (8.6mL) 溶液に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (390mg) を添加し、混合物を120℃で3時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:2) により、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (385mg) が得られた。

【0 9 9 9】

ラセミ化合物 (385mg) の光学分割 (CHIRALPAK IA、TBME:エタノール=4:1) により、エナンチオマーA (193mg) 及びエナンチオマーB (232mg) が得られた。
エナンチオマーA:

【化 1 3 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.73–2.04 (m, 6H), 2.11–2.25 (m, 3H), 2.92 (dd, $J = 14.7, 9.2$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 14.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.66–3.76 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.98–4.12 (m, 2H), 4.34 (brs, 1H), 6.96 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 441 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 441.21379; 実測値, 441.21404.

10

エナンチオマーB:

【化 1 3 7 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.74–2.04 (m, 6H), 2.12–2.25 (m, 3H), 2.92 (dd, $J = 14.7, 9.2$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 14.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.67–3.77 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.98–4.11 (m, 2H), 4.34 (brs, 1H), 6.96 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 441 (MH^+).

20

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 441.21379; 実測値, 441.21378.

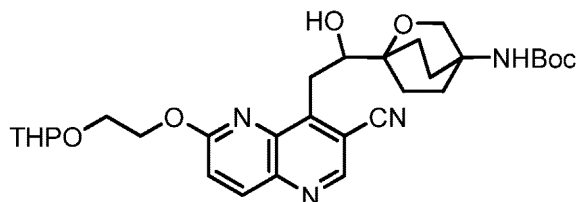
【1 0 0 0】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 7 4】

30



表題化合物(64.2mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキシ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(90mg)及び2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(50uL)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

エナンチオマーA:

【化 1 3 7 5】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.50–1.94 (m, 10H), 2.08–2.26 (m, 4H), 2.73–2.80 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.51–3.58 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.80–3.95 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 4.10–4.18 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.10–4.20 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.62–4.74 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 569 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 569.29752; 実測値, 569.29821.

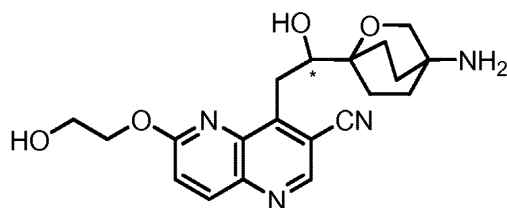
10

【1 0 0 1】

(工程3)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 3 7 6】



20

表題化合物(26.7mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(59.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 7 7】

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.35–1.66 (m, 6H), 1.68–1.86 (m, 3H), 1.88–1.99 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.42–3.50 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.74–3.82 (m, 2H), 4.49 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 385 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 385.18758; 実測値, 385.18766.

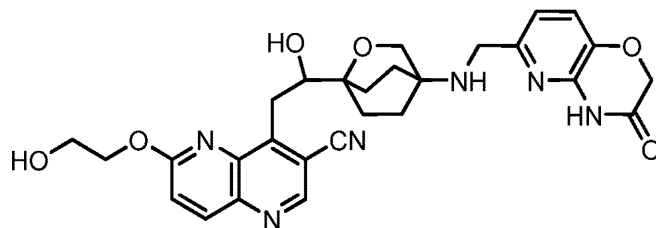
40

【1 0 0 2】

(実施例274)

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(エナンチオマーB)

【化 1 3 7 8】



表題化合物 (51.5mg) を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル (48.0mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (23.0mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 7 9】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.56–2.05 (m, 8H), 3.01 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.73–3.82 (m, 3H), 4.49 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.58–4.61 (m, 3H), 4.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 547 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH^+): 計算値, 547.23051; 実測値, 547.23055.

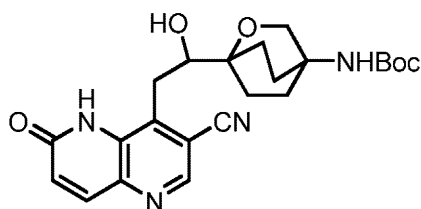
【1 0 0 3】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート

【化 1 3 8 0】



調製方法は、実施例273の工程1と同じである。

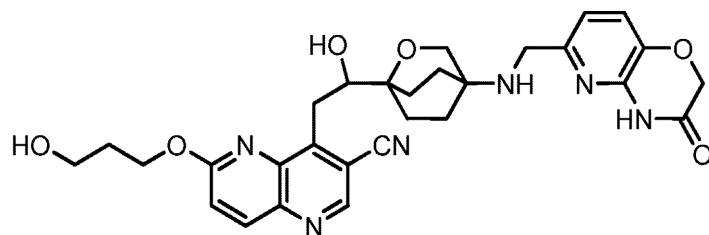
【1 0 0 4】

(工程2)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

(実施例275)

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(エナンチオマーA)
【化1385】



10

表題化合物(50.6mg)を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(64.0mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(29.0mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1386】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.56–2.04 (m, 10H), 1.90–2.04 (m, 4H), 3.00 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.56–3.80 (m, 8H), 4.51–4.62 (m, 6H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

20

MS (ESI $^+$) m/z : 561 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 561.24616; 実測値, 561.24612.

【1007】

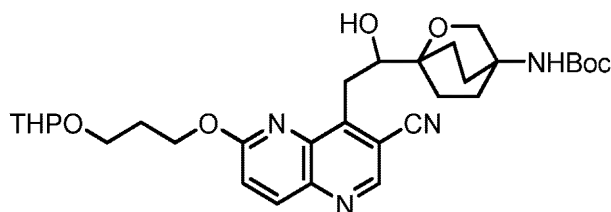
(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

30

【化1387】



表題化合物(101mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(93.0mg)及び2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(44uL)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 1 3 8 8】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.51–1.61 (m, 4H), 1.68–1.96 (m, 6H), 2.10–2.24 (m, 6H), 2.80–2.87 (m, 1H), 3.32–3.41 (m, 1H), 3.47–3.54 (m, 1H), 3.56–3.65 (m, 2H), 3.81–3.90 (m, 2H), 3.92–4.05 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.53–4.64 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 583 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 583.31317; 実測値, 583.31278.

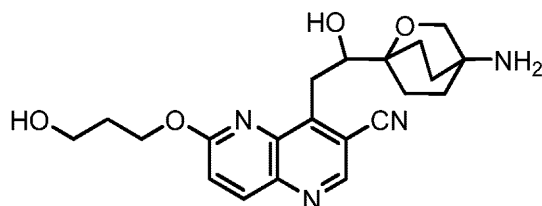
10

【 1 0 0 8】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 3 8 9】



20

表題化合物(66.6mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(90.0mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 9 0】

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.50–1.66 (m, 4H), 1.70–1.84 (m, 3H), 1.90–2.00 (m, 3H), 2.99 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.45–3.51 (m, 2H), 3.57 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.73–3.76 (m, 1H), 4.51–4.59 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 399 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 399.20323; 実測値, 399.20288.

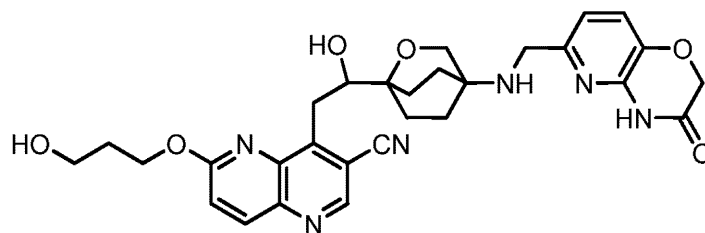
40

【 1 0 0 9】

(実施例276)

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル(エナンチオマーB)

【化 1 3 9 1】



表題化合物 (58.1mg) を、4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル (66.5mg) 及び 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド (30.0mg) から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 9 2】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56–2.04 (m, 10H), 3.00 (dd, J = 12.2, 10.4 Hz, 1H), 3.56–3.80 (m, 8H), 4.51–4.62 (m, 6H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 561 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 561.24616; 実測値, 561.24607.

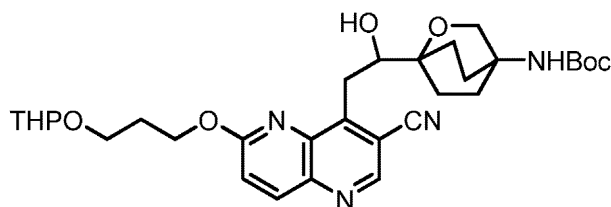
【1 0 1 0】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化 1 3 9 3】



表題化合物 (107mg) を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート (90.0mg) 及び 2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (46uL) から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 9 4】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.66–1.96 (m, 6H), 2.10–2.24 (m, 6H), 2.80–2.87 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 11.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.47–3.55 (m, 1H), 3.56–3.65 (m, 2H), 3.80–3.90 (m, 2H), 3.92–4.04 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.53–4.64 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 583 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7$ (MH^+): 計算値, 583.31317; 実測値, 583.31313.

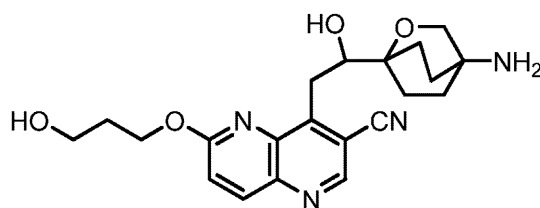
10

【 1 0 1 1】

(工程2)

4-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 1 3 9 5】



20

表題化合物(70.6mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-シアノ-6-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(101mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化 1 3 9 6】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.48–1.66 (m, 4H), 1.69–1.86 (m, 3H), 1.94 (quintet, $J = 6.1$ Hz, 3H), 2.99 (dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 3.44–3.51 (m, 2H), 3.57 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.73–3.80 (m, 1H), 4.51–4.60 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 399 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 399.20323; 実測値, 399.20343.

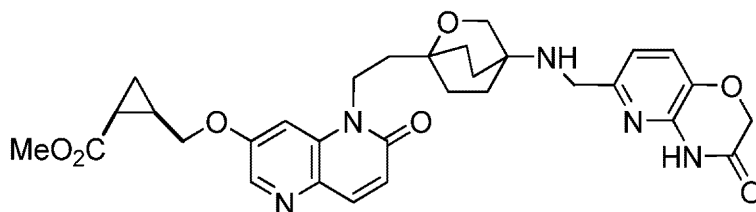
【 1 0 1 2】

(実施例277)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。
メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート

40

【化 1 3 9 7】



【化 1 3 9 8】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.02–1.08 (m, 1H), 1.14–1.19 (m, 1H), 1.58–1.71 (m, 8H), 1.80–1.90 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 4.03 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 4.20–4.24 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.64 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z*: 590 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) C₃₁H₃₆N₅O₇ (MH⁺): 計算値, 590.26147; 実測値, 590.26163.

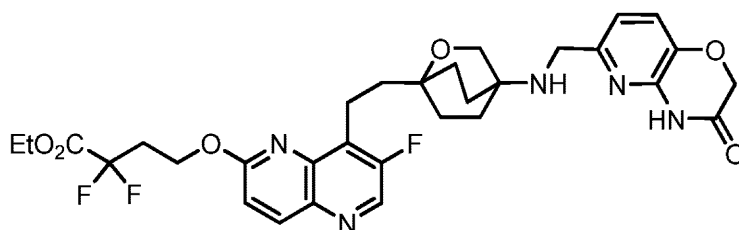
【1 0 1 3】

(実施例278)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

エチル2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタノエート

【化 1 3 9 9】



【化 1 4 0 0】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.70–1.87 (m, 8H), 1.98–2.08 (m, 2H), 2.71 (tt, *J* = 15.9, 6.1 Hz, 2H), 3.15–3.23 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m/z*: 630 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) C₃₁H₃₅F₃N₅O₆ (MH⁺): 計算値, 630.25394; 実測値, 630.25401.

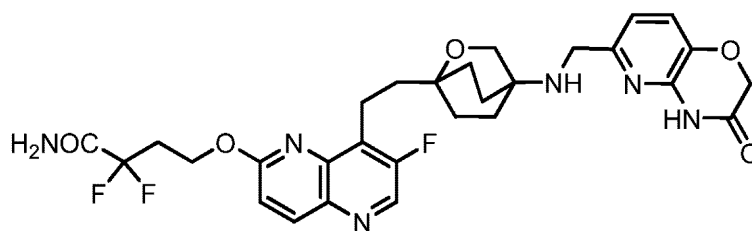
【1 0 1 4】

(実施例279)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)

-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタンアミド
【化1401】



10

【化1402】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.57–1.74 (m, 10H), 2.57–2.72 (m, 2H), 3.06–3.13 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.63 (t, J = 6.1 Hz), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 601 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 601.23863; 実測値 601.23847.

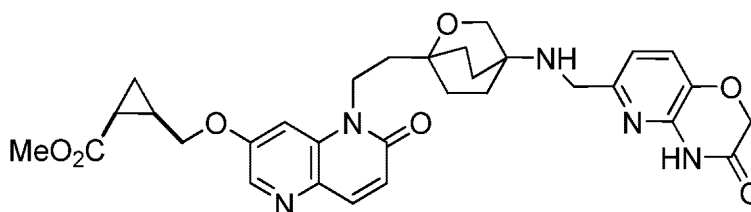
20

【1015】

(実施例280)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。
メチル2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボキシレート

【化1403】



30

【化1404】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.02–1.07 (m, 1H), 1.13–1.18 (m, 1H), 1.56–1.68 (m, 8H), 1.79–1.93 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 4.02 (dd, J = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.18–4.22 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 590 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_7$ (MH $^+$): 計算値, 590.26147; 実測値, 590.26120.

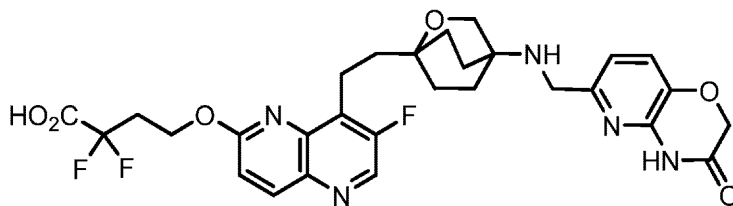
【1016】

(実施例281)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。
2,2-ジフルオロ-4-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,

50

4] オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタン酸
【化1405】



10

【化1406】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.62–1.80 (m, 4H), 1.84–2.07 (m, 6H), 2.48–2.58 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.58 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.41 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 602 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$ (MH $^+$): 計算値, 602.22264; 実測値 602.22228.

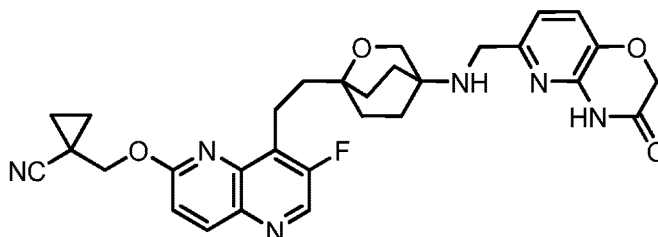
20

【1017】

(実施例282)

1-((7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル

【化1407】



30

表題化合物(109mg)を、1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル(94mg)及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-カルバルデヒド(42.2mg)から、実施例1の工程3について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1408】

40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.23 (dd, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.42 (dd, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.58–1.76 (m, 8H), 1.80–1.94 (m, 2H), 3.04–3.14 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 559 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 559.24691; 実測値, 559.24634.

50

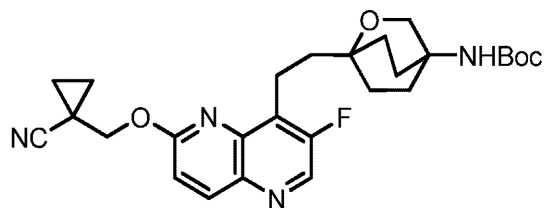
【1018】

(中間体の調製)

(工程1)

tert-ブチル1-(2-(6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメートの調製

【化1409】



10

表題化合物(51.5mg)を、tert-ブチル1-(2-(3-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(100mg)及び1-(プロモメチル)シクロプロパンカルボニトリル(58.0mg)から、実施例32の工程1について記載されているのと同じ方法で調製した。

【化1410】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (dd, $J = 7.3, 5.5$ Hz, 2H), 1.40–1.48 (m, 11H), 1.67–1.79 (m, 4H), 1.82–1.94 (m, 2H), 1.96–2.06 (m, 2H), 2.07–2.18 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.30 (brs, 1H), 4.54 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

20

MS (ESI^+) m/z : 497 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 497.25641; 実測値, 497.25550.

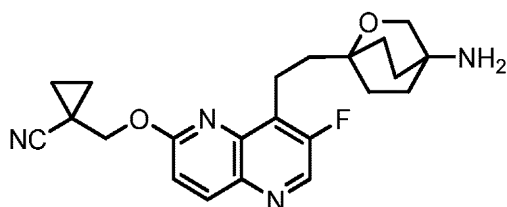
【1019】

(工程2)

1-((8-(2-(4-アミノ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボニトリルの調製

30

【化1411】



表題化合物(96.9mg)を、tert-ブチル1-(2-(6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルカルバメート(118mg)から、実施例32の工程2について記載されているのと同じ方法で調製した。

40

【化 1 4 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (dd, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.43 (dd, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.63–1.81 (m, 8H), 1.92–2.06 (m, 2H), 3.10–3.21 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 397 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_2$ (MH^+): 計算値, 397.20398; 実測値, 397.20482.

10

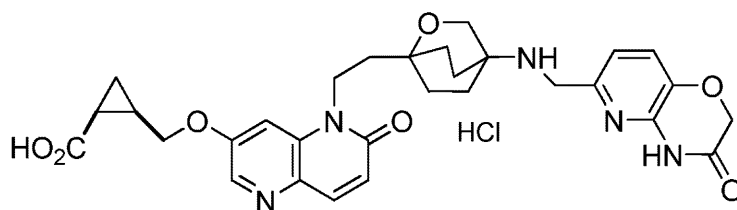
【 1 0 2 0】

(実施例283)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-((6-オキソ-5-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩

【化 1 4 1 3】



20

【化 1 4 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.99–1.06 (m, 1H), 1.12–1.16 (m, 1H), 1.64–1.71 (m, 3H), 1.76–1.90 (m, 3H), 1.90–2.10 (m, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.04 (dd, $J = 10.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.21–4.26 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.37 (s, 2H), 11.33 (s, 1H), 12.29 (brs, 1H).

30

MS (ESI^+) m/z : 576 (MH^+) (遊離塩基として).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_7$ (MH^+) (遊離塩基として): 計算値, 576.24582; 実測値, 576.24540.

【 1 0 2 1】

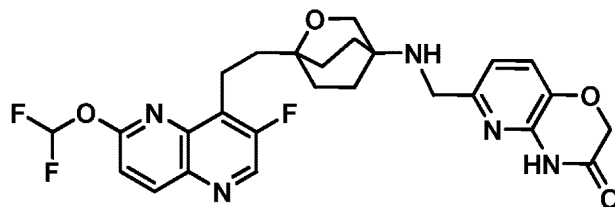
(実施例284)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(6-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

40

【化 1 4 1 5】



【化 1 4 1 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.60–1.74 (m, 8H), 1.84–1.89 (m, 2H), 3.07–3.11 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 72.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 530 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 530.20151; 実測値, 530.20133.

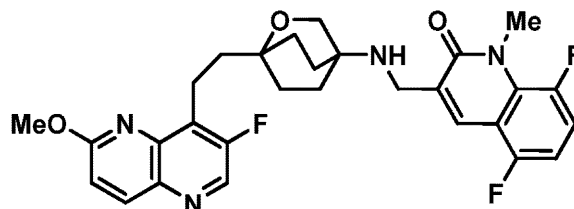
【 1 0 2 2】

(実施例285)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

5,8-ジフルオロ-3-((1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

【化 1 4 1 7】



【化 1 4 1 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.60–1.80 (m, 8H), 1.83–1.95 (m, 2H), 2.00–2.20 (m, 1H), 3.09–3.16 (m, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.63 (brs, 2H), 3.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.13 (td, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 539 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 539.22700; 実測値 539.00683.

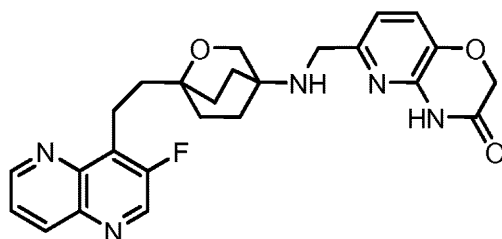
【 1 0 2 3】

(実施例286)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 4 1 9】



【化 1 4 2 0】

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.57–1.75 (m, 8H), 1.78–1.93 (m, 2H), 3.19–3.27 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.05 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 464 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 464.20979; 実測値, 464.21063.

20

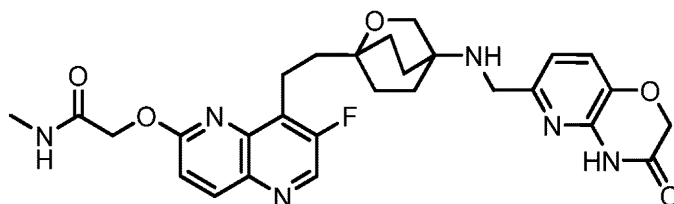
【 1 0 2 4】

(実施例287)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-(7-フルオロ-8-(2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド

【化 1 4 2 1】



30

【化 1 4 2 2】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.51–1.93 (m, 10H), 2.62 (d, $J = 4.2$ Hz), 2.67–3.08 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.00 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 551 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 551.24182; 実測値, 551.24149.

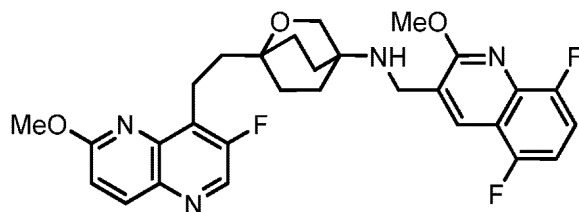
【 1 0 2 5】

(実施例288)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

50

N-((5,8-ジフルオロ-2-メトキシキノリン-3-イル)メチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン
【化1423】



10

【化1424】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.60–1.80 (m, 8H), 1.82–1.94 (m, 2H), 2.16–2.26 (m, 1H), 3.08–3.16 (m, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.63 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.18–7.28 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 (tdd, $J = 8.6, 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 539 (MH $^+$)

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 539.22700; 実測値 539.22626.

20

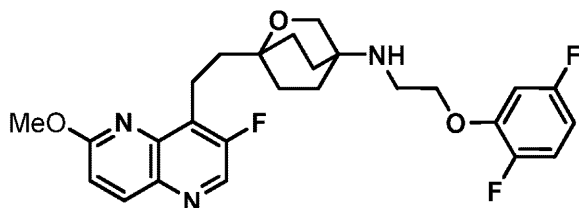
【1026】

(実施例289)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

N-(2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)-1-(2-(3-フルオロ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン

【化1425】



30

【化1426】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56–1.78 (m, 9H), 1.80–1.92 (m, 2H), 2.80–2.88 (m, 2H), 3.08–3.14 (m, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.98–4.04 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.70–6.78 (m, 1H), 7.10 (tdd, $J = 10.4, 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 488 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): 計算値, 488.21610; 実測値 488.21640.

【1027】

(実施例290)

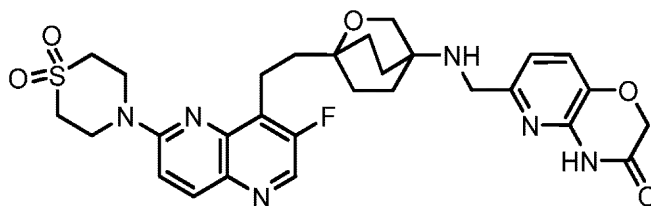
以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

4-(7-フルオロ-8-((2-(4-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6

50

-イル)メチル)アミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド

【化1427】



10

【化1428】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.53–1.93 (m, 10H), 2.98–3.09 (m, 2H), 3.17–3.25 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.21–4.31 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 597 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ (MH $^+$): 計算値, 597.22954; 実測値, 597.22904.

20

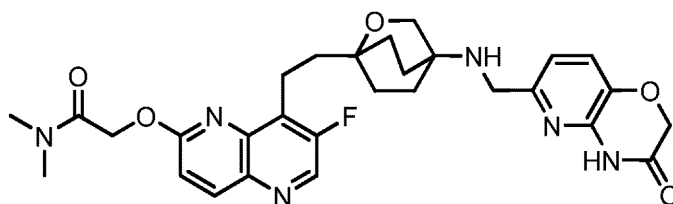
【1028】

(実施例291)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド

【化1429】



30

【化1430】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.47–1.96 (m, 10H), 2.84 (s, 3H), 2.97–3.07 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

40

MS (ESI $^+$) m/z : 565 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 565.25747; 実測値, 565.25780.

【1029】

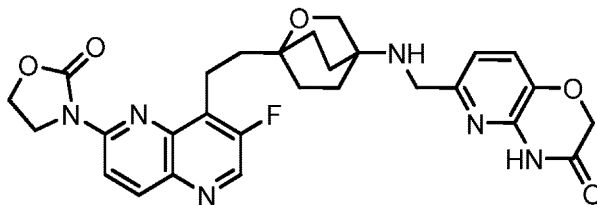
(実施例292)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

50

【化 1 4 3 1】



【化 1 4 3 2】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.56–1.77 (m, 8H), 1.78–1.94 (m, 2H), 3.07–3.13 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 549 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_5$ (MH^+): 計算値, 549.22617; 実測値, 549.22581.

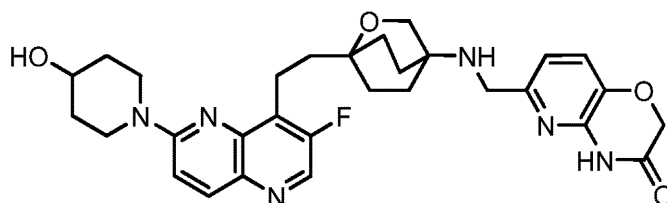
【 1 0 3 0】

(実施例293)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 4 3 3】



【化 1 4 3 4】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.30–1.45 (m, 2H), 1.53–1.74 (m, 8H), 1.75–1.93 (m, 5H), 2.95–3.05 (m, 2H), 3.31–3.41 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.73–3.83 (m, 1H), 4.18–4.28 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 563 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 563.27821; 実測値, 563.27904.

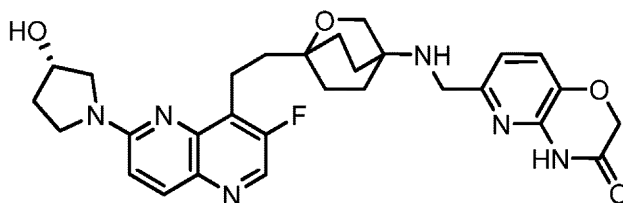
【 1 0 3 1】

(実施例294)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

(S)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 4 3 5】



【化 1 4 3 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.52–1.77 (m, 8H), 1.79–2.14 (m, 5H), 2.95–3.06 (m, 2H), 3.51–3.72 (m, 8H), 4.44 (br, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.01–5.05 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 549 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 549.26256; 実測値, 549.26323.

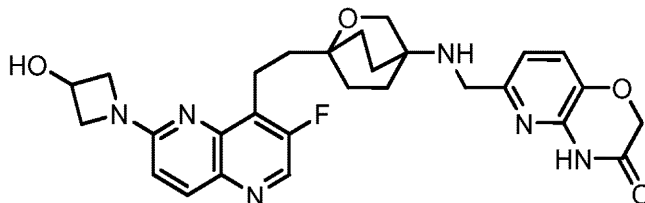
【 1 0 3 2】

(実施例295)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 4 3 7】



【化 1 4 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.52–1.78 (m, 8H), 1.78–1.92 (m, 3H), 2.92–3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 2H), 4.29–4.36 (m, 2H), 4.55–4.67 (m, 3H), 5.74 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 535 (MH^+).

HRMS (ESI^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH^+): 計算値, 535.24691; 実測値, 535.24623.

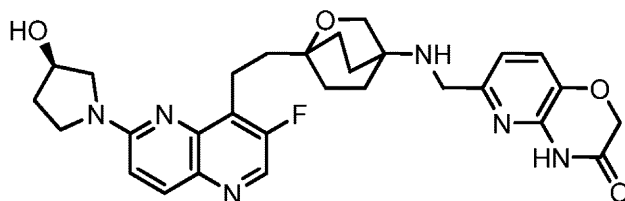
【 1 0 3 3】

(実施例296)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

(R)-6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 4 3 9】



【化 1 4 4 0】

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.52–1.77 (m, 8H), 1.79–2.14 (m, 5H), 2.95–3.06 (m, 2H), 3.51–3.72 (m, 8H), 4.44 (br, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.01–5.05 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 549 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 549.26256; 実測値, 549.26312.

【 1 0 3 4】

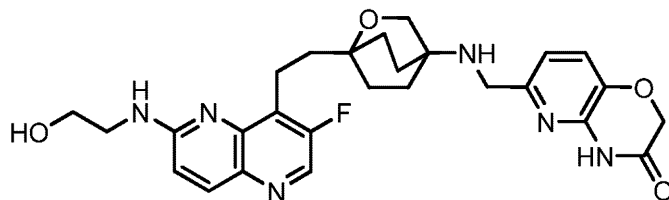
20

(実施例297)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

6-((1-(2-(3-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)エチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルアミノ)メチル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 1 4 4 1】



30

【化 1 4 4 2】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.54–1.76 (m, 8H), 1.77–1.91 (m, 3H), 2.92–3.04 (m, 2H), 3.41–3.53 (m, 2H), 3.56–3.67 (m, 6H), 4.59 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 523 (MH $^+$).

40

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ (MH $^+$): 計算値, 523.24691; 実測値, 523.24709.

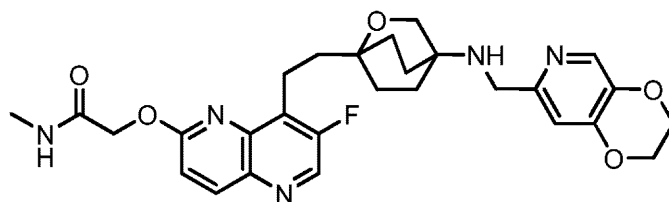
【 1 0 3 5】

(実施例298)

以下の化合物を本明細書に記載の方法に従って調製した。

2-(8-(2-(4-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)メチルアミノ)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エチル)-7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド

【化 1 4 4 3】



【化 1 4 4 4】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.50–1.75 (m, 8H), 1.76–2.02 (m, 3H), 2.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.97–3.09 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.24–4.28 (m, 2H), 4.30–4.35 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 8.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H).

MS (ESI $^+$) m/z : 528 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_5$ (MH $^+$): 計算値, 538.24657; 実測値, 538.24639.

【 1 0 3 6】

上で論じられた特徴及び機能並びに他の特徴及び機能の様々なもの、又はそれらの代替を、他の多くの異なるシステム又はアプリケーションに望ましい形で組み合わせることができることが理解されるであろう。また、それらにおける現在予見されていない又は予期されていない様々な代替、修正、変更、又は改良が、後に当業者によって行なわれることができ、これらも、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図されることが理解されるであろう。

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/044267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D493/08 C07D495/08 C07D498/04 A61K31/352
A61P31/04

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/067332 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; HUBSCHWERLEN CHRISTIAN [CH]; RUEEDI) 17 June 2010 (2010-06-17) claims 1,14,16 -----	1-19
A	WO 2006/032466 A2 (ACTELION PERCUREX AG [CH]; HUBSCHWERLEN CHRISTIAN [FR]; SURIVET JEAN-P) 30 March 2006 (2006-03-30) claims 1,18,19 -----	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2012

Date of mailing of the international search report

16/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/044267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010067332 A1	17-06-2010	AR 074604 A1	26-01-2011
		AU 2009325902 A1	21-07-2011
		CA 2744456 A1	17-06-2010
		CN 102232078 A	02-11-2011
		EP 2376497 A1	19-10-2011
		JP 4955835 B2	20-06-2012
		JP 2012511566 A	24-05-2012
		KR 20110086643 A	28-07-2011
		MA 32956 B1	02-01-2012
		SG 172088 A1	28-07-2011
		TW 201026699 A	16-07-2010
		US 2011245259 A1	06-10-2011
		WO 2010067332 A1	17-06-2010

WO 2006032466 A2	30-03-2006	CA 2580621 A1	30-03-2006
		JP 4887297 B2	29-02-2012
		JP 2008514563 A	08-05-2008
		WO 2006032466 A2	30-03-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/545	
A 6 1 K 31/43 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/43	
	A 6 1 P 31/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(74)代理人 100097456

弁理士 石川 徹

(72)発明者 福田 保路

東京都千代田区神田駿河台 4 丁目 6 番地 杏林製薬株式会社内

(72)発明者 デビッド イー. カエリン ジュニア

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 8 8 1 6 イースト ブランスウィック レイブン コート 5

(72)発明者 シェオ ビー. シングフ

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 8 8 2 0 エディソン ファイアソーン ドライブ 1 9

F ターム(参考) 4C072 AA01 BB02 CC02 CC12 EE07 FF07 GG07 HH01 HH08 MM08

MM10

4C086 AA01 AA02 AA03 CB02 CB09 CB22 CB26 CB27 CB29 CC14

MA02 MA03 MA05 NA05 NA14 ZB35