

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7515608号
(P7515608)

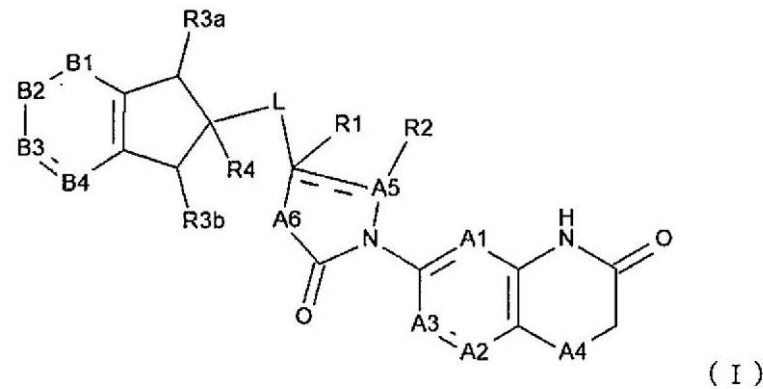
(45)発行日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(24)登録日 令和6年7月4日(2024.7.4)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	C S P
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 1
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	
請求項の数 21 (全849頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-557692(P2022-557692)	(73)特許権者	591003013
(86)(22)出願日	令和2年3月24日(2020.3.24)		エフ．ホフマンーラ ロシュ アーゲー
(65)公表番号	特表2023-527954(P2023-527954 A)		F．HOFFMANN-LA ROCH
			E AKTIENGESSELLSCHA
(43)公表日	令和5年7月3日(2023.7.3)		FT
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/058045		スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
(87)国際公開番号	WO2021/190727		・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4
(87)国際公開日	令和3年9月30日(2021.9.30)	(74)代理人	100118902
審査請求日	令和5年3月22日(2023.3.22)		弁理士 山本 修
		(74)代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
		(74)代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100157923
			弁理士 鶴喰 寿孝
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 細菌感染症の処置における化合物及びそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
下記一般式（I）
【化1】



(式中、
A¹は、
i) -N-、及び
ii) -CH-から選択され；

A²は、
i) -N-、及び
ii) -CH-から選択され；

A³は、
i) -N-、及び
ii) -CH-から選択され；

A⁴は、
i) -O-、及び
ii) -S-から選択され；

A⁵は、
i) -N-、及び
ii) -CH-から選択され；

A⁶は、
i) -O-、及び
ii) -CH₂-から選択され；

【化2】

—

は、単結合又は二重結合を表し；

B¹は、
i) -N-、及び
ii) -CR⁵-から選択され；

B²は、
i) -N-、及び
ii) -CR⁶-から選択され；

B¹がCR⁵であり、B²がCR⁶である場合、R⁵及びR⁶は互いに結合して、R^a及び／又はR^bで任意に置換された4～6員環を形成してもよく；

R^a及びR^bは、独立して、
i) COOR^{a1}、及び
ii) C₁～6-アルキルから選択され；

R^{a1}は、
i) H、及び
ii) C₁～6-アルキルから選択され；

B³は、
i) -N-、及び
ii) -CR⁷-から選択され；

B⁴は、
i) -N-、及び
ii) -CR⁸-から選択され；

R¹は、
i) H、
ii) NH₂、
iii) OH、及び
iv) R^cで任意に置換されたC₁～6アルキルから選択され；
又はR¹、R⁹及びL₂は、互いに結合して、以下

10

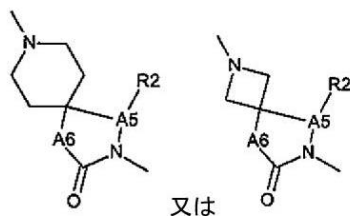
20

30

40

50

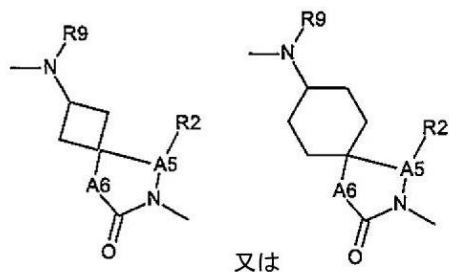
【化 3】



のような 4～6 員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され、

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、以下

【化 4】



のような 4～6 員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され；

R^c は、

i) OH、及び

ii) NH_2 から選択され；

R^d は、

i) $(CH_2)_n NH_2$ 、及び

ii) $(CH_2)_n OH$ から選択され；

n は 0～6 の整数を表し；

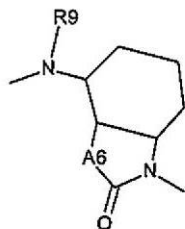
R^2 は、

i) H、及び

ii) R^c で任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、以下

【化 5】



のような 4～6 員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され；

【化 6】

==

が二重結合を表す場合、 R_1 及び R_2 はなく；

R^{3a} は、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OH から選択され；

R^{3b} は、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OH から選択され；

R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方は H であり；

R^4 は、

i) H、

ii) OH、及び

iii) NH_2 から選択され；

R^5 は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) シアノ、

iv) $C_{1\sim6}$ アルキル、

v) $C_{1\sim6}$ - アルキルで任意に置換された 4～6 員ヘテロアリアル、

vi) OR^e 、

vii) $SO_2 R^f$ 、

viii) $SO_2 NR^e R^f$ 、及び

ix) $NR^e R^f$ から選択され；

R^e 及び R^f は、独立して、

i) H、及び

ii) $C_{1\sim6}$ - アルキル から選択され；

R^6 は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) $C_{1\sim6}$ - アルキル、

iv) OR^g 、

v) $NR^h R^i$ 、及び

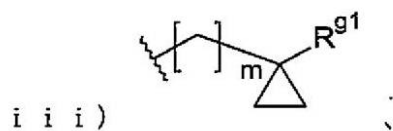
vi) シアノ から選択され；

R^g は、

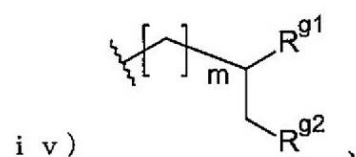
i) H、

ii) $-(CH_2)_m - R^{g1}$ 、

【化 7】



【化 8】



10

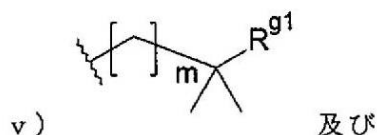
20

30

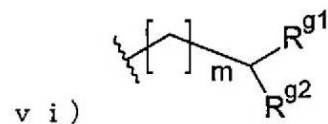
40

50

【化 9】



【化 10】



10

から選択され；

mは0～6の整数を表し；

R^{g1}及びR^{g2}は、独立して、

i) H、

ii) OR^j、iii) NR^kR^l、iv) SO₂R^m、v) CONRⁿR^o、vi) NR^pCOR^q、vii) NR^rSO₂R^s、viii) COOR^t、ix) C₁～6アルコキシで任意に置換されたC₁～6アルキルx) R^uで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、

xi) シアノ、及び

xii) ヘテロアリールから選択され；

R^j、R^k、R^l、R^m、Rⁿ、R^o、R^p、R^q、R^r、R^s、R^t、及びR^uは、独立して、

30

i) H、

ii) C₁～6アルコキシで任意に置換されたC₁～6アルキルiii) C₃～8シクロアルキル、iv) NH₂、

v) ヘテロシクロアルキル、

vi) -S(O)₂-C₁～6アルキル、vii) -C(O)-C₁～6アルキル、及びviii) -O-C₁～6アルキルから選択され；R^h及びRⁱは、独立して、

i) H、及び

ii) C₁～6アルキルから選択され；R⁷は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) C₁～6アルキル、及び

v) シアノから選択され；

R⁸は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) シアノ、

40

50

- i v) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 v) $C_1 \sim 6$ -アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択され；
 L は、
 i) $-L_1-NR^9-L_2-$ 、及び
 ii) $-L_1-$ ヘテロシクロアルキレン- L_2- から選択され；
 L_1 は、
 i) R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ 、
 ii) R^v で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、及び
 iii) R^v で任意に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキレンから選択され；
 x は 0～6 の整数を表し；
 R^9 及び R^{10} は、独立して、
 i) H、及び
 ii) R^v で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；
 R^v は、
 i) OH、
 ii) NH_2 、及び
 iii) ヒドロキシで任意に置換された $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；
 L_2 は、
 i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
 ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン、
 iii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、
 iv) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}$ 、
 v) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン- NR^{10}
 ー、並びに
 vi) R^w 及び R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン- NR^{10} ーから選択され；
 y は、0～6 の整数であり；
 R^w 及び R^x は、独立して、
 i) OH、
 ii) NH_2 、及び
 iii) ヒドロキシで任意に置換された $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択される)
 によって表される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
- 【請求項 2】
 A^1 が、
 i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CH-$ から選択され；
 A^2 が、
 i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CH-$ から選択され；
 A^3 が CH であり；
 A^4 が、
 i) $-O-$ 、及び
 ii) $-S-$ から選択され；
 A^5 が、
 i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CH-$ から選択され；
 A^6 が、
 i) $-O-$ 、及び
 ii) $-CH_2-$ から選択され；

10

20

30

40

50

【化 1 1】

==

が、単結合又は二重結合を表し；

B^1 が、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^5-$ から選択され；

B^2 が、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^6-$ から選択され；

B^1 が CR^5 であり、 B^2 が CR^6 である場合、 R^5 及び R^6 は互いに結合して以下

【化 1 2】



のような 4～6 員環を形成してもよく；

R^a 及び R^b が、独立して、

i) $COOR^{a1}$ 、及び

ii) $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択され；

R^{a1} が、

i) H、及び

ii) $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択され；

B^3 が、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^7-$ から選択され；

B^4 が、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^8-$ から選択され；

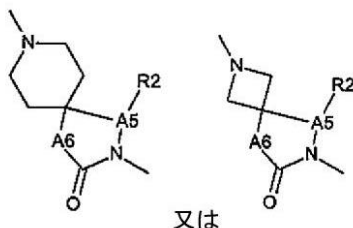
R^1 が、

i) H、及び

ii) R^c で任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

又は R^1 、 R^9 及び L_2 が、互いに結合して、以下

【化 1 3】



のような 4～6 員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され、

又は R^1 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、以下

10

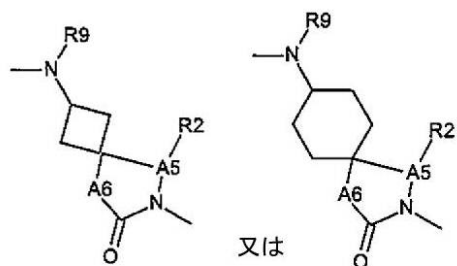
20

30

40

50

【化 1 4】



10

のような 4～6 員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され、

R^c が NH_2 であり；

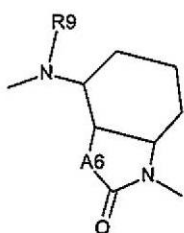
R^d が $(CH_2)_n NH_2$ であり；

n が 0～3 の整数を表し；

R^2 が H であり；

又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、以下

【化 1 5】



20

のような 4～6 員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され、

【化 1 6】

==

が二重結合を表す場合、 R_1 及び R_2 はなく；

30

R^{3a} が、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OH から選択され；

R^{3b} が、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OH から選択され；

R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方が H であり、

R^4 が、

i) H、及び

ii) NH_2 から選択され；

R^5 が、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) シアノ、

iv) $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び

v) OR^e から選択され；

R^e が $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

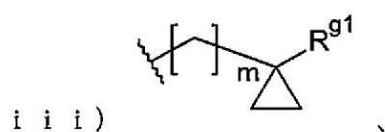
R^6 が、

40

50

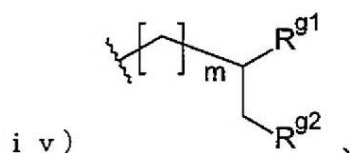
- i) H、
 - ii) $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び
 - iii) OR^g から選択され；
- R^g が、
- i) H、
 - ii) $-(CH_2)_m-R^{g1}$ 、

【化17】

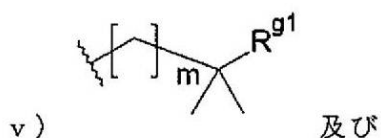


10

【化18】

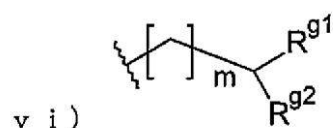


【化19】



20

【化20】



30

から選択され；

 m が0～3の整数を表し； R^{g1} 及び R^{g2} が、独立して、

- i) H、
- ii) OR^j 、
- iii) NR^kR^l 、
- iv) SO_2R^m 、
- v) $CONR^nR^o$ 、
- vi) NR^pCOR^q 、
- vii) $NR^rSO_2R^s$ 、
- viii) $COOR^t$ 、
- ix) $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、
- x) R^u で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、及び
- xi) シアノから選択され、

R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 、 R^o 、 R^p 、 R^q 、 R^r 、 R^s 、 R^t 、及び R^u が、独立して、

- i) H、
- ii) $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び
- iii) NH_2 から選択され；

50

- R^7 が、
- i) H、及び
 - ii) $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；
- R^8 が、
- i) H、
 - ii) ハロゲン、
 - iii) シアノ、
 - iv) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 - v) $C_1 \sim 6$ -アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択され；
- L が、
- i) $-L_1-NR^9-L_2-$ 、及び
 - ii) $-L_1$ -アゼチジニレン- L_2 -から選択され、
- L_1 が、
- i) R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ 、及び
 - ii) R^v で任意に置換されたヘテロシクロアルキレンから選択され；
- x が 0～3 の整数を表し；
- R^9 及び R^{10} が H であり；
- R^v が NH_2 であり；
- L_2 が、
- i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
 - ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン、
 - iii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、
 - iv) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}-$ 、
 - v) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン- $NR^{10}-$
- 、並びに
- vi) R^w 及び R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン- $NR^{10}-$ から選択され；
- y が 0～3 の整数を表し；
- R^w 及び R^x が OH である；
- 請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
- 【請求項 3】
- A^1 が、
- i) $-N-$ 、及び
 - ii) $-CH-$ から選択され；
- A^2 が、
- i) $-N-$ 、及び
 - ii) $-CH-$ から選択され；
- A^3 が CH であり；
- A^4 が、
- i) $-O-$ 、及び
 - ii) $-S-$ から選択され；
- A^5 が CH であり；
- A^6 が O であり；
- 【化 2 1】
- ==
- が単結合であり、
- B^1 が、
- i) $-N-$ 、及び
 - ii) $-CR^5-$ から選択され；

10

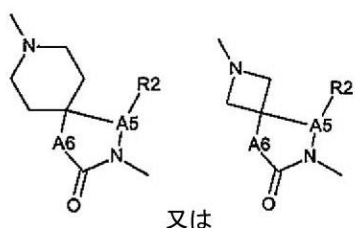
20

30

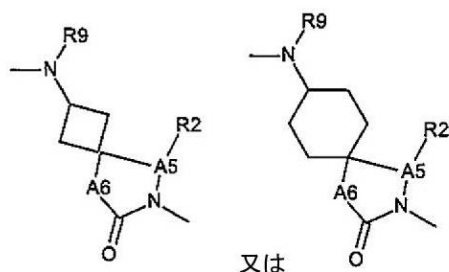
40

50

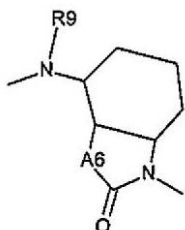
- B^2 が、
 i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CR^6-$ から選択され；
 B^3 が、
 i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CR^7-$ から選択され；
 B^4 が、
 i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CR^8-$ から選択され；
 R^1 がHであり；
 又は R^1 、 R^9 及び L_2 が、互いに結合して、以下
 【化22】



のような4～6員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され、
 又は R^1 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、以下
 【化23】



のような4～6員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され；
 R^d が $(CH_2)_nNH_2$ であり、かつ
 n が0～3の整数を表し；
 R^2 がHであり；
 又は R^2 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、以下
 【化24】



のような4～6員環を形成してもよく、ここで前記環は R^d で任意に置換され、
 R^{3a} が、
 i) H、
 ii) NH_2 、及び
 iii) OHから選択され；

R^{3b} が、
 i) H、
 ii) NH_2 、及び
 iii) OH から選択され；
 R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方が H であり、
 R^4 が H であり；

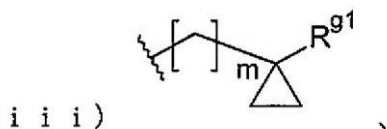
R^5 が、
 i) H、
 ii) ハロゲン、
 iii) シアノ、
 iv) $C_{1\sim6}$ アルキル、
 v) OR^e から選択され、かつ

R^e が $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

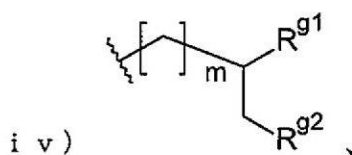
R^6 が、
 i) H、
 ii) $C_{1\sim6}$ - アルキル、及び
 iii) OR^g から選択され；

R^g が、
 i) H、
 ii) $-(CH_2)_m-R^{g1}$ 、

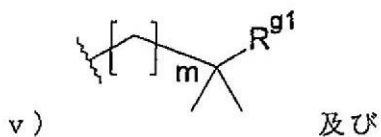
【化 2 5】



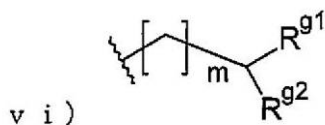
【化 2 6】



【化 2 7】



【化 2 8】



から選択され；

m が 0 ～ 3 の整数を表し；

R^{g1} 及び R^{g2} が、独立して、

i) H、

- i i) OR^j、
 - i i i) NR^kR^l、
 - i v) C₁～6アルコキシで任意に置換されたC₁～6-アルキル、及び
 - v) R^uで任意に置換されたヘテロシクロアルキルから選択され；
 - R^j、R^k、R^l、及びR^uが、独立して、
 - i) H、
 - i i) C₁～6アルコキシで任意に置換されたC₁～6-アルキル、及び
 - i i i) NH₂から選択され；
 - R⁷が、
 - i) H、及び
 - i i) C₁～6-アルキルから選択され；
 - R⁸が、
 - i) H、
 - i i) ハロゲン、
 - i i i) シアノ、
 - i v) C₁～6-アルキル、及び
 - v) C₁～6-アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択され；
 - L₁が、-L₁-NR⁹-L₂-であり；
 - L₁が、R^vで任意に置換された(CH₂)_xであり；
 - xが0～3の整数を表し；
 - R⁹及びR¹⁰がHであり；
 - R^vがNH₂であり、
 - L₂が、
 - i) R^w及び／又はR^xで任意に置換された(CH₂)_y、
 - i i) R^w及び／又はR^xで任意に置換されたC₃～8-シクロアルキレン、
 - i i i) R^w及び／又はR^xで任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、
 - i v) R^w及び／又はR^xで任意に置換された(CH₂)_yNR¹⁰、
 - v) R^w及び／又はR^xで任意に置換されたC₃～8-シクロアルキレン-NR¹⁰-
 - 、並びに
 - v i) R^w及びR^xで任意に置換されたヘテロシクロアルキレン-NR¹⁰-から選択され；
 - yが0～3の整数を表し；
 - R^w及びR^xがOHである、
- 請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
- 【請求項4】
- A¹が、
 - i) -N-、及び
 - i i) -CH-から選択され；
 - A²が、
 - i) -N-、及び
 - i i) -CH-から選択され；
 - A³がCHであり；
 - A⁴が、
 - i) -O-、及び
 - i i) -S-から選択され；
 - A⁵がCHであり；
 - A⁶がOであり；
- 【化29】
- ==

10

20

30

40

50

が単結合であり；

B^1 が、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^5-$ から選択され；

B^2 が、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^6-$ から選択され；

B^3 が、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^7-$ から選択され；

B^4 が、

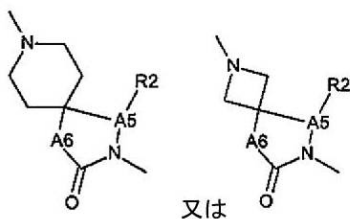
i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^8-$ から選択され；

R^1 がHであり；

又は R^1 、 R^9 及び L_2 が、互いに結合して、以下

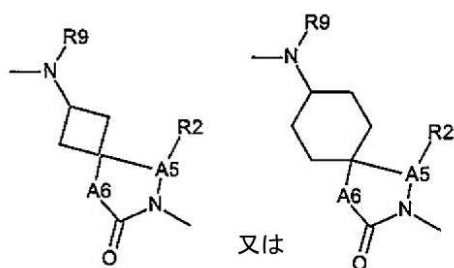
【化30】



のような4～6員環を形成してもよく、ここで前記環が R^d で任意に置換され、

又は R^1 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、以下

【化31】



のような4～6員環を形成してもよく、ここで前記環が R^d で任意に置換され；

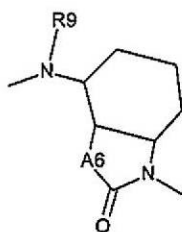
R^d が $(CH_2)_nNH_2$ であり；

n が0～1の整数を表し；

R^2 がHであり；

又は R^2 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、以下

【化32】



のような4～6員環を形成してもよく；

R^{3a} が、

i) H、
 ii) NH_2 、及び
 iii) OHから選択され；
 R^{3b} が、
 i) H、
 ii) NH_2 、及び
 iii) OHから選択され；
 R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方がHであり、
 R^4 が、Hであり、
 R^5 が、

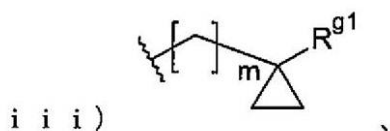
10

i) H、
 ii) ハロゲン、
 iii) シアノ、
 iv) $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、及び
 v) OR^e から選択され、かつ
 R^e が $\text{C}_1\sim 6$ アルキルであり；
 R^6 が、

i) H、
 ii) $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、及び
 iii) OR^g から選択され；
 R^g が、
 i) H、
 ii) $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{g1}$ 、

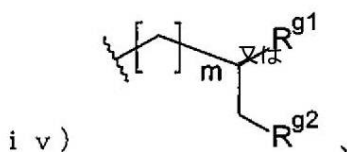
20

【化33】

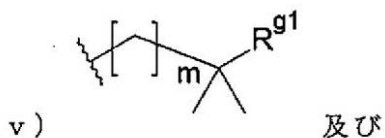


【化34】

30

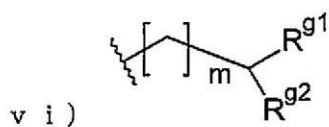


【化35】



40

【化36】



から選択され；

m が0～3の整数を表し；

50

R^g 及び R^g が、独立して、

- i) H、
- ii) OR^j、
- iii) NR^kR^l、
- iv) C₁~6 アルコキシで任意に置換された C₁~6 -アルキル、
- v) R^uで任意に置換されたピロリジニル、
- vi) R^uで任意に置換されたモルホリニル、
- vii) R^uで任意に置換されたオキセタニル、
- viii) R^uで任意に置換された 3-オキソ-モルホリニル、
- ix) R^uで任意に置換された 2-オキソ-ピロリジニル、
- x) R^uで任意に置換されたアゼチジニル、
- xi) R^uで任意に置換されたピペラジニル、及び
- xii) R^uで任意に置換された 2-オキソ-ピペラジニルから選択され；

10

R^j 、 R^k 、 R^l 、及び R^u が、独立して、

- i) H、
- ii) C₁~6 アルコキシで任意に置換された C₁~6 -アルキル、及び
- iii) NH₂ から選択され、

R^7 が、

- i) H、及び
- ii) C₁~6 -アルキルから選択され；

20

R^8 が、

- i) H、
- ii) ハロゲン、
- iii) シアノ、
- iv) C₁~6 -アルキル、及び
- v) C₁~6 -アルキルで任意に置換されたチアゾールから選択され；

L が、 $-L_1-NR^9-L_2-$ であり；

L_1 が、 R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ であり；

x が 0~3 の整数を表し；

R^9 及び R^{10} が H であり；

30

R^v が NH₂ であり；

L_2 が、

- i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
- ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された C₃~8 -シクロアルキレン、
- iii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}$ 、並びに
- iv) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された C₃~8 -シクロアルキレン- NR^{10}

から選択され、

y が 0~3 の整数を表し；

R^w 及び R^x が OH である、

請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 5】

A_1 が -N- である、請求項 1~4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

A^2 が -CH- である、請求項 1~5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7】

A^4 が -O- である、請求項 1~6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

50

R^{3a}及びR^{3b}がHである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項9】

6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

2-[3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]プロピルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

2-[2-[3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]シクロブチル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[シス-3-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]シクロブチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[トランス-3-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]シクロブチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-

10

20

30

40

50

4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2- [[2- [2- オキソ-3- (3- オキソ-4 H-1, 4- ベンゾオキサジン-6-イル) -1, 3- オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3- ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル;

2- [[シス-3- [2- オキソ-3- (3- オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3- オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ] -2, 3- ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル;

6- [5- [2- [2- (4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) エチルアミノ] エチル] -2- オキソ-1, 3- オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) メチルアミノ] メチル] -2- オキソ-1, 3- オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) アミノ] メチル] -2- オキソ-1, 3- オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [(4 R) -4- [[3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル] アミノ] -2- オキソピロリジン-1-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [(4 S) -4- [[3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル] アミノ] -2- オキソピロリジン-1-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [[(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) アミノ] メチル] -2- オキソ-1, 3- オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [[2- (4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) エチルアミノ] メチル] -2- オキソ-1, 3- オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [3- [(4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2- オキソ-1, 3- オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2- [[2- オキソ-3- (3- オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1- オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル] メチル] -2, 3- ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル;

2- [[[2- メチル-1- [2- オキソ-3- (3- オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3- オキサゾリジン-5-イル] プロパン-2-イル] アミノ] メチル] -2, 3- ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル;

6- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] -2- メチルプロピル] -2- オキソ-1, 3- オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2- [[[rac-3 a, 7 a-トランス-6, 7 a-シス-2- オキソ-3- (3- オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル] アミノ] メチル] -2, 3- ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル;

6- [rac-3 a, 7 a-トランス-6, 7 a-シス-6- [2- (4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) エチルアミノ] -2- オキソ-3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2- [2- [6- オキソ-7- (3- オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4]

10

20

30

40

50

オキサジン-6-イル)-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル]エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

2-[[トランス-4-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]シクロヘキシル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

4-フルオロ-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル;

6-[5-[2-[(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-5-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

2-[[2-[5-オキソ-4-(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-(5,6-トランス)-5-ヒドロキシ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

2-[[2-[5-オキソ-4-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

7-[5-[2-[(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン;塩酸塩;

2-[[2-[2-オキソ-3-(2-オキソ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

1-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル;

2-[[4-シアノ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド;

6-[5-[2-[(1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペ

10

20

30

40

50

ンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサ
 ザリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 6- [5- [2- [(1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペ
 ンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサ
 ザリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペ
 ンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサ
 ザリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 5- [(1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ-
 3- (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1
 , 3-オキサザリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-
 インデン-4-カルボニトリル;
 3-メトキシ-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-
 -b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサザリジン-5-イル] エチル
 アミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボ
 ニトリル;
 5- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-
 オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキ
 サザリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-
 4-カルボニトリル;
 6- [5- [2- [(4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペン
 タ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサザ
 リジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ
 酸塩;
 N- [2- [[4-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピ
 リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサザリジン-5-
 イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ
] エチル] アセトアミド;
 6- [5- [2- [(1-クロロ-4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペ
 ンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサ
 ザリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 6- [5- [2- [(1-クロロ-4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペ
 ンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサ
 ザリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 N- [2- [[4-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピ
 リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサザリジン-5-
 イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ
] エチル] メタンスルホンアミド;
 6- [5- [2- [(4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペン
 タ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサザ
 リジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 2- [[[(2 R) -2-ヒドロキシ-2- [(5 R) -2-オキソ-3- (3-オキ
 ソ-4 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) -1, 3-オキサザリジン-5-イル
] エチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル;
 2- [[[(2 S) -2-ヒドロキシ-2- [(5 S) -2-オキソ-3- (3-オキ
 ソ-4 H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル) -1, 3-オキサザリジン-5-イル
] エチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル;
 5- (オキセタン-3-イルオキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-
 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサザリ
 ジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カ

10

20

30

40

50

ルボニトリル；

2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

3-メトキシ-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル；

2- [[1-クロロ-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド；

10

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン；

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド；

20

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6- [8- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

30

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトニトリル；

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド；

40

6- [5- [1- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] アゼチジン-3-イル] -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

2- [[3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] アゼチジン-1-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N, N-ジメチルアセトアミド；

50

6 - [5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

2 - [3 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] プロピルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル;

2 - [[2 - ヒドロキシ - 3 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] プロピル] アミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル;

6 - [5 - [3 - [(4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾール - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(1 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチルアミノ) エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 - カルボニトリル;

6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [3 - [(1 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [(1, 3, 4 - トリメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [3 - [(1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [3 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] プロピルアミノ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 - カルボニトリル;

2 - [[シス - 3 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] シクロブチル

10

20

30

40

50

] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 𐤀酸塩;
 2- [[[トランス-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-
 b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブ
 チル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;
 6- [5- [2- [(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c
] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン
 -3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 2- [[[rac-3a, 7a-シス-6, 7a-トランス-2-オキソ-3- (3-
 オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 3a, 4, 5
 , 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル] アミノ] メチ
 ル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;
 2- [[[トランス-4- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-
 b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロヘ
 キシル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;
 6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- [(5-オキソモルホリン-2-イル)
 メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル
 アミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3,
 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- [(5-オキソピロリジン-3-イル)
 メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル
 アミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3,
 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- [(1-メチル-5-オキソピロリジン
 -3-イル) メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-
 イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4
 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 6- [[[2, 4-トランス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-
 -b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オク
 タン-2-イル] アミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリ
 ジン-1-カルボニトリル;
 6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- (3-メチルスルホニルプロポキシ) -
 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチ
 ル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b]
 [1, 4] オキサジン-3-オン;
 6- [5- [2- [(3-メトキシ-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シ
 クロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-
 オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-
 オン;
 2- [[[7-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3,
 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルア
 ミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] - N
 -メチルアセトアミド;
 2- [[[4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3,
 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルア
 ミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] - N
 -メチルアセトアミド;
 2- [[[4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ
 [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル
] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -
 N-メチルアセトアミド;

10

20

30

40

50

2- [[1, 4-ジメチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

2- [[1, 4-ジメチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

2- [[4, 7-ジメチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

10

2- [[4, 7-ジメチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

2- [[4, 7-ジメチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

20

N- [2- [[7-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] メタンスルホンアミド;

6- [5- [2- [[5- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [[5- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

30

6- [5- [3- [[5- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [3- [[5- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [4- [2- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] エチルアミノ] -2-オキソピロリジン-1-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

40

2- [2- [[5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] アミノ] エチルアミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [2-オキソ-5- [2- [[5, 6-トランス-5-アミノ-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル]

50

－1，3－オキサゾリジン－3－イル]－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－3－オン；

5－[(1－アミノシクロプロピル)メトキシ]－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル 塩酸塩；

3－[(1－アミノシクロプロピル)メトキシ]－6－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－1－カルボニトリル；

6－[5－[2－[[3－(2－アミノエトキシ)－1－クロロ－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル]メチルアミノ]エチル]－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル]－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－3－オン；

3－(2－アミノエトキシ)－6－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－1－カルボニトリル；

5－(2－アミノエトキシ)－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル；

5－(アゼチジン－3－イルメトキシ)－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル；

6－[2－オキソ－5－[2－[(rac－5，6－トランス－5－アミノ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル)メチルアミノ]エチル]－1，3－オキサゾリジン－3－イル]－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－3－オン；

rac－1，2－トランス－1－アミノ－2－[[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1－オキサ－3，8－ジアザスピロ [4.5] デカン－8－イル]メチル]－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル；

5－(アゼチジン－3－イルオキシ)－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル；

rac－5，6－トランス－5－アミノ－6－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－1－カルボニトリル；

5－(2－アミノプロポキシ)－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－6－イル)－1，3－オキサゾリジン－5－イル]エチルアミノ]メチル]－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル；

7－[2－オキソ－5－[2－[[rac－1，2－トランス－1－アミノ－4－クロロ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル]メチルアミノ]エチル]－1，3－オキサゾリジン－3－イル]－1H－ピリド [2，3－b] [1，4] オキサジン－2－オン；

10

20

30

40

50

6 - [2-オキソ-5-[2-[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン;

5 - (アゼチジン-2-イルメトキシ)-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

2 - [2-[3-アミノ-5-オキソ-1-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

10

rac-1, 2-トランス-1-ヒドロキシ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6 - [4-アミノ-4-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン;

2 - [2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

20

6 - [5-[2-(2-アミノ-4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル)エチルアミノ]メチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン; 𑁀酸塩;

2 - [2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-5-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6 - [5-[2-[3-(2-アミノプロポキシ)-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン;

30

6 - [5-[2-[3-(2-アミノプロポキシ)-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン;

6 - [2-オキソ-5-[2-[rac-5, 6-シス-5-アミノ-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン;

40

6 - [2-オキソ-5-[2-[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル]-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

2 - [2-[rac-4, 5-シス-4-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

2 - [2-[rac-4, 5-トランス-4-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3

50

ーオキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[2-[6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-3-オン;

rac-2, 3-トランス-3-ヒドロキシ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

rac-2, 3-トランス-3-ヒドロキシ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[2-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[6-(2-アミノプロポキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[6-(1-アミノプロパン-2-イルオキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-3-オン;

rac-2, 3-トランス-3-アミノ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

rac-2, 3-トランス-3-アミノ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[2-[2-アミノ-2-(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) エチル] アミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[2-[2-アミノ-2-(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) エチル] -6-オキソ-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[6-[(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[6-[(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[6-[(3-アミノオキセタン-3-イル) メトキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]

10

20

30

40

50

オキサジン-3-オン；

6-[5-[2-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

6-[5-[2-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

5-[2-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン；

10

2-[[rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-アミノ-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

6-[rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-アミノ-8-[(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

20

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

30

6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ)-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

6-[5-[2-[[3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

40

6-[5-[2-[[1, 4-ジメチル-3-[2-(メチルアミノ)エトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ)-4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

6-[5-[2-[[3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-1-メチル-

50

6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [[3- (3-アミノプロポキシ) -1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [[6- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

10

6- [5- [2- [[6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [3- [[6- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [3- [[6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

20

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [[[2, 4-シス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] アミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル;

2- [[[2, 4-シス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

30

6- [5- [2- [[3- (アゼチジン-3-イルメトキシ) -1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

40

6- ((1-アミノシクロプロピル) メトキシ) -2- ((2- (2-オキソ-3- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- (アゼチジン-2-イルメトキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- (2-アミノエトキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-

50

ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- [5- [2- [[3- [2- (シクロプロピルアミノ) エトキシ] -1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- (アゼチジン-3-イルオキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

10

6- (アゼチジン-3-イルメトキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- (2-アミノプロポキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- (2-アミノプロポキシ) -2- (((2- (2-オキソ-3- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

20

6- [2-オキソ-5- [[2- [rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] エチルアミノ] メチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [6-オキソ-2- [2- [rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] エチル] -5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

6- ((1-アミノシクロプロピル) メトキシ) -2- (2- ((2-オキソ-3- (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) オキサゾリジン-5-イル) メチル) アミノ) エチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- ((1-アミノシクロプロピル) メトキシ) -2- (2- (6-オキソ-7- (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) -5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) エチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル;

40

6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- (モルホリン-3-イルメトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [[3- [[(2S) -アゼチジン-2-イル] メトキシ] -1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [

50

3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[[1, 4-ジメチル-3-[2-(プロパン-2-イルアミノ) エトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[[3-[2-(2-メトキシエチルアミノ) エトキシ]-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-2-((2-(2-オキソ-3-(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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

10

6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-2-((2-(2-オキソ-3-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[1-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチル] アゼチジン-3-イル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

20

6-[rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-アミノ-8-[(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[2-オキソ-5-[2-[[1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

2, 4-シス-6-[6-オキソ-2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ]-5-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[6-オキソ-2-[[rac-(1R, 2R)-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ]-5-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

40

6-[2-オキソ-8-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル]-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

3-[(1-アミノシクロプロピル) メトキシ]-4-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル;

3-[(1-アミノシクロプロピル) メトキシ]-1-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル

50

) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル;

3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] - 1-メチル-6- [[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル;

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4-メチル-1-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 10

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4-メチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [[4-メチル-3- [[(2R)-アゼチジン-2-イル] メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 20

4-メチル-6- ((2-オキソ-3-(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) - 1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル) - 3- ((5-オキソピペラジン-2-イル) メトキシ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル;

2- ((1-シアノ-4-メチル-6- ((2- (2-オキソ-3-(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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ) - N-メチルアセトアミド; 30

2- ((1-シアノ-4-メチル-6- ((2- (2-オキソ-3-(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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ) - N-イソプロピルアセトアミド;

N-メチル-2- ((4-メチル-6- ((2- (2-オキソ-3-(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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ) アセトアミド;

N-イソプロピル-2- ((4-メチル-6- ((2- (2-オキソ-3-(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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ) アセトアミド; 40

エチル 1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キノリン-3-カルボキシレート;

6- [2-オキソ-5- [2- [[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3- 50

オン；

6- [2-オキソ-5- [3- [rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] プロピル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

rac-1, 2-トランス-1-アミノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

rac-1, 2-トランス-1-アミノ-2- (((2-オキソ-3- (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) オキサゾリジン-5-イル) メチル) アミノ) メチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

10

6- [2-オキソ-5- [2- [rac-1, 2-トランス-4-クロロ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6- [2-オキソ-5- [2- [rac-1, 2-シス-4-クロロ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

20

6- [5- [2- [(4-クロロ-2-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

2- [[2-アミノエチル- [2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- [(2R) -2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

30

3- [(2R) -2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ] -4-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル；

6- [(2R) -2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ] -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

6- [5- [2- [[4-クロロ-3- [rac- (2R) -2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

40

2- [[2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キノリン-3-カルボン酸；

50

6 - [5 - [2 - [(2 - アミノ - 4 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

2 - [[rac - 5, 6 - トランス - 5, 8 - シス - 6 - アミノ - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル] アミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル;

6 - [5 - (アミノメチル) - 5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

10

2 - [[2 - [5 - (アミノメチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル;

6 - [2 - オキソ - 5 - [3 - [[rac - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [2 - オキソ - 5 - [3 - [[rac - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ] プロピル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

20

5 - [2 - [(rac - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メチルアミノ] エチル] - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン;

rac - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル;

6 - [5 - [2 - [[6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

30

2 - [[rac - 5, 6 - トランス - 6 - (アミノメチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル;

6 - [rac - 5, 6 - トランス - 6 - (アミノメチル) - 8 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

40

6 - [rac - 5, 6 - シス - 6 - (アミノメチル) - 8 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

2 - [[rac - 5, 6 - シス - 6 - (アミノメチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル;

6 - [5 - [2 - [[5 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4, 7 - ジメ

50

チル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6-ピロリジン-3-イルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸塩;

2-アミノ-3- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルプロパンアミド;

10

6- [5- [2- [(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [8- [[6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [8- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

20

6- [2-オキソ-8- [[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [8- [[6- (2-アミノプロポキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- [5- [2- [(rac-5, 6-トランス-5-アミノ-4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [2-オキソ-5- [2- [[rac-5, 6-トランス-5-アミノ-4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

40

3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -5- [2- [[rac-5, 6-トランス-5-アミノ-4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン;

6- [5- [[2- (4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

50

6 - [2 - オキソ - 5 - [[2 - [r a c - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] エチルアミノ] メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

2 - アミノ - 3 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] プロパン酸;

6 - [5 - [2 - [(1, 4 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

10

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [(1, 3, 4 - トリメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [[6 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

20

6 - [5 - [2 - [[6 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[r a c - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 6 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [2 - オキソ - 8 - [[r a c - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 6 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

30

1 - エチル - 4 - オキソ - 8 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キノリン - 3 - カルボン酸;

1 - エチル - 4 - オキソ - 8 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キノリン - 3 - カルボン酸;

40

6 - [8 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [[2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) エチルアミノ] メチル] - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリ

50

ジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6-[5-[2-[(6-アミノ-4-フルオロ-1-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]メチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1,2-トランス-1-アミノ-6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6-[5-[2-[(1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

5-[2-[(1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン;

2-[[4-シアノ-2-[2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド;

6-[5-[2-[(4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;

2-[[2-[[2-オキソ-3-(7-オキソ-8H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

2-[5-[2-[(rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-8H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7-オン;

1-メチル-6-[[2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩;

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

10

20

30

40

50

6- [5- [2- [[6- [2- (5-アミノテトラゾール-1-イル) エトキシ] - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[6- [2- (5-アミノテトラゾール-2-イル) エトキシ] - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

10

トランス-6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

シス-6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

20

6- [5- [2- [(3-フルオロ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [(3-フルオロ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [8- [(3-フルオロ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メチル] - 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) -メチルアミノ] プロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エトキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

40

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド;

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾール-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸塩;

50

6 - [5 - [2 - [[6 - [2 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - オキソエトキシ] - 4 - フルオロ-2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ-1, 3 - オキサゾリジン-3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 - オン; ギ酸塩;

N - エチル-2 - [[7 - フルオロ-2 - [[2 - [2 - オキソ-3 - (3 - オキソ-4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン-5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-5 - イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸塩;

2 - [[7 - フルオロ-2 - [[2 - オキソ-3 - (3 - オキソ-4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-6 - イル) - 1 - オキサ-3, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン-8 - イル] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-5 - イル] オキシ] - N - メチルアセトアミド;

10

2 - [[7 - フルオロ-2 - [[2 - [2 - オキソ-3 - (3 - オキソ-4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン-5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-5 - イル] オキシ] - N - メチルアセトアミド; ギ酸塩;

2 - [[7 - フルオロ-2 - [[2 - [2 - オキソ-3 - (3 - オキソ-4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン-5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-5 - イル] オキシ] - N - メトキシアセトアミド; ギ酸塩;

20

2 - [[4, 7 - ジフルオロ-2 - [[2 - [2 - オキソ-3 - (3 - オキソ-4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン-5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-5 - イル] オキシ] アセトアミド;

6 - [2 - オキソ-5 - [3 - [(4 - フルオロ-1 - メチル-6, 7 - ジヒドロ-5 H - シクロペンタ [c] ピリジン-6 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1, 3 - オキサゾリジン-3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 - オン; ギ酸塩;

6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ-6 - ヒドロキシ-2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-2 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ-1, 3 - オキサゾリジン-3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 - オン;

30

6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ-6, 7 - ジヒドロ-5 H - シクロペンタ [b] ピリジン-6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ-1, 3 - オキサゾリジン-3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(4 - クロロ-3 - フルオロ-6, 7 - ジヒドロ-5 H - シクロペンタ [b] ピリジン-6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ-1, 3 - オキサゾリジン-3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 - オン; ギ酸塩;

6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ-6 - (1 H - ピラゾール-3 - イルメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ-1, 3 - オキサゾリジン-3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 - オン; ギ酸塩;

40

1 - メチル-6 - [3 - [2 - オキソ-3 - (3 - オキソ-4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-6 - イル) - 1, 3 - オキサゾール-5 - イル] プロピルアミノ] - 6, 7 - ジヒドロ-5 H - シクロペンタ [c] ピリジン-4 - カルボニトリル;

6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ-6 - (オキセタン-3 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロ-1 H - インデン-2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ-1, 3 - オキサゾリジン-3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 - オン;

N - [2 - [[7 - フルオロ-2 - [[2 - [2 - オキソ-3 - (3 - オキソ-4 H -

50

ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] メタンスルホンアミド;

N-[2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] -N-メチルメタンスルホンアミド;

6-[2-[2-(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチル] -6-オキソ-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

10

6-[2-[2-[6-(2-アミノプロポキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] エチル] -6-オキソ-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[(5S) -5-[2-[1-(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 塩酸塩;

20

6-[(5R) -5-[2-[1-(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 塩酸塩;

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] ブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2-[[4-フルオロ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

40

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 塩酸塩;

6-[(5S) -5-[2-[(4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[(5R) -5-[2-[(4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H

50

ーシクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [(5S)-5- [2- [[6- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

10

6- [(5R)-5- [2- [[6- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (トリアゾール-2-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (トリアゾール-1-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

20

1- [2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] ピロリジン-2, 5-ジオン; ギ酸塩;

N-シクロプロピル-2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸塩;

30

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (テトラゾール-1-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (テトラゾール-2-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

2- [4- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

40

6- [5- [1- (4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- (2-ヒドロキシプロポキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 塩酸塩;

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1, 3-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シ

50

クロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- (2-メチルスルホニルエトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[6- (1-アセチルアゼチジン-3-イル) オキシ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

10

6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- (1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル) オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 塩酸塩;

6- [8- [[6- [(2S) -2-アミノプロポキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

20

6- [8- [[6- [(2R) -2-アミノプロポキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[6- (アゼチジン-3-イルオキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 塩酸塩;

6- [5- [2- [(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

30

6- [(5R) -5- [(1R) -2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [トランス-3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [シス-3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

40

4-フルオロ-3-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル; ギ酸塩;

1-メチル-6- [[2- [(5S) -2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-

50

4-カルボニトリル；

1-メチル-6-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル；

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトニトリル；ギ酸塩；

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

10

6-[5-[3-[(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸塩；

6-[5-[2-[(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6-[5-[2-[(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

20

6-[8-[(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6-[8-[(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6-[5-メチル-2-オキソ-5-[2-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

30

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル-メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6-[8-[[6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸塩；

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド；

40

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド；

2-[[7-シアノ-4-メチル-2-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル

50

〕オキシ〕－N－メチルアセトアミド；

2－〔〔4－シアノ－7－メチル－2－〔〔2－〔2－オキソ－3－（3－オキソ－4
H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）－1，3－オキサゾリジ
ン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル
〕オキシ〕－N－メチルアセトアミド；

6－〔5－〔2－〔（2－クロロ－4－メチル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペン
タ〔d〕ピリミジン－6－イル）メチルアミノ〕エチル〕－2－オキソ－1，3－オキサ
ゾリジン－3－イル〕－4H－ピリド〔3，2－b〕〔1，4〕オキサジン－3－オン；

6－（1，3－オキサゾール－4－イルメトキシ）－2－〔〔2－〔2－オキソ－3－
（3－オキソ－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）－1，
3－オキサゾリジン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1H－イ
ンデン－4－カルボニトリル；

6－〔（3－メチル－1，2，4－オキサジアゾール－5－イル）メトキシ〕－2－〔
〔2－〔2－オキソ－3－（3－オキソ－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキ
サジン－6－イル）－1，3－オキサゾリジン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2
，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル；

6－〔（1－メチルピラゾール－3－イル）メトキシ〕－2－〔〔2－〔2－オキソ－
3－（3－オキソ－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）－
1，3－オキサゾリジン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1H
－インデン－4－カルボニトリル；

6－〔（2－メチルテトラゾール－5－イル）メトキシ〕－2－〔〔2－〔2－オキソ
－3－（3－オキソ－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）
－1，3－オキサゾリジン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1
H－インデン－4－カルボニトリル；

6－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メトキシ〕－2－〔〔2－〔2－オキソ－
3－（3－オキソ－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）－
1，3－オキサゾリジン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1H
－インデン－4－カルボニトリル；

6－〔（1－メチルテトラゾール－5－イル）メトキシ〕－2－〔〔2－〔2－オキソ
－3－（3－オキソ－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）
－1，3－オキサゾリジン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1
H－インデン－4－カルボニトリル；

6－〔（4－メチル－1，2，5－オキサジアゾール－3－イル）メトキシ〕－2－〔
〔2－〔2－オキソ－3－（3－オキソ－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキ
サジン－6－イル）－1，3－オキサゾリジン－5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2
，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリル；

2－〔〔4，7－ジフルオロ－2－〔〔2－〔2－オキソ－3－（3－オキソ－4H－
ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）－1，3－オキサゾリジン－
5－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル〕オ
キシ〕－N－メチルアセトアミド；

2－〔〔4，7－ジフルオロ－2－〔〔2－〔2－オキソ－3－（3－オキソ－4H－
ピリド〔3，2－b〕〔1，4〕オキサジン－6－イル）－1，3－オキサゾリジン－5
－イル〕エチルアミノ〕メチル〕－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル〕オキ
シ〕－N－メチルアセトアミド；

6－〔5－〔2－〔〔4，7－ジフルオロ－5－（1H－ピラゾール－3－イルメトキシ）
－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル〕メチルアミノ〕エチル〕－2－オ
キソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル〕－4H－ピラジノ〔2，3－b〕〔1，4〕
オキサジン－3－オン；

6－〔8－〔〔4，7－ジフルオロ－5－（1H－ピラゾール－3－イルメトキシ）－
2，3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル〕メチル〕－2－オキソ－1－オキサ－3

10

20

30

40

50

， 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6- [5- [2- [(4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6- [5- [2- [(3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

2- [[rac-2, 3-トランス-3-アミノ-7-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド；ギ酸塩；

N-メチル-2- [[rac-2, 3-トランス-3-アミノ-7-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド；ギ酸塩；

6- [(5S) - 5- [2- [[(1R, 2R) - 1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6- [(5S) - 5- [2- [[(1S, 2S) - 1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

6- [(5R) - 5- [2- [[(1R, 2R) - 1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6- (1H-ピラゾール-3-イルメトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸塩；

2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6- (1H-ピラゾール-4-イルメトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸塩；

6- (1H-イミダゾール-5-イルメトキシ) - 2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸塩；

6- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1-オキソ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；

6- [5- [2- [[5- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸塩；

10

20

30

40

50

6 - [5 - [2 - [[5 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4, 7 - ジフル
ルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 -
オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4]
オキサジン - 3 - オン; ギ酸塩;

6 - [8 - [[5 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4, 7 - ジフルオロ
- 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ
3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1,
4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸塩;

6 - [5 - [2 - [[5 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 4, 7 - ジフルオ
ロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキ
ソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オ
キサジン - 3 - オン; ギ酸塩;

10

6 - [8 - [[5 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 4, 7 - ジフルオロ - 2
, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3,
8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1,
4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸塩;

2 - [[4 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジ
ノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イ
ル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ]
アセトアミド;

20

2 - [[7 - シアノ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ
[2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル
] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ]
アセトアミド;

6 - [5 - [2 - [[1 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - 6
, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル
] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b]
[1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [(5, 8 - ジメチル - 5, 7 - ジアザトリシクロ [7. 3. 0. 0
2, 6] ドデカ - 1, 6, 8 - トリエン - 11 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オ
キソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オ
キサジン - 3 - オン;

30

6 - [4 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペ
ンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソピロリジン - 1 -
イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル
メチルアミノ) エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピ
リド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [5 - [2 - [[3 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H
- シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1,
3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン -
3 - オン;

40

6 - [5 - [2 - [[1 - メチル - 3 - (メチルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H -
シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3
- オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3
- オン;

6 - [5 - [2 - [(4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリ
ミジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3
- イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

6 - [(5 R) - 5 - [2 - [[(1 S, 2 S) - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 -

50

ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(8-メチル-5, 7-ジアザトリシクロ [7.3.0.0², 6] ドデカ-1, 6, 8-トリエン-11-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(5, 8-ジメチル-5, 7-ジアザトリシクロ [7.3.0.0², 6] ドデカ-1, 6, 8-トリエン-11-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6-(1H-トリアゾール-5-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6-[5-[2-[[4-フルオロ-1-(1H-ピラゾール-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[(5R) -5-[2-[[(6R) -4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[(5S) -5-[2-[[(6R) -4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[(5S) -5-[2-[[(6S) -4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[(5R) -5-[2-[[(6S) -4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 𑁀酸塩;

6-[5-[2-[[4-フルオロ-1-(1H-ピラゾール-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[[4-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

から選択される、請求項1に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

6-[5-[2-[(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリ

10

20

30

40

50

ジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド; ギ酸塩;

6- [5- [2- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

10

6- [2-オキソ-5- [2- [[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [[6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

20

6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;

6- (2-アミノプロポキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩;

6- [2-オキソ-5- [2- [[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

6- [5- [2- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

6- [5- [2- [(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

1-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩;

40

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジ

50

ノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド;

2 - [[7-フルオロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド; ギ酸塩;

2 - [[4, 7-ジフルオロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド;

10

6 - [8 - [[6 - [(2S) - 2-アミノプロポキシ] - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] - 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸塩;

1-メチル-6 - [[2 - [(5S) - 2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル;

1-メチル-6 - [[2 - [(5R) - 2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル;

20

6 - [5 - [3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6 - [5 - [2 - [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2 - [[7-フルオロ-2 - [[2 - [(5S) - 2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド;

30

2 - [[7-フルオロ-2 - [[2 - [(5R) - 2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド;

2 - [[4, 7-ジフルオロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド;

40

2 - [[4, 7-ジフルオロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド;

6 - [(5R) - 5 - [2 - [[(1R, 2R) - 1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6 - [(5R) - 5 - [2 - [[(1S, 2S) - 1-アミノ-4-クロロ-2, 3-

50

ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[(5R)-5-[2-[[(6R)-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[(5S)-5-[2-[[(6R)-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

10

6-[(5S)-5-[2-[[(6S)-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[(5R)-5-[2-[[(6S)-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

6-[5-[2-[[4-フルオロ-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;

20

6-[5-[2-[[4-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

から選択される、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項11】

治療的に活性な物質としての使用のための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項12】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物と、治療的に不活性な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項13】

抗生物質としての使用のための、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項14】

細菌感染症の処置又は予防に用いるための、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

40

【請求項15】

大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患の処置又は予防に用いるための、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

【請求項16】

細菌感染症を処置又は予防するための、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患を処置又は予防するための、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

50

50

$i i)$ $-CH-$ から選択され；
 A^4 は、
 $i)$ $-O-$ 、及び
 $i i)$ $-S-$ から選択され；
 A^5 は、
 $i)$ $-N-$ 、及び
 $i i)$ $-CH-$ から選択され；
 A^6 は、
 $i)$ $-O-$ 、及び
 $i i)$ $-CH_2-$ から選択され；
 【化2】
 ==

10

は、単結合又は二重結合を表し；

B^1 は、
 $i)$ $-N-$ 、及び
 $i i)$ $-CR^5-$ から選択され；
 B^2 は、
 $i)$ $-N-$ 、及び
 $i i)$ $-CR^6-$ から選択され；
 B^1 が CR^5 であり、 B^2 が CR^6 である場合、 R^5 及び R^6 は互いに結合して、 R^a 及び R^b で任意に置換された4～6員環を形成してもよく；

20

R^a 及び R^b は、独立して、
 $i)$ $COOR^{a1}$ 、及び
 $i i)$ $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択され；
 R^{a1} は、
 $i)$ H 、及び
 $i i)$ $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択され；

B^3 は、
 $i)$ $-N-$ 、及び
 $i i)$ $-CR^7-$ から選択され；

30

B^4 は、
 $i)$ $-N-$ 、及び
 $i i)$ $-CR^8-$ から選択され；

R^1 は、
 $i)$ H 、
 $i i)$ NH_2 、
 $i i i)$ OH 、及び
 $i v)$ R^c で任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく、

40

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく；

R^c は、
 $i)$ OH 、及び
 $i i)$ NH_2 から選択され；

R^d は、
 $i)$ $(CH_2)_n NH_2$ 、及び
 $i i)$ $(CH_2)_n OH$ から選択され；

n は0～6の整数を表し；

50

R^2 は、
 i) H、及び
 ii) R^c で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、
 又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく；

【化 3】

が二重結合を表す場合、 R_1 及び R_2 はなく；

R^{3a} は、

- i) H、
- ii) NH_2 、及び
- iii) OH から選択され；

R^{3b} は、

- i) H、
- ii) NH_2 、及び
- iii) OH から選択され；

R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方は H であり；

R^4 は、

- i) H、
- ii) OH、及び
- iii) NH_2 から選択され；

R^5 は、

- i) H、
- ii) ハロゲン、
- iii) シアノ、
- iv) $C_1 \sim 6$ アルキル、
- v) $C_1 \sim 6$ -アルキルで任意に置換された 4 ～ 6 員ヘテロアリアル、
- vi) OR^e 、
- vii) $SO_2 R^f$ 、
- viii) $SO_2 NR^e R^f$ 、及び
- ix) $NR^e R^f$ から選択され；

R^e 及び R^f は、独立して、

- i) H、及び
- ii) $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

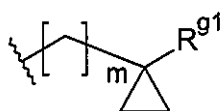
R^6 は、

- i) H、
- ii) ハロゲン、
- iii) $C_1 \sim 6$ -アルキル、
- iv) OR^g 、
- v) $NR^h R^i$ 、及び
- vi) シアノから選択され；

R^g は、

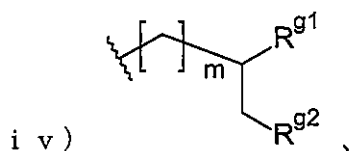
- i) H、
- ii) $-(CH_2)_m-R^{g1}$ 、

【化 4】

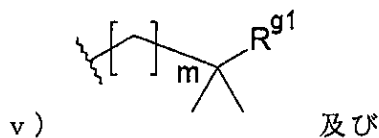


iii)

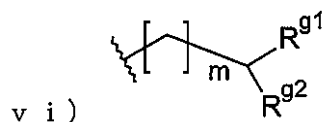
【化 5】



【化 6】



【化 7】



から選択され；

mは0～6の整数を表し；

 R^{g1} 及び R^{g2} は、独立して、

i) H、

ii) OR^j 、iii) NR^kR^l 、iv) SO_2R^m 、v) $CONR^nR^o$ 、vi) NR^pCOR^q 、vii) $NR^rSO_2R^s$ 、viii) $COOR^t$ 、ix) $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、x) R^u で任意に置換されたヘテロシクロアルキル；

xi) シアノ、及び

xii) ヘテロアリールから選択され；

 R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 、 R^o 、 R^p 、 R^q 、 R^r 、 R^s 、 R^t 、及び R^u は、独立して、

i) H、

ii) $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、iii) $C_{3\sim8}$ シクロアルキル；iv) NH_2 、

v) ヘテロシクロアルキル、

vi) $-S(O)_2-C_{1\sim6}$ アルキル、vii) $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、及びviii) $-O-C_{1\sim6}$ アルキルから選択され； R^h 及び R^i は、独立して、

i) H、及び

ii) $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され； R^7 は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) $C_{1\sim6}$ アルキル、及び

vi) シアノから選択され；

R^8 は、
 i) H、
 ii) ハロゲン、
 iii) シアノ、
 iv) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 v) $C_1 \sim 6$ -アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択され；
 L は、
 i) $-L_1-NR^9-L_2-$ 、及び
 ii) $-L_1$ -ヘテロシクロアルキレン- L_2 -から選択され；
 L_1 は、
 i) R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ 、
 ii) R^v で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、及び
 iii) R^v で任意に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキレンから選択され；
 x は 0～6 の整数を表し；
 R^9 及び R^{10} は、独立して、
 i) H、及び
 ii) R^v で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、
 又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく；
 R^v は、
 i) OH、
 ii) NH_2 、及び
 iii) ヒドロキシで任意に置換された $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；
 L_2 は、
 i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
 ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン、
 iii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、
 iv) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}-$ 、
 v) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン- $NR^{10}-$
 、並びに
 vi) R^w 及び R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン- $NR^{10}-$ から選択され、
 又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく、
 又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく、
 又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく；
 y は、0～6 の整数であり；
 R^w 及び R^x は、独立して、
 i) OH、
 ii) NH_2 、及び
 iii) ヒドロキシで任意に置換された $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；
 又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく、
 又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよい)
 の新規化合物又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。
 【背景技術】
 【0003】

10

20

30

40

50

抗菌薬は最終的にそれらが使用されている細菌に耐性を生じさせるため、細菌感染症は継続的な医学的問題を引き起こす。ほとんど全ての現在の抗生物質に対する細菌耐性は増加している。抗生物質耐性の多くの形態は、国境さえも越えて、驚くべき速度で広がる可能性がある。したがって、新しいクラスの抗菌化合物が早急に求められている。

【発明の概要】

【0004】

本発明の目的は、細菌感染症を処置又は予防するための、特に大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる疾患及び感染症を処置するための式 (I) の新規な化合物、その製造、本発明による化合物に基づく医薬及びその製造、並びに細菌感染症の処置又は予防のための式 (I) の化合物の使用である。

10

【0005】

「C₁~6-アルキル」という用語は、1~6個の炭素原子の一価の直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を表す。C₁~6-アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、及びペンチルが挙げられる。特定のC₁~6アルキル基は、メチル、エチル、及びn-ブチルである。より具体的な例はメチルである。

【0006】

「シアノ」という用語は、-C≡N基を表す。

【0007】

「C₁~6-アルコキシ」という用語は、式-O-R'の基を表し、R'はC₁~6-アルキル基を表す。C₁~6-アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。具体的な例は、メトキシである。

20

【0008】

「C₃~8-シクロアルキル」という用語は、3~8個の環炭素原子を有する一価の飽和単環式又は二環式炭化水素基を表す。二環式とは、共通して1個又は2個の炭素原子を有する2個の飽和炭素環からなる環系を意味する。単環式C₃~8シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルが含まれる。特定の単環式シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル及びシクロヘキシル等のC₃~6シクロアルキルである。より具体的な単環式シクロアルキル基は、シクロプロピルである。二環式C₃~8-シクロアルキルの例は、スピロ[3.3]ヘプタニルである。

30

【0009】

「C₃~8-シクロアルキレン」という用語は、3~8個の環炭素原子を含む二価の飽和単環式又は二環式炭化水素基を意味する。二環式とは、共通して1個又は2個の炭素原子を有する2個の飽和炭素環からなる環系を意味する。単環式C₃~8-シクロアルキレンの例は、シクロプロピレン、シクロブタニレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン又はシクロヘプチレンである。特定の単環式シクロアルキル基は、シクロプロピレン、シクロブタニレン、シクロペンチレン及びシクロヘキシレン等のC₃~6シクロアルキレンである。より具体的な単環式シクロアルキル基は、シクロプロピレンである。二環式C₃~8-シクロアルキレンの例は、スピロ[3.3]ヘプタニレンである。

40

【0010】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを示す。特定のハロゲンは、クロロ及びフルオロである。

【0011】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、N、O及びSから選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がオキソで任意に置換された炭素である、4~9個の環原子の一価の飽和又は部分的に不飽和の単環式又は二環式環系を表す。二環式とは、1個又は2個の環原子を共通に有する2つの環からなるものを意味する。ヘテロシクロアルキルは、好ましくは、N、O及びSから選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含

50

む、4～6個の環原子の一価の飽和又は部分不飽和単環系である（4～6員ヘテロシクロアルキル）。単環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、2-オキソ-ピロリジン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-6-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルである。二環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オキサスピロ[3.3]ヘプタニル、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、又は3-チア-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニルである。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル又はジヒドロピラニルである。ヘテロシクロアルキルは、好ましくは、アゼチジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、2-オキソ-ピロリジン-4-イル又は3-オキソ-モルホリン-6-イルである。特定のヘテロシクロアルキルは、アゼチジニル及びピロリジニルである。

【0012】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、N、O及びSから選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がオキソで任意に置換された炭素である、4～9個の環原子の二価の飽和又は部分的に不飽和の単環式又は二環式環系を表す。二環式とは、1個又は2個の環原子を共通に有する2つの環からなるものを意味する。ヘテロシクロアルキレンは、好ましくは、N、O及びSから選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含む、4～6個の環原子の二価の飽和又は部分不飽和単環系（4～6員ヘテロシクロアルキル）である。特定のヘテロシクロアルケン又はアゼチジネンである。

【0013】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O及びSから選択される1、2、3又は4個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がオキソで任意に置換された炭素である、4～9個の環原子の一価の芳香族単環式又は二環式環系を示す。二環式とは、1個又は2個の環原子を共通に有する2つの環からなるものを意味する。ヘテロアリールは、好ましくは、N、O及びSから選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含む、5～6個の環原子の一価芳香族環系である（5～6員ヘテロアリール）。ヘテロアリールの例は、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン又はピリダジンである。特定のヘテロアリールはチアゾールである。

【0014】

「4～6員環」という用語は、4～6個の環原子の単環式飽和又は不飽和環系を意味する。「4～6員環」は、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含むことができ、残りの環原子は、オキソで任意に置換された炭素である。4～6員環の例は、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロブタン、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンである。特定の4～6員環はシクロヘキサンである。

【0015】

「薬学的に許容され得る」という用語は、生物学的に又は別様に望ましくないものではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に塩酸、並びに有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステイン、乳酸等により形成される。また、これらの塩は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を添加し

10

20

30

40

50

て調製してもよい。無機塩基から誘導される塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩等が含まれるが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩としては、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩が挙げられるがこれらに限定されない。式（I）の化合物の特に薬学的に許容され得る塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、乳酸塩及びクエン酸塩である。

【0016】

本発明の化合物は、空気中に放置されると、水分を吸収したり、水を吸収したり、水和物を形成したりすることがある。このような水和物も本発明の塩に含まれる。

【0017】

さらに、本発明の化合物は、特定の他の溶媒を吸収して溶媒和物を形成し得る。そのような溶媒和物はまた、式（I）の化合物の塩として本発明に包含される。

【0018】

「薬学的に許容され得るエステル」とは、一般式（I）の化合物を官能基で誘導体化して、生体内で親化合物に戻すことが可能な誘導体を提供し得ることを意味する。そのような化合物の例としては、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、及びピバロイロキシメチルエステル等の生理的に許容可能であり、かつ代謝的に不安定なエステル誘導体が挙げられる。さらに、一般式（I）の親化合物を生体内で産生することができる代謝的に不安定性のエステルに類似した、一般式（I）の化合物の任意の生理学的に許容される等価物も、本発明の範囲内である。

【0019】

「保護基」（PG）という用語は、化学反応が、合成化学の関連する慣用的な意味において、別の保護されていない反応性部位で選択的に行われ得るように、多官能性化合物中の反応部位を選択的にブロックする基を意味する。保護基は、適切なポイントで除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基、又はヒドロキシ保護基である。具体的な保護基は、tert-ブトキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）基、フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）基及びベンジル（Bn）基である。更に具体的な保護基は、tert-ブトキシカルボニル（Boc）基及びフルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）基である。より具体的な保護基は、tert-ブトキシカルボニル（Boc）基である。

【0020】

略語のuMはマイクロモルを意味し、記号μMに相当する。

【0021】

略語のuLはマイクロリットルを意味し、記号μLに相当する。

【0022】

略語ugはマイクログラムを意味し、記号μgに相当する。

【0023】

式（I）の化合物は、数個の不斉中心を含むことができ、光学的に純粋な鏡像異性体、例えばラセミ体等の鏡像異性体の混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性のラセミ体又はジアステレオ異性のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

【0024】

Cahn-Ingold-Prelog 則によれば、不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置のものであり得る。

【0025】

また、本発明の実施形態は、本明細書に記載の式（I）による化合物及びその薬学的に許容され得る塩又はエステル、特に本明細書に記載の式（I）による化合物及びその薬学的に許容され得る塩、より具体的には、本明細書に記載の式（I）による化合物である。

【0026】

本発明の一実施形態は、本明細書に記載の式（I）

A¹は、

i) -N-、及び

ii) -CH-から選択され；

A²は、

i) -N-、及び

ii) -CH-から選択され；

A³は、

i) -N-、及び

ii) -CH-から選択され；

A⁴は、

i) -O-、及び

ii) -S-から選択され；

A⁵は、

i) -N-、及び

ii) -CH-から選択され；

A⁶は、

i) -O-、及び

ii) -CH₂-から選択され；

【化8】

==

が単結合又は二重結合を表し；

B¹は、

i) -N-、及び

ii) -CR⁵-から選択され；

B²は、

i) -N-、及び

ii) -CR⁶-から選択され；

B¹がCR⁵であり、B²がCR⁶である場合、R⁵及びR⁶は互いに結合して、R^a及び／又はR^bで任意に置換された4～6員環を形成してもよく；

R^a及びR^bは、独立して、

i) COOR^{a1}、及び

ii) C₁～6-アルキルから選択され；

R^{a1}は、

i) H、及び

ii) C₁～6-アルキルから選択され；

B³は、

i) -N-、及び

ii) -CR⁷-から選択され；

B⁴は、

i) -N-、及び

ii) -CR⁸-から選択され；

R¹は、

i) H、

ii) NH₂、

iii) OH、及び

iv) R^cで任意に置換されたC₁～6アルキルから選択され、

又はR¹、R⁹及びL₂は、互いに結合して、R^dで任意に置換された4～6員環を形成

10

20

30

40

50

してもよく、

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく；

R^c は、

i) OH、及び

ii) NH_2 から選択され；

R^d は、

i) $(CH_2)_n NH_2$ 、及び

ii) $(CH_2)_n OH$ から選択され；

n は 0～6 の整数を表し；

R^2 は、

i) H、及び

ii) R^c で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく；

【化 9】

が二重結合を表す場合、 R_1 及び R_2 はなく；

R^{3a} は、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OH から選択され；

R^{3b} は、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OH から選択され；

R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方は H であり；

R^4 は、

i) H、

ii) OH、及び

iii) NH_2 から選択され；

R^5 は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) シアノ、

iv) $C_1 \sim 6$ アルキル、

v) $C_1 \sim 6$ -アルキルで任意に置換された 4～6 員ヘテロアリアル、

vi) OR^e 、

vii) $SO_2 R^f$ 、

viii) $SO_2 NR^e R^f$ 、及び

ix) $NR^e R^f$ から選択され；

R^e 及び R^f は、独立して、

i) H、及び

ii) $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

R^6 は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) $C_1 \sim 6$ -アルキル、

iv) OR^g 、

10

20

30

40

50

v) NR^hR^i 、及び

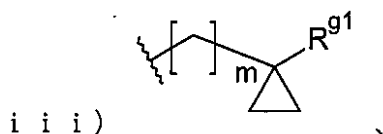
vi) シアノから選択され；

R^g は、

i) H、

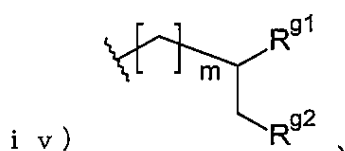
ii) $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{g1}$ 、

【化10】

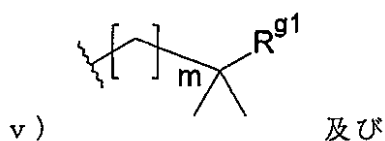


10

【化11】

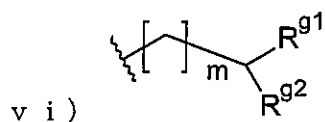


【化12】



20

【化13】



から選択され；

m は0～6の整数を表し；

30

R^{g1} 及び R^{g2} は、独立して、

i) H、

ii) OR^j 、

iii) NR^kR^l 、

iv) SO_2R^m 、

v) CONR^nR^o 、

vi) NR^pCOR^q 、

vii) $\text{NR}^r\text{SO}_2\text{R}^s$ 、

viii) COOR^t 、

ix) $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル

40

x) R^u で任意に置換されたヘテロシクロアルキル；

xi) シアノ、及び

xii) ヘテロアリールから選択され；

R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 、 R^o 、 R^p 、 R^q 、 R^r 、 R^s 、 R^t 、及び R^u は、独立して、

i) H、

ii) $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、

iii) $\text{C}_{3\sim8}$ シクロアルキル、

iv) NH_2 、及び

v) ヘテロシクロアルキルから選択され；

50

- R^h 及び R^i は、独立して、
- i) H、及び
 - ii) $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；
- R^7 は、
- i) H、
 - ii) ハロゲン、
 - iii) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 - v) シアノから選択され；
- R^8 は、
- i) H、
 - ii) ハロゲン、
 - iii) シアノ、
 - iv) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 - v) $C_1 \sim 6$ -アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択され；
- L は、
- i) $-L_1-NR^9-L_2-$ 、及び
 - ii) $-L_1$ -ヘテロシクロアルキレン- L_2 -から選択され；
- L_1 は、
- i) R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ 、
 - ii) R^v で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、及び
 - iii) R^v で任意に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキレンから選択され；
- x は 0 ～ 6 の整数を表し；
- R^9 及び R^{10} は、独立して、
- i) H、及び
 - ii) R^v で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、
- 又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく；
- R^v は、
- i) OH、及び
 - ii) NH_2 から選択され；
- L_2 は、
- i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
 - ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン、
 - iii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、
 - iv) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}-$ 、
 - v) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン- $NR^{10}-$
- 、並びに
- vi) R^w 及び R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン- $NR^{10}-$ から選択され；
- 又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく、
- 又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく、
- 又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく；
- y は、0 ～ 6 の整数であり；
- R^w 及び R^x は、独立して、
- i) OH、
 - ii) NH_2 、及び
 - iii) $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく、

又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよい

による化合物又はそれらの薬学的に許容され得る塩である。

【0027】

本発明の別の実施形態は、本明細書に記載の式 (I)

A^1 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CH-$ から選択され；

A^2 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CH-$ から選択され；

A^3 は、 CH であり；

A^4 は、

i) $-O-$ 、及び

ii) $-S-$ から選択され；

A^5 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CH-$ から選択され；

A^6 は、

i) $-O-$ 、及び

ii) $-CH_2-$ から選択され；

【化14】

==

は単結合又は二重結合を表し；

B^1 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^5-$ から選択され；

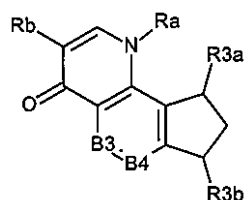
B^2 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^6-$ から選択され；

B^1 が CR^5 であり、 B^2 が CR^6 である場合、 R^5 及び R^6 は互いに結合して以下

【化15】



のような 4～6 員環を形成してもよく；

R^a 及び R^b が、独立して、

i) $COOR^{a1}$ 、及び

ii) $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択され；

R^{a1} は、

i) H 、及び

ii) $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択され；

B^3 は、

10

20

30

40

50

i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CR^7-$ から選択され；
 B^4 は、
 i) $-N-$ 、及び
 ii) $-CR^8-$ から選択され；
 R^1 は、
 i) H、及び
 ii) R^c で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、
 又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく、
 又は R^1 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく；
 R^c は、 NH_2 であり；
 R^d は、 $(CH_2)_nNH_2$ であり；
 n が 0 ～ 3 の整数を表し；
 R^2 は、H であり；
 又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく、
 【化 16】
 ==

10

20

が二重結合を表す場合、 R_1 及び R_2 はなく；

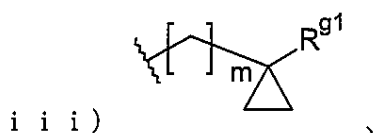
R^{3a} は、
 i) H、
 ii) NH_2 、及び
 iii) OH から選択され；
 R^{3b} は、
 i) H、
 ii) NH_2 、及び
 iii) OH から選択され；
 R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方が H であり、
 R^4 は、
 i) H、及び
 ii) NH_2 から選択され；
 R^5 は、
 i) H、
 ii) ハロゲン、
 iii) シアノ、
 iv) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 v) OR^e から選択され；かつ
 R^e は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり；
 R^6 は、
 i) H、
 ii) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 iii) OR^g から選択され；
 R^g は、
 i) H、
 ii) $-(CH_2)_m-R^{g1}$ 、

30

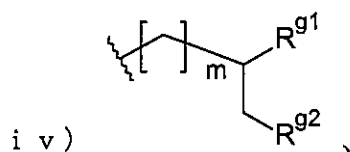
40

50

【化 17】

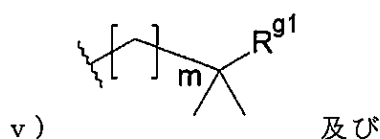


【化 18】

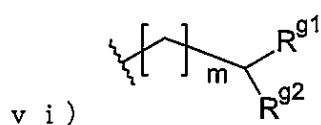


10

【化 19】



【化 20】



20

から選択され；

mは0～3の整数を表し；

R^{g1}及びR^{g2}は、独立して、

i) H、

i i) OR^j、i i i) NR^kR^l、i v) SO₂R^m、v) CONRⁿR^o、v i) NR^pCOR^q、v i i) NR^rSO₂R^s、v i i i) COOR^t、i x) C₁～6アルコキシで任意に置換されたC₁～6アルキルx) R^uで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、及び

x i) シアノから選択され、

R^j、R^k、R^l、R^m、Rⁿ、R^o、R^p、R^q、R^r、R^s、R^t、及びR^uは、独立して、

40

i) H、

i i) C₁～6アルコキシで任意に置換されたC₁～6アルキル、及びi i i) NH₂から選択され；R⁷は、

i) H、及び

i i) C₁～6アルキルから選択され；R⁸は、

i) H、

i i) ハロゲン、

i i i) シアノ、

50

$i v)$ $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 $v)$ $C_1 \sim 6$ -アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択され；
 L は、
 $i)$ $-L_1-NR^9-L_2-$ 、及び
 $ii)$ $-L_1$ -アゼチジニレン- L_2 -から選択され、
 L_1 は、
 $i)$ R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ 、及び
 $ii)$ R^v で任意に置換されたヘテロシクロアルキレンから選択され；
 x は 0～3 の整数を表し；
 R^9 及び R^{10} が H であり；
 R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく；
 R^v は、 NH_2 であり；
 L_2 は、
 $i)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
 $ii)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン、
 $iii)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、
 $iv)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}-$ 、
 $v)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン- $NR^{10}-$
、並びに
 $vi)$ R^w 及び R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン- $NR^{10}-$ から選択され；
 R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく、
 R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく、
 R^2 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく；
 y は 0～3 の整数を表し；
 R^w 及び R^x は OH であり；
 R^1 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよく、
 R^2 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、 R^d で任意に置換された 4～6 員環を形成してもよい
による化合物又はそれらの薬学的に許容され得る塩である。

【0028】

また、本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載の式 (I)

A^1 は、
 $i)$ $-N-$ 、及び
 $ii)$ $-CH-$ から選択され；
 A^2 は、
 $i)$ $-N-$ 、及び
 $ii)$ $-CH-$ から選択され；
 A^3 は、 CH であり；
 A^4 は、
 $i)$ $-O-$ 、及び
 $ii)$ $-S-$ から選択され；
 A^5 は、 CH であり；
 A^6 は、 O であり；

10

20

30

40

50

【化 2 1】

==

は単結合であり、

B^1 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^5-$ から選択され；

B^2 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^6-$ から選択され；

10

B^3 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^7-$ から選択され；

B^4 は、

i) $-N-$ 、及び

ii) $-CR^8-$ から選択され；

R^1 はHであり；

又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく、

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく；

20

R^d は $(CH_2)_nNH_2$ であり、かつ

n は0～3の整数を表し；

R^2 はHであり；

又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく、

R^{3a} は、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OHから選択され；

30

R^{3b} は、

i) H、

ii) NH_2 、及び

iii) OHから選択され；

R^{3a} 及び R^{3b} のいずれか一方がHであり、

R^4 はHであり；

R^5 は、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) シアノ、

iv) $C_{1\sim6}$ アルキル、

v) OR^e から選択され、かつ

R^e は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

40

R^6 は、

i) H、

ii) $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び

iii) OR^g から選択され；

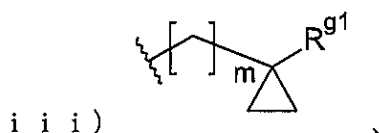
R^g は、

i) H、

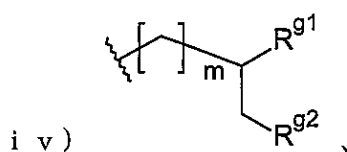
ii) $-(CH_2)_m-R^{g1}$ 、

50

【化 2 2】

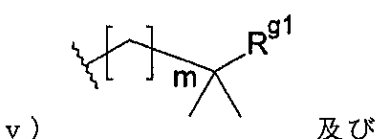


【化 2 3】

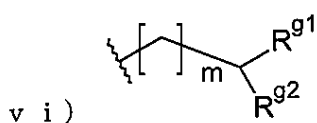


10

【化 2 4】



【化 2 5】



20

から選択され；

m は 0 ～ 3 の整数を表し；

 R^{g1} 及び R^{g2} は、独立して、

i) H、

i i) OR^j、i i i) NR^kR^l、i v) C₁～6 アルコキシで任意に置換された C₁～6 アルキル、及びv) R^uで任意に置換されたヘテロシクロアルキルから選択され；

30

R^j、R^k、R^l、及び R^uは、独立して、

i) H、

i i) C₁～6 アルコキシで任意に置換された C₁～6 アルキル、及びi i i) NH₂ から選択され；R⁷ は、

i) H、及び

i i) C₁～6 アルキルから選択され；R⁸ は、

i) H、

i i) ハロゲン、

i i i) シアノ、

i v) C₁～6 アルキル、及びv) C₁～6 アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

40

L は、 $-L_1-NR^9-L_2-$ であり；L₁ は、R^vで任意に置換された (CH₂)_x であり；

x は 0 ～ 3 の整数を表し；

R⁹ 及び R¹⁰ は H であり

又は R¹、R⁹ 及び L₂ は、互いに結合して、R^dで任意に置換された 4 ～ 6 員環を形成してもよく；

50

R^v が、 NH_2 であり、

L_2 は、

- i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
- ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン、
- iii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、
- iv) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}$ 、
- v) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_3 \sim 8$ -シクロアルキレン- NR^{10}

、並びに

vi) R^w 及び R^x で任意に置換されたヘテロシクロアルキレン- NR^{10} から選択され；

又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく、

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく、

又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく；

y は0～3の整数を表し；

R^w 及び R^x はOHであり、

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよく、

又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、 R^d で任意に置換された4～6員環を形成してもよい

による化合物又はそれらの薬学的に許容され得る塩である。

【0029】

また、本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載の式(I)

A^1 は、

- i) $-N-$ 、及び
- ii) $-CH-$ から選択され；

A^2 は、

- i) $-N-$ 、及び
- ii) $-CH-$ から選択され；

A^3 はCHであり；

A^4 は、

- i) $-O-$ 、及び
- ii) $-S-$ から選択され；

A^5 はCHであり；

A^6 はOであり；

【化26】

==

は単結合であり；

B^1 は、

- i) $-N-$ 、及び
- ii) $-CR^5-$ から選択され；

B^2 は、

- i) $-N-$ 、及び
- ii) $-CR^6-$ から選択され；

B^3 は、

- i) $-N-$ 、及び
- ii) $-CR^7-$ から選択され；

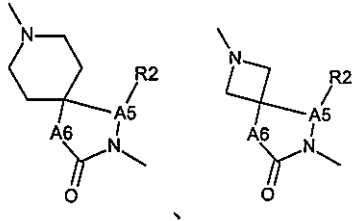
B⁴は、

i) -N-、及び

ii) -C R⁸-から選択され；

R¹はHであり；

又はR¹、R⁹及びL₂は、互いに結合して、以下
【化27】

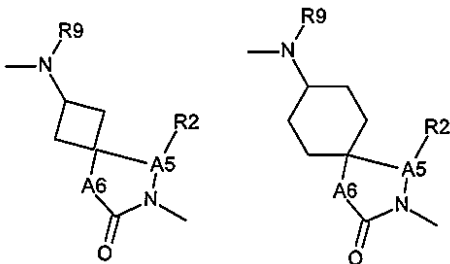


10

のような4～6員環を形成してもよく、

環はR^dで任意に置換され、

又はR¹、L₂及びR^wが、互いに結合して、以下
【化28】



20

のような4～6員環を形成してもよく、

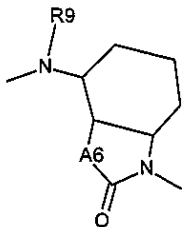
環はR^dで任意に置換され；

R^dは(CH₂)_nNH₂であり；

nは0～1の整数を表し；

R²はHであり；

又はR²、L₂及びR^wは、互いに結合して、以下
【化29】



30

のような4～6員環を形成してもよく；

R^{3a}は、

i) H、

ii) NH₂、及び

iii) OHから選択され；

R^{3b}は、

i) H、

ii) NH₂、及び

iii) OHから選択され；

R^{3a}及びR^{3b}のいずれか一方はHであり、

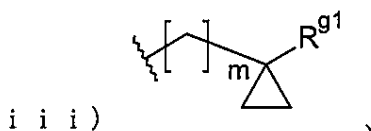
40

50

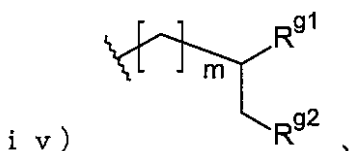
R^4 は、Hであり、
 R^5 は、
 i) H、
 ii) ハロゲン、
 iii) シアノ、
 iv) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 v) OR^e から選択され、かつ
 R^e は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^6 は、
 i) H、
 ii) $C_1 \sim 6$ -アルキル、及び
 iii) OR^g から選択され；
 R^g は、
 i) H、
 ii) $-(CH_2)_m-R^{g1}$ 、

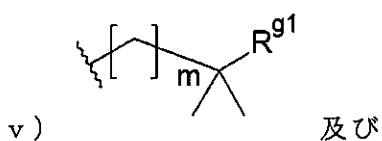
【化30】



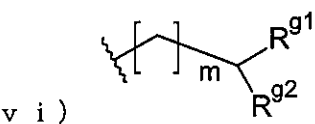
【化31】



【化32】



【化33】



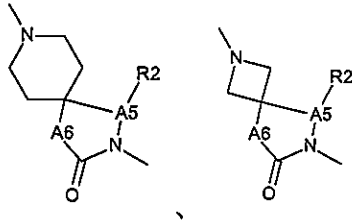
から選択され；

m は 0 ～ 3 の整数を表し；

R^{g1} 及び R^{g2} は、独立して、

- i) H、
- ii) OR^j 、
- iii) NR^kR^l 、
- iv) $C_1 \sim 6$ アルコキシで任意に置換された $C_1 \sim 6$ -アルキル、
- v) R^u で任意に置換されたピロリジニル、
- vi) R^u で任意に置換されたモルホリニル、
- vii) R^u で任意に置換されたオキセタニル、
- viii) R^u で任意に置換された 3-オキソ-モルホリニル、

- $i\ x)$ R^u で任意に置換された2-オキソ-ピロリジニル、
 $x)$ R^u で任意に置換されたアゼチジニル、
 $x\ i)$ R^u で任意に置換されたピペラジニル、及び
 $x\ i\ I)$ R^u で任意に置換された2-オキソ-ピペラジニルから選択され；
 R^j 、 R^k 、 R^l 、及び R^u は、独立して、
 $i)$ H、
 $i\ i)$ $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び
 $i\ i\ i)$ NH_2 から選択され、
 R^7 は、
 $i)$ H、及び
 $i\ i)$ $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択され；
 R^8 は、
 $i)$ H、
 $i\ i)$ ハロゲン、
 $i\ i\ i)$ シアノ、
 $i\ v)$ $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び
 $v)$ $C_{1\sim6}$ -アルキルで任意に置換されたチアゾールから選択され；
 L は、 $-L_1-NR^9-L_2-$ であり；
 L_1 は、 R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ であり；
 x が0～3の整数を表し；
 R^9 及び R^{10} はHであり
 又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、以下
 【化34】



のような4～6員環を形成してもよく、

環は R^d で任意に置換され；

R^v は NH_2 であり；

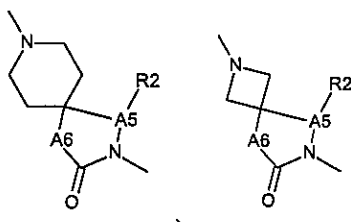
L_2 は、

- $i)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
 $i\ i)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_{3\sim8}$ -シクロアルキレン、
 $i\ i\ i)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}-$ 、並びに
 $i\ v)$ R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_{3\sim8}$ -シクロアルキレン- NR^{10}

から選択され、

又は R^1 、 R^9 及び L_2 は、互いに結合して、以下

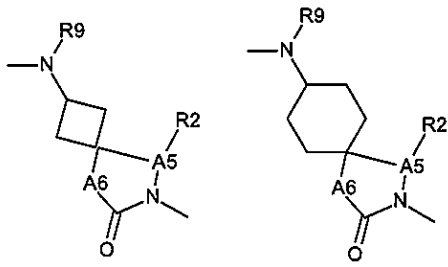
【化35】



のような4～6員環を形成してもよく、

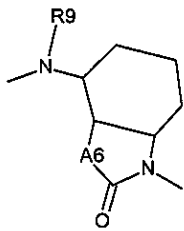
環は R^d で任意に置換され、

又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、以下
【化 3 6】



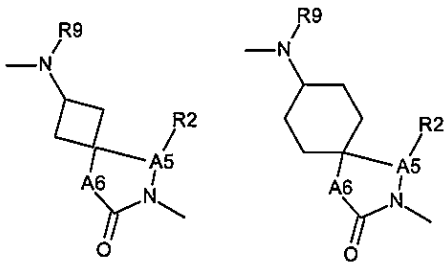
10

のような 4～6 員環を形成してもよく、
環は R^d で任意に置換され、
又は R^2 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して、以下
【化 3 7】



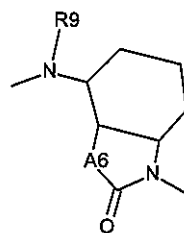
20

のような 4～6 員環を形成してもよく；
 y は 0～3 の整数を表し；
 R^w 及び R^x は OH であり、
又は R^1 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、以下
【化 3 8】



30

のような 4～6 員環を形成してもよく、
環は R^d で任意に置換され、
又は R^2 、 L_2 及び R^w は、互いに結合して、以下
【化 3 9】



40

のような 4～6 員環を形成してもよい
による化合物又はそれらの薬学的に許容され得る塩である。
【0030】

本発明の特定の実施形態は、 A_1 が $-N-$ である、本明細書に記載の式 (I) による化合物を提供する。

50

【0031】

本発明の特定の実施形態は、 A^2 が $-CH-$ である、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0032】

本発明の特定の実施形態は、 A^3 が $-CH-$ である、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0033】

本発明の特定の実施形態は、 A^4 が $-O-$ である、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0034】

本発明の特定の実施形態は、 A^5 が $-CH-$ である、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0035】

本発明の特定の実施形態は、 A^6 が $-O-$ である、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0036】

本発明の特定の実施形態は、 R^{3a} 及び R^{3b} がHである、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0037】

本発明の特定の実施形態は、 R^4 がHである、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0038】

本発明の特定の実施形態は、 R^1 がHであり、 R^2 がHである、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0039】

本発明の特定の実施形態は、

【化40】

==

が単結合である、本明細書に記載の式(I)による化合物を提供する。

【0040】

上記 R^5 は、好ましくは、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) シアノ、

iv) $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び

v) OR^e から選択される。

【0041】

上記 R^6 は、好ましくは、

i) H、

ii) $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び

iii) OR^g から選択される。

【0042】

R^5 及び R^6 が互いに結合して4～6員環を形成し得る場合、その環は、好ましくは、

10

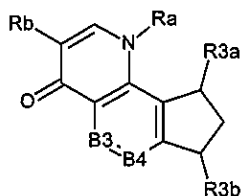
20

30

40

50

【化 4 1】



である。

【0043】

上記 R^7 は、好ましくは、

- i) H、及び
- ii) $C_{1\sim6}$ -アルキルから選択される。

10

【0044】

上記 R^8 は、好ましくは、

- i) H、
- ii) ハロゲン、
- iii) シアノ、
- iv) $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び
- v) $C_{1\sim6}$ -アルキルで任意に置換されたヘテロアリールから選択される。

20

【0045】

より好ましくは、上記 R^8 は、

- i) H、
- ii) ハロゲン、
- iii) シアノ、
- iv) $C_{1\sim6}$ -アルキル、及び
- v) $C_{1\sim6}$ -アルキルで任意に置換されたチアゾールから選択される。

【0046】

L は、好ましくは、

- i) $-L_1-NR^9-L_2-$ 、及び
- ii) $-L_1$ -アゼチジニレン- L_2- から選択される。

30

【0047】

より好ましくは、 L は $-L_1-NR^9-L_2-$ である。

【0048】

L_1 は、

- i) R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ 、及び
- ii) R^v で任意に置換されたヘテロシクロアルキレンから選択される。

【0049】

より好ましくは、 L_1 は、 R^v で任意に置換された $(CH_2)_x$ である。

【0050】

上記 x は、好ましくは 0～3 の整数を表す。

40

【0051】

より好ましくは、 x は 0、1 又は 2 の整数を表す。

【0052】

上記 L_2 は、好ましくは、

- i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、
- ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_{3\sim8}$ -シクロアルキレン、
- iii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}-$ 、並びに
- iv) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $C_{3\sim8}$ -シクロアルキレン- $NR^{10}-$

から選択される。

【0053】

50

より好ましくは、 L^2 は、

i) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_y$ 、並びに

ii) R^w 及び／又は R^x で任意に置換された $(CH_2)_yNR^{10}$ —から選択される。

【0054】

好ましくは、上記 y は、0、1、又は2の整数を表す。

【0055】

上記 R^9 は、好ましくはHである。

【0056】

上記 R^{10} は、好ましくはHである。

【0057】

上記 R^d は、好ましくは $(CH_2)_nNH_2$ である。

【0058】

上記 n は、好ましくは0、1又は2の整数を表す。

【0059】

上記 R^e は、好ましくは $C_{1\sim6}$ —アルキルである。

【0060】

上記 m は、好ましくは0、1又は2の整数を表す。

【0061】

上記 R^{g1} 及び R^{g2} は、好ましくは独立して、

i) H、

ii) OR^j 、

iii) NR^kR^l 、

iv) SO_2R^m 、

v) $CONR^nR^o$ 、

vi) NR^pCOR^q 、

vii) $NR^rSO_2R^s$ 、

viii) $COOR^t$ 、

ix) $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル

x) R^u で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、及び

xi) シアノから選択される。

【0062】

より好ましくは、 R^{g1} 及び R^{g2} は、独立して、

i) H、

ii) OR^j 、

iii) NR^kR^l 、

iv) $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ —アルキル、

v) R^u で任意に置換されたピロリジニル、

vi) R^u で任意に置換されたモルホリニル、

vii) R^u で任意に置換されたオキセタニル、

viii) R^u で任意に置換された3-オキソ-モルホリニル、

ix) R^u で任意に置換された2-オキソ-ピロリジニル、

x) R^u で任意に置換されたアゼチジニル、

xi) R^u で任意に置換されたピペラジニル、及び

xii) R^u で任意に置換された2-オキソ-ピペラジニルから選択される。

【0063】

R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^m 、 R^n 、 R^o 、 R^p 、 R^q 、 R^r 、 R^s 、 R^t 、及び R^u は、好ましくは独立して、

i) H、

ii) $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換された $C_{1\sim6}$ —アルキル、及び

iii) NH_2 から選択される。

10

20

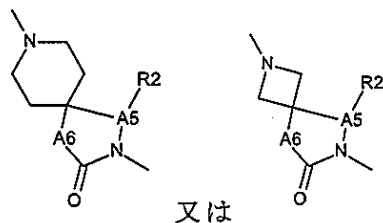
30

40

50

【0064】

R^1 、 R^9 及び L_2 が、互いに結合して 4～6 員環を形成し得る場合、環は、
【化 4 2】



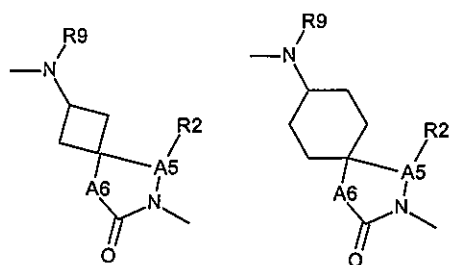
10

から選択され、

環は R^d で任意に置換される。

【0065】

R^1 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して 4～6 員環を形成し得る場合、環は、
【化 4 3】



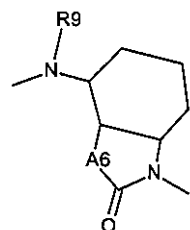
20

から選択され、

環は R^d で任意に置換される。

【0066】

R^2 、 L_2 及び R^w が、互いに結合して 4～6 員環を形成し得る場合、環は、
【化 4 4】



30

から選択される。

【0067】

本明細書に記載の式 (I) の化合物を製造するための方法もまた、本発明の目的である。

【0068】

本発明の式 (I) の化合物の調製は、逐次的又は収束的な合成経路で行うことができる。本発明の合成を以下の一般的なスキームに示す。反応及びその結果得られる生成物の精製を実行するために必要な技能は、当業者に既知である。プロセスの以下の記載において使用される置換基及び指標は、別段の断りがない限り、本明細書に前述した有意性を有する。

40

【0069】

より詳細には、式 (I) の化合物は、以下に示す方法、実施例に示す方法、又は類似の方法によって製造し得る。個々の反応工程のための適切な反応条件は、当業者に公知である。反応順序は、スキーム 1～11 に表示されているものに限定されないが、出発原料やそれぞれの反応性に応じて、反応工程の順序を自由に変更することができる。出発物質は、市販されているか、又は以下に示す方法に類似する方法、本明細書に引用された参考文

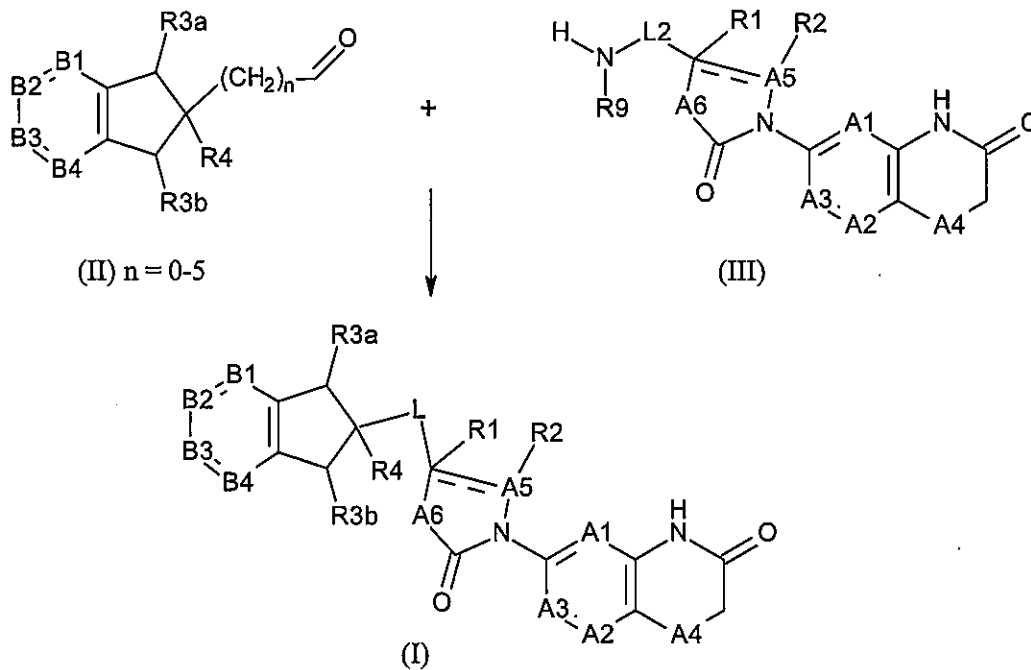
50

献若しくは実施例に記載されている方法、又は当技術分野で公知の方法によって調製することができる。

【0070】

L_1 が $(CH_2)_x$ であり、 x が1～6である式(I)の本発明の化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、以下に記載される方法によって調製することができる(スキーム1)。

【化45】



スキーム 1

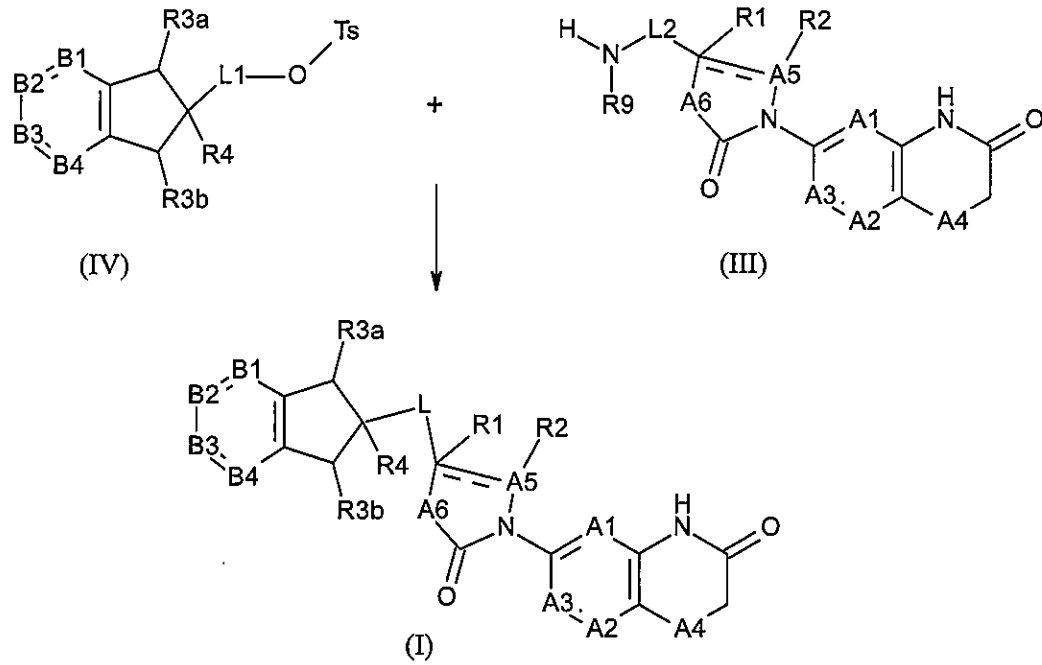
【0071】

式(II)のアルデヒドと式(III)のアミンとの還元的アミノ化により、 L_1 が $(CH_2)_x$ であり、 x が1～6である式(I)の化合物が得られる。典型的な条件としては、任意にN,N-ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン若しくは酢酸等の添加剤、又は粉末分子ふるいの存在下で、メタノール、THF又は1,2-ジクロロエタン等の溶媒中、室温等の温度での、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

【0072】

あるいは、式(I)の化合物は、スキーム2に示されるように調製され得る。

【化 4 6】



スキーム 2

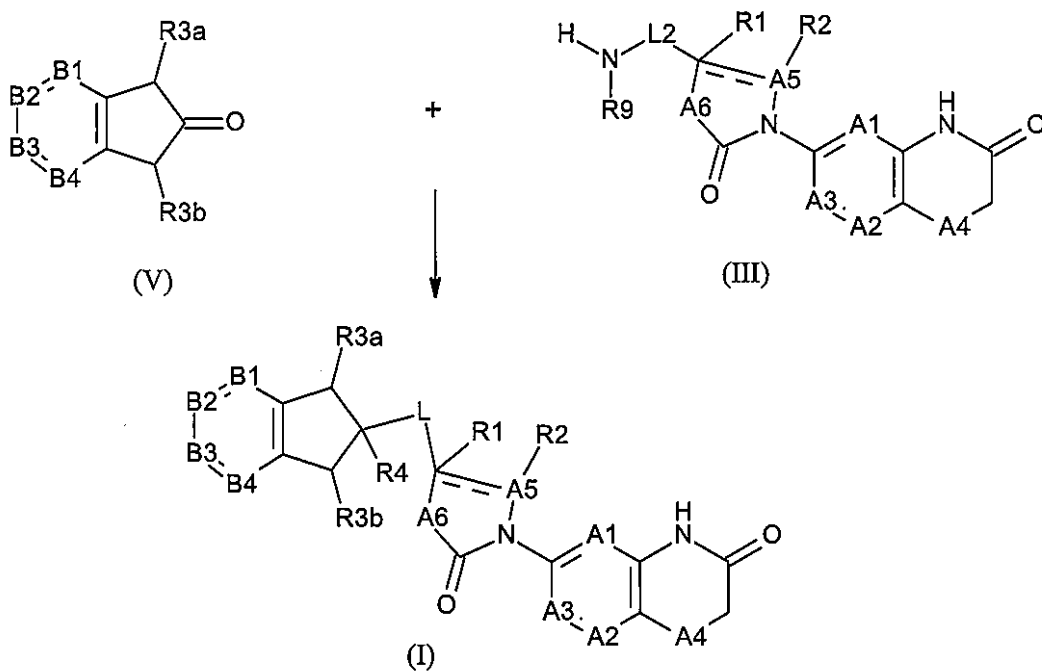
【 0 0 7 3】

式 (IV) のトシレートと式 (III) のアミンの反応により、式 (I) の化合物が得られる。典型的な条件としては、80℃等の高温でDMF、DMA又はNMP等の溶媒中の炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の塩基が挙げられる。

【 0 0 7 4】

あるいは、R₄がHであり、L₁が(CH₂)_xであり、xが0である式 (I) の化合物は、スキーム 3 に示されるように調製され得る。

【化 4 7】



スキーム 3

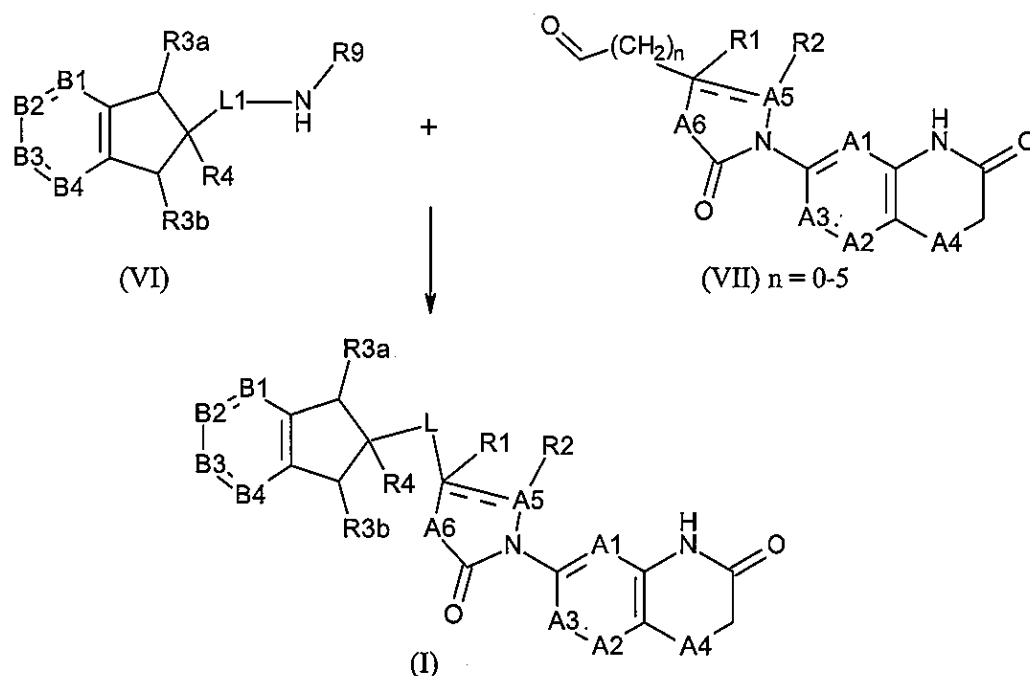
【 0 0 7 5】

式 (V) のケトンと式 (III) のアミンの還元的アミノ化により、 R_4 が H であり、 L_1 が $(CH_2)_x$ であり、 x が 0 である式 (I) の化合物が得られる。典型的な条件としては、任意に N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン若しくは酢酸等の添加剤、又は粉末分子ふるいの存在下で、メタノール、THF 又は 1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中、室温等の温度での、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

【0076】

あるいは、 L_2 が $(CH_2)_y$ であり、 y が 1~6 である式 (I) の化合物は、スキーム 4 に示すように調製することができる。

【化 48】



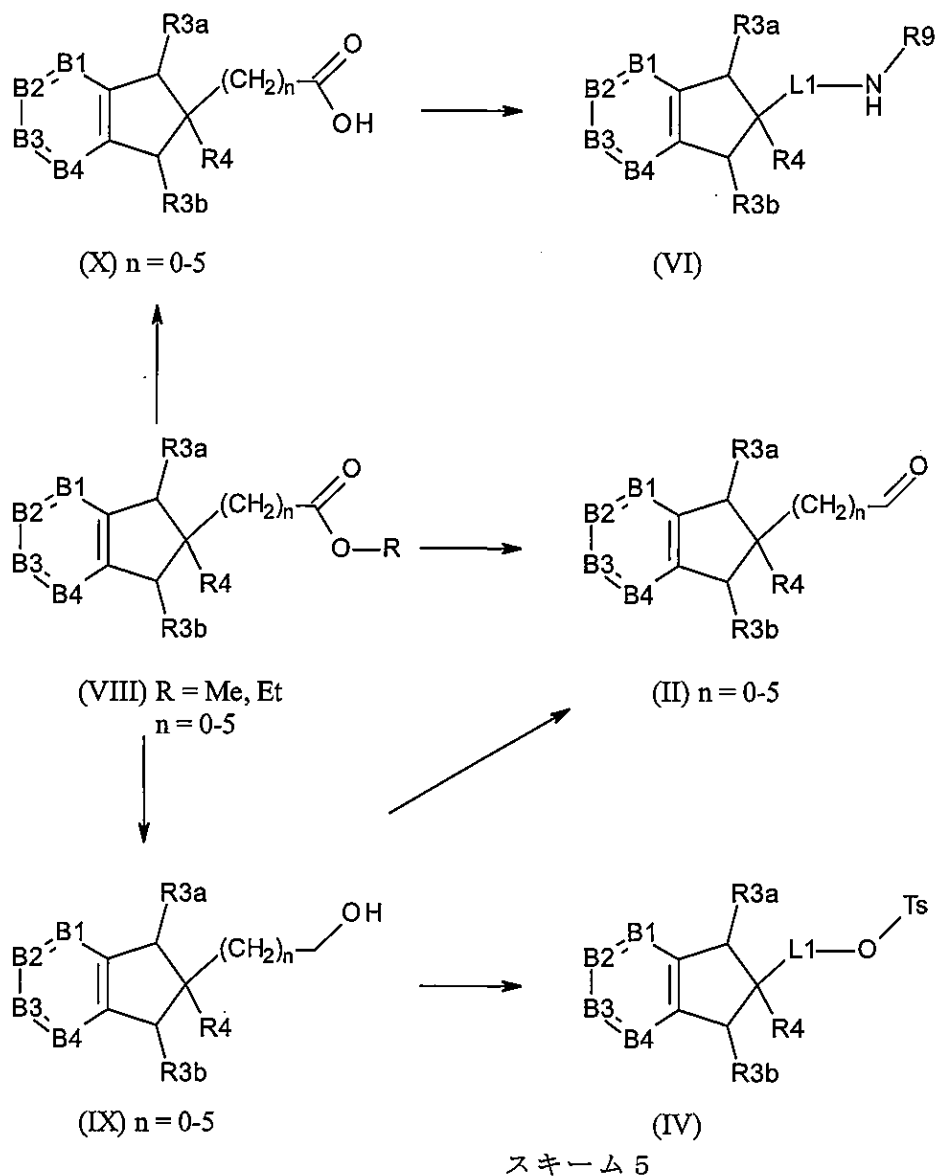
【0077】

式 (VII) のアルデヒドと式 (VI) のアミンの還元的アミノ化により、 L_2 が $(CH_2)_y$ であり、 y が 1~6 である式 (I) の化合物が得られる。典型的な条件としては、任意に、酢酸又は N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン及び硫酸ナトリウム等の添加剤又は粉末分子ふるいの存在下、メタノール又は 1, 2-ジクロロエタン、又はメタノールと 1, 2-ジクロロエタンの混合物等の溶媒中、室温等の温度でのシアノ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

【0078】

式 (II) の化合物は、スキーム 5 に図示されるプロセスにより調製され得る。

【化 4 9】



【0079】

式(VIII)のエステルの還元により、式(IX)のアルコールが得られる。典型的な条件としては、THF等の溶媒中、 -78°C ～室温等の温度での水素化アルミニウムリチウム等の還元剤が挙げられる。式(IX)のアルコールの酸化により、式(II)のアルデヒドが得られる。典型的な条件としては、DCM等の溶媒中、 $0\sim 25^{\circ}\text{C}$ 等の温度でのデス・マーチンペルヨージアンが挙げられる。あるいは、式(VIII)のエステルの還元により、式(II)のアルデヒドが得られる。典型的な条件としては、THF等の溶媒中、 -78°C ～ -20°C 等の低温での水素化アルミニウムリチウム等の還元剤が挙げられる。

【0080】

L_1 が $(CH_2)_x$ であり、 x が1～6である式(IV)の中間体は、スキーム5に示すように調製することができる。式(IX)のアルコールのトシル化により L_1 が $(CH_2)_x$ であり、 x が1～6である式(IV)の中間体を得られる。典型的な条件としては、室温等の温度でDCM等の溶媒中のp-トルエンスルホニルクロリド、N,N-ジイソプロピルエチルアミン及びDMA Pが挙げられる。

【0081】

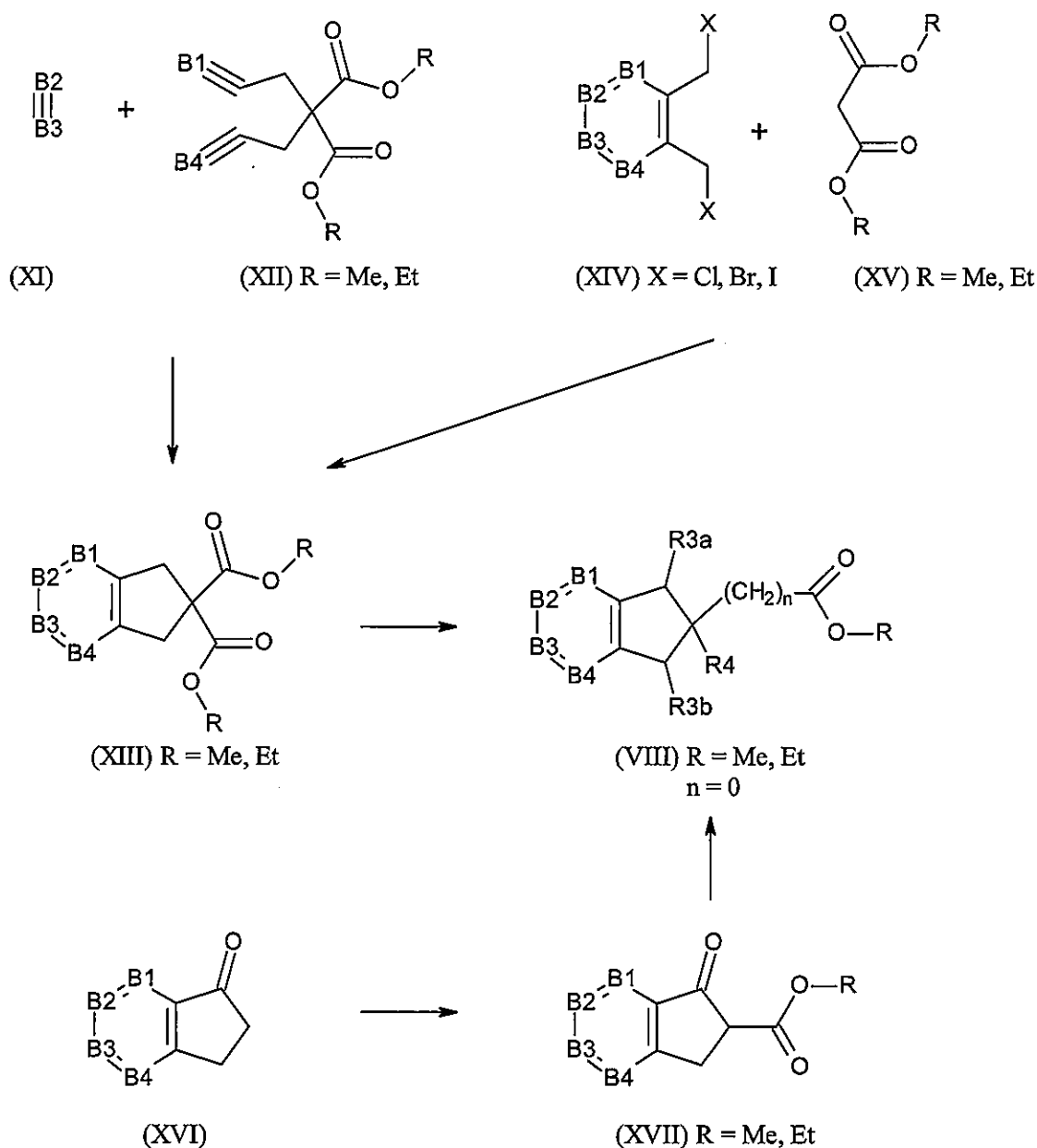
L_1 が $(CH_2)_x$ であり、 x が1～6である式(VI)の中間体は、スキーム5に示

すように調製することができる。式(VIII)のエステルの加水分解により、式(X)の酸が得られる。典型的な条件としては、 $0^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 等の温度での水中の水酸化リチウム及びTHF等の溶媒が挙げられる。式(X)の酸を、2段階手順で、 L_1 が $(\text{CH}_2)_x$ であり、 x が1～6である式(VI)の中間体に変換することができる。第1の工程の典型的な条件としては、 100°C 等の高温のトルエン等の溶媒中のジフェニルホスホリルアジド、トリエチルアミン等の塩基、及び(4-メトキシフェニル)メタノール又は2-(トリメチルシリル)エタノール等のアルコールが挙げられる。第2の工程の典型的な条件としては、任意に、DCM等の溶媒中、室温でのトリフルオロ酢酸が挙げられる。

【0082】

R_{3a} 、 R_{3b} 及び R_4 がHである式(VIII)のエステルは、スキーム6に示すように調製することができる。

【化50】



スキーム 6

【0083】

式(XI)のアルキン又はイソシアネートと式(XII)のジイン又はアルキンニトリルとの環化付加により、式(XIII)の化合物が得られる。典型的な条件としては、高

温でのベンゼン等の溶媒中のクロロ（１，５－シクロオクタジエン）イリジウム（Ⅰ）ダイマー及び１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等の触媒混合物の使用、又は９０℃等の高温での１，２－ジクロロエタン等の溶媒中のクロロ（１，５－シクロオクタジエン（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ルテニウム（Ⅱ）等の触媒の使用が挙げられる。

【００８４】

あるいは、式（ⅩⅤ）のジハロ化合物と式（ⅩⅤ）のマロン酸ジエステルの反応により、式（ⅩⅡⅡ）のジエステルが得られる。典型的な条件は、０℃等の温度でＴＨＦ等の溶媒中で水素化ナトリウム等の塩基を使用することを含む。

【００８５】

式（ⅩⅡⅡ）のジエステルは、 R_{3a} 、 R_{3b} 及び R_4 がＨである式（ⅤⅡⅡ）のエステルに変換され得る。典型的な条件としては、１６０℃等の高温でのＤＭＳＯ及び水中の塩化リチウム等の塩の使用が挙げられる。

【００８６】

あるいは、式（ⅩⅡⅡ）のジエステルを１００℃等の温度でＨＣｌ水溶液等の酸で処理し、続いて８０℃等の温度でメタノール又はエタノール等の溶媒中、硫酸等の酸と反応させて、 R_{3a} 、 R_{3b} 及び R_4 がＨである式（ⅤⅡⅡ）のエステルを得ることができる。

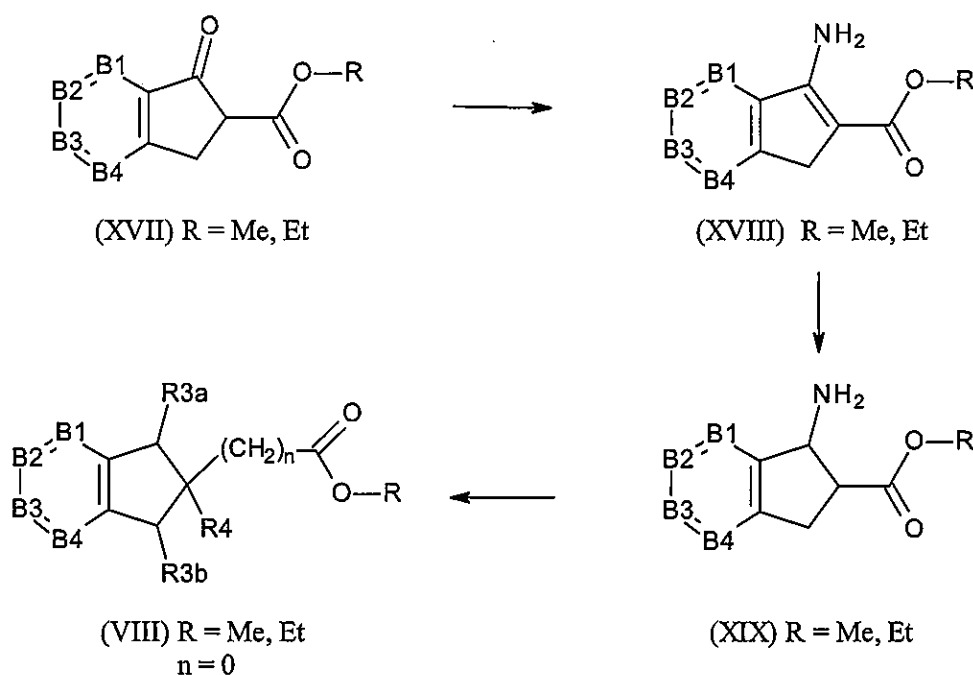
【００８７】

あるいは、式（ⅩⅤⅠ）のケトンと式（ⅩⅤⅡ）のケトエステルに変換することができる。典型的な条件としては、トルエン等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、１１０℃等の温度でジエチルカーボネート又はジメチルカーボネートとの反応が挙げられる。式（ⅩⅤⅡ）のケトエステルは、 R_{3a} 、 R_{3b} 及び R_4 がＨである式（ⅤⅡⅡ）のエステルに還元され得る。典型的な条件としては、０℃～２５℃等の温度でのトリエチルシラン及びトリフルオロ酢酸が挙げられる。

【００８８】

R_{3a} が保護された NH_2 であり、 R_{3b} 及び R_4 がＨである式（ⅤⅡⅡ）のエステルは、スキーム７に示すように調製され得る。

【化５１】



スキーム 7

【００８９】

式(XVII)のケトエステルを式(XVIII)の化合物に変換することができる。典型的な条件としては、80℃等の温度でエタノール等の溶媒中の酢酸アンモニウム等の試薬が挙げられる。式(XVIII)の化合物は、式(XIX)のアミノエステルに還元され得る。典型的な条件としては、0℃等の温度のトリフルオロ酢酸中の水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤が挙げられる。式(XIX)のアミノエステルを式(VIII)のエステルに変換することができ、式中、R_{3a}は保護されたNH₂であり、R_{3b}及びR₄はHである。典型的な保護基としては、tert-ブチルオキシカルボニルが挙げられる。典型的な条件としては、ジクロロメタン等の溶媒中、25℃等の温度でジ-tert-ブチルジカーボネート等の試薬が挙げられる。

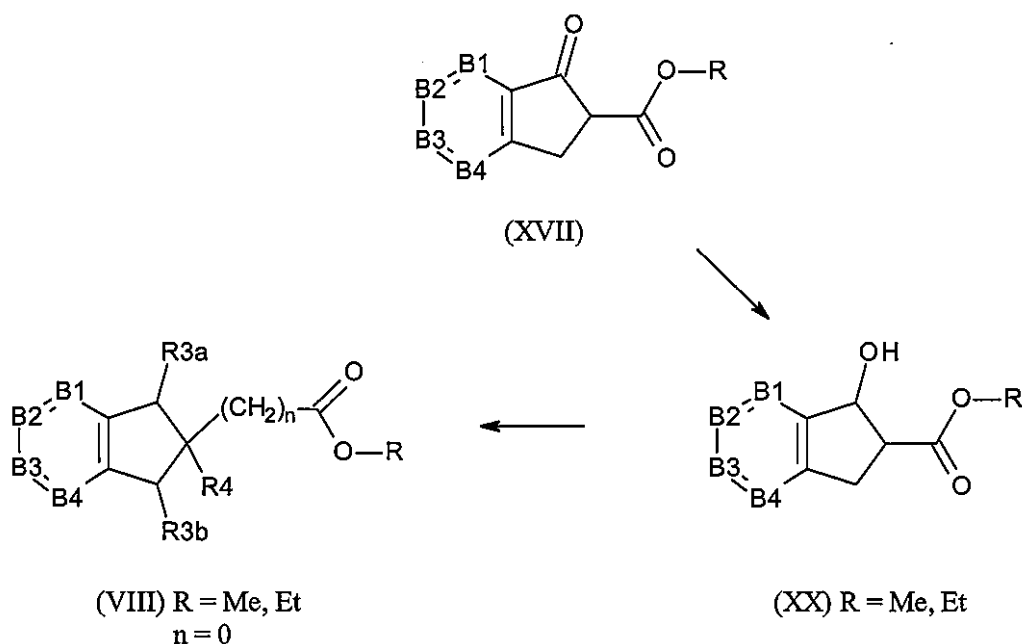
【0090】

R_{3b}が保護されたNH₂であり、R_{3a}及びR₄がHである式(VIII)のエステルは、式(XVII)のケトエステルの適切な位置異性体から出発して、スキーム7に示されるものと類似の方法によって調製され得る。

【0091】

R_{3a}が保護されたOHであり、R_{3b}及びR₄がHである式(VIII)のエステルは、スキーム8に示されるように調製することができる。

【化52】



スキーム 8

【0092】

式(XVII)のケトンの還元により、式(XX)のアルコールが得られる。典型的な条件としては、0℃等の温度でエタノール等の溶媒中の水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤が挙げられる。式(XX)のアルコールは、R_{3a}が保護されたOHであり、R_{3b}及びR₄がHである式(VIII)のエステルに変換され得る。典型的な保護基としては、tert-ブチルジメチルシリルが挙げられる。典型的な条件としては、0℃～25℃等の温度でDCM等の溶媒中のイミダゾール等の塩基と共にtert-ブチルジメチルクロロシランが挙げられる。

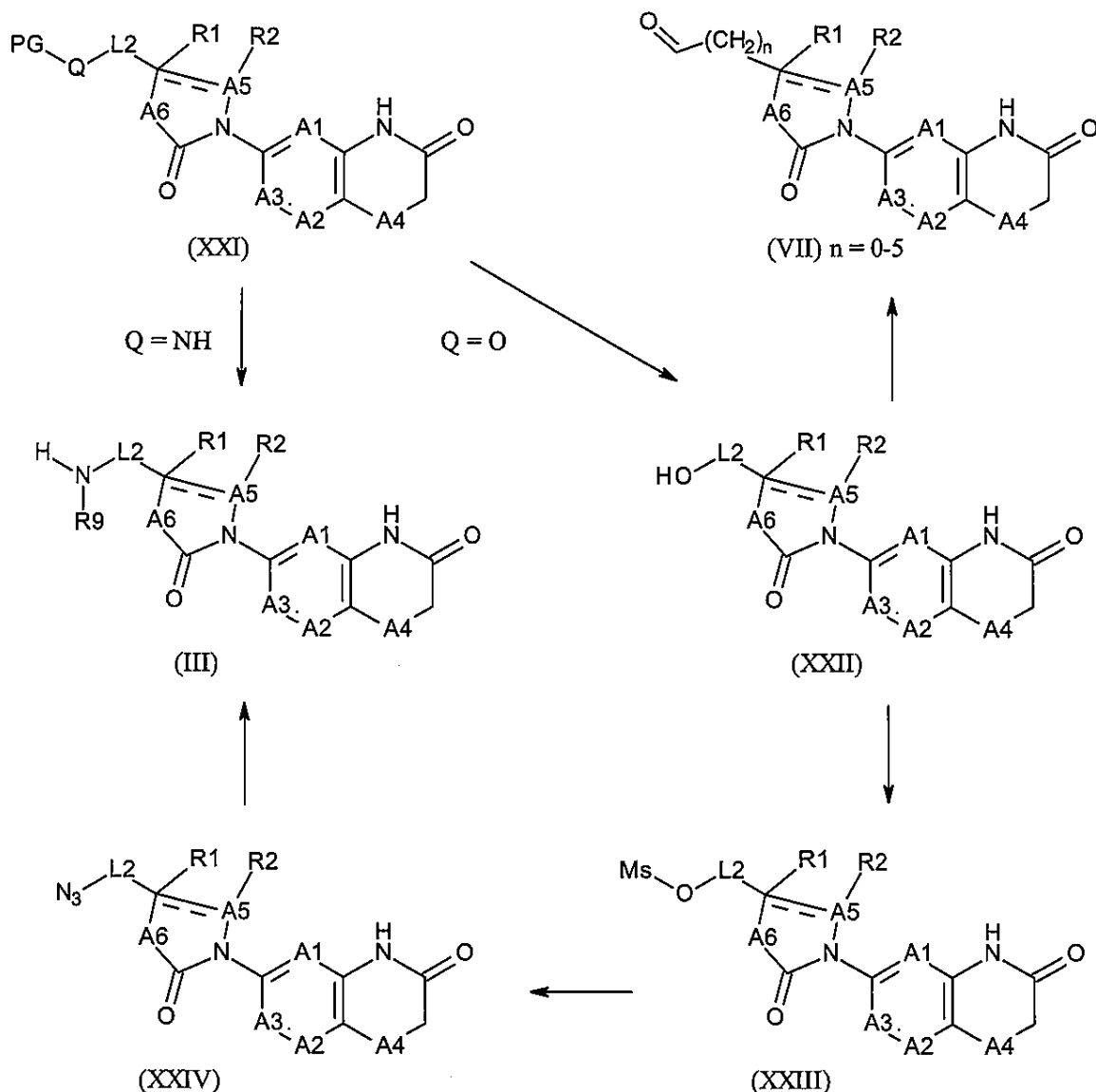
【0093】

R_{3b}が保護されたOHであり、R_{3a}及びR₄がHである式(VIII)のエステルは、式(XVII)のケトエステルの適切な位置異性体から出発して、スキーム8に示されるものと類似の方法によって調製され得る。

【0094】

式(VII)の化合物は、スキーム9に図示されるプロセスにより調製され得る。

【化 5 3】



【0095】

QがOである式(XXI)の保護されたアルコールを式(XXII)のアルコールに変換することができる。典型的な保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル及びtert-ブチルジフェニルシリルが挙げられる。典型的な条件は、20℃等の温度のメタノール等の溶媒中の塩酸等の酸、又は20℃等の温度のTHF等の溶媒中のTBAF等の試薬を含む。L₂が(CH₂)_yであり、yが1~6である式(XXII)のアルコールは、式(VII)の中間体に酸化されてもよい。典型的な条件としては、DCM等の溶媒中、0~25℃等の温度でのデス・マーチンペルヨージアンが挙げられる。

【0096】

L₂が(CH₂)_yであり、yが1~6である式(III)の中間体は、スキーム9に示すように調製することができる。式(XXII)のアルコールは、式(XXIII)のメシレートに変換され得る。典型的な条件としては、0℃~25℃等の温度で、DCM等の溶媒中のトリメチルアミン等の塩基の存在下でのメタンスルホニルクロリドが挙げられる。式(XXIII)のメシレートを式(XXIV)のアジドに変換することができる。典型的な条件は、60℃等の高温でDMF等の溶媒中のアジ化ナトリウムを含む。式(XXIV)のアジドは、L₂が(CH₂)_yであり、yが1~6である式(III)の中間体に変換され得る。典型的な条件は、室温でメタノール等の溶媒中でパラジウム担持炭素

等の触媒を使用する水素化を含む。代替条件としては、THF等の溶媒中のトリメチルホスフィン、その後の20℃等の温度での水の添加が挙げられる。

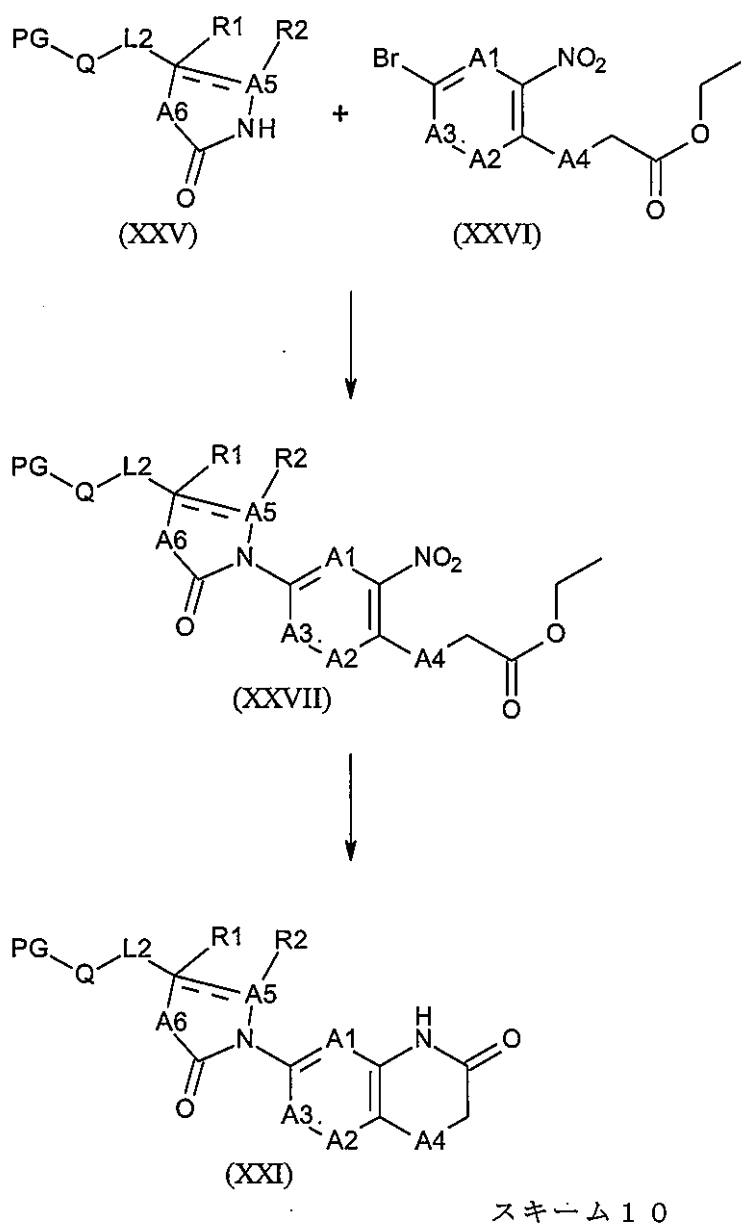
【0097】

あるいは、式(III)の中間体は、スキーム9に示されるように、QがNHである式(XXI)の保護アミンから調製され得る。保護基がtert-ブチルオキシカルボニルである場合の典型的な条件としては、メタノール又は酢酸エチル等の溶媒中の塩酸等の酸、又は25℃等の温度でDCM等の溶媒中のトリフルオロ酢酸が挙げられる。保護基がベンジルオキシカルボニル又はジフェニルメチル又はビス[(4-メトキシフェニル)メチル]である場合の典型的な条件としては、任意にトリフルオロ酢酸又は塩酸等の酸の存在下、25℃等の温度で、メタノール又はTHF等の溶媒中、パラジウム担持炭素又は水酸化パラジウム担持炭素等の触媒を用いて、大気圧～50psi等の圧力での水素化が挙げられる。

【0098】

式(XXI)の化合物は、スキーム10に図示されるプロセスにより調製され得る。

【化54】



【0099】

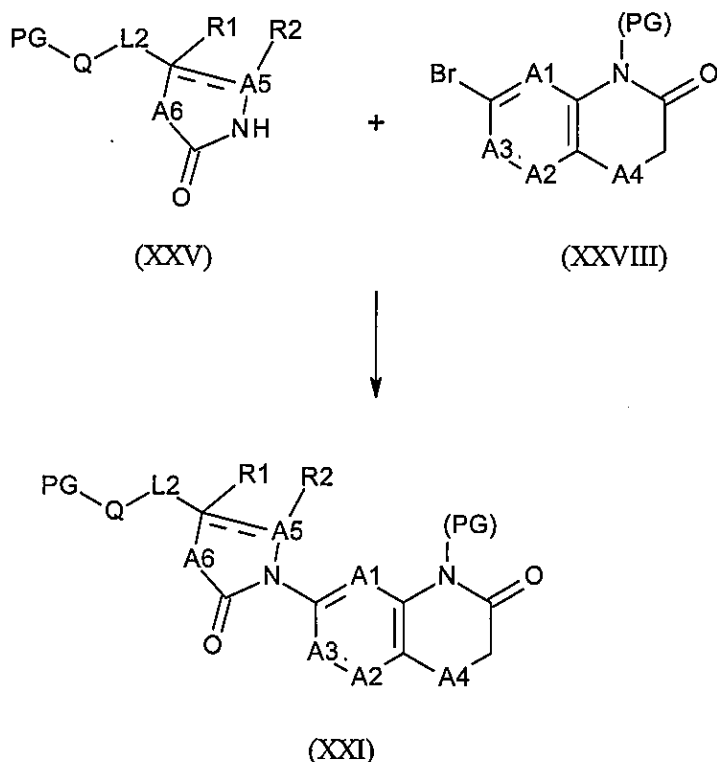
式(XXV)の化合物と式(XXVI)のヘテロアリアルブロミドとのカップリングに

より、式 (XXVII) の化合物が得られる。典型的な条件としては、触媒量のヨウ化銅 (I) 及び N, N-ジメチル-エチレンジアミン又はトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 及び 9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテンを、1, 4-ジオキサン又はトルエン等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下、100℃等の温度で使用することが挙げられる。式 (XXVII) の化合物の還元により、式 (XXI) の中間体得られる。典型的な条件としては、50℃～70℃等の温度の酢酸中の鉄、又は25℃等の温度のエタノール等の溶媒中の鉄及び塩酸が挙げられる。

【0100】

あるいは、式 (XXI) の中間体は、スキーム 11 に示されるように調製することができる。

【化 5 5】



スキーム 11

【0101】

式 (XXV) の化合物と、任意に保護された式 (XXVII) のヘテロアリアルブROMIDとのカップリングにより、任意に保護された式 (XXI) の中間体得られる。典型的な条件としては、触媒量のヨウ化銅 (I) 及びトランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン又はトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 及び 9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテンを、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下、100℃等の温度で使用することが挙げられる。式 (XXVII) のヘテロアリアルブROMID中の典型的な任意の保護基としては、2-トリメチルシリルエトキシメチルが挙げられる。

【0102】

本明細書に記載される式 (I) の化合物の具体例は、

6-[5-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン; 酸

6-[5-[3-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピ

リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン塩酸塩

6-[5-[3-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[5-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体 A

6-[5-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体 A ; ギ酸

6-[5-[3-[(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン ; ギ酸

6-[5-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ) プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン ; ギ酸

6-[5-[3-[(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン ; ギ酸

6-[5-[2-[(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[3-[(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン ; ギ酸

2-[3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピルアミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル ; ギ酸

2-[[トランス-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[5-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1, 4-ベンゾキサジン-3-オン ; ギ酸

6-[5-[シス-3-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン ; ギ酸

6-[5-[トランス-3-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル ; ギ酸

2-[[シス-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [

10

20

30

40

50

1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

6- [5- [2- [2- (4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) エチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6- [5- [[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6- [5- [[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

10

6- [(4R) -4- [[3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル] アミノ] -2-オキソピロリジン-1-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6- [(4S) -4- [[3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル] アミノ] -2-オキソピロリジン-1-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [[(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

20

6- [5- [[2- (4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) エチルアミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6- [5- [3- [(4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

2- [[[2-メチル-1- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロパン-2-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

30

6- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] -2-メチルプロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

2- [[[rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

40

6- [rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-6- [2- (4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) エチルアミノ] -2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2- [2- [6-オキソ-7- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-イル] エチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

2- [[トランス-4- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロヘキ

50

シル] アミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

4-フルオロ-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル; ギ酸

10

6- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] アミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル、異性体 A; ギ酸

2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] アミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル、異性体 B; ギ酸

20

6- [2-オキソ-5- [2- [[rac- (5, 6-トランス) - 1-クロロ-5-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

2- [[2- [5-オキソ-4- (3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

6- [2-オキソ-5- [2- [[rac- (5, 6-トランス) - 5-ヒドロキシ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

30

2- [[2- [5-オキソ-4- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

7- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン; 塩酸塩

2- [[2- [2-オキソ-3- (2-オキソ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

40

1-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル; ギ酸

2- [[4-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド

6- [5- [2- [(1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ

50

ゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
 6 - [5 - [2 - [(1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ
 ゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
 6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ
 ゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
 5 - [(1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ] - 2 - [[2 - [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサ
 ゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸
 3-メトキシ-6 - [[2 - [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチル
 アミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボ
 ニトリル
 5 - (2-モルホリン-4-イルエトキシ) - 2 - [[2 - [2-オキソ-3-(3-
 オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキ
 サゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
 4-カルボニトリル; ギ酸
 6 - [5 - [2 - [(4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペン
 タ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ
 ゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸
 N - [2 - [[4-シアノ-2 - [[2 - [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピ
 リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-
 イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ
] エチル] アセトアミド
 6 - [5 - [2 - [(1-クロロ-4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペン
 タ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ
 ゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
 6 - [5 - [2 - [(1-クロロ-4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペン
 タ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ
 ゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
 ; ギ酸
 N - [2 - [[4-シアノ-2 - [[2 - [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピ
 リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-
 イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ
] エチル] メタンスルホンアミド
 6 - [5 - [2 - [(4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペン
 タ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ
 ゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;
 ギ酸
 2 - [[[(2R) - 2-ヒドロキシ-2 - [(5R) - 2-オキソ-3-(3-オキ
 ソ-4H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル]
 エチル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;
 ギ酸
 2 - [[[(2S) - 2-ヒドロキシ-2 - [(5S) - 2-オキソ-3-(3-オキ
 ソ-4H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル]
 エチル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;
 ギ酸
 5 - (オキセタン-3-イルオキシ) - 2 - [[2 - [2-オキソ-3-(3-オキソ

10

20

30

40

50

－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン－6－イル)－1, 3－オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル]－2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－4－カルボニトリル

2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン－6－イル)－1, 3－オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル]－2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－4－カルボニトリル

3－メトキシ－6－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4 H－ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン－6－イル) オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル]－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－1－カルボニトリル ; ギ酸

10

2－[[1－クロロ－6－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン－6－イル) オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル]－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－3－イル] オキシ]－N－メチルアセトアミド

6－[5－[2－[(4－フルオロ－1－メチル－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル) メチルアミノ] エチル]－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾール－3－イル]－4 H－1, 4－ベンゾキサジン－3－オン

6－[5－[2－[(4－フルオロ－1－メチル－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル) メチルアミノ] エチル]－2－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾール－3－イル]－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン－3－オン

20

2－[[7－フルオロ－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン－6－イル)－1, 3－オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル]－2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－5－イル] オキシ]－N－メチルアセトアミド ; ギ酸

6－[5－[2－[(4－フルオロ－1－メトキシ－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル) メチルアミノ] エチル]－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル]－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン－3－オン

6－[5－[2－[(4－フルオロ－1－メトキシ－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル) メチルアミノ] エチル]－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル]－4 H－ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン－3－オン

30

6－[8－[(4－フルオロ－1－メチル－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル) メチル]－2－オキソ－1－オキサ－3, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－イル]－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン－3－オン

2－[[7－フルオロ－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン－6－イル)－1, 3－オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル]－2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－5－イル] オキシ] アセトニトリル ; ギ酸

40

2－[[7－フルオロ－2－[[2－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4 H－ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン－6－イル)－1, 3－オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル]－2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－5－イル] オキシ]－N－メチルアセトアミド ; ギ酸

6－[5－[1－[(4－フルオロ－1－メチル－6, 7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル) メチル] アゼチジン－3－イル]－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル]－4 H－ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン－3－オン ; ギ酸

2－[[3－[2－オキソ－3－(3－オキソ－4 H－ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン－6－イル)－1, 3－オキサゾリジン－5－イル] アゼチジン－1－イル] メチル]－2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－4－カルボニトリル ; ギ酸

50

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド
[3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル
] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -
N, N-ジメチルアセトアミド

6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリ
ジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリ
ジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2- [3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4]
] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピルアミノ] -2
, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

2- [[2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2
, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プ
ロピル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル、異性体A
; ギ酸

2- [[2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2
, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プ
ロピル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル、異性体B
; ギ酸

6- [5- [3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)
アミノ] -2-ヒドロキシプロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル
] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体A; ギ酸

6- [5- [3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)
アミノ] -2-ヒドロキシプロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル
] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体B; ギ酸

6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサ
ゾール-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリ
ジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-
イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチルアミノ) エチ
ル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b]
[1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリ
ジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-
イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [(4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリ
ジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-
イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4]
] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル
] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル; ギ酸

6- [5- [2- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)
メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピ
リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [3- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリ
ジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル

10

20

30

40

50

] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [2-オキソ-5 - [2 - [(1, 3, 4-トリメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [3 - [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [3 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピルアミノ] - 6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

2 - [[[シス-3 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

2 - [[[トランス-3 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル

6 - [5 - [2 - [(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2 - [[[rac-3a, 7a-シス-6, 7a-トランス-2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

2 - [[[トランス-4 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロヘキシル] アミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

6 - [5 - [2 - [[1, 4-ジメチル-3 - [(5-オキソモルホリン-2-イル) メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [[1, 4-ジメチル-3 - [(5-オキソピロリジン-3-イル) メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [[1, 4-ジメチル-3 - [(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル) メトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [[[2, 4-トランス-6-オキソ-7 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 5-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-2-イル] アミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

6 - [5 - [2 - [[1, 4-ジメチル-3 - (3-メチルスルホニルプロボキシ) - 6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [(3-メトキシ-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-

10

20

30

40

50

オン

2- [[7-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

2- [[4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

2- [[4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

10

2- [[1, 4-ジメチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

2- [[1, 4-ジメチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

20

2- [[4, 7-ジメチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

2- [[4, 7-ジメチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

2- [[4, 7-ジメチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

30

N- [2- [[7-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] メタンスルホンアミド

6- [5- [2- [[5- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

40

6- [5- [2- [[5- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6- [5- [3- [[5- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6- [5- [3- [[5- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-

50

3-オン；ギ酸

6-[4-[2-[(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

2-[2-[[5-オキソ-1-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ]エチルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[5-[2-[[3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

10

6-[2-オキソ-5-[2-[[5,6-トランス-5-アミノ-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル塩酸塩

3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-6-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル

20

6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ)-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

3-(2-アミノエトキシ)-6-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル；ギ酸

30

5-(2-アミノエトキシ)-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

5-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

6-[2-オキソ-5-[2-[(rac-5,6-トランス-5-アミノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

40

rac-1,2-トランス-1-アミノ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

5-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カ

50

ルボニトリル；ギ酸

rac-5, 6-トランス-5-アミノ-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル；ギ酸

5-(2-アミノプロポキシ)-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

7-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オン；ギ酸

10

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

5-(アゼチジン-2-イルメトキシ)-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

20

2-[[2-[3-アミノ-5-オキソ-1-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

rac-1, 2-トランス-1-ヒドロキシ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[4-アミノ-4-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

30

2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

6-[5-[2-(2-アミノ-4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル)エチルアミノ]メチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-5-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

40

6-[5-[2-[3-(2-アミノプロポキシ)-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

6-[5-[2-[3-(2-アミノプロポキシ)-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

50

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[r a c - 5 , 6 - シス - 5 - アミノ - 1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[r a c - 1 , 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 - オン ; ギ酸

2 - [[2 - [r a c - 4 , 5 - シス - 4 - (アミノメチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸

10

2 - [[2 - [r a c - 4 , 5 - トランス - 4 - (アミノメチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸

6 - [5 - [2 - [[6 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

r a c - 2 , 3 - トランス - 3 - ヒドロキシ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸

20

r a c - 2 , 3 - トランス - 3 - ヒドロキシ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸

6 - [5 - [2 - [(r a c - 1 , 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

30

6 - [5 - [2 - [[6 - (2 - アミノプロボキシ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

6 - [5 - [2 - [[6 - (1 - アミノプロパン - 2 - イルオキシ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸

r a c - 2 , 3 - トランス - 3 - アミノ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル

40

r a c - 2 , 3 - トランス - 3 - アミノ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル

6 - [5 - [[[2 - アミノ - 2 - (4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) エチル] アミノ] メチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸

6 - [2 - [2 - アミノ - 2 - (4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2

50

－イル) エチル] － 6－オキソ－5－オキサ－2, 7－ジアザスピロ [3, 4] オクタン
－7－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－3－オン; ギ酸

6－ [5－ [2－ [[6－ [(1－アミノシクロプロピル) メトキシ] － 4－フルオロ
－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル] メチルアミノ] エチル] － 2－オキソ
－1, 3－オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサ
ジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [[6－ [(1－アミノシクロプロピル) メトキシ] － 4－フルオロ
－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル] メチルアミノ] エチル] － 2－オキソ
－1, 3－オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピラジノ [2, 3－b] [1, 4] オキ
サジン－3－オン

10

6－ [5－ [2－ [[6－ [(3－アミノオキセタン－3－イル) メトキシ] － 4－フ
ルオロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル] メチルアミノ] エチル] － 2－
オキソ－1, 3－オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4]
オキサジン－3－オン; ギ酸

6－ [5－ [2－ [(rac－1, 2－トランス－1－アミノ－4－フルオロ－2, 3－
ジヒドロ－1H－インデン－2－イル) メチルアミノ] エチル] － 2－オキソ－1, 3－
オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－3
－オン

6－ [5－ [2－ [(rac－1, 2－トランス－1－アミノ－4－フルオロ－2, 3－
ジヒドロ－1H－インデン－2－イル) メチルアミノ] エチル] － 2－オキソ－1, 3－
オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピラジノ [2, 3－b] [1, 4] オキサジン－
3－オン; ギ酸

20

5－ [2－ [(rac－1, 2－トランス－1－アミノ－4－フルオロ－2, 3－ジヒ
ドロ－1H－インデン－2－イル) メチルアミノ] エチル] － 3－ (3－オキソ－4H－
ピリド [3, 2－b] [1, 4] チアジン－6－イル) － 1, 3－オキサゾリジン－2－
オン; ギ酸

2－ [[rac－5, 6－シス－5, 8－トランス－6－アミノ－2－オキソ－3－ (3－
オキソ－4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－6－イル) － 1－オキ
サ－3－アザスピロ [4, 5] デカン－8－イル] アミノ] － 2, 3－ジヒドロ－1H－
インデン－4－カルボニトリル

30

6－ [rac－5, 6－シス－5, 8－トランス－6－アミノ－8－ [(4－フルオロ
－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル) アミノ] － 2－オキソ－1－オキサ
3－アザスピロ [4, 5] デカン－3－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4]
オキサジン－3－オン; 2, 2, 2－トリフルオロ酢酸

6－ [2－オキソ－5－ [2－ [[rac－1, 2－トランス－1－アミノ－7－クロ
ロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル] メチルアミノ] エチル] － 1, 3－
オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－3－
オン; ギ酸

6－ [2－オキソ－5－ [2－ [[rac－1, 2－トランス－1－アミノ－7－クロ
ロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル] メチルアミノ] エチル] － 1, 3－
オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピラジノ [2, 3－b] [1, 4] オキサジン－3
－オン

40

6－ [2－オキソ－5－ [2－ [[rac－1, 2－トランス－1－アミノ－4－クロ
ロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イル] メチルアミノ] エチル] － 1, 3－
オキサゾール－3－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [[3－ (2－アミノエトキシ) － 1, 4－ジメチル－6, 7－ジヒ
ドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] － 2－オ
キソ－1, 3－オキサゾリジン－3－イル] － 4H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オ
キサジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [[3－ [(1－アミノシクロプロピル) メトキシ] － 1, 4－ジメ

50

チル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ
] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-
-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- [2- (メチルアミノ) エトキシ] -6,
7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル
] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1,
4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [[3- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-
5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-
1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジ
ン-3-オン

10

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -1-メチル-
6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチ
ル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1,
4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [[3- (3-アミノプロポキシ) -1, 4-ジメチル-6, 7-ジ
ヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-
オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4]
オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [[6- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-
1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリ
ジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

20

6- [5- [2- [[6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-
2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-
1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジ
ン-3-オン

6- [5- [3- [[6- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-
1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン
-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [3- [[6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-
2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル] -2-オキソ-1,
3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-
3-オン

30

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-
6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチ
ル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1,
4] オキサジン-3-オン

6- [[[2, 4-シス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b
] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オクタン
-2-イル] アミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン
-1-カルボニトリル

40

2- [[[2, 4-シス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b
] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オクタン
-2-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6- [5- [2- [[3- (アゼチジン-3-イル) メトキシ] -1, 4-ジメチル-6,
7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル
] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1,
4] オキサジン-3-オン塩酸塩

6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-
オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-

50

オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-((1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-2-((2-(2-オキソ-3-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-(アゼチジン-2-イルメトキシ)-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-(2-アミノエトキシ)-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[5-[2-[3-[2-(シクロプロピルアミノ)エトキシ]-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

6-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

6-(2-アミノプロポキシ)-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

6-(2-アミノプロポキシ)-2-((2-(2-オキソ-3-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

6-[2-オキソ-5-[2-[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]エチルアミノ]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6-[6-オキソ-2-[2-[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]エチル]-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

6-((1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-2-(2-((2-オキソ-3-(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)オキサゾリジン-5-イル)メチル)アミノ)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-((1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-2-(2-(6-オキソ-7-(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)-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

10

20

30

40

50

3 - [(1-アミノシクロプロピル)メトキシ] - 6 - [[2 - [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル

6 - [5 - [2 - [[1, 4-ジメチル-3-(モルホリン-3-イルメトキシ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [[3 - [(2S)-アゼチジン-2-イル]メトキシ] - 1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

10

6 - [5 - [2 - [[1, 4-ジメチル-3-[2-(プロパン-2-イルアミノ)エトキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [[3 - [2-(2-メトキシエチルアミノ)エトキシ] - 1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

20

6 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 2 - ((2 - (2-オキソ-3-(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)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

6 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 2 - ((2 - (2-オキソ-3-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6 - [5 - [1 - [(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-イル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン

30

6 - [rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-アミノ-8 - [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ] - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6 - [2-オキソ-5 - [2 - [[1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン、異性体A

40

6 - [2-オキソ-5 - [2 - [[1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン、異性体B

6 - [5 - [2 - [[3 - (2-アミノエトキシ) - 1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

2, 4-シス-6 - [6-オキソ-2 - [[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ] - 5-オキ

50

サ-7-アザスピロ [3, 4] オクタン-7-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [6-オキソ-2- [[rac- (1R, 2R) -1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] -5-オキサ-7-アザスピロ [3, 4] オクタン-7-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [2-オキソ-8- [[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4, 5] デカン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -1-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル

3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -1-メチル-6- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4, 5] デカン-8-イル] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-メチル-1- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [[3- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-メチル-1- (1, 3-チアゾール-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- [5- [2- [[4-メチル-3- [[(2R) -アゼチジン-2-イル] メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

4-メチル-6- ((2-オキソ-3- (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) -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) メチル) -3- ((5-オキソピペラジン-2-イル) メトキシ) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

2- ((1-シアノ-4-メチル-6- ((2- (2-オキソ-3- (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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ) -N-メチルアセトアミド

2- ((1-シアノ-4-メチル-6- ((2- (2-オキソ-3- (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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ) -N-イソプロピルアセトアミド

10

20

30

40

50

N-メチル-2-((4-メチル-6-(((2-(2-オキソ-3-(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)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド

N-イソプロピル-2-((4-メチル-6-(((2-(2-オキソ-3-(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)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド

エチル1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[2-オキソ-5-[3-[[rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]プロピル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

rac-1,2-トランス-1-アミノ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

rac-1,2-トランス-1-アミノ-2-(((2-オキソ-3-(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)オキサゾリジン-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1,2-トランス-4-クロロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1,2-シス-4-クロロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(4-クロロ-2-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

2-[[2-アミノエチル-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチル]アミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;ギ酸

6-[5-[2-[[1,4-ジメチル-3-[(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

3-[(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ]-4-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-

10

20

30

40

50

ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

6-[(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[5-[2-[[4-クロロ-3-[rac-(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2-[[2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル塩酸塩

1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キノリン-3-カルボン酸

6-[5-[2-[(2-アミノ-4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

2-[[rac-5, 6-トランス-5, 8-シス-6-アミノ-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル] アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

6-[5-(アミノメチル)-5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2-[[2-[5-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[2-オキソ-5-[3-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[2-オキソ-5-[3-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] アミノ] プロピル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

5-[2-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル]-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

rac-1, 2-トランス-1-アミノ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[5-[2-[[6-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2-[[rac-5, 6-トランス-6-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H

10

20

30

40

50

－インデン－４－カルボニトリル；ギ酸

6－[rac-5, 6-トランス-6-(アミノメチル)-8-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6－[rac-5, 6-シス-6-(アミノメチル)-8-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

2－[[rac-5, 6-シス-6-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

6－[5-[2-[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

2－[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6-ピロリジン-3-イルオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

2-アミノ-3-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-N-メチルプロパンアミド；ギ酸

6－[5-[2-[(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6－[8-[[6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

6－[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6－[2-オキソ-8-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

6－[8-[[6-(2-アミノプロポキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

2－[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸

6－[5-[2-[(rac-5, 6-トランス-5-アミノ-4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]

10

20

30

40

50

エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[rac - 5, 6 - トランス - 5 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) - 5 - [2 - [[rac - 5, 6 - トランス - 5 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

6 - [5 - [[2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) エチルアミノ] メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

6 - [2 - オキソ - 5 - [[2 - [rac - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] エチルアミノ] メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

2 - アミノ - 3 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] プロパン酸; ギ酸

6 - [5 - [2 - [(1, 4 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [(1, 3, 4 - トリメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

6 - [5 - [2 - [(4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

6 - [5 - [2 - [[6 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

6 - [5 - [2 - [[6 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[rac - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 6 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

6 - [2 - オキソ - 8 - [[rac - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 6 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチル] - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアサスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

1 - エチル - 4 - オキソ - 8 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キノリン -

10

20

30

40

50

3-カルボン酸

1-エチル-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キノリン-3-カルボン酸

6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] -6-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[[2-(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] メチル] -5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6-[5-[[2-(6-アミノ-4-フルオロ-1-メチル-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-6-[(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6-[5-[2-[(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

5-[2-[(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

2-[[4-シアノ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

6-[5-[2-[(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2-[[2-[2-オキソ-3-(7-オキソ-8H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

2-[5-[2-[(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-

10

20

30

40

50

オキサゾリジン-3-イル]-8H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7-オン

1-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

10

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[[6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

6-[5-[2-[[6-[2-(5-アミノテトラゾール-2-イル)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

20

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

トランス-6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

シス-6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

30

6-[5-[2-[(3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[8-[(3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

40

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)-メチルアミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

50

6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ - 6 - [2 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] アセトアミド

2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] アセトアミド

10

6 - [5 - [2 - [[6 - [2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸

N - エチル - 2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸

20

2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] - N - メチルアセトアミド

2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] - N - メチルアセトアミド; ギ酸

2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] - N - メトキシアセトアミド; ギ酸

30

2 - [[4, 7 - ジフルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] アセトアミド

6 - [2 - オキソ - 5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸、異性体 A

40

6 - [2 - オキソ - 5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸、異性体 B

6 - [2 - オキソ - 5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸、異性体 C

6 - [2 - オキソ - 5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1

50

， 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸、異性体D

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [(4-クロロ-3-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸

10

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-6 - (1H-ピラゾール-3-イルメトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸

1-メチル-6 - [3 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾール-5-イル] プロピルアミノ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル、エナンチオマーA

20

1-メチル-6 - [3 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾール-5-イル] プロピルアミノ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル、エナンチオマーB

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-6 - (オキセタン-3-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

N - [2 - [(7-フルオロ-2 - [(2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] メタンスルホンアミド

30

N - [2 - [(7-フルオロ-2 - [(2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] - N-メチルメタンスルホンアミド

6 - [2 - [2 - (4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチル] - 6-オキソ-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

40

6 - [2 - [2 - [6 - (2-アミノプロポキシ) - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] エチル] - 6-オキソ-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] シクロブチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体A

6 - [5 - [3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] シクロブチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサ

50

ゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体 B

6 - [(5 S) - 5 - [2 - [1 - (4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6 - [(5 R) - 5 - [2 - [1 - (4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6 - [5 - [2 - [4-フルオロ-6 - (2-イミダゾール-1-イルエトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] ブチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体 A

6 - [5 - [3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] ブチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体 B

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

2 - [[4-フルオロ-2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド

6 - [2-オキソ-5 - [2 - [rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

6 - [(5 S) - 5 - [2 - [(4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [(5 R) - 5 - [2 - [(4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [(5 S) - 5 - [2 - [6 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

10

20

30

40

50

6-[(5R)-5-[2-[[6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

10

1-[2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]エチル]ピロリジン-2,5-ジオン;ギ酸

N-シクロプロピル-2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトアミド;ギ酸

20

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(テトラゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(テトラゾール-2-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

2-[4-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

30

6-[5-[1-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;塩酸塩

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

40

6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(2-メチルスルホニルエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[5-[2-[[6-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

50

6-[5-[2-[4-フルオロ-6-(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル)オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;塩酸塩

6-[8-[6-[(2S)-2-アミノプロポキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[8-[6-[(2R)-2-アミノプロポキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[5-[2-[6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;塩酸塩

6-[5-[2-[(rac)-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[(5R)-5-[(1R)-2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

6-[5-[トランス-3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]シクロブチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

6-[5-[シス-3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]シクロブチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

4-フルオロ-3-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル;ギ酸

1-メチル-6-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル

1-メチル-6-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトニトリル;ギ酸

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾ-

10

20

30

40

50

ル-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー A

6 - [5 - [3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー B

6 - [5 - [3 - [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマー A

10

6 - [5 - [3 - [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマー B

6 - [5 - [2 - [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

20

6 - [8 - [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] - 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [8 - [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] - 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - メチル-2-オキソ-5 - [2 - [(rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

30

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル-メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [8 - [[6 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチル] - 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマー A

6 - [8 - [[6 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチル] - 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] - 4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマー B

40

2 - [[7-フルオロ-2 - [[2 - [(5 S) - 2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体 A

2 - [[7-フルオロ-2 - [[2 - [(5 S) - 2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体 B

50

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4
H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジ
ン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル
] オキシ] アセトアミド、異性体A

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4
H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジ
ン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル
] オキシ] アセトアミド、異性体B

2- [[7-シアノ-4-メチル-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4
H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジ
ン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル
] オキシ] -N-メチルアセトアミド

10

2- [[4-シアノ-7-メチル-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4
H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジ
ン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル
] オキシ] -N-メチルアセトアミド

6- [5- [2- [(2-クロロ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペン
タ [d] ピリミジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサ
ゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6- (1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3-
(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1,
3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イ
ンデン-4-カルボニトリル

20

6- [(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ] -2- [[
[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキ
サジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2
, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6- [(1-メチルピラゾール-3-イル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ-
3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -
1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H
-インデン-4-カルボニトリル

30

6- [(2-メチルテトラゾール-5-イル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ
-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)
-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1
H-インデン-4-カルボニトリル

6- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ-
3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -
1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H
-インデン-4-カルボニトリル

6- [(1-メチルテトラゾール-5-イル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ
-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)
-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1
H-インデン-4-カルボニトリル

40

6- [(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル) メトキシ] -2- [[
[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキ
サジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2
, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

2- [[4, 7-ジフルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-
ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-
5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オ

50

キシ] - N-メチルアセトアミド

2 - [[4, 7-ジフルオロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド

6 - [5 - [2 - [[4, 7-ジフルオロ-5 - (1 H-ピラゾール-3-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [8 - [[4, 7-ジフルオロ-5 - (1 H-ピラゾール-3-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

10

6 - [5 - [2 - [(4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [5 - [2 - [(3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

20

2 - [[rac-2, 3-トランス-3-アミノ-7-クロロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] - N-メチルアセトアミド; ギ酸

N-メチル-2 - [[rac-2, 3-トランス-3-アミノ-7-クロロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸

6 - [(5 S) -5 - [2 - [[(1 R, 2 R) -1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

30

6 - [(5 S) -5 - [2 - [[(1 S, 2 S) -1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

6 - [(5 R) -5 - [2 - [[(1 R, 2 R) -1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

40

2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6 - (1 H-ピラゾール-3-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6 - (1 H-ピラゾール-4-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

6 - (1 H-イミダゾール-5-イルメトキシ) -2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (

50

3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-イル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

6-[5-[2-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸

10

6-[5-[2-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸

6-[8-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸

6-[5-[2-[[5-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸

20

6-[8-[[5-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸

2-[[4-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトアミド

30

2-[[7-シアノ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトアミド

6-[5-[2-[[1-メチル-3-(1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[(5, 8-ジメチル-5, 7-ジアザトリシクロ[7. 3. 0. 0 2, 6]ドデカ-1, 6, 8-トリエン-11-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

40

6-[4-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6-[5-[2-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

6-[5-[2-[[3-(ジメチルアミノ)-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H

50

－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，
3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [[1－メチル－3－ (メチルアミノ) －6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [(4－メチル－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [d] ピリミジン－6－イル) メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [(5 R) －5－ [2－ [[(1 S，2 S) －1－アミノ－4－クロロ－2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [(8－メチル－5，7－ジアザトリシクロ [7．3．0．0 2，6] ドデカ－1，6，8－トリエン－1 1－イル) メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピリド [3，2－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [(5，8－ジメチル－5，7－ジアザトリシクロ [7．3．0．0 2，6] ドデカ－1，6，8－トリエン－1 1－イル) メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン

2－ [[2－ [2－オキソ－3－ (3－オキソ－4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－6－イル) －1，3－オキサゾリジン－5－イル] エチルアミノ] メチル] －6－ (1 H－トリアゾール－5－イルメトキシ) －2，3－ジヒドロ－1 H－インデン－4－カルボニトリル

6－ [5－ [2－ [[4－フルオロ－1－ (1 H－ピラゾール－5－イル) －6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [(5 R) －5－ [2－ [[(6 R) －4－フルオロ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [(5 S) －5－ [2－ [[(6 R) －4－フルオロ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [(5 S) －5－ [2－ [[(6 S) －4－フルオロ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [(5 R) －5－ [2－ [[(6 S) －4－フルオロ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル] メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン

6－ [5－ [2－ [(1－クロロ－4－フルオロ－3－メチル－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル) メチルアミノ] エチル] －2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル] －4 H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン；ギ酸；

10

20

30

40

50

6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

から選択される。

【0103】

本明細書に記載の式 (I) の化合物の更なる特定の例は、

6 - [5 - [2 - [(1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ;

2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] オキシ] - N - メチルアセトアミド ; 酸 ;

6 - [5 - [2 - [(1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[rac - 1 , 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; 酸 ;

6 - [5 - [2 - [[6 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル ;

6 - (2 - アミノプロポキシ) - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボニトリル ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ;

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[rac - 1 , 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [5 - [2 - [(1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; 酸 ;

6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ;

10

20

30

40

50

1-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸;

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸;

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド;

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド; ギ酸;

2-[[4, 7-ジフルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド;

6-[8-[[6-[(2S) -2-アミノプロポキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸;

1-メチル-6-[[2-[(5S) -2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル;

1-メチル-6-[[2-[(5R) -2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル;

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマーA;

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマーB;

6-[5-[2-[(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S) -2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体A;

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S) -2-オキソ-3-(3-オキソ-4

10

20

30

40

50

H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体B;

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体A;

2- [[7-フルオロ-2- [[2- [(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体B;

10

2- [[4, 7-ジフルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

2- [[4, 7-ジフルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド;

6- [(5R)-5-[2- [[(1R, 2R)-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

20

6- [(5R)-5-[2- [[(1S, 2S)-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [(5R)-5-[2- [[(6R)-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

6- [(5S)-5-[2- [[(6R)-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [(5S)-5-[2- [[(6S)-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [(5R)-5-[2- [[(6S)-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

40

6- [5-[2- [[4-フルオロ-1-(1H-ピラゾール-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

6- [5-[2- [[4-フルオロ-1-(1H-イミダゾール-5-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1

50

， 4] オキサジン－３－オン；

又はそれらの薬学的に許容され得る塩から選択される。

【０１０４】

また、本発明の目的は、治療的活性物質として使用するための、本明細書に記載される式（Ⅰ）による化合物である。

【０１０５】

同様に、本発明の目的は、本明細書に記載される式（Ⅰ）による化合物と、治療的に不活性な担体とを含む医薬組成物である。

【０１０６】

上記のように、式（Ⅰ）の化合物及びそれらの薬学的に許容され得る塩は、病原体によって、特に細菌によって、より具体的にはシュードモナス・エルギノーザ（*Pseudomonas aeruginosa*）、クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebsiella pneumoniae*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）又はスタフィロкокカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌（*Escherichia coli*）によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防するための貴重な薬理学的特性を有する。

【０１０７】

式（Ⅰ）の化合物及びそれらの薬学的に許容され得る塩は、抗生物質として、特にシュードモナス・エルギノーザ（*Pseudomonas aeruginosa*）、クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebsiella pneumoniae*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）又はスタフィロкокカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）に対する抗生物質として、より詳しくはグラム陰性菌に対して、更に詳しくは大腸菌（*Escherichia coli*）に対して活性を示す。

【０１０８】

式（Ⅰ）の化合物及びそれらの薬学的に許容され得る塩は、抗生物質として、すなわち細菌感染症の処置及び予防、特に、病原体によって、特に細菌によって、より詳しくはシュードモナス・エルギノーザ（*Pseudomonas aeruginosa*）、クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebsiella pneumoniae*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）又はスタフィロкокカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌（*Escherichia coli*）によって引き起こされる細菌感染症の処置及び予防に適した抗菌医薬成分として使用することができる。

【０１０９】

本発明の化合物は、単独で又は他の薬物と組み合わせて、病原体によって、特に細菌によって、より具体的にはシュードモナス・エルギノーザ（*Pseudomonas aeruginosa*）、クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebsiella pneumoniae*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*）又はスタフィロкокカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌（*Escherichia coli*）によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防するために使用することができる。

【０１１０】

本発明の特定の態様は、上に規定された式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩と、１つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【０１１１】

10

20

30

40

50

本発明の特定の実施形態は、病原体によって、特に細菌によって、より詳しくはシュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) 又はスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防するための、上に規定された式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容され得る塩と、1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む医薬組成物に関する。

10

【0112】

本発明の特定の実施形態は、治療的に活性な物質として使用するための、特に、病原体によって、特に細菌によって、より詳しくはシュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) 又はスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防するための治療的に活性な物質として使用するための、上に規定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る塩に関する。

20

【0113】

本発明の特定の実施形態は、病原体によって、特に細菌によって、より詳しくはシュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) 又はスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防に使用するための、上に規定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る塩に関する。

30

【0114】

本発明の特定の実施形態は、病原体によって、特に細菌によって、より詳しくはシュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) 又はスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防するための方法であって、上に規定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含む方法に関する。

40

【0115】

本発明の特定の実施形態は、病原体によって、特に細菌によって、より詳しくはシュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) 又はスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌 (*Escherichia coli*) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防するための方法であって、上に規定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含む方法に関する。

50

occus aureus) によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌 (Escherichia coli) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防のための、上に規定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る塩に関する。
【0116】

本発明の特定の実施形態は、病原体によって、特に細菌によって、より具体的にはシュードモナス・エルギノーザ (Pseudomonas aeruginosa)、クレブシエラ・ニューモニエ (Klebsiella pneumoniae)、大腸菌 (Escherichia coli)、アシネトバクター・バウマニ (Acinetobacter baumannii) 又はスタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) によって、より詳しくはグラム陰性菌によって、更に詳しくは大腸菌 (Escherichia coli) によって引き起こされる感染症及び結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症及び創傷感染症を処置又は予防するための医薬の調製のための、上に規定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用に関する。このような医薬は、上記に規定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0117】

また、本発明の一実施形態は、記載されるプロセスのいずれか1つに従って製造された場合の、本明細書に記載の式 (I) の化合物である。

【0118】

アッセイ手順

抗菌薬感受性試験：

50%増殖阻害濃度 (IC50) の決定

化合物の in vitro 抗菌活性を以下の手順に従って決定した：

アッセイは、10ポイント Iso-Sensitest ブロス希釈法を用いて、シュードモナス・エルギノーザ (Pseudomonas aeruginosa) ATCC 27853、大腸菌 (Escherichia coli) ATCC 25922、アシネトバクター・バウマニ (Acinetobacter baumannii) ATCC 17961、クレブシエラ・ニューモニエ (Klebsiella pneumoniae) ATCC 43816 及びスタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) ATCC 29213 に対する化合物の in vitro 活性を定量的に測定した。

【0119】

DMSO のストック化合物を、384 ウェルマイクロタイタープレートで2倍に段階希釈し (例えば最終濃度 50 ~ 0.097 μ M の範囲)、Iso-Sensitest 培地中に 50 μ L の細菌懸濁液を播種し、50 μ L / ウェルの最終容積 / ウェル中において最終細胞濃度を $\sim 5 \times 10^5$ CFU / mL とした。マイクロタイタープレートを 35 ± 2 °C でインキュベートした。

【0120】

細菌細胞の増殖は、16時間の経時変化にわたって20分ごとに $\lambda = 600$ nm で光学密度を測定することによって定量した。

【0121】

増殖阻害を細菌細胞の対数増殖中に計算し、増殖を 50% (IC50) 及び 90% (IC90) 阻害する濃度を決定した。

【0122】

表1は、大腸菌 (Escherichia coli) ATCC 25922 株に対して得られた本発明の化合物の1リットル当たりのマイクロモルでの50%増殖阻害濃度 (IC50) を示す。

【0123】

本発明の特定の化合物は、IC50 (大腸菌 (Escherichia coli) A

10

20

30

40

50

TCC25922) $\leq 5 \mu\text{mol/L}$ を示す。

【0124】

本発明のより具体的な化合物は、IC50（大腸菌（*Escherichia coli*）ATCC25922） $\leq 1 \mu\text{mol/L}$ を示す。

【0125】

大部分の特定の本発明の化合物は、IC50（大腸菌（*Escherichia coli*）ATCC25922） $\leq 0.1 \mu\text{mol/L}$ を示す。

【表1-1】

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μM)	実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μM)	実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μM)
1	<0.0977	20	0.139	39	0.737
2	0.332	21	0.453	40	0.153
3	0.94	22	8.53	41	0.728
4	<0.0977	23	2.17	42	0.158
5	<0.0977	24	1.81	43	4.14
6	<0.0977	25	4.07	44	0.152
7	<0.0977	26	<0.0977	45	1.5
8	0.167	27	0.582	46	0.356
9	0.439	28	<0.0977	47	<0.0977
10	0.447	29	0.945	48	0.106
11	2.4	30	3.4	49	0.193
12	0.471	31	0.156	50	<0.0977
13	<0.0977	32	0.71	51	<0.0977
14	0.415	33	<0.0977	52	<0.0977
15	0.188	34	1.66	53	<0.0977
16	0.84	35	<0.0977	54	0.357
17	0.823	36	<0.0977	55	<0.0977
18	<0.0977	37	<0.0977	56	0.941
19	0.449	38	<0.0977	57	0.328

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)
58	0.19
59	0.253
60	<0.0977
61	0.164
62	0.208
63	<0.0977
64	<0.0977
65	<0.0977
66	0.234
67	0.249
68	0.175
69	0.123
70	0.0977
71	<0.0977
72	0.0697
73	<0.0977
74	0.118
75	0.23
76	<0.0977
77	0.393
78	0.155

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)
79	<0.0977
80	<0.0977
81	0.164
82	0.152
83	<0.0977
84	0.217
85	<0.0977
86	0.134
87	0.584
88	0.168
89	0.304
90	0.17
91	<0.0977
92	0.373
93	<0.0977
94	0.485
95	0.232
96	0.187
97	0.185
98	<0.0977
99	0.516

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)
100	1.26
101	1.39
102	0.871
103	1.69
104	0.0994
105	1.11
106	0.259
107	0.235
108	<0.0977
109	0.098
110	0.311
111	0.489
112	0.303
113	0.323
114	0.217
115	0.261
116	<0.0977
117	<0.0977
118	<0.0977
119	<0.0977
120	0.44

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)
121	0.167
122	<0.0977
123	0.248
124	<0.0977
125	0.111
126	0.26
127	0.189
128	0.0981
129	0.692
130	0.868
131	0.24
132	0.145
133	1.38
134	0.114
135	5.8
136	0.112
137	0.801
138	0.359
139	0.513
140	0.314
141	0.186

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)
142	<0.0977
143	0.833
144	0.131
145	0.191
146	1.01
147	<0.0977
148	0.598
149	0.904
150	<0.0977
151	0.14
152	0.149
153	0.198
154	<0.0977
155	0.364
156	<0.0977
157	<0.0977
158	0.164
159	0.17
160	<0.0977
161	<0.0977
162	0.195

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)
163	0.131
164	<0.0977
165	<0.0977
166	0.172
167	0.19
168	<0.0977
169	<0.0977
170	<0.0977
171	0.178
172	<0.0977
173	0.194
174	<0.0977
175	0.193
176	0.483
177	<0.0977
178	<0.0977
179	0.103
180	<0.0977
181	<0.0977
182	0.882
183	0.153

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)
184	0.425
185	<0.0977
186	<0.0977
187	0.121
188	<0.0977
189	0.0995
190	<0.0977
191	0.295
192	<0.0977
193	<0.0977
194	<0.0977
195	<0.0977
196	<0.0977
197	<0.0977
198	<0.0977
199	0.0884
200	0.32
201	0.157
202	0.135
203	<0.0977
204	<0.0977

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)
205	0.123
206	1.16
207	<0.0977
208	<0.0977
209	0.845
210	0.295
211	<0.0977
212	<0.0977
213	<0.0977
214	<0.0977
215	<0.0977
216	0.211
217	<0.0977
218	<0.0977
219	0.378
220	0.319
221	0.302
222	0.717
223	0.389
224	0.791
225	0.547

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)
226	<0.0977
227	0.132
228	0.174
229	1.57
230	<0.0977
231	0.176
232	0.495
233	0.942
234	0.212
235	0.196
236	<0.0977
237	0.14
238	0.17
239	<0.0977
240	0.278
241	0.509
242	0.778
243	0.199
244	<0.0977
245	0.119
246	<0.0977

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)
247	<0.0977
248	<0.0977
249	0.108
250	0.289
251	0.679
252	0.156
253	<0.0977
254	0.188
255	0.18
256	<0.0977
257	<0.0977
258	0.221
259	<0.0977
260	<0.0977
261	<0.0977
262	<0.0977
263	0.127
264	<0.0977
265	<0.0977
266	0.206
267	<0.0977

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)
268	<0.0977
269	<0.0977
270	<0.0977
271	<0.0977
272	<0.0977
273	0.148
274	<0.0977
275	0.592
276	0.635
277	0.628
278	1.89
279	<0.0977
280	0.844
281	<0.0977
282	0.374
283	0.888
284	1.27
285	0.925
286	<0.0977
287	<0.0977
288	<0.0977

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)
289	<0.0977
290	0.261
291	<0.0977
292	0.403
293	<0.0977
294	0.727
295	0.39
296	0.381
297	0.249
298	0.369
299	<0.0977
300	0.156
301	<0.0977
302	<0.0977
303	0.163
304	0.446
305	<0.0977
306	<0.0977
307	0.359
308	0.471
309	<0.0977

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)	実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)	実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC ₅₀ (μ M)
310	0.18	331	<0.0977	352	<0.0977
311	0.382	332	0.184	353	0.17
312	<0.0977	333	0.265	354	0.392
313	1.9	334	0.321	355	0.162
314	1.18	335	0.225	356	<0.0977
315	0.668	336	<0.0977	357	<0.0977
316	0.957	337	1.08	358	<0.0977
317	<0.0977	338	<0.0977	359	<0.0977
318	<0.0977	339	0.145	360	0.319
319	<0.0977	340	0.358	361	0.336
320	0.202	341	<0.0977	362	0.157
321	<0.0977	342	0.18	363	<0.0977
322	<0.0977	343	0.617	364	<0.0977
323	0.25	344	0.202	365	<0.0977
324	0.205	345	0.659	366	0.144
325	0.281	346	0.311	367	<0.0977
326	0.138	347	0.175	368	<0.0977
327	<0.0977	348	0.317	369	0.172
328	0.885	349	<0.0977	370	0.195
329	0.453	350	<0.0977	371	<0.0977
330	<0.0977	351	0.144	372	<0.0977

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)	実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)	実施例	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) 成長阻害 IC50 (μ M)
373	<0.0977	394	<0.0977	415	0.221
374	0.207	395	0.166	416	0.0951
375	0.351	396	0.161	417	<0.0977
376	<0.0977	397	<0.0977	418	0.751
377	<0.0977	398	<0.0977	419	0.225
378	<0.0977	399	1.12	420	0.196
379	<0.0977	400	0.365	421	0.618
380	<0.0977	401	<0.0977	422	<0.0977
381	0.105	402	<0.0977	423	0.468
382	0.158	403	<0.0977	424	0.227
383	0.139	404	<0.0977	425	0.102
384	0.167	405	<0.0977	426	0.156
385	0.923	406	0.139	427	<0.0977
386	<0.0977	407	<0.0977	428	<0.0977
387	<0.0977	408	<0.0977	429	<0.0977
388	0.192	409	<0.0977	430	<0.0977
389	<0.0977	410	<0.0977	431	<0.0977
390	0.161	411	<0.0977	432	0.120
391	0.258	412	<0.0977	433	<0.0977
392	<0.0977	413	<0.0977		
393	<0.0977	414	0.127		

【0126】

式（I）の化合物並びにそれらの薬学的に許容され得る塩は、医薬として（例えば、薬学的調製物の形態で）使用することができる。本発明の薬学的調製物は、経口投与（例えば、錠剤、被覆錠剤、ドラジェ、硬軟ゼラチンカプセル、溶液、乳剤又は懸濁液の形）、経鼻投与（例えば、鼻スプレーの形）、直腸投与（例えば、座薬の形）、又は眼局所投与（例えば、溶液、軟膏、ゲル又は水溶性高分子挿入剤の形）等の内服投与が可能である。しかしながら、投与は、筋肉内、静脈内、又は眼内等非経口的に（例えば、滅菌注射用溶液の形態で）行うこともできる。

【0127】

式（I）の化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤、注射液又は局所製剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機アジュバントで処理され得る。ラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等は、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のそのようなアジュバントとして使用することができる。

【0128】

軟ゼラチンカプセル剤に適したアジュバントとしては、例として、植物油、ワックス、油脂、半固形物、液体ポリオール等が挙げられる。

【0129】

液剤及びシロップ剤の製造に適したアジュバントは、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

【0130】

注射液に適したアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

【0131】

座剤に適したアジュバントは、例えば、天然油若しくは硬化油、ワックス、脂肪、半固体又は液体ポリオール等である。

【0132】

眼部外用剤形のための適切なアジュバントは、例えば、シクロデキストリン、マンニトール、又は当技術分野で公知の多くの他の担体及び添加物である。

【0133】

さらに、薬学的調製物は、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、又は酸化防止剤を含むことができる。本発明の薬学的調製物は更に、他の治療上有用な物質を含むことができる。

【0134】

投与量は広範に変化させることができ、当然、各特定の症例における個々の要件に適合される。一般に、経口投与の場合、体重1 kgあたり約0.1 mg～20 mg、好ましくは体重1 kgあたり約0.5 mg～4 mg（例えば、1人あたり約300 mg）を1日量として、好ましくは1～3回に分けて個別に投与し、これは、適切であれば、例えば、同量で構成することができる。局所投与の場合、製剤は、0.001%～15重量%の医薬を含むことができ、0.1～25 mgの間であり得る必要量は、1日あたりの単回投与でも、1週間あたりの単回投与でも、1日あたりの複数回の投与（2～4回）でも、1週間あたりの複数回の投与でもよい。ただし、これが示されている場合は、ここに記載されている上限又は下限を超える可能性があることは明らかである。

【0135】

本発明の化合物からなる医薬組成物の調製

以下の組成の錠剤は、通常の方法で製造される：

10

20

30

40

50

【表 2】

成分	mg/錠			
	5	25	100	500
式 I の化合物	5	25	100	500
無水乳糖DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微結晶セルロース	30	30	30	450
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	167	167	167	1161

製造手順

1. 成分 1、2、3 及び 4 を混合し、精製水で造粒する。
2. 顆粒を 50℃ で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な粉碎装置に通す。
4. 材料 5 を加えて 3 分間混合し、適当なプレス機で圧縮する。

【0136】

以下の組成のカプセル剤を製造する：

【表 3】

成分	mg/カプセル			
	5	25	100	500
式 I の化合物	5	25	100	500
含水乳糖	159	123	148	—
コーンスターチ	25	35	40	70
タルク	10	15	10	25
ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計	200	200	300	600

製造手順

1. 材料 1、2、3 を適当なミキサーで 30 分間混合する。
2. 成分 4 及び 5 を添加し、3 分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0137】

式 I の化合物、乳糖及びコーンスターチを、まずミキサーで混合し、次に粉碎機で混合する。混合物をミキサーに戻し、そこにタルクを加えておおよそ (t h o a p p r o x i m a t i v e l y) 混合する。この混合物を、機械によって適当なカプセル剤、例えば硬ゼラチンカプセル剤に充填する。

【0138】

以下の組成の注射液を製造する；

【表 4】

成分	mg／注射液
式 I の化合物	3
ポリエチレングリコール 400	150
酢酸	pH 5.0 まで適量添加
注射用水	全量 1.0 ml

10

【0139】

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0140】

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載されている方法、又は当技術分野の当業者に知られている方法、例えばキラルクロマトグラフィー又は結晶化によって得ることができる。

【0141】

実施例

略語

20

MeOH：メタノール、AcOH：酢酸、分取HPLC：分取逆相高速液体クロマトグラフィー、MS：質量スペクトル、M：分子量、ESP：エレクトロスプレーイオン化（正電荷検出）、ESN：エレクトロスプレーイオン化（負電荷検出）、DCM：ジクロロメタン、EtOAc：酢酸エチル、DMF：N，Nジメチルホルムアミド、RT、r.t.又はrt：室温、DIPEA：N，N-ジイソプロピルエチルアミン、i-PrOH：2-プロパノール、h：時間、THF：テトラヒドロフラン、キサントホス：4，5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9，9-ジメチルキサントフェン、TFA：トリフルオロ酢酸、ジオキサン：1，4-ジオキサン、sat.：飽和、quant.：定量的、EI：電子イオン化、dppf：1，1'-フェロセンジイルビス（ジフェニルホスフィン）、HATU：1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1，2，3-トリアゾロ[4，5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、RM：反応混合物、t-BuOH：2-メチルプロパン-2-オール、prep-TLC：分取薄層クロマトグラフィー、SFC：超臨界流体クロマトグラフィー、エーテル：ジエチルエーテル、BOC：tert-ブチルオキシカルボニル、HV：高真空、Pd/C：パラジウム担持炭素、TMSCl：トリメチルシリルクロリド、MeCN：アセトニトリル、NMR：核磁気共鳴分光法、s：一重項、d（NMR）：二重項、t：三重項、q：四重項、m：多重項、dd：二重項の二重項、二重項：三重項の二重項、br：ブロード、J：カップリング定数、 δ 、百万分率での化学シフト、PE：石油エーテル、NMP：N-メチル-2-ピロリドン、DMA：N，N-ジメチルアセトアミド、デス-マーチン・ペルヨージナン又はDMP：1，1，1-トリアセトキシ-1，1-ジヒドロ-1，2-ベンゾヨードキソール-3（1H）-オン、LDA：リチウムジイソプロピルアミド、MOMCl：メチルクロロメチルエーテル、DMAP：4-ジメチルアミノピリジン、tBu：tert-ブチル、LiHMDS：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、TSCl：塩化トシル、HPLC：分取逆相高速液体クロマトグラフィー、TBSOTf：tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、Grubbs第2世代：1，3-ビス（2，4，6-トリメチルフェニル）-2-イミダゾリジニリデン）ジクロロ（フェニルメチレン）（トリシクロヘキシルホスフィン）ルテニウム、DMSO：ジメチルスルホキシド、AcOEt：酢酸エチル、d（時間）：日、TEMPO：（2，2，6，6-テトラメチル-ピペリジン-1-イル）オキシド、TBSCl：tert-ブチルジメチルシリルクロリド、dba：ジベンジリデンアセトン、t-BuXphos：2-ジ-tert

30

40

50

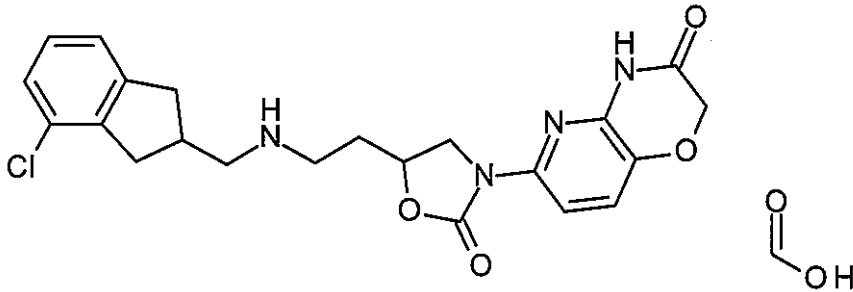
ーブチルホスフィノー-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、TBAF：テトラ-
n-ブチルアンモニウムフルオリド、t-BuXPhos-Pd-G3：[(2-ジ-
tert-ブチルホスフィノー-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-
2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート。

【0142】

実施例1

6-[5-[2-[(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メ
チルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリ
ド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン；ギ酸

【化56】



【0143】

メタノール(3mL)中の6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1, 3-オ
キサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オ
ン(中間体1、30.0mg、0.110mmol、1当量)の溶液に、4-クロロ-2
, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド(CAS番号1823964-9
7-1、25.97mg、0.130mmol、1.2当量)及びシアノ水素化ホウ素ナ
トリウム(13.5mg、0.220mmol、2当量)を添加した。混合物を25℃で
16時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得て、これをDMF(1mL)に
溶解し、分取HPLC(ギ酸)によって精製して、標題化合物(12.2mg、0.03
mmol、収率23.1%)を白色固体として得た。MS(ESP): m/z = 443.
2 [M+H]⁺.

【0144】

以下の実施例を、実施例1と同様にして調製した。

10

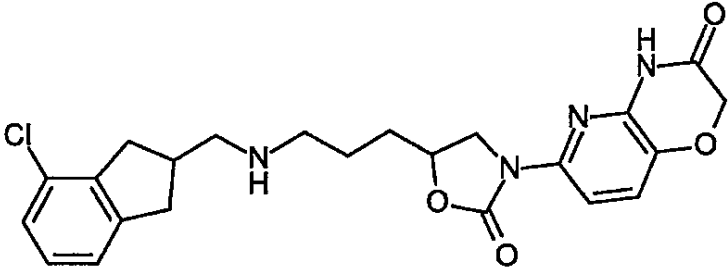
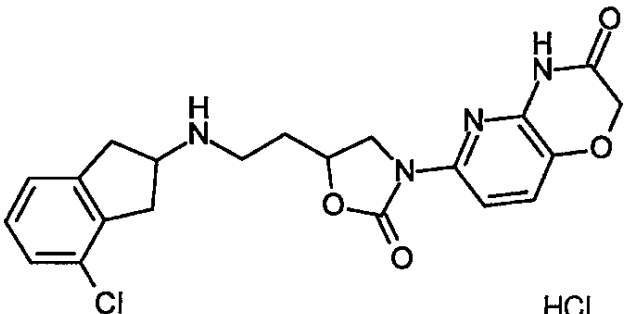
20

30

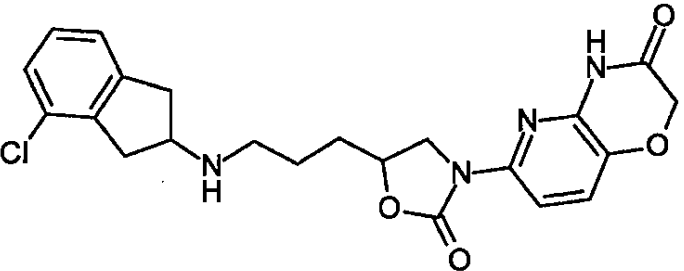
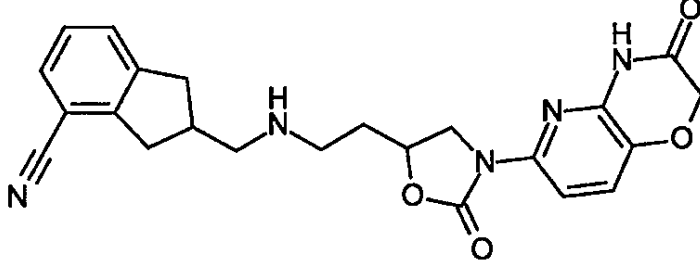
40

50

【表 5 - 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
2	6- [5- [3- [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) メチルアミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 457. 3	中間体2 及び 4-クロロ-2, 3-ジ ヒドロ-1<i>H</i>-インデン -2-カルバルデヒド [CAS番号18239 64-97-1]
3	6- [5- [2- [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン塩酸塩  HCl ESP [M+H]⁺: 429. 0	中間体1 及び 4-クロロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オ ン [CAS番号7412 4-90-6]

【表 5 - 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
4	6 - [5 - [3 - [(4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1<i>H</i> - インデン - 2 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4<i>H</i> - ピリド [3, 2 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 443.1	中間体 2 及び 4 - クロロ - 1, 3 - ジ ヒドロインデン - 2 - オ ン [CAS 番号 番号 74 124-90-6]
5	2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4<i>H</i> - ピリド [3, 2 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1<i>H</i> - インデン - 4 - カルボ ニトリル  ESP [M+H]⁺: 434.2	中間体 1 及び 中間体 5

10

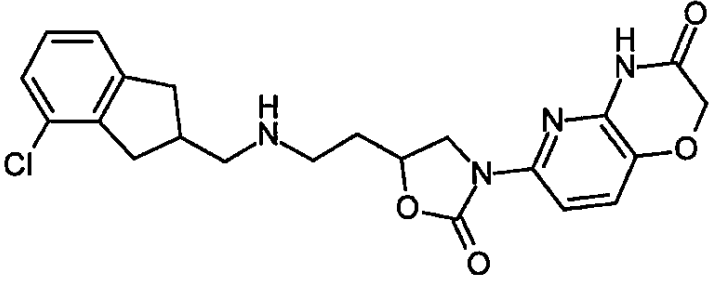
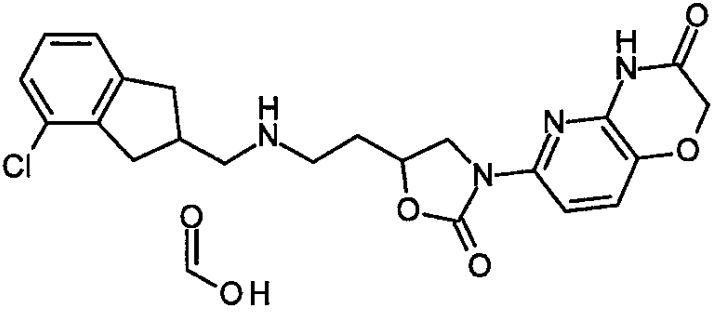
20

30

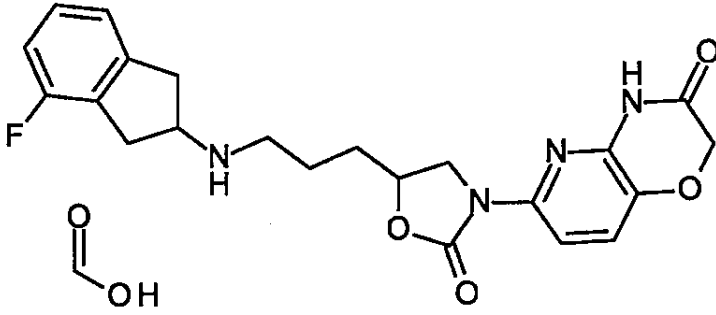
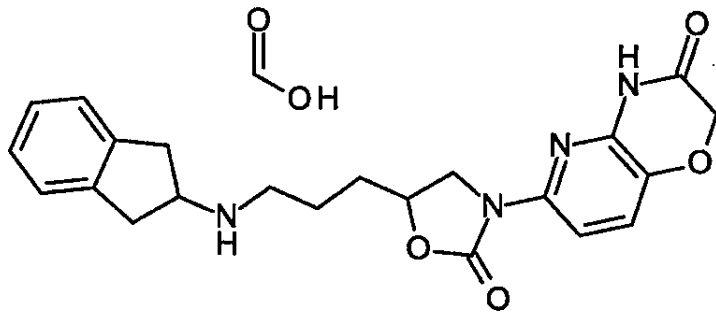
40

50

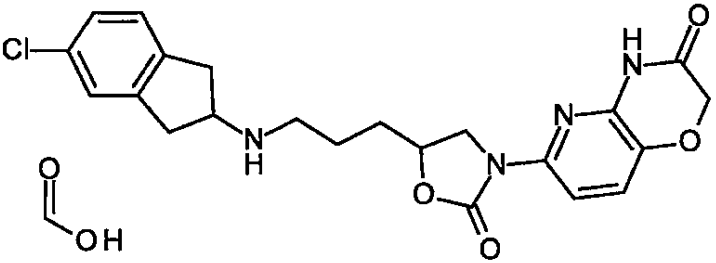
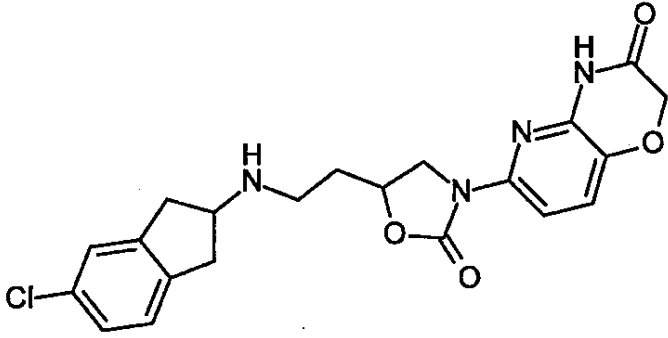
【表 5 - 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
6	6- [5- [2- [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体A  ESP [M+H]⁺: 443. 0	中間体3 及び 4-クロロ-2, 3-ジ ヒドロ-1<i>H</i>-インデン -2-カルバルデヒド [CAS番号18239 64-97-1]
7	6- [5- [2- [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体B ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 443. 1	中間体4 及び 4-クロロ-2, 3-ジ ヒドロ-1<i>H</i>-インデン -2-カルバルデヒド [CAS番号18239 64-97-1]

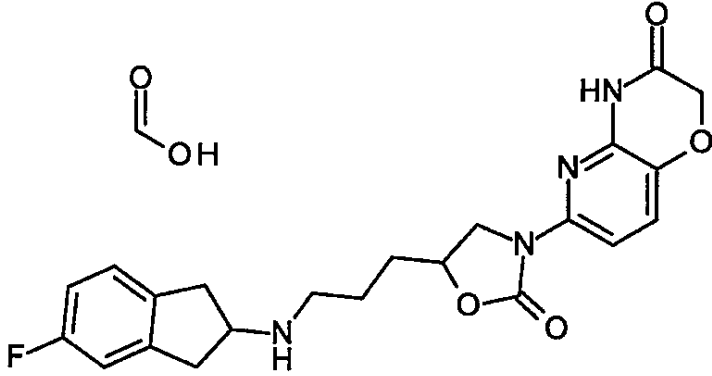
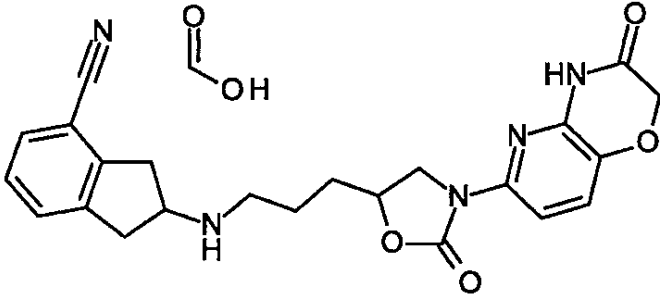
【表 5 - 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
8	6-[5-[3-[(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4] オキサジン-3-オン; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 427.2	中間体2 及び 4-フルオロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オン [CAS番号12108 24-58-0]
9	6-[5-[3-(2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イルアミノ) プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピ リド[3, 2-<i>b</i>][1, 4] オキサジン-3-オン; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 409.2	中間体2 及び 1, 3-ジヒドロインデ ン-2-オン [CAS番 号615-13-4]

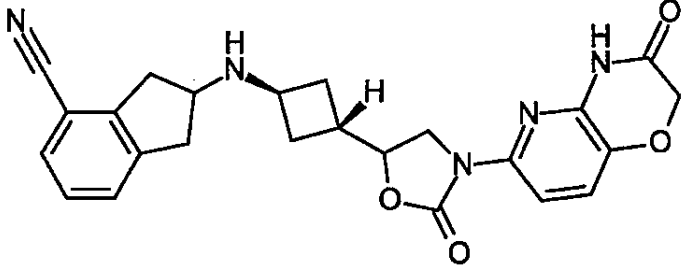
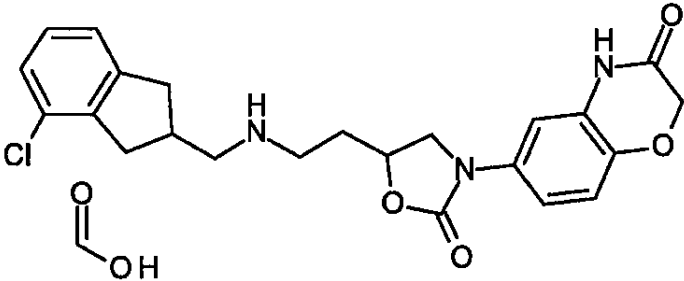
【表 5 - 5】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
10	6-[5-[3-[(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] プロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4] オキサジン-3-オン; 酸  ESP [M+H]⁺: 443. 2	中間体2 及び 5-クロロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オ ン [CAS番号7444 4-81-8]
11	6-[5-[2-[(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 429. 1	中間体1 及び 5-クロロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オ ン [CAS番号7444 4-81-8]

【表 5 - 6】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
12	6- [5- [3- [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 427.2	中間体 2 及び 5-フルオロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オン [CAS番号 57584- 69-7]
13	2- [3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピルアミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 434.2	中間体 2 及び 中間体 6

【表 5 - 7】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
14	2- [[トランス-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 446.1	中間体 7 及び 中間体 6
15	6- [5- [2- [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-1, 4-ベンゾキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 442.3	中間体 9 及び 4-クロロ-2, 3-ジ ヒドロ-1<i>H</i>-インデン -2-カルバルデヒド [CAS番号 18239 64-97-1]

10

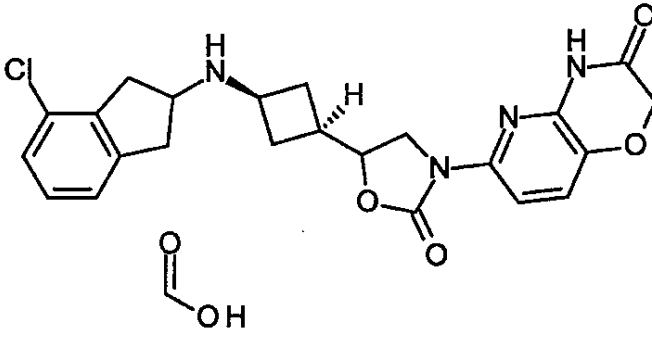
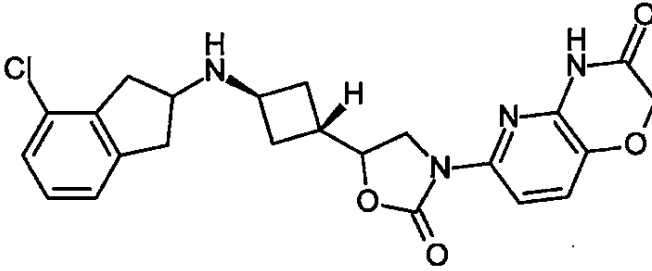
20

30

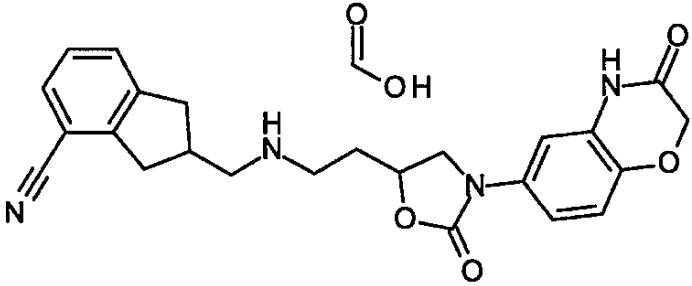
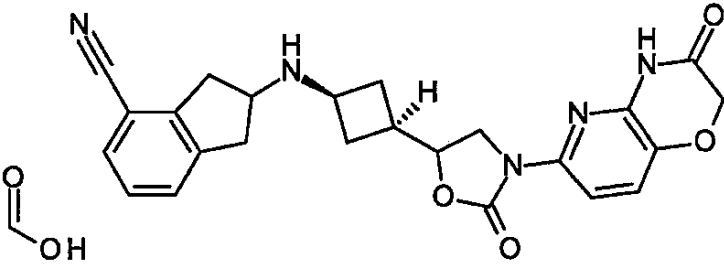
40

50

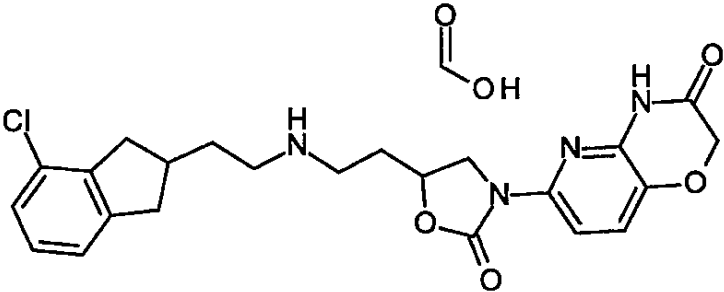
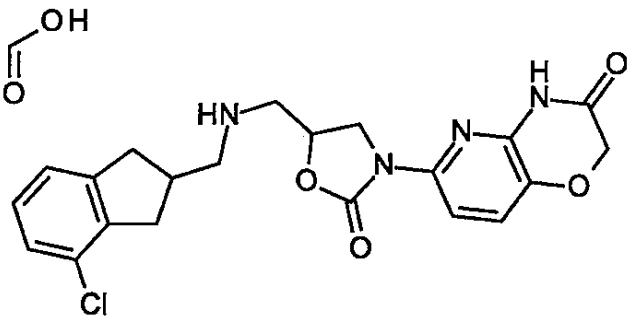
【表 5 - 8】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
16	6 - [5 - [シス-3 - [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 455. 2	中間体 10 及び 4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-オン [CAS番号 74124-90-6]
17	6 - [5 - [トランス-3 - [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 455. 1	中間体 7 及び 4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-オン [CAS番号 74124-90-6]

【表 5 - 9】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
18	2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 433.2	中間体 9 及び 中間体 5
19	2-[[シス-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]シクロブチル]アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 446.2	中間体 10 及び 中間体 6

【表 5 - 1 0】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
20	6-[5-[2-[2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル)エチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 457.1	中間体 1 及び 中間体 1 1
21	6-[5-[[[4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル)メチルアミノ]メチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 429.2	中間体 1 2 及び 4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-カルバルデヒド [CAS番号 1823964-97-1]

10

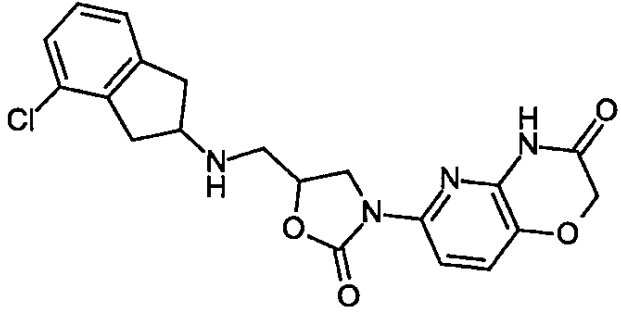
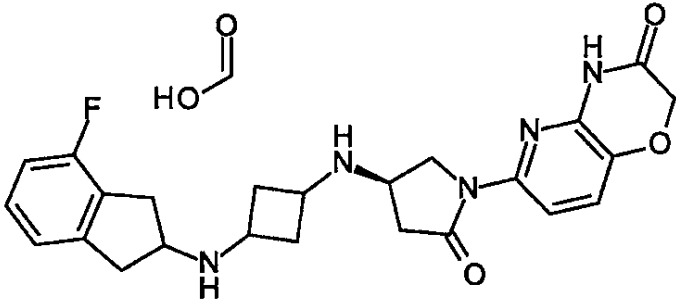
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
22	6 - [5 - [[(4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル) アミノ] メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 415.1	中間体 12 及び 4 - クロロ - 1, 3 - ジ ヒドロインデン - 2 - オン [CAS 番号 74124-90-6]
23	6 - [(4<i>R</i>) - 4 - [[3 - [(4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル) アミノ] シクロブチル] アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸  ESN [M-H]⁻: 450.4	中間体 13 及び 4 - フルオロ - 1, 3 - ジ ヒドロインデン - 2 - オン [CAS 番号 1210824-58-0]

10

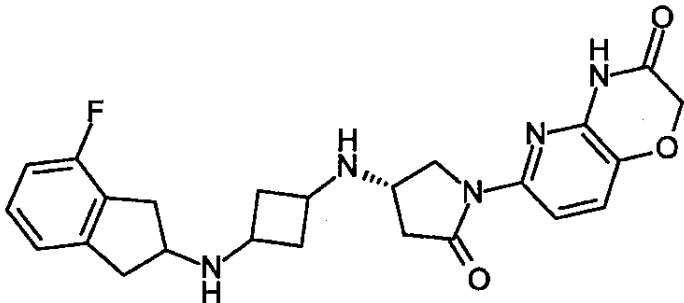
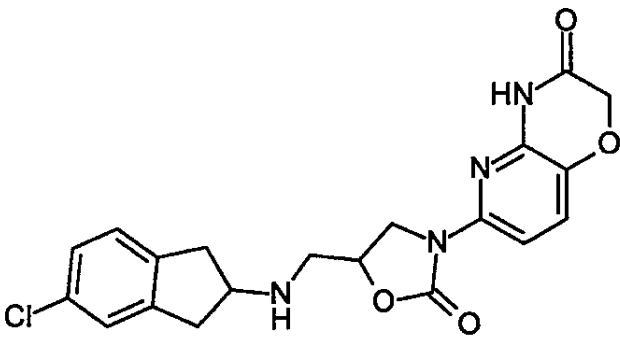
20

30

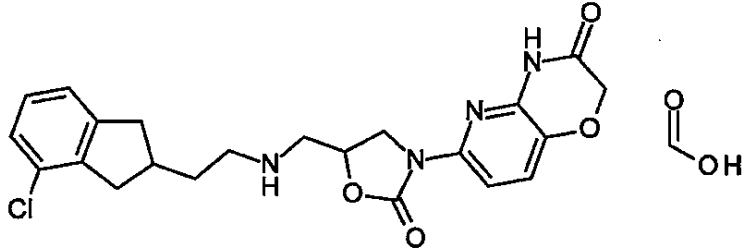
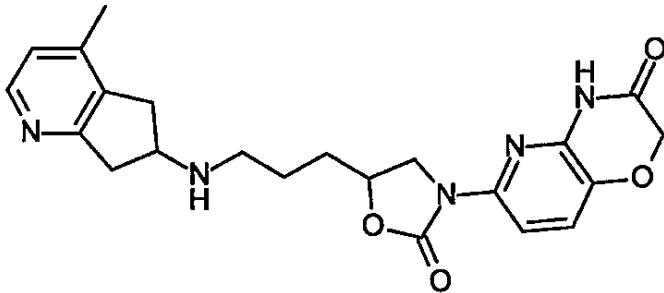
40

50

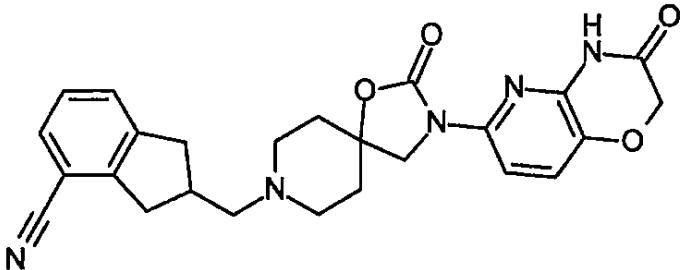
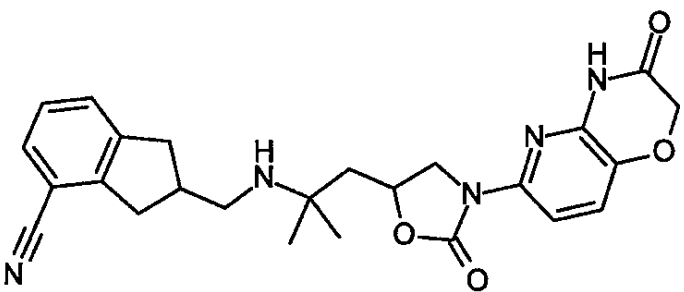
【表 5 - 1 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
24	6 - [(4<i>S</i>) - 4 - [[3 - [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] シクロブチル] アミノ] - 2-オキソピロリジン-1-イル] - 4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 450.4	中間体 1 4 及び 4-フルオロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オン [CAS番号 12108 24-58-0]
25	6 - [5 - [[[(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] メチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 415.1	中間体 1 2 及び 5-クロロ-1, 3-ジヒ ドロインデン-2-オン [CAS番号 74444- 81-8]

【表 5 - 1 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
26	6 - [5 - [[2 - (4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1<i>H</i> - インデン - 2 - イル) エチルアミノ] メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4<i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 443.2	中間体 1 2 及び 中間体 1 1
27	6 - [5 - [3 - [(4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5<i>H</i> - シクロペンタ [b] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4<i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 424.2	中間体 1 5 及び 中間体 1 6

【表 5 - 1 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
28	2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 460. 3	中間体 1 7 及び 中間体 5
29	2- [[[2-メチル-1- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロパン-2-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 462. 3	中間体 1 8 及び 中間体 5

10

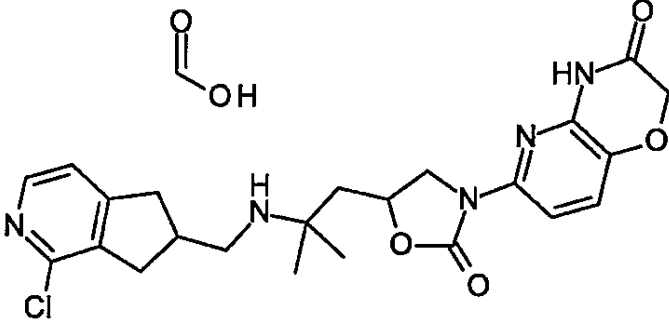
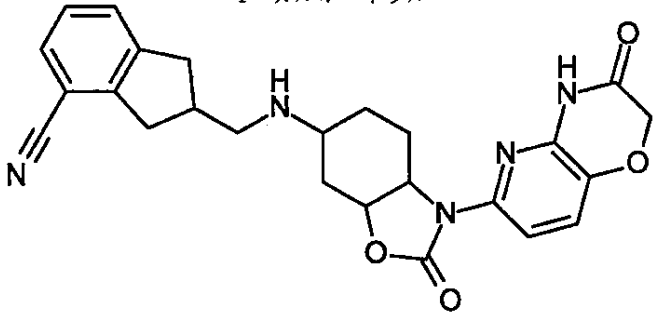
20

30

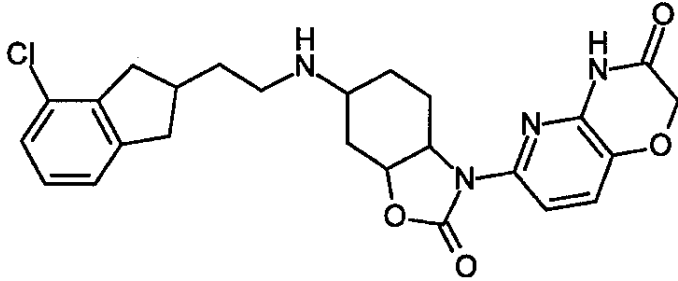
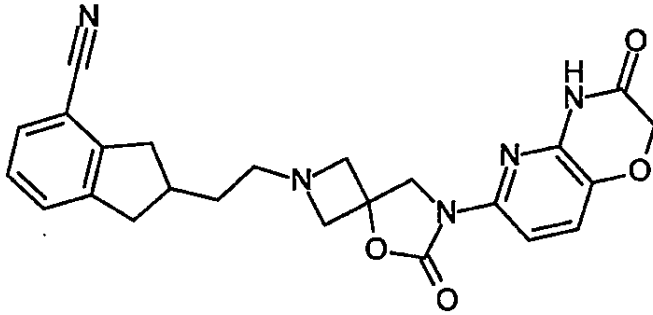
40

50

【表 5 - 1 5】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
30	6- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] -2-メチルプロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; 酸  ESP [M+H]⁺: 427.2	中間体 18 及び 中間体 19
31	2- [[[rac]-3<i>a</i>, 7<i>a</i>-トランス-6, 7<i>a</i>-シス-2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル)-3<i>a</i>, 4, 5, 6, 7, 7<i>a</i>-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 460.3	中間体 20 及び 中間体 5

【表 5 - 1 6】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
32	6-<i>[rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-6-[2-(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル)エチルアミノ]-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン</i>  ESP $[M+H]^+$: 483.2	中間体 20 及び 中間体 11
33	2-[2-[6-オキソ-7-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP $[M+H]^+$: 446.0	中間体 21 及び 中間体 22

10

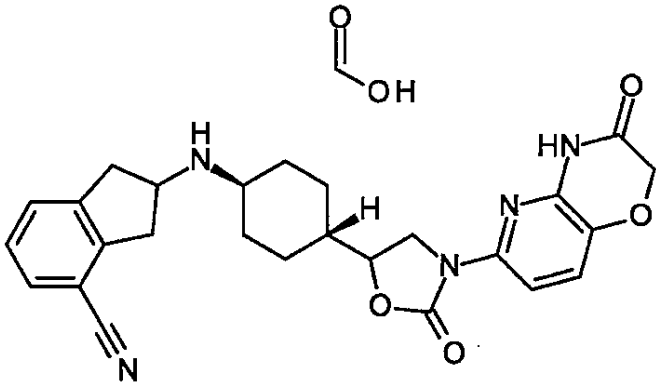
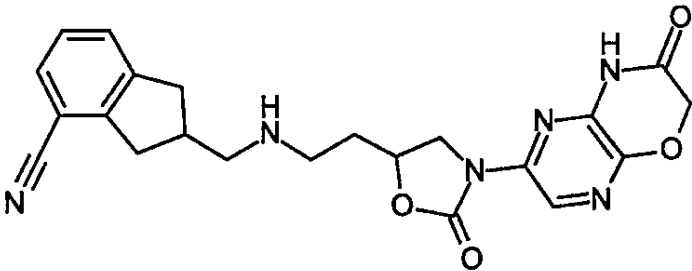
20

30

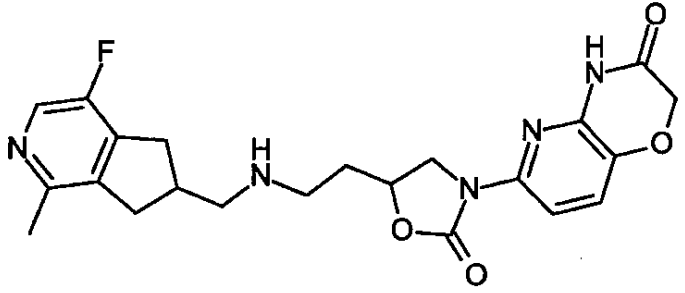
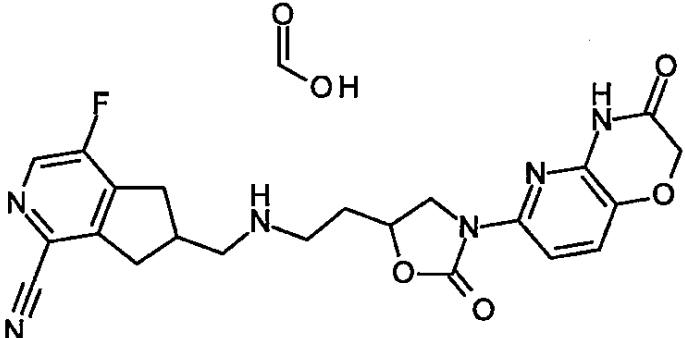
40

50

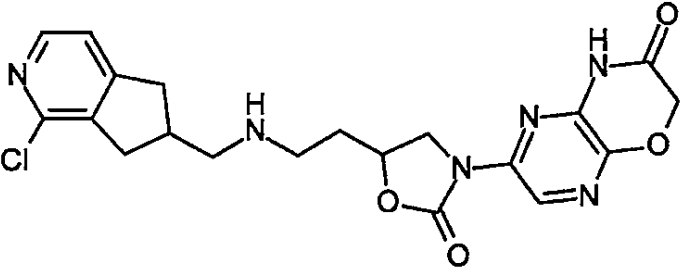
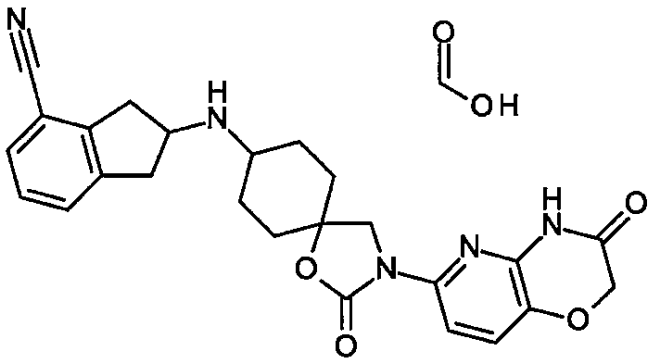
【表 5 - 1 7】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
34	2- [[トランス-4- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロヘキシル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 474.1	中間体 2 3 及び 中間体 6
35	2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 435.2	中間体 2 4 及び 中間体 5

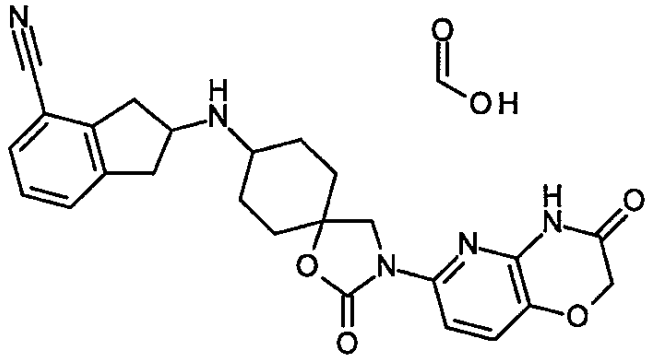
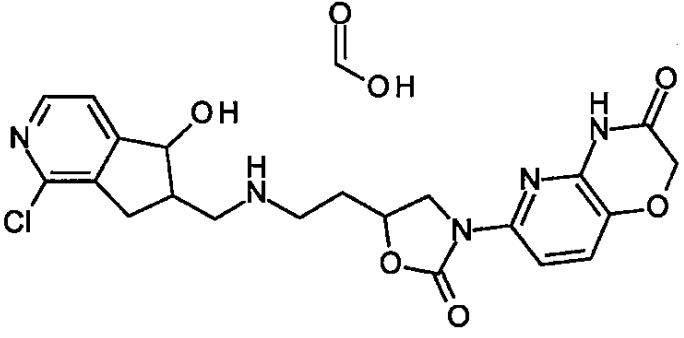
【表 5 - 1 8】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
36	6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 442.3	中間体 1 及び 中間体 2 7
37	4 - フルオロ - 6 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 - カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 453.1	中間体 1 及び 中間体 2 8

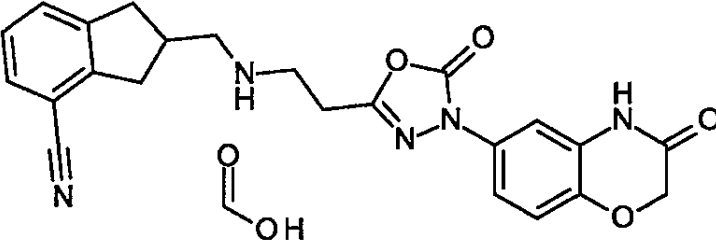
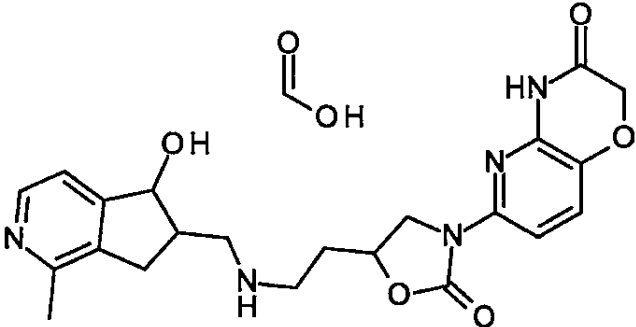
【表 5 - 1 9】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
38	6- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 445. 1	中間体 2 4 及び 中間体 1 9
39	2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル、異性体 A ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 460. 3	中間体 2 9 及び 中間体 6

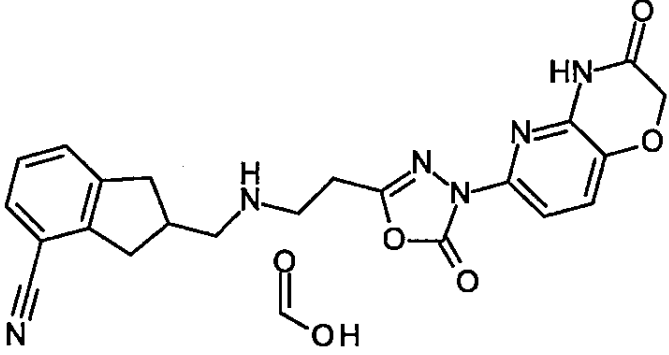
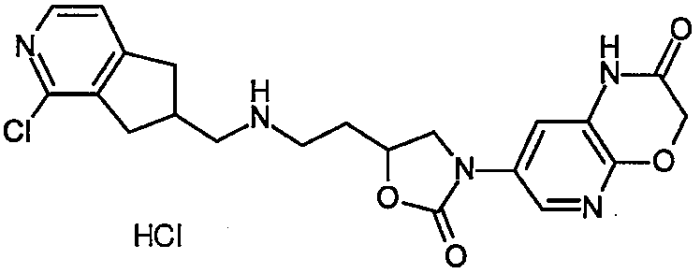
【表 5 - 2 0】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
40	2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカ-8-イル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル、異性体B ; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 460. 2	中間体 2 9 及び 中間体 6
41	6- [2-オキソ-5- [2- [[<i>rac</i>- (5, 6-トランス) -1-クロロ-5-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン ; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 460. 0	中間体 1 及び 中間体 3 0

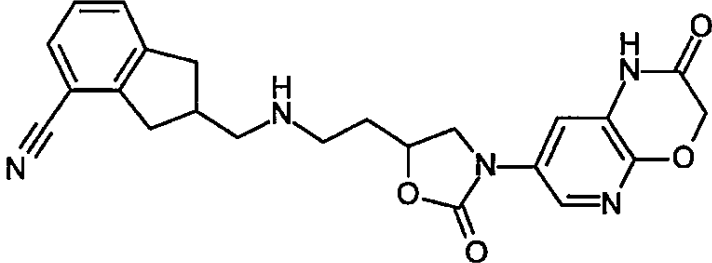
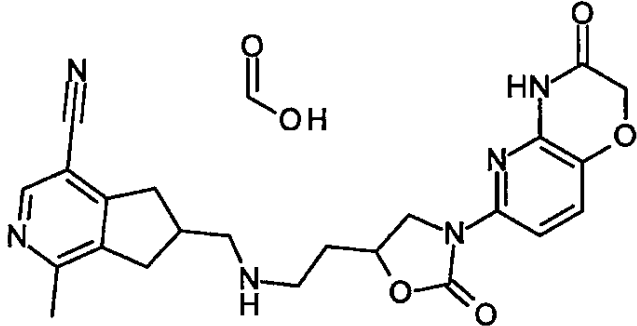
【表 5 - 2 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
42	2- [[2- [5-オキソ-4- (3-オキソ-4<i>H</i>-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 432. 1	中間体 3 1 及び 中間体 5
43	6- [2-オキソ-5- [2- [[<i>rac</i>- (5, 6-トランス) -5-ヒドロキシ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 440. 1	中間体 1 及び 中間体 3 2

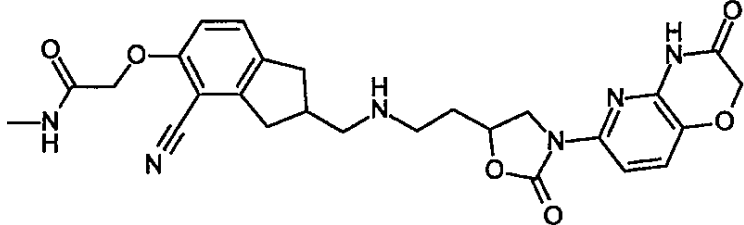
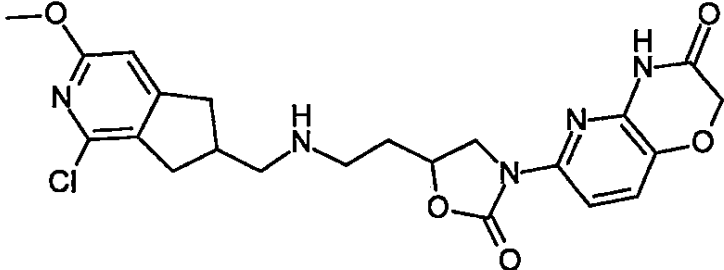
【表 5 - 2 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
44	2- [[2- [5-オキソ-4- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 433.1	中間体 3 3 及び 中間体 5
45	7- [5- [2- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾピリジン-3-イル] -1<i>H</i>-ピリド [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-2-オン塩酸塩  HCl ESP [M+H]⁺: 444.0	中間体 3 4 及び 中間体 1 9

【表 5 - 2 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
46	2- [[2- [2-オキソ-3- (2-オキソ-1<i>H</i>-ピリド [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-7-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 434. 2	中間体 3 4 及び 中間体 5
47	1-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 449. 2	中間体 1 及び 中間体 3 5

【表 5 - 2 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
48	2- [[4-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+Na]⁺: 543. 3	中間体 1 及び 中間体 3 6
49	6- [5- [2- [(1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 472. 2	中間体 1 及び 中間体 3 7

10

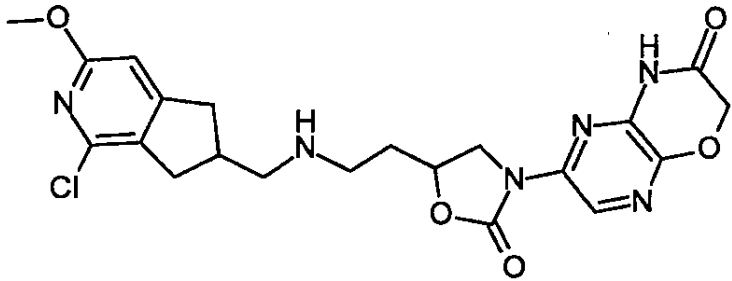
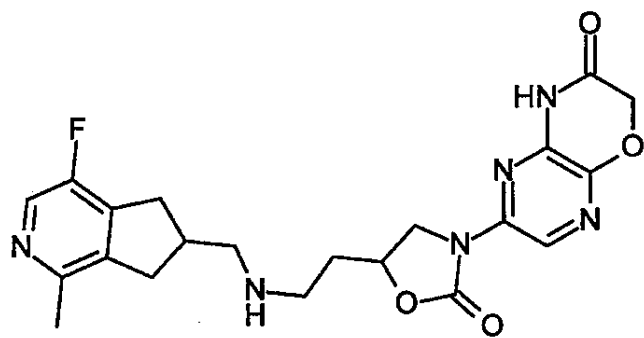
20

30

40

50

【表 5 - 2 5】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
50	6 - [5 - [2 - [(1 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 475. 2	中間体 2 4 及び 中間体 3 7
51	6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 443. 2	中間体 2 7 及び 中間体 2 4

10

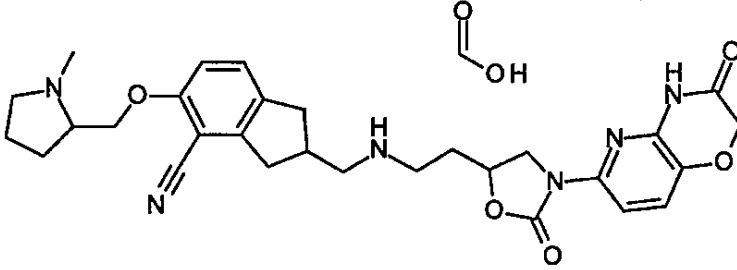
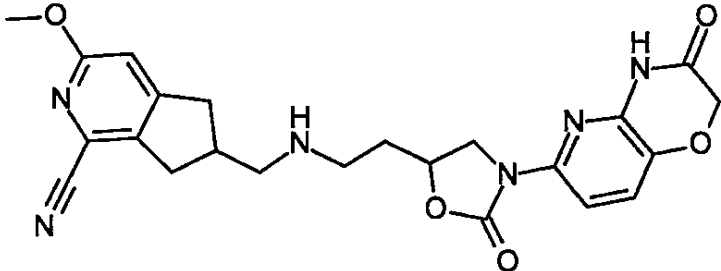
20

30

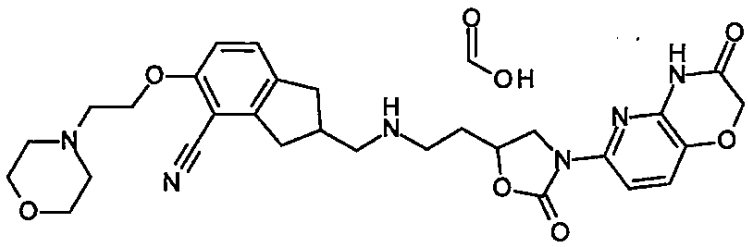
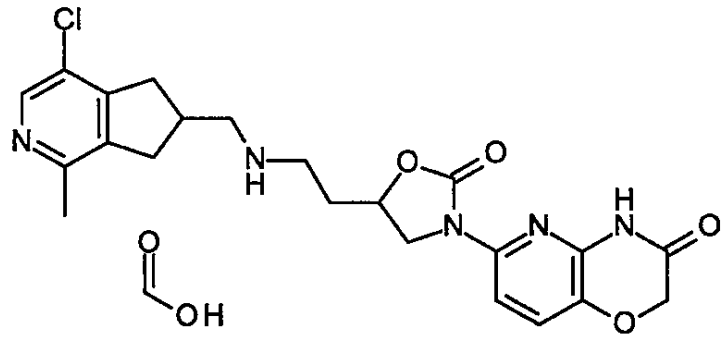
40

50

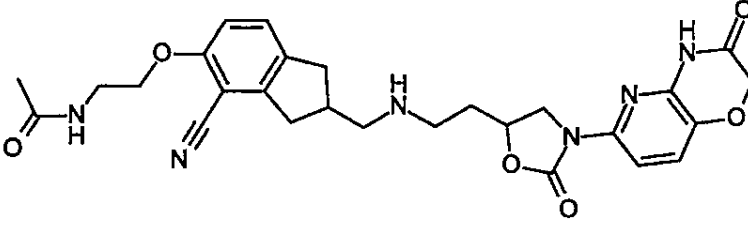
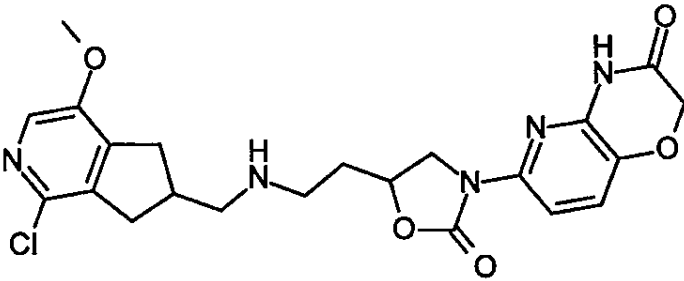
【表 5 - 2 6】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
52	5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 547.3	中間体1 及び 中間体38
53	3-メトキシ-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-1-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 465.2	中間体1 及び 中間体39

【表 5 - 2 7】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
54	5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 563.2	中間体 1 及び 中間体 4 0
55	6 - [5 - [2 - [(4 - クロロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 458.2	中間体 1 及び 中間体 4 1

【表 5 - 2 8】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
56	<i>N</i>-[2-[[4-シアノ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル]オキシ]エチル]アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 535.3	中間体1 及び 中間体4 2
57	6-[5-[2-[(1-クロロ-4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 474.2	中間体1 及び 中間体4 3

10

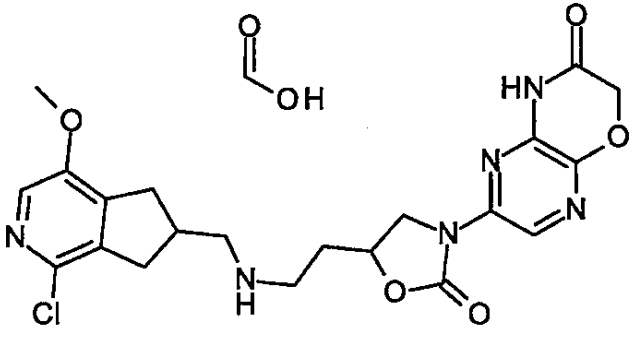
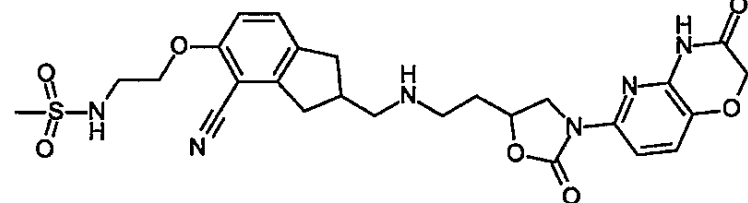
20

30

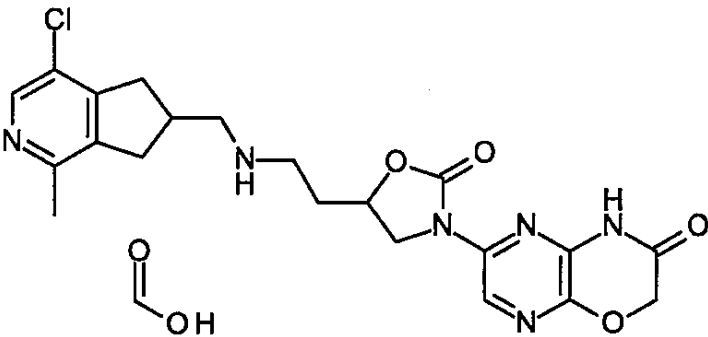
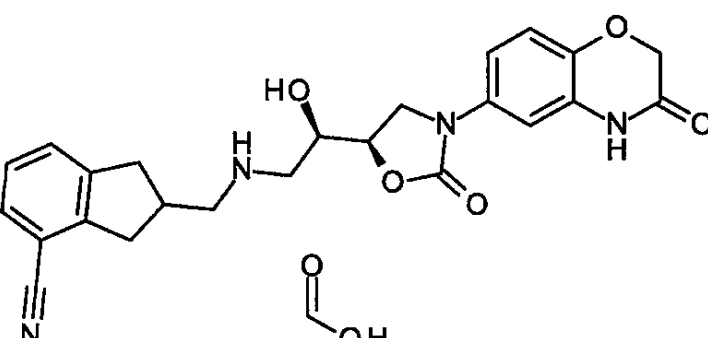
40

50

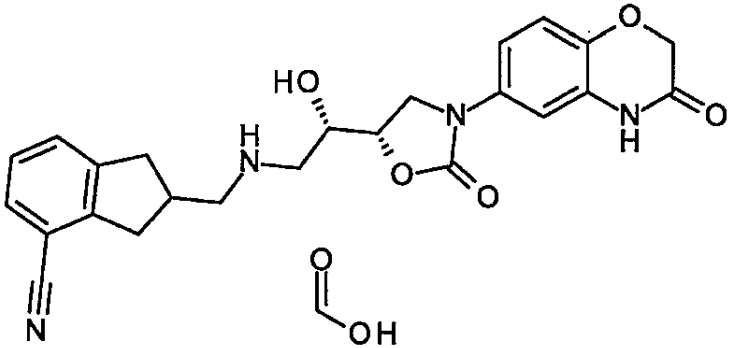
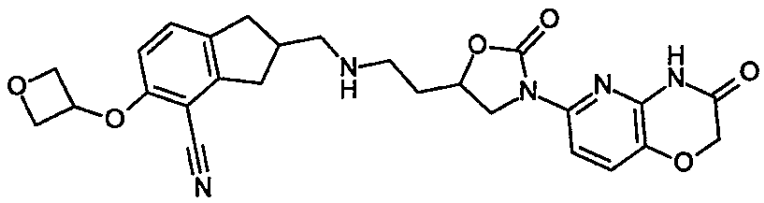
【表 5 - 2 9】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
58	6- [5- [2- [(1-クロロ-4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 475.2	中間体 2 4 及び 中間体 4 3
59	N- [2- [[4-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] メタンサルホンアミド  ESP [M+H]⁺: 571.1	中間体 1 及び 中間体 4 4

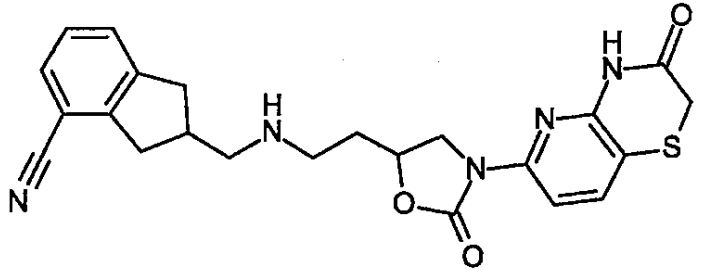
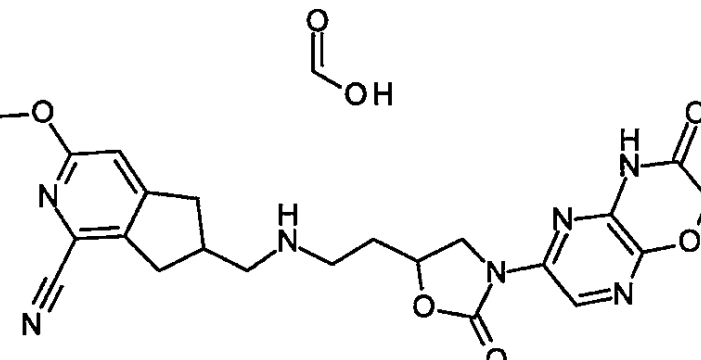
【表 5 - 3 0】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
60	6 - [5 - [2 - [(4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 459.2	中間体 2 4 及び 中間体 4 1
61	2 - [[[(2<i>R</i>) -2-ヒドロキシ-2 - [(5<i>R</i>) -2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 <i>H</i>-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 449.2	中間体 4 5 及び 中間体 5

【表 5 - 3 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
62	2- [[[(2<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-2- [(5<i>S</i>)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチル] アミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 449. 2	中間体 4 6 及び 中間体 5
63	5-(オキセタン-3-イルオキシ)-2- [[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 506. 3	中間体 1 及び 中間体 4 7

【表 5 - 3 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
64	2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 450.4	中間体 4 8 及び 中間体 5
65	3-メトキシ-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 466.1	中間体 2 4 及び 中間体 3 9

10

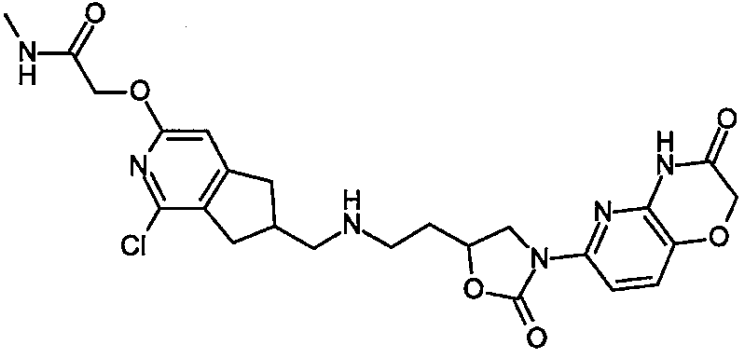
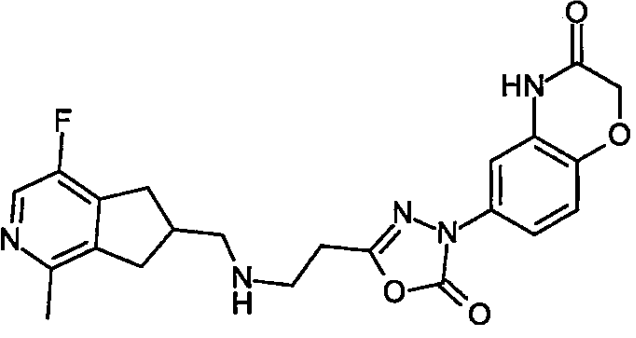
20

30

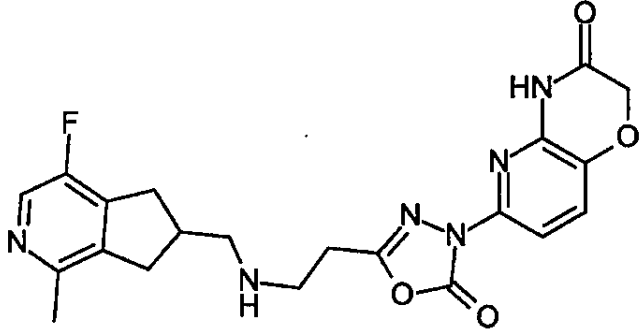
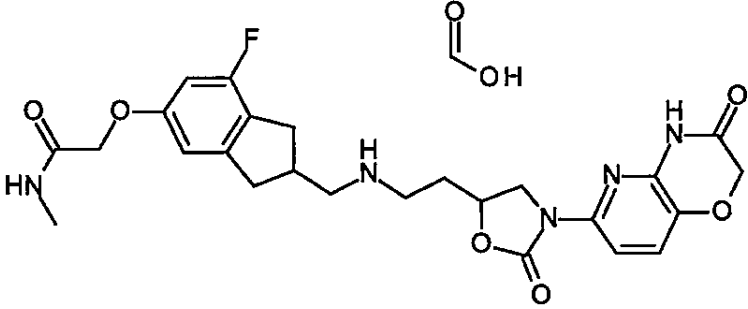
40

50

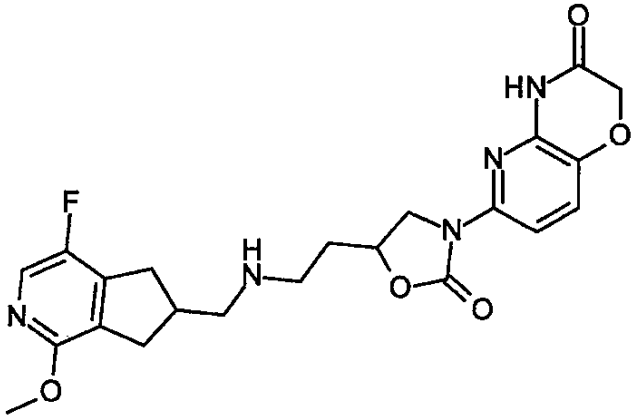
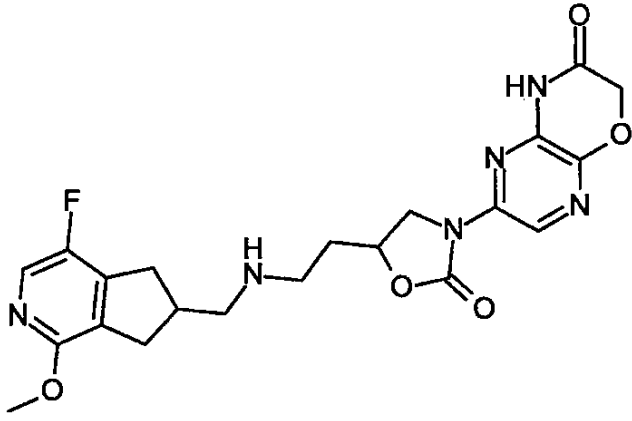
【表 5 - 3 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
66	2- [[1-クロロ-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチル-アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 531.1	中間体 1 及び 中間体 49
67	6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4<i>H</i>-1, 4-ベンゾキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 440.2	中間体 31 及び 中間体 27

【表 5 - 3 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
68	6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 441.0	中間体 3 3 及び 中間体 2 7
69	2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 5 - イル] オキシ] - <i>N</i> - メチルアセトアミド; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 514.3	中間体 1 及び 中間体 5 0

【表 5 - 3 5】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
70	6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 458.3	中間体 1 及び 中間体 5 1
71	6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 459.3	中間体 2 4 及び 中間体 5 1

10

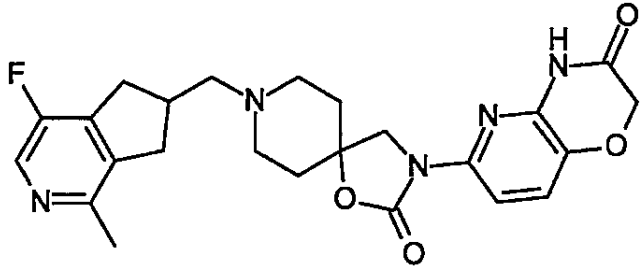
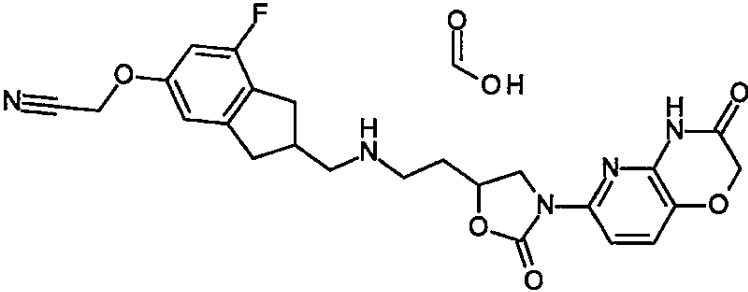
20

30

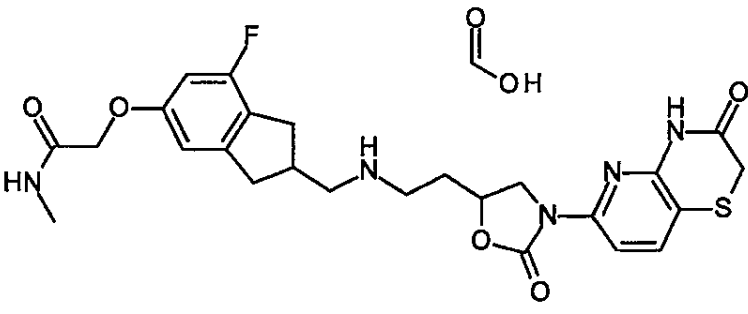
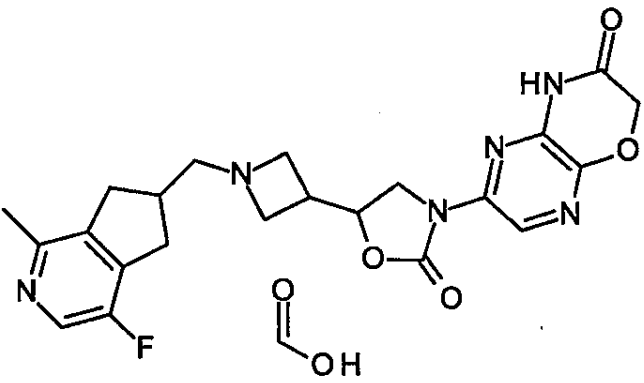
40

50

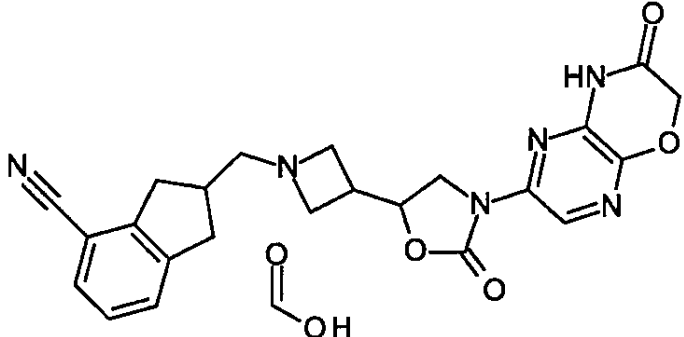
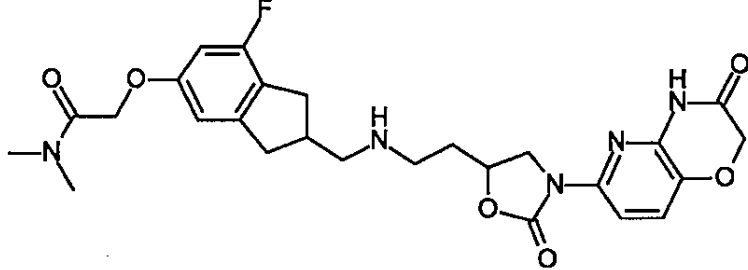
【表 5 - 3 6】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
72	6 - [8 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 468.4	中間体 1 7 及び 中間体 2 7
73	2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 5 - イル] オキシ] アセトニトリル ; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 482.2	中間体 1 及び 中間体 5 2

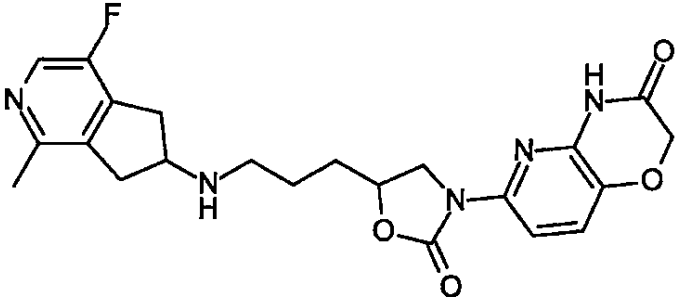
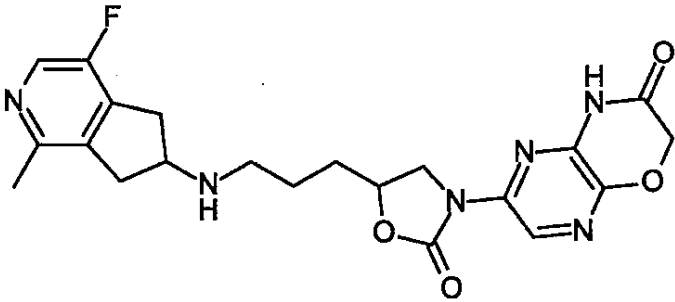
【表 5 - 3 7】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
74	2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 530.2	中間体 48 及び 中間体 50
75	6- [5- [1- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] アゼチジン-3-イル] -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 455.1	中間体 53 及び 中間体 27

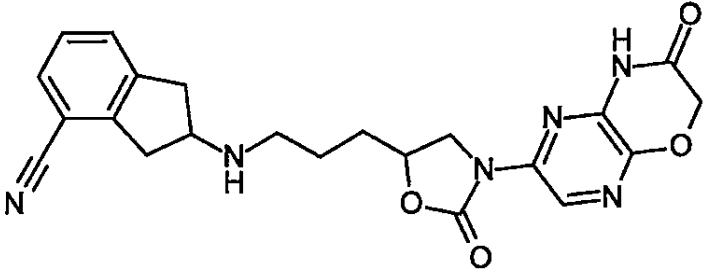
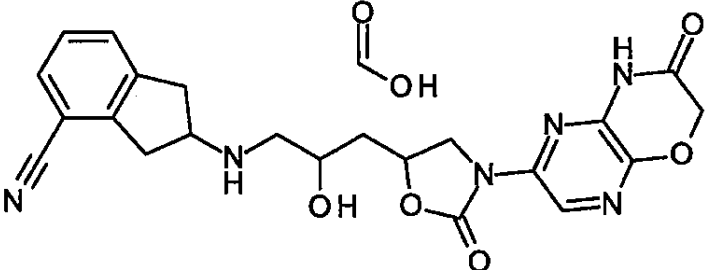
【表 5 - 3 8】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
76	2- [[3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3- b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] アゼチジン-1-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン -4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 447.3	中間体 5 3 及び 中間体 5
77	2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 <i>H</i>- ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサ ゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>- インデン-5-イル] オキシ] -<i>N,N</i>-ジメチルアセトアミド  ESP [M+Na]⁺: 550.3	中間体 1 及び 中間体 5 4

【表 5 - 3 9】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
78	6 - [5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 442. 2	中間体 1 6 及び 中間体 1 5 3
79	6 - [5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プロピル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 443. 1	中間体 1 5 4 及び 中間体 1 5 3

【表 5 - 4 0】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
80	2- [3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3- b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イ ル] プロピルアミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニ トリル  ESP [M+H]⁺: 435. 1	中間体 155 及び 中間体 6
81	2- [[2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラ ジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリ ジン-5-イル] プロピル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン -4-カルボニトリル、異性体A；ギ酸  ESP [M+H]⁺: 451. 1	中間体 156 及び 中間体 6

10

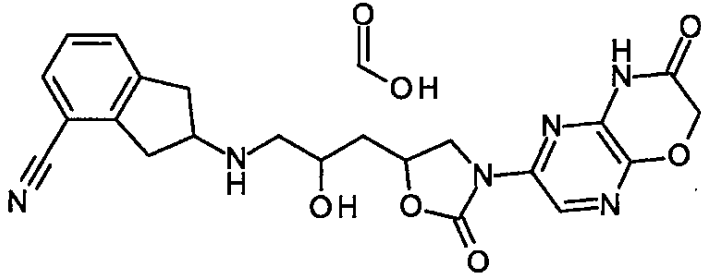
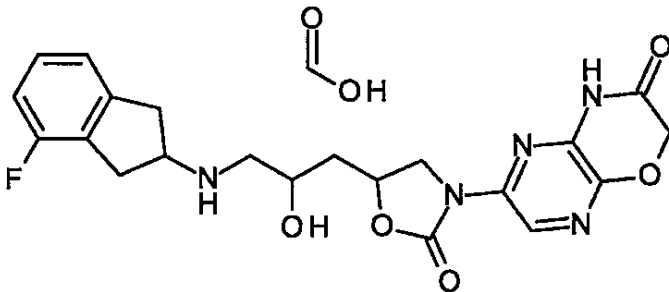
20

30

40

50

【表 5 - 4 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
82	2- [[2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル、異性体B；ギ酸  ESP [M+H]⁺: 451. 1	中間体157 及び 中間体6
83	6- [5- [3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] -2-ヒドロキシプロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体A；ギ酸  ESP [M+H]⁺: 444. 1	中間体156 及び 4-フルオロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オン [CAS番号12108 24-58-0]

10

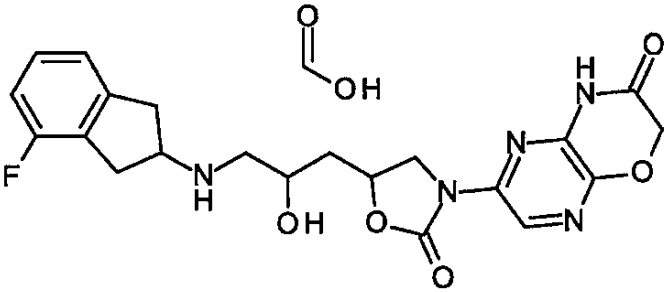
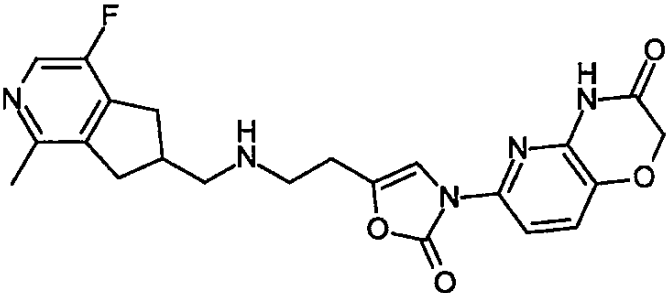
20

30

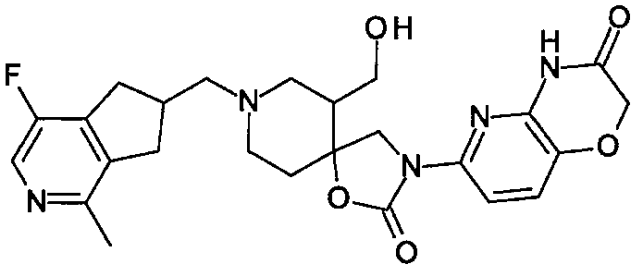
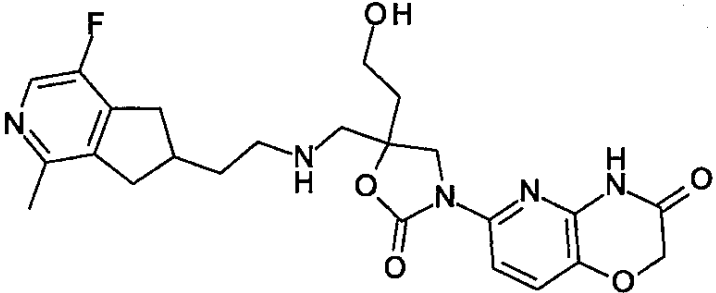
40

50

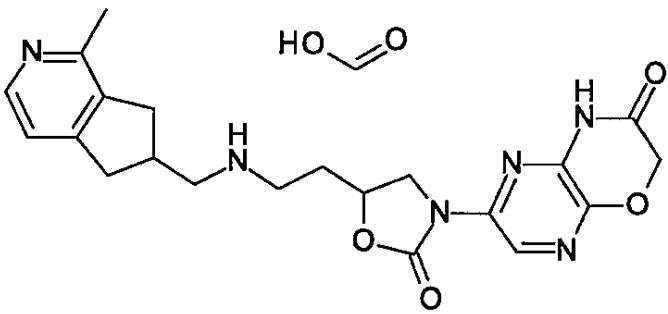
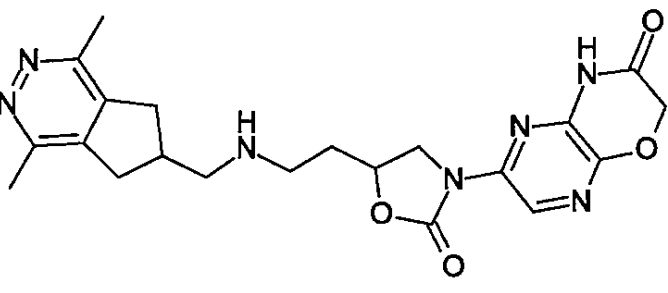
【表 5 - 4 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
84	6- [5- [3- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] -2-ヒドロキシプロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体B ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 444. 3	中間体157 及び 4-フルオロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オン [CAS番号12108 24-58-0]
85	6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 440. 2	中間体183 及び 中間体27

【表 5 - 4 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
277	6 - [8 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 498. 3	中間体 196 及び 中間体 27
278	6 - [5 - [[2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル) エチルアミノ] メチル] - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 486. 2	中間体 197 及び 中間体 188

【表 5 - 4 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
279	6- [5- [2- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; 酸  ESP [M+H]⁺: 425.1	中間体 2 4 及び 中間体 5 5
283	6- [5- [2- [(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 440.3	中間体 2 4 及び 中間体 1 9 9

10

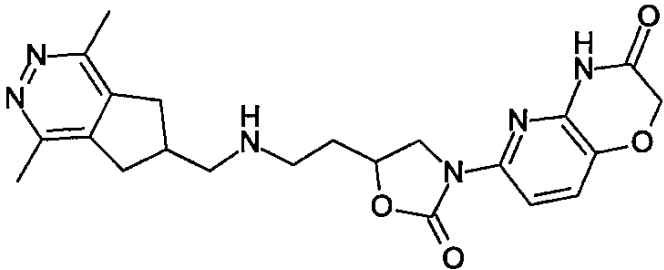
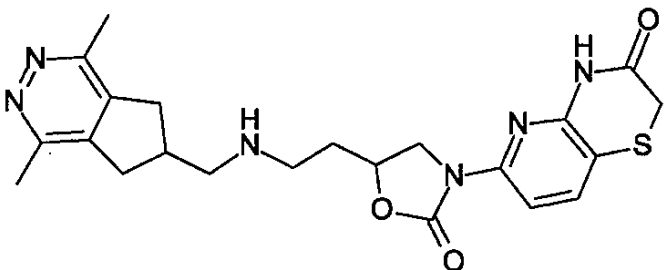
20

30

40

50

【表 5 - 4 5】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
284	6 - [5 - [2 - [(1, 4 -ジメチル - 6, 7 -ジヒドロ - 5 <i>H</i> -シクロペンタ [d] ピリダジン - 6 -イル) メチルアミノ] エチル] - 2 -オキソ - 1, 3 -オキサゾリジン - 3 -イル] - 4 <i>H</i> -ピリド [3, 2 -b] [1, 4] オキサジン - 3 -オン  ESP [M+H]⁺: 439.1	中間体 1 及び 中間体 199
285	5 - [2 - [(1, 4 -ジメチル - 6, 7 -ジヒドロ - 5 <i>H</i> -シクロペンタ [d] ピリダジン - 6 -イル) メチルアミノ] エチル] - 3 - (3 -オキソ - 4 <i>H</i> -ピリド [3, 2 -b] [1, 4] チアジン - 6 -イル) - 1, 3 -オキサゾリジン - 2 -オン  ESP [M+H]⁺: 455.2	中間体 48 及び 中間体 199

10

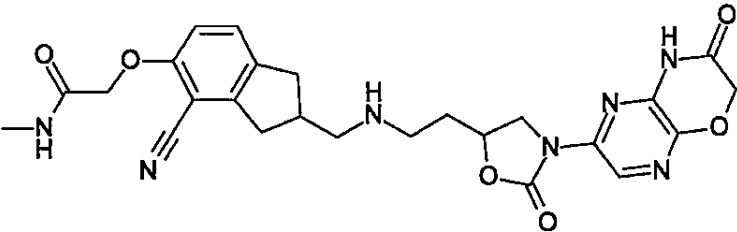
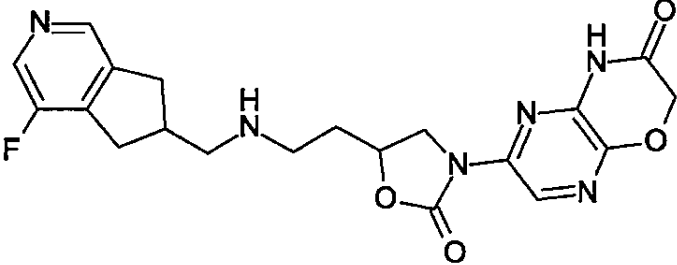
20

30

40

50

【表 5 - 4 6】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
286	2- [[4-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 522. 2	中間体 2 4 及び 中間体 3 6
287	6- [5- [2- [(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 429. 1	中間体 2 4 及び 中間体 2 0 0

10

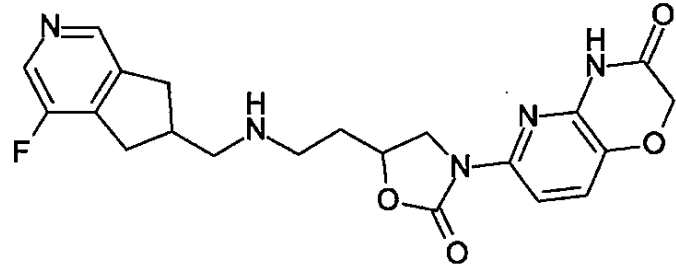
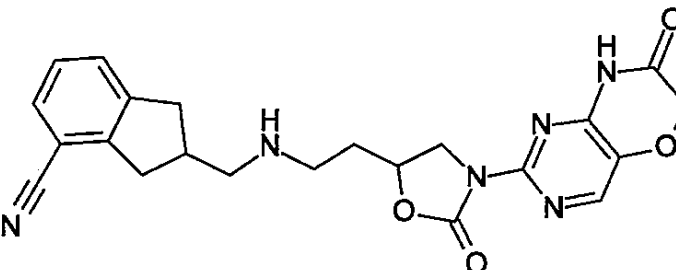
20

30

40

50

【表 5 - 4 7】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
288	6-[5-[2-[(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 428.2	中間体1 及び 中間体200
289	2-[[2-[2-オキソ-3-(7-オキソ-8<i>H</i>-ピリミド[5, 4-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-2-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 435.1	中間体201 及び 中間体5

10

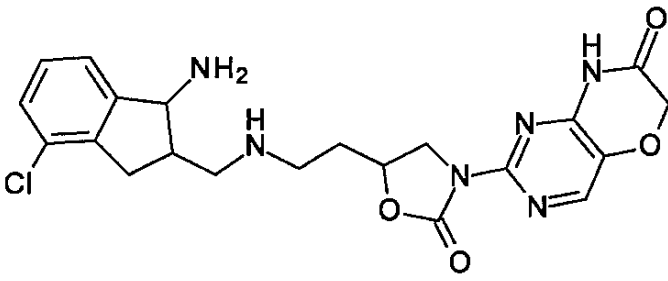
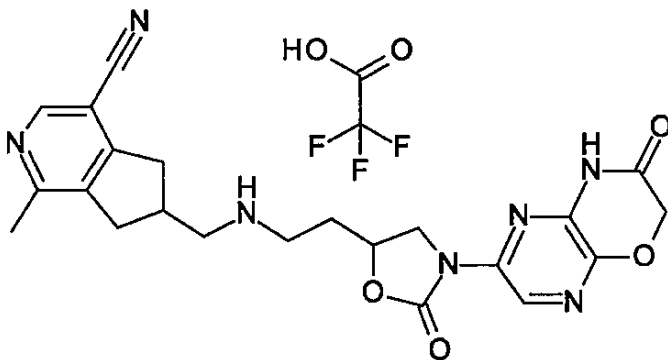
20

30

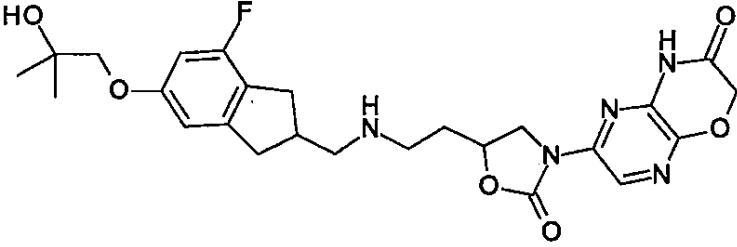
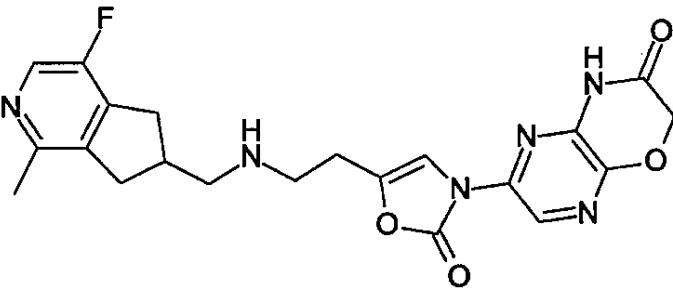
40

50

【表 5 - 4 8】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
290	2-[5-[2-[(<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-8<i>H</i>-ピリミド[5, 4-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-7-オン  ESP [M+H]⁺: 459.1	中間体201 及び 中間体92
291	1-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸  ESP [M+H]⁺: 450.2	中間体24 及び 中間体35

【表 5 - 4 9】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
292	6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1<i>H</i> - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4<i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 516.4	中間体 24 及び 中間体 202
293	6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5<i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾール - 3 - イル] - 4<i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 441.2	中間体 27 及び 中間体 203

10

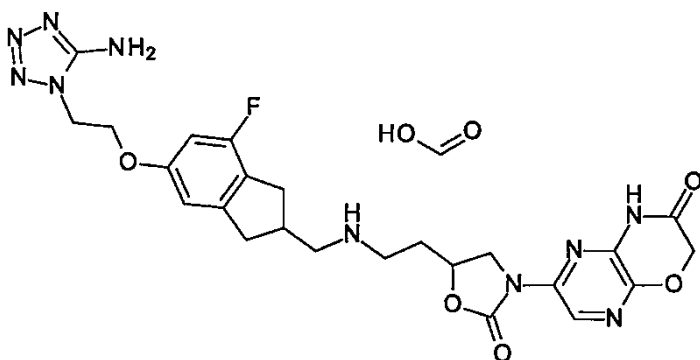
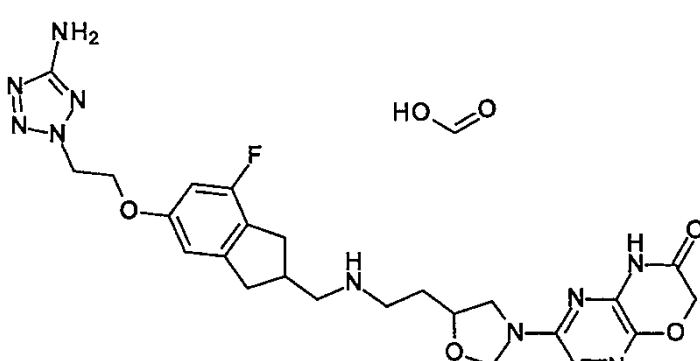
20

30

40

50

【表 5 - 5 0】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
294	6-[5-[2-[[6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 555.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 0 5
295	6-[5-[2-[[6-[2-(5-アミノテトラゾール-2-イル)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸;  ESP [M+H]⁺: 555.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 0 6

10

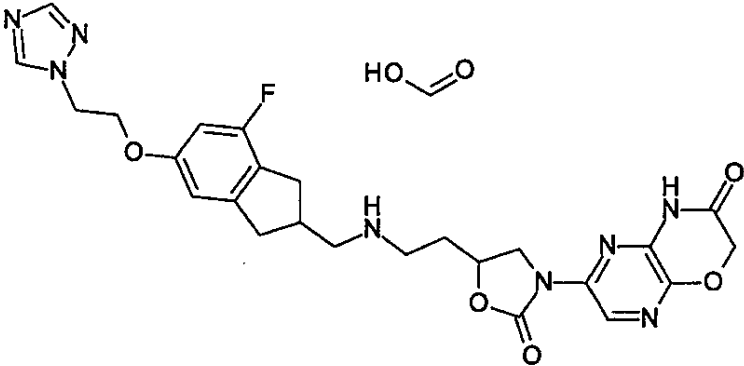
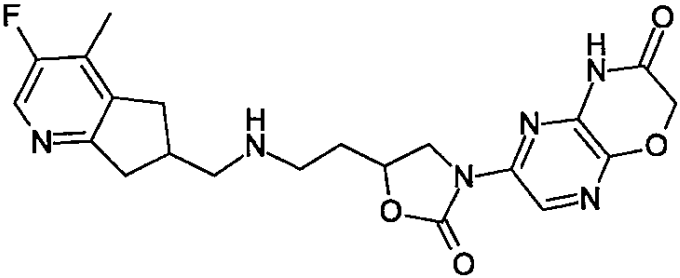
20

30

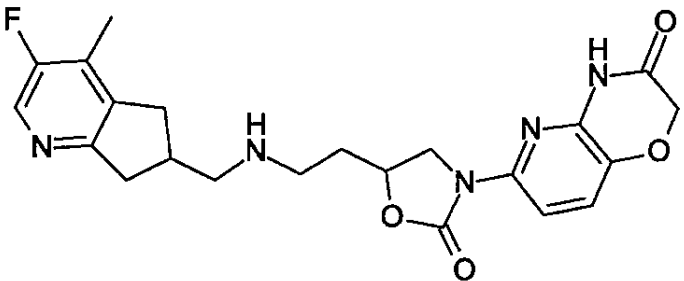
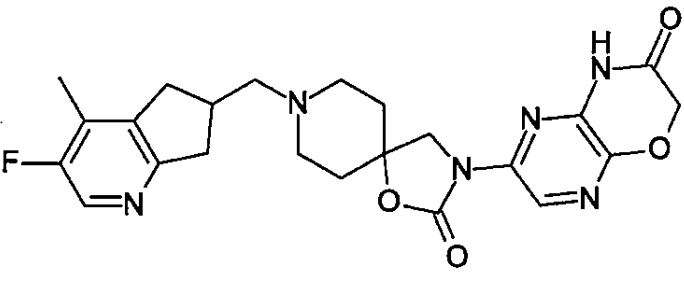
40

50

【表 5 - 5 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
296	6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 539.3	中間体 24 及び 中間体 207
299	6-[5-[2-[(3-フルオロ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 443.2	中間体 24 及び 中間体 209

【表 5 - 5 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
300	6 - [5 - [2 - [(3 - フルオロ - 4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [b] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 442.2	中間体 1 及び 中間体 209
301	6 - [8 - [(3 - フルオロ - 4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [b] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 469.3	中間体 186 及び 中間体 209

10

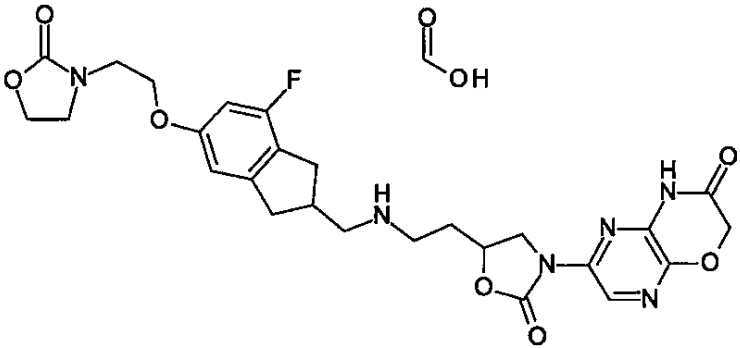
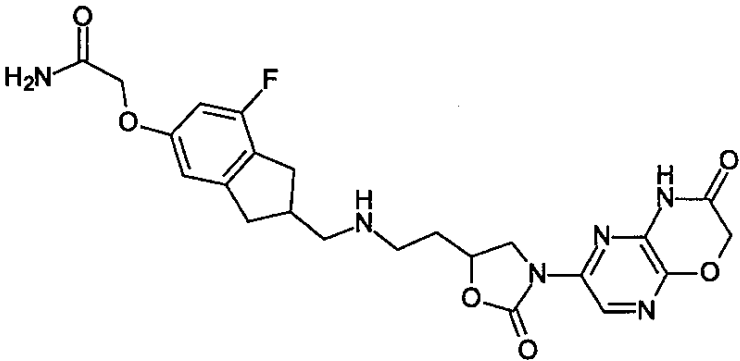
20

30

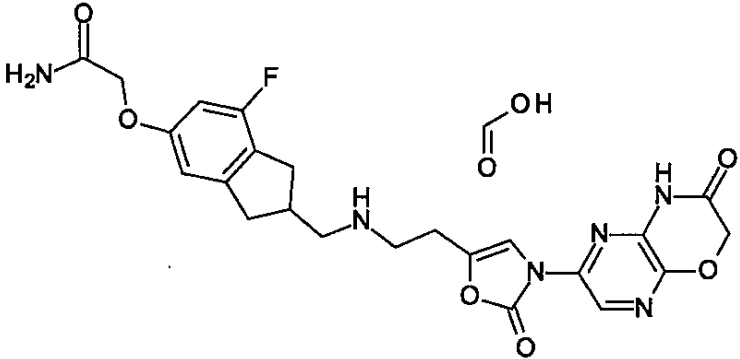
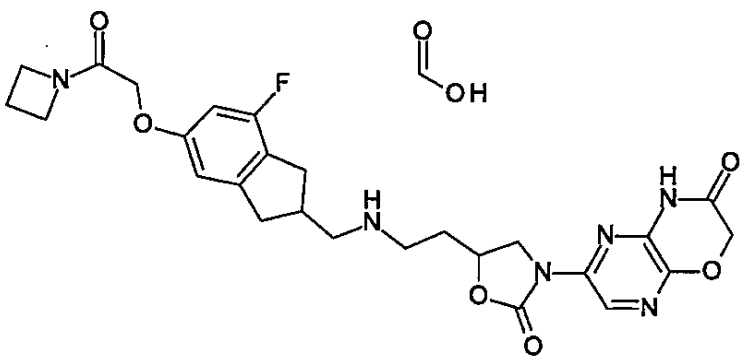
40

50

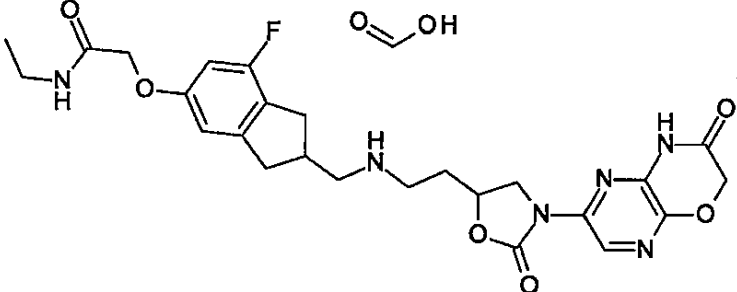
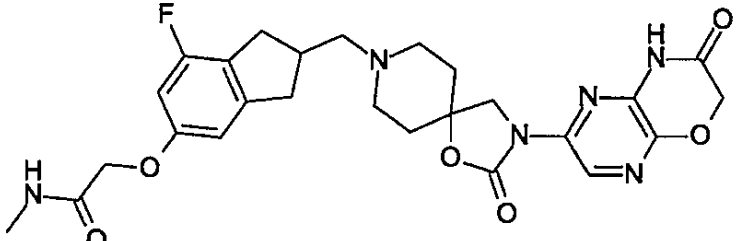
【表 5 - 5 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
304	6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ - 6 - [2 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 557.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 1 1
305	2 - [[7 - フルオロ - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 5 - イル] オキシ] アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 501.2	中間体 2 4 及び 中間体 2 1 2

【表 5 - 5 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
306	2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾール-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸  ESP [M+Na]⁺: 521.3	中間体 203 及び 中間体 212
307	6- [5- [2- [[6- [2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエトキシ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 541.2	中間体 24 及び 中間体 213

【表 5 - 5 5】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
308	<i>N</i>-エチル-2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド; 酸  ESP [M+H]⁺: 529.1	中間体 2 4 及び 中間体 2 1 4
309	2- [[7-フルオロ-2- [[2-オキソ-3- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 541.3	中間体 1 8 6 及び 中間体 5 0

10

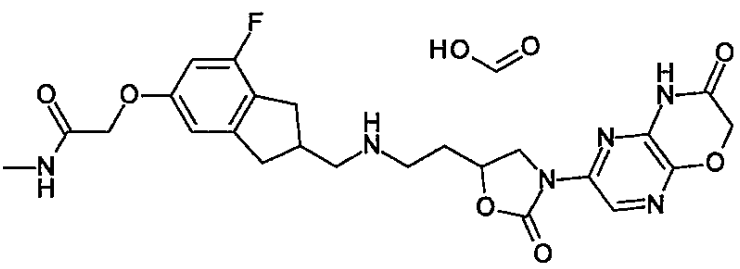
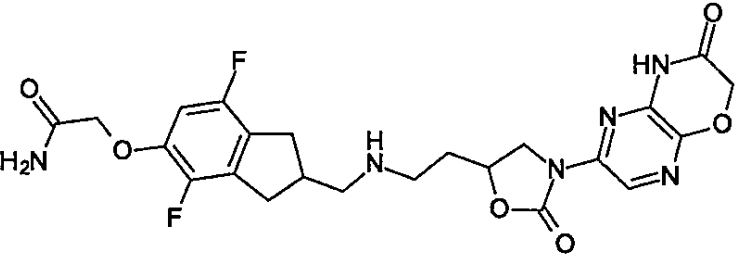
20

30

40

50

【表 5 - 5 6】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
310	2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 515.3	中間体 2 4 及び 中間体 5 0
312	2- [[4, 7-ジフルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 519.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 1 6

10

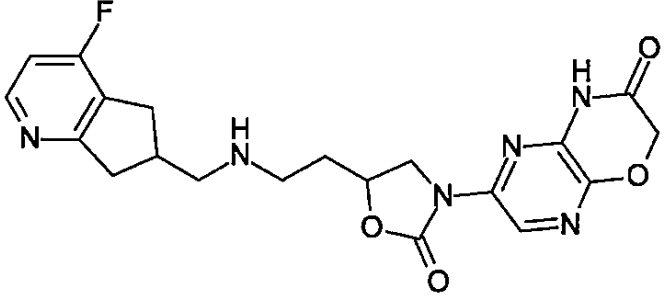
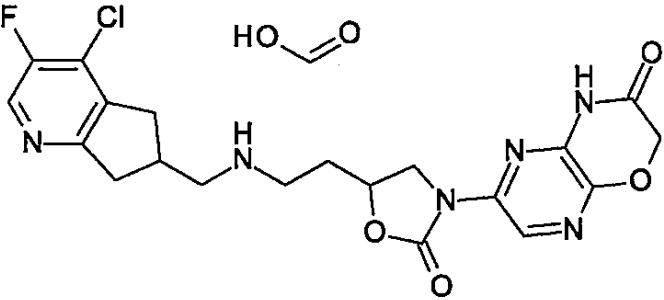
20

30

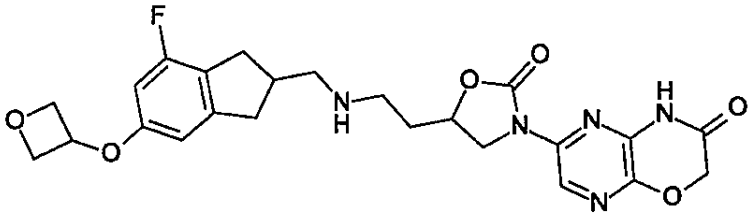
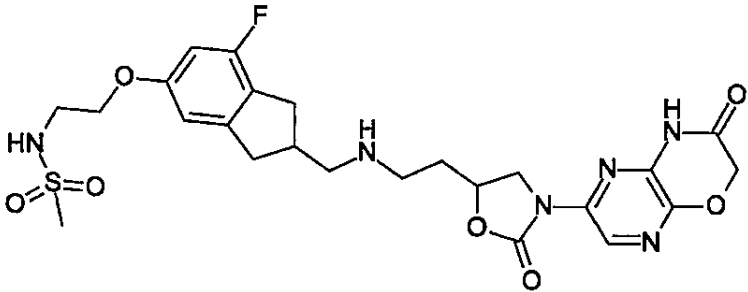
40

50

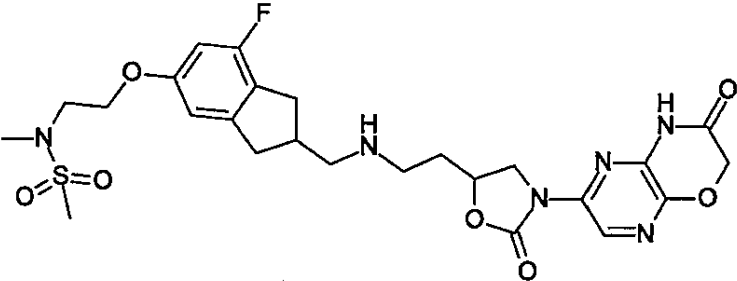
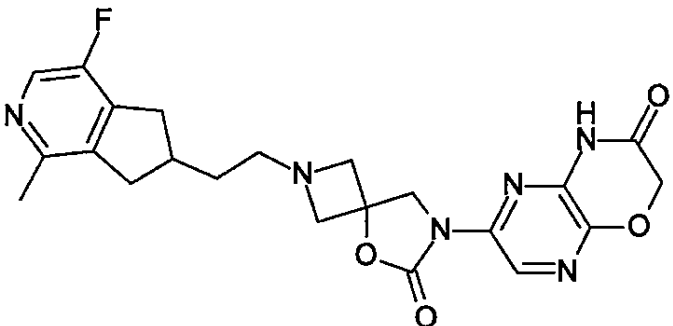
【表 5 - 5 7】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
318	6- [5- [2- [(4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 429. 1	中間体 2 4 及び 中間体 2 2 3
319	6- [5- [2- [(4-クロロ-3-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 463. 2	中間体 2 4 及び 中間体 2 2 4

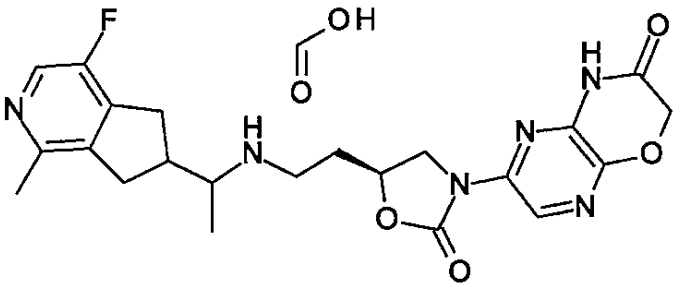
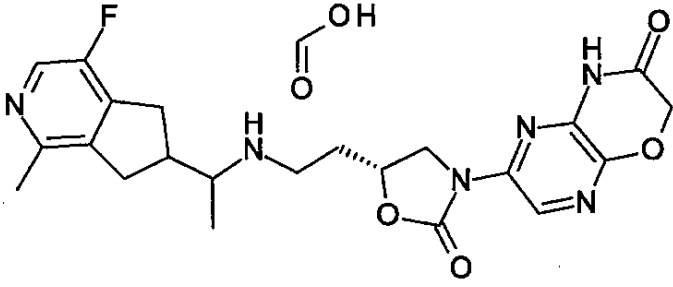
【表 5 - 5 8】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
323	6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- (オキセタン-3-イルオキシ) -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 500. 3	中間体 2 4 及び 中間体 2 2 9
324	<i>N</i>- [2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] エチル] メタンスルホンアミド  ESP [M+H]⁺: 565. 2	中間体 2 4 及び 中間体 2 3 0

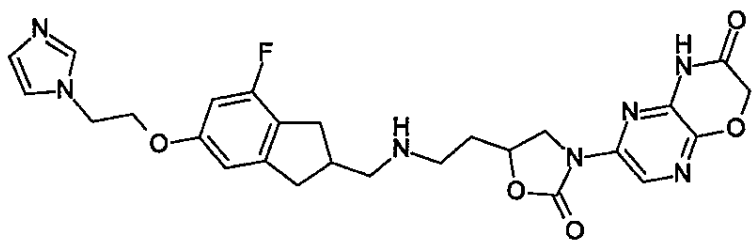
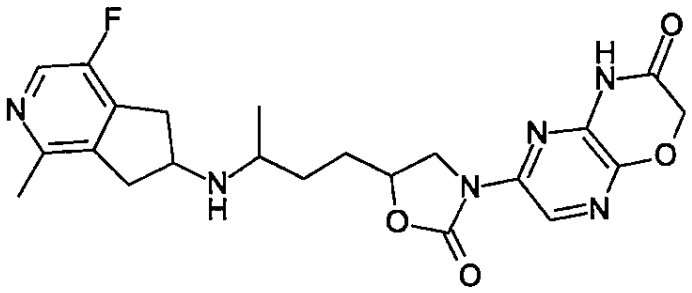
【表 5 - 5 9】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
325	<i>N</i>-[2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル]オキシ]エチル]-<i>N</i>-メチルメタンスルホンアミド  ESP [M+H]⁺: 579.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 3 2
326	6-[2-[2-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル)エチル]-6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 455.2	中間体 2 2 6 及び 中間体 1 8 8

【表 5 - 6 0】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
330	6-[(5<i>S</i>)-5-[2-[1-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル)エチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 457.1	中間体 236 及び 中間体 240
331	6-[(5<i>R</i>)-5-[2-[1-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル)エチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 457.3	中間体 236 及び 中間体 241

【表 5 - 6 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
332	6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 538.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 3 7
333	6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル)アミノ]ブチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン、異性体 A  ESP [M+H]⁺: 457.1	中間体 1 5 3 及び 中間体 2 3 8

10

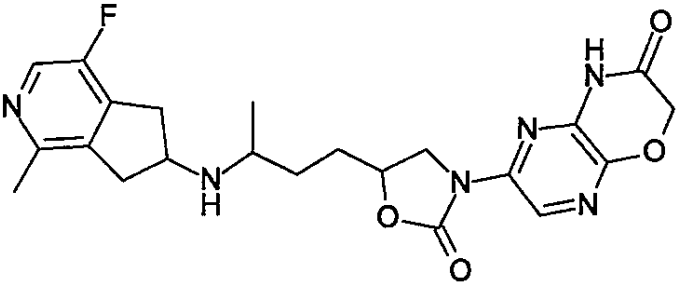
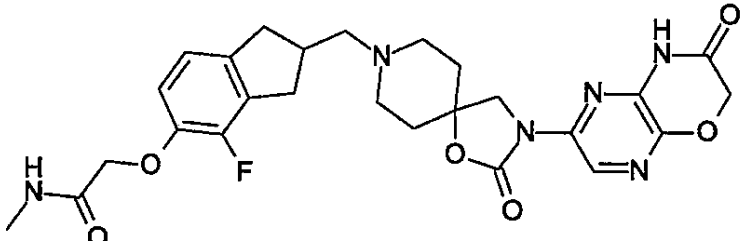
20

30

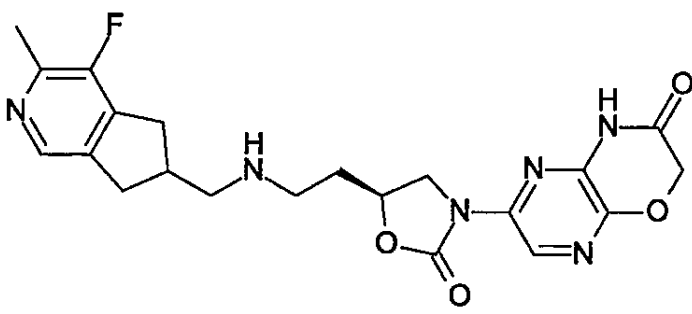
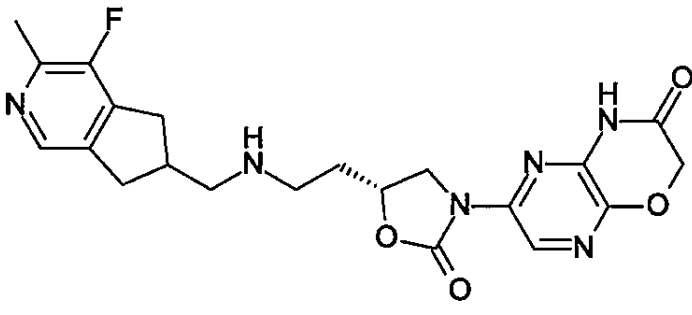
40

50

【表 5 - 6 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
334	6 - [5 - [3 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル) アミノ] プチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、異性体 B  ESP [M+H]⁺: 457.1	中間体 153 及び 中間体 239
336	2 - [[4 - フルオロ - 2 - [[2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 5 - イル] オキシ] - <i>N</i> - メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 541.2	中間体 186 及び 中間体 243

【表 5 - 6 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
338	6-[(5<i>S</i>)-5-[2-[(4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 443.0	中間体 240 及び 中間体 245
339	6-[(5<i>R</i>)-5-[2-[(4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 443.1	中間体 241 及び 中間体 245

10

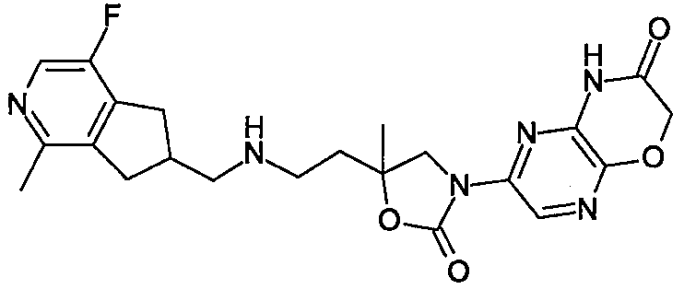
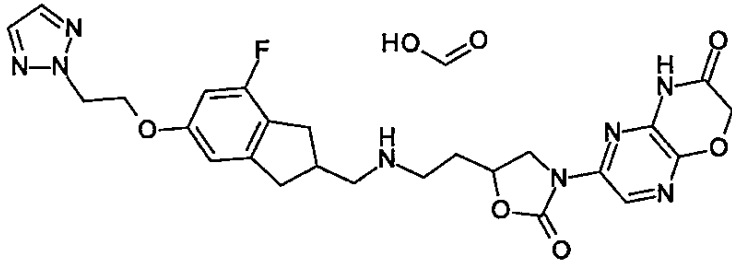
20

30

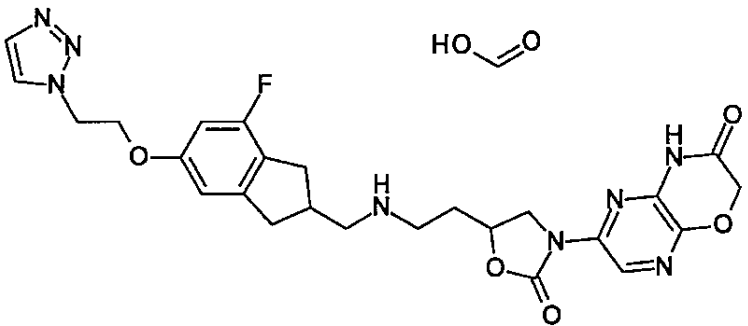
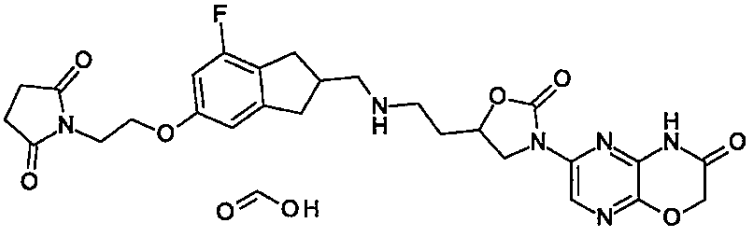
40

50

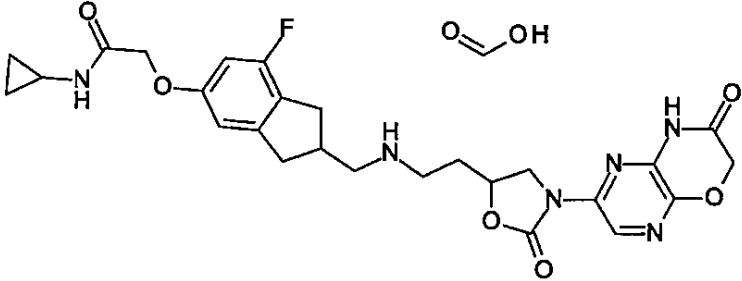
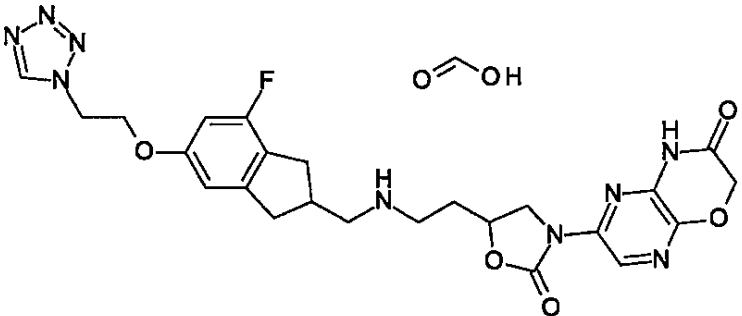
【表 5 - 6 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
340	6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 457.3	中間体 2 4 6 及び 中間体 2 7
343	6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 539.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 4 8

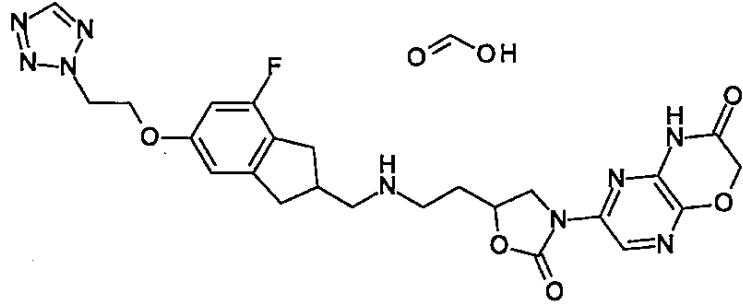
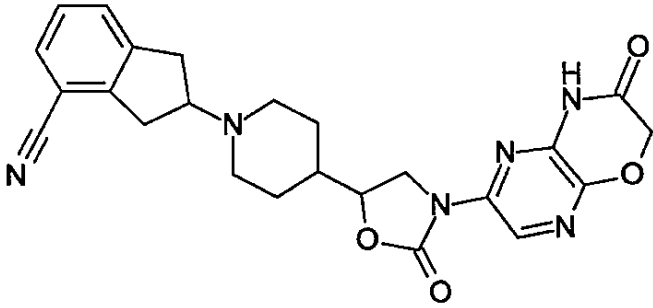
【表 5 - 6 5】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
344	6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 539.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 4 9
345	1-[2-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル]オキシ]エチル]ピロリジン-2,5-ジオン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 569.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 5 0

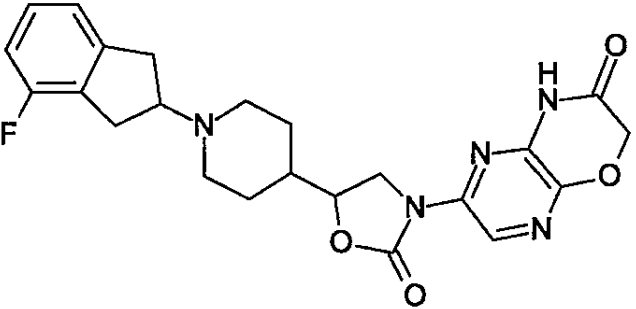
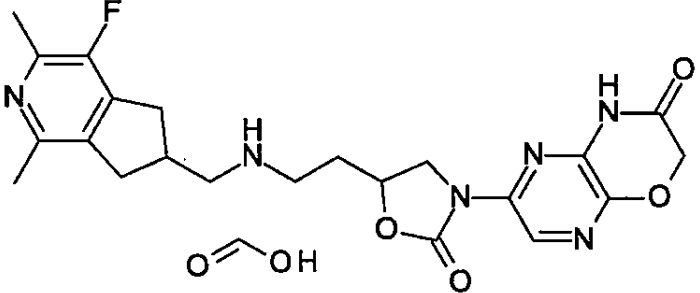
【表 5 - 6 6】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
346	<i>N</i>-シクロプロピル-2- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 541.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 5 1
347	6- [5- [2- [[4-フルオロ-6- [2- (テトラゾール-1-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 540.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 5 2

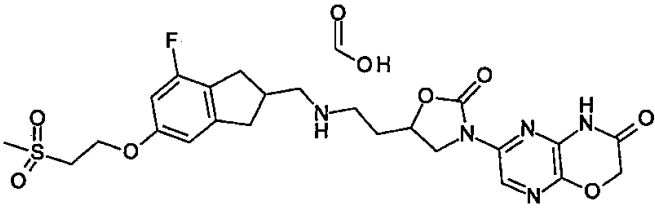
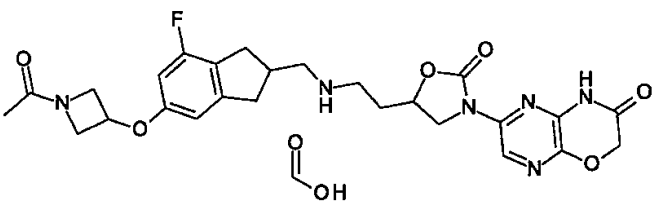
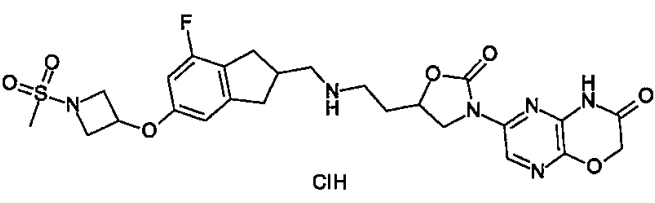
【表 5 - 6 7】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
348	6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(テトラゾール-2-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 540.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 5 4
349	2-[4-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 461.3	中間体 6 及び 中間体 2 5 3

【表 5 - 6 8】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
350	6 - [5 - [1 - (4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 454.1	4 - フルオロ - 1 , 3 - ジ ヒドロインデン - 2 - オン [CAS番号12108 24-58-0] 及び中間 体253
352	6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 1 , 3 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 457.2	中間体24 及び 中間体256

【表 5 - 6 9】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
353	6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(2-メチルスルホニルエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 550.1	中間体 24 及び 中間体 257
354	6-[5-[2-[[6-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 541.1	中間体 24 及び 中間体 258
355	6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル)オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 塩酸塩  ClH ESP [M+H]⁺: 577.0	中間体 24 及び 中間体 259

10

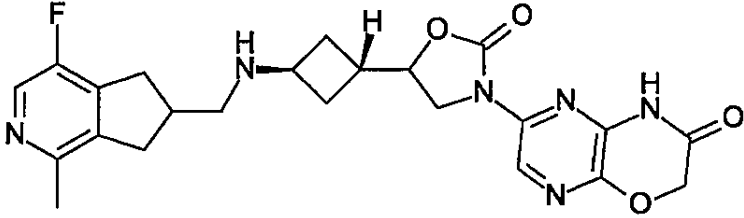
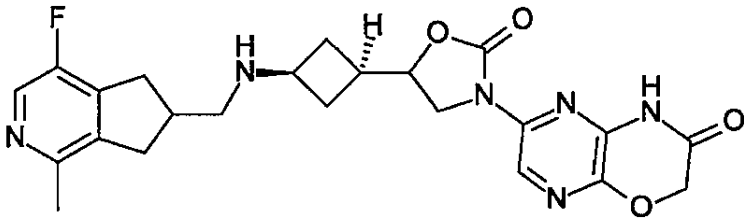
20

30

40

50

【表 5 - 7 0】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
361	6 - [5 - [トランス-3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 469. 1	中間体 2 7 及び 中間体 2 6 3
362	6 - [5 - [シス-3 - [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 469. 2	中間体 2 7 及び 中間体 2 6 4

10

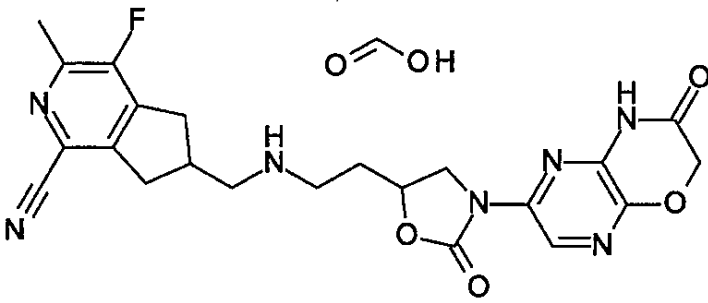
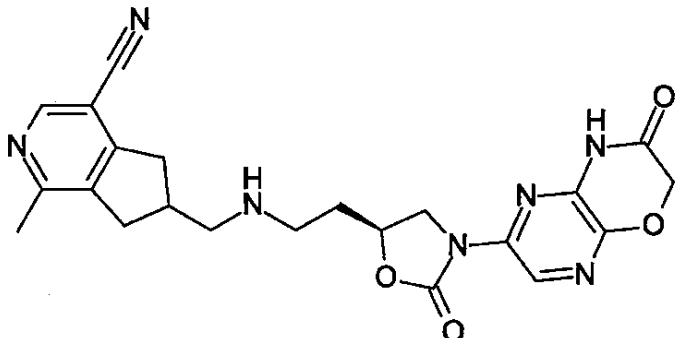
20

30

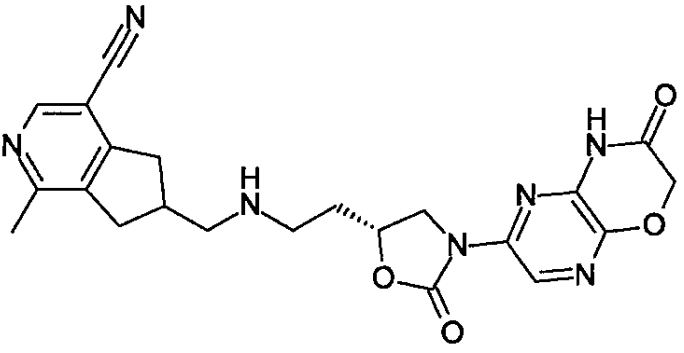
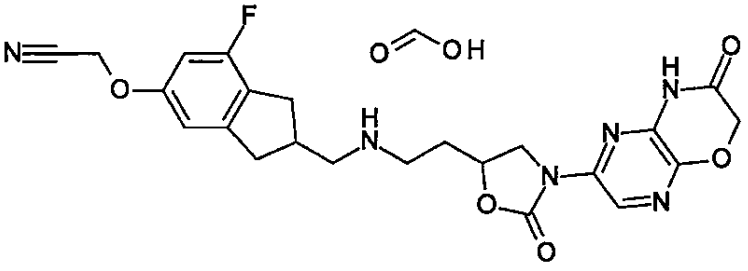
40

50

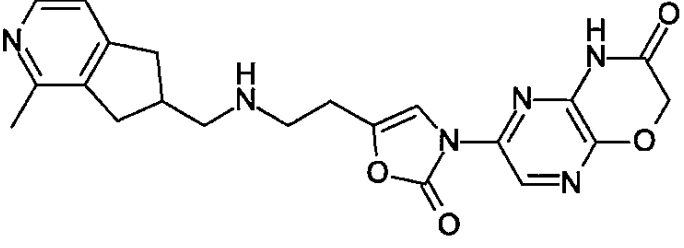
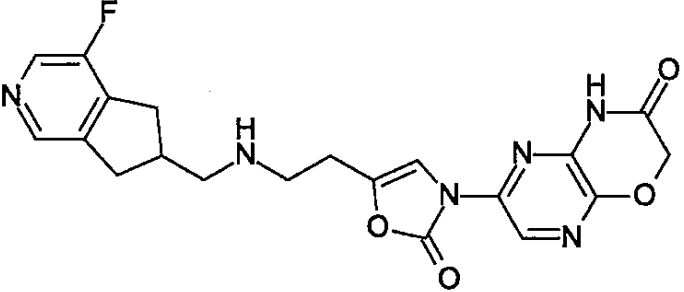
【表 5 - 7 1】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
363	4-フルオロ-3-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-1-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 468.2	中間体 2 4 及び 中間体 2 6 6
364	1-メチル-6-[[2-[(5<i>S</i>)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 450.1	中間体 2 4 0 及び 中間体 3 5

【表 5 - 7 2】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
365	1-メチル-6-[[2-[(5<i>R</i>)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 450.1	中間体 2 4 1 及び 中間体 3 5
366	2-[[[7-フルオロ-2-[[2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル]オキシ]アセトニトリル; 酸  ESP [M+H]⁺: 483.2	中間体 2 4 及び 中間体 5 2

【表 5 - 7 3】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
371	6 - [5 - [2 - [(1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾール - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 423.1	中間体 203 及び 中間体 55
372	6 - [5 - [2 - [(4 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾール - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 427.2	中間体 203 及び 中間体 200

10

20

30

40

50

【表 5 - 7 4】

実施例	名称、構造、MS	出発物質
373	6 - [8 - [(1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ESP [M+H]⁺: 471.2	中間体 186 及び 中間体 19
374	6 - [8 - [(1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ESP [M+H]⁺: 451.2	中間体 186 及び 中間体 55

10

20

30

40

50

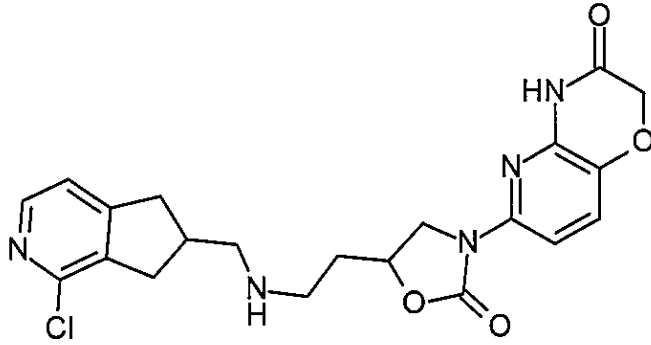
【 0 1 4 5 】

6 - [5 -

ジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

431		中間体 2 4 及び 中間体 2 6 5

【化 5 7】



10

【0146】

6- [5- (2-アミノエチル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体1、30mg、108 μmol 、1当量) を、3 Åの粉末分子ふるい (30mg) を用いてTHF (3.5mL) 及びメタノール (3.5mL) に溶解した。1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体19、20.6mg、113 μmol 、1.05当量) 及び酢酸 (7.77mg、7.41 μL 、129 μmol 、1.2当量) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (27.4mg、129 μmol 、1.2当量) を添加し、混合物を2時間攪拌した。トリエチルアミン (54.5mg、75.1 μL 、539 μmol 、5当量) を添加し、反応物をシリカ上で蒸発させ、シリカカートリッジクロマトグラフィー (ISCO20g; DCM中0%~30% MeOH) によって精製すると、不純な標題化合物が得られ、これを分取HPLCによって更に精製し、続いて凍結乾燥すると、標題化合物 (11.1mg、25 μmol 、収率23.2%) が白色固体として得られた。MS (ESI) : $m/z = 442.3$ [M-H]⁻.

20

【0147】

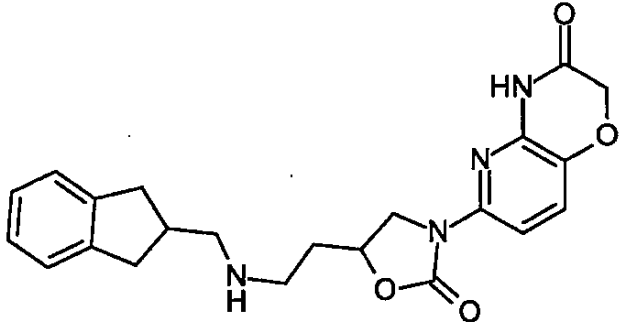
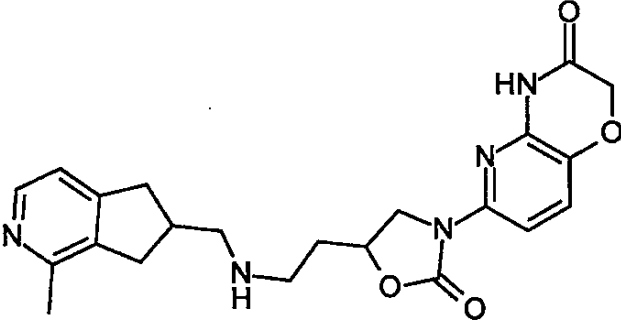
以下の実施例を実施例86と同様にして調製した。

30

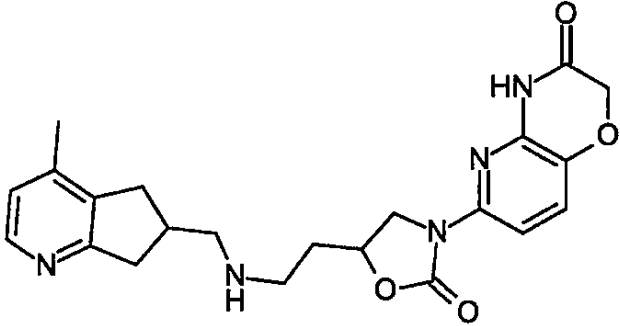
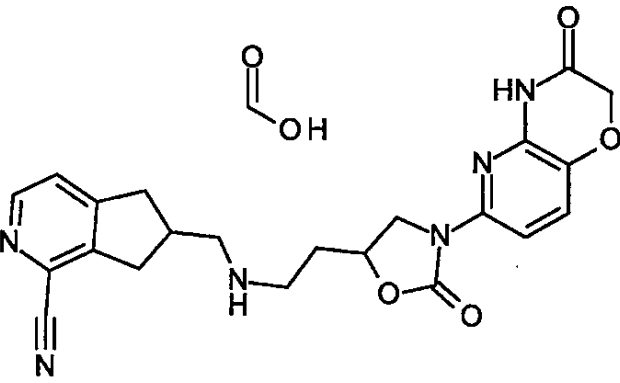
40

50

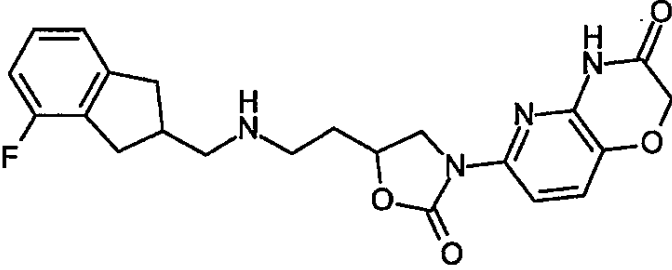
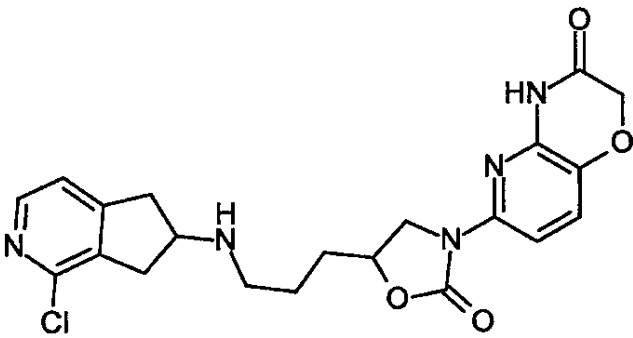
【表 6 - 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
87	6-[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イルメチルアミノ)エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 409.2	中間体 1 及び 2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-カルバルデヒド [CAS 番号 37414-44-1]
88	6-[5-[2-[(1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 422.3	中間体 1 及び 中間体 5 5

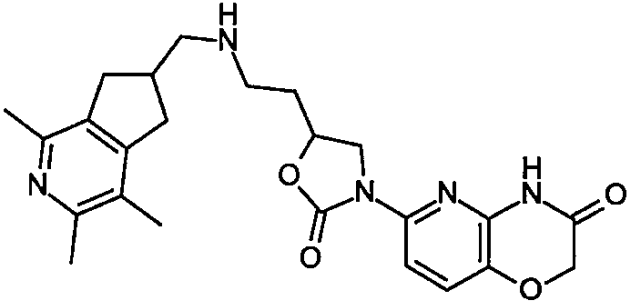
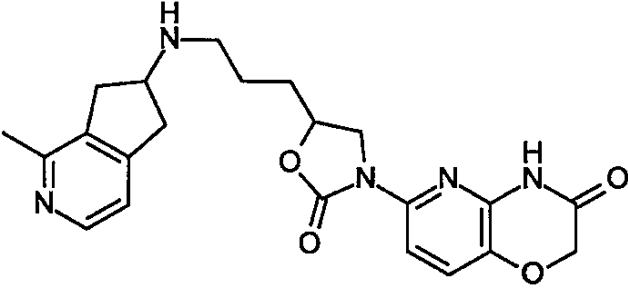
【表 6 - 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
89	6 - [5 - [2 - [(4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [b] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESN [M-H]⁻: 422.3	中間体 1 及び 中間体 5 6
90	6 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 - カルボニトリル; 酢酸  ESN [M-H]⁻: 433.3	中間体 1 及び 中間体 5 7

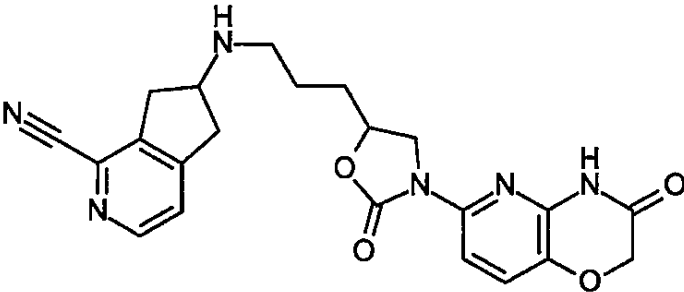
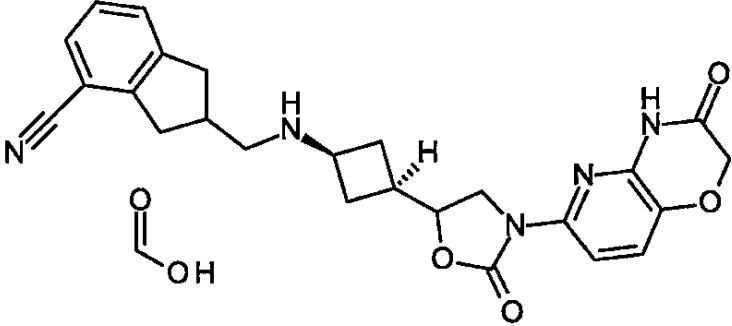
【表 6 - 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
91	6-[5-[2-[(4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 427.3	中間体 1 及び 4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-カルバルデヒド [CAS番号 1823964-81-3]
92	6-[5-[3-[(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 444.2	中間体 58 及び 中間体 16

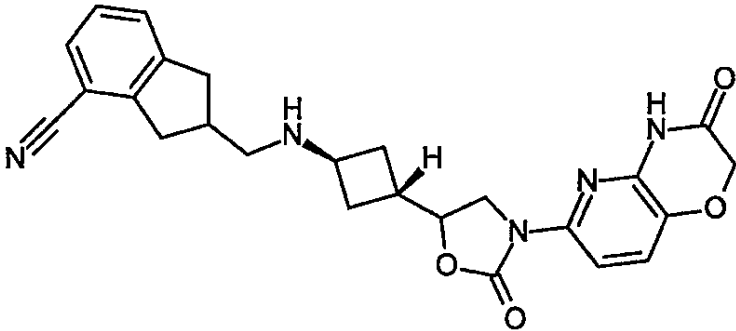
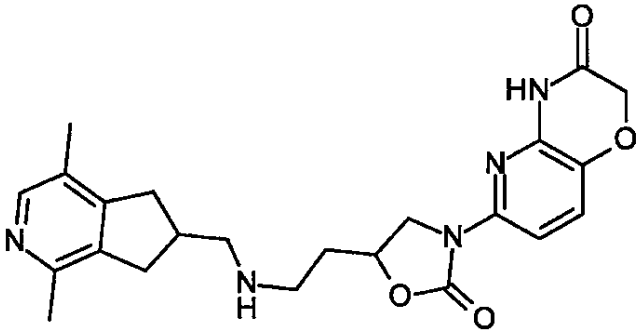
【表 6 - 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
93	6- [2-オキソ-5- [2- [(1, 3, 4-トリメチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 450.4	中間体 1 及び 中間体 5 9
94	6- [5- [3- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 422.4	中間体 6 0 及び 中間体 1 6

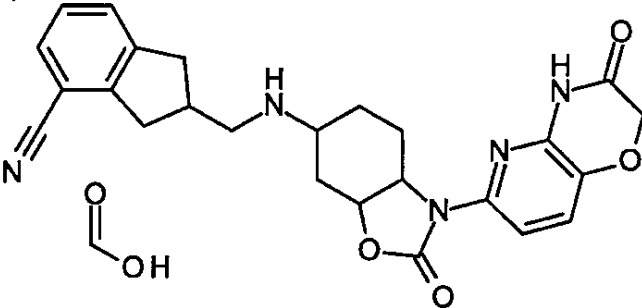
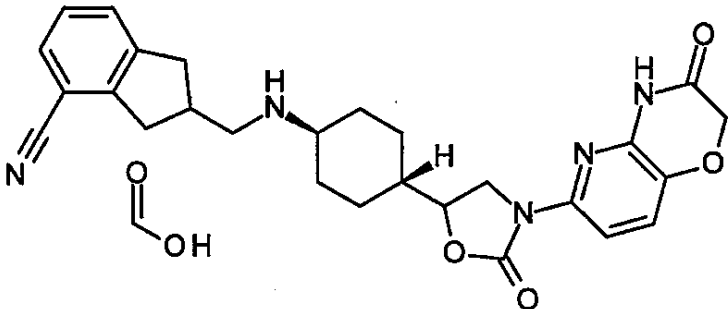
【表 6 - 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
95	6- [3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピルアミノ] -6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 435.3	中間体 6 1 及び 中間体 1 6
96	2- [[[シス-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 460.2	中間体 1 0 及び 中間体 5

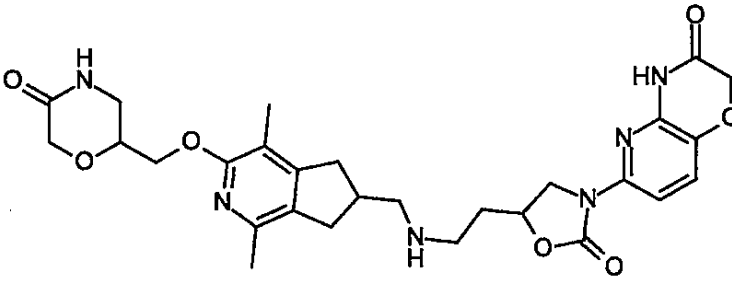
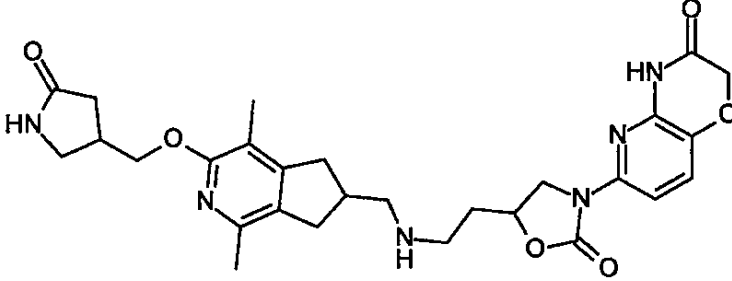
【表 6 - 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
97	2- [[トランス-3- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロブチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 460.3	中間体 7 及び 中間体 5
98	6- [5- [2- [(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 463.3	中間体 1 及び 中間体 6 2

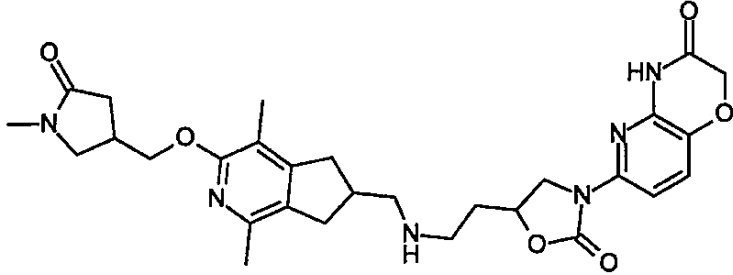
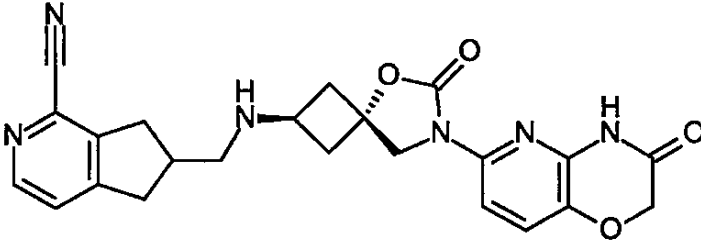
【表 6 - 7】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
99	2- [[[<i>rac</i>-3a, 7a-シス-6, 7a-トランス-2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 460.1	中間体 6 3 及び 中間体 5
100	2- [[[トランス-4-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] シクロヘキシル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 488.1	中間体 2 3 及び 中間体 5

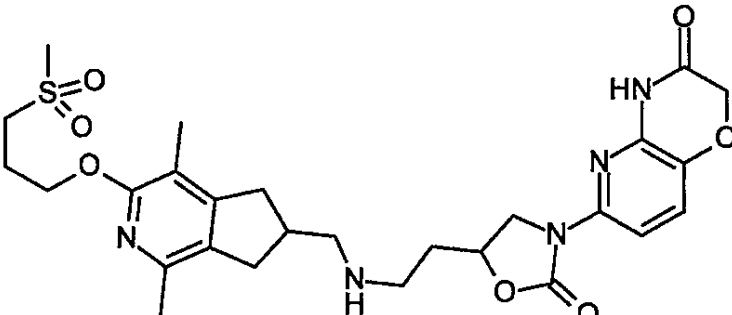
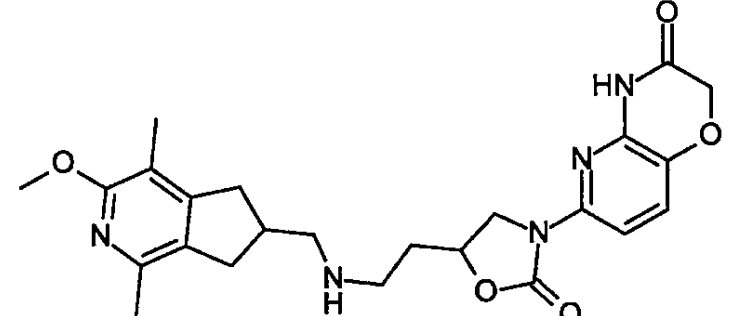
【表 6 - 8】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
101	6-[5-[2-[[1,4-ジメチル-3-[(5-オキシモルホリン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 565.5	中間体 1 及び 中間体 6 4
102	6-[5-[2-[[1,4-ジメチル-3-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 549.6	中間体 1 及び 中間体 6 5

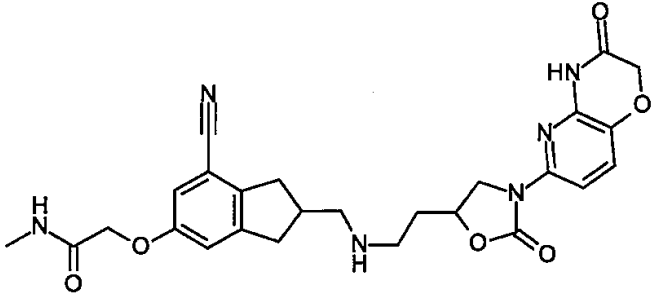
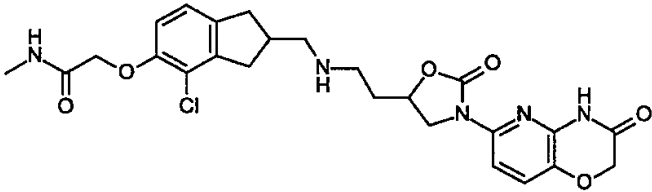
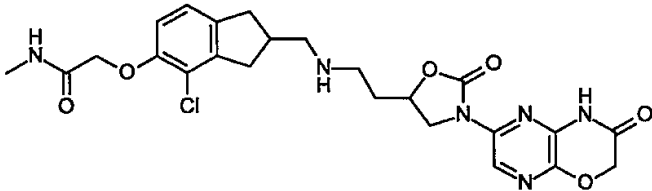
【表 6 - 9】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
103	6- [5- [2- [[1, 4-ジメチル-3- [(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 563.6	中間体 1 及び 中間体 6 6
104	6- [[[2, 4-トランス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] アミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 447.3	中間体 6 7 及び 中間体 5 7

【表 6 - 1 0】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
105	6 - [5 - [2 - [[1, 4 - ジメチル - 3 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESN [M-H]⁻: 572.5	中間体 1 及び 中間体 6 8
106	6 - [5 - [2 - [(3 - メトキシ - 1, 4 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESN [M-H]⁻: 465.5	中間体 1 及び 中間体 6 9

【表 6 - 1 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
107	2- [[7-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 521.4	中間体 1 及び 中間体 7 0
108	2- [[4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 530.3	中間体 1 及び 中間体 7 1
109	2 2- [[4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 531.3	中間体 2 4 及び 中間体 7 1

10

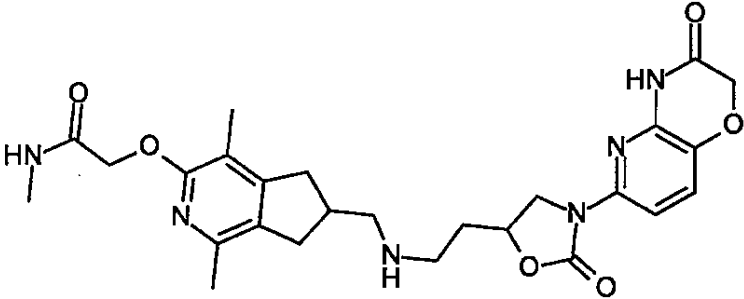
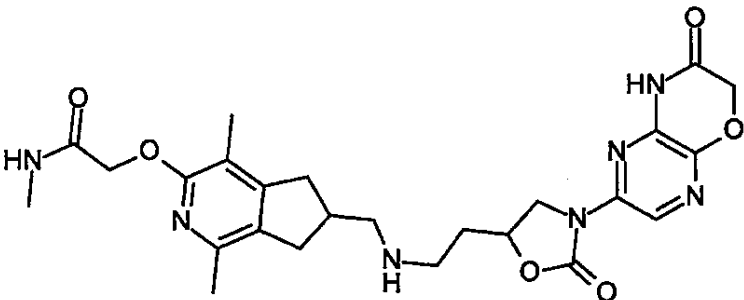
20

30

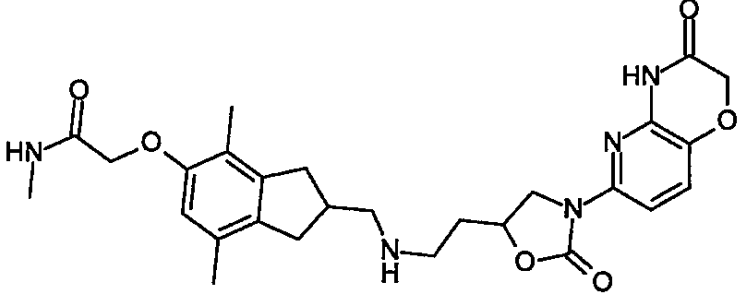
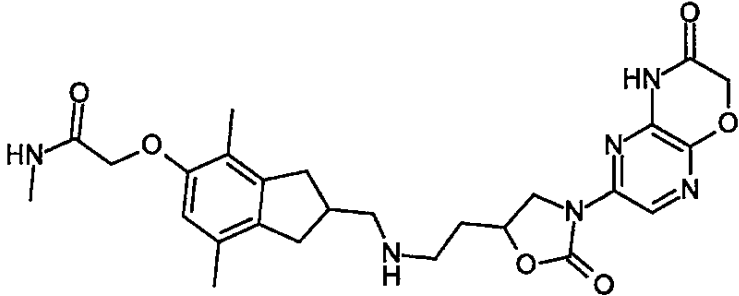
40

50

【表 6 - 1 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
110	2- [[1, 4-ジメチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESN [M-H]⁻: 523.4	中間体 1 及び 中間体 7 2
111	2- [[1, 4-ジメチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 526.3	中間体 2 4 及び 中間体 7 2

【表 6 - 1 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
112	2-2-[[4,7-ジメチル-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル]オキシ]-<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 524.3	中間体 1 及び 中間体 7 3
113	2-[[4,7-ジメチル-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル]オキシ]-<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 525.3	中間体 2 4 及び 中間体 7 3

10

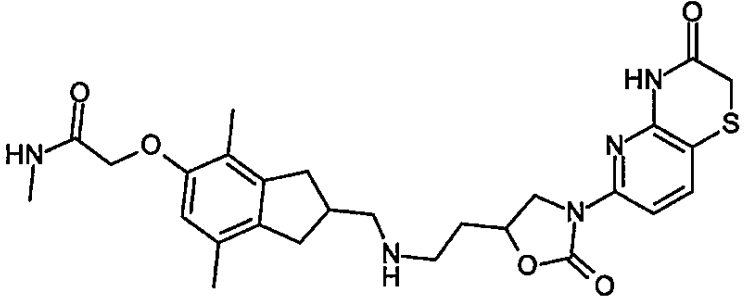
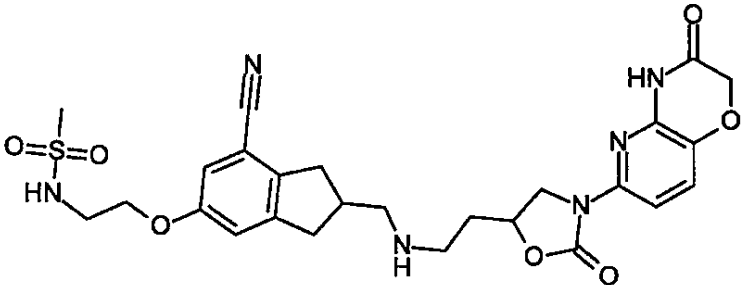
20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
114	2- [[4, 7-ジメチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 540.3	中間体 4 8 及び 中間体 7 3
115	N- [2- [[7-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] メタンスルホンアミド  ESP [M+H]⁺: 571.3	中間体 1 及び 中間体 1 8 1

10

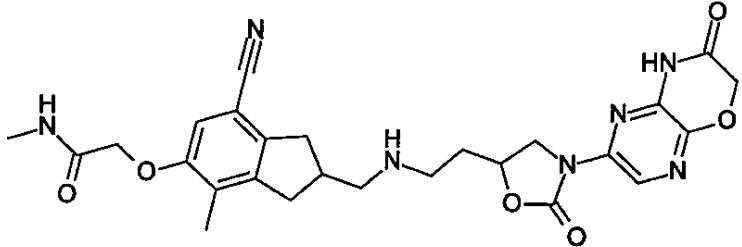
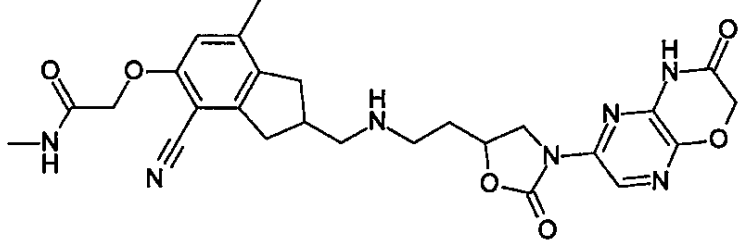
20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
383	2- [[7-シアノ-4-メチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 536.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 1
384	2- [[4-シアノ-7-メチル-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 536.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 2

10

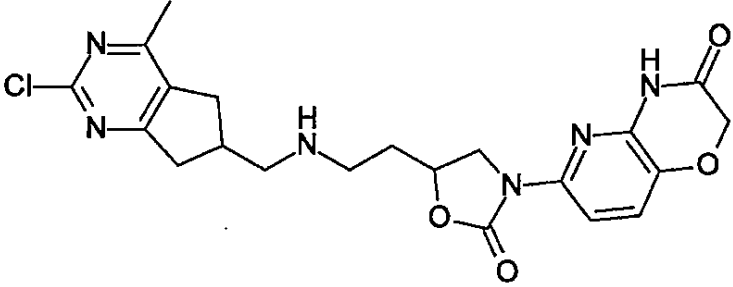
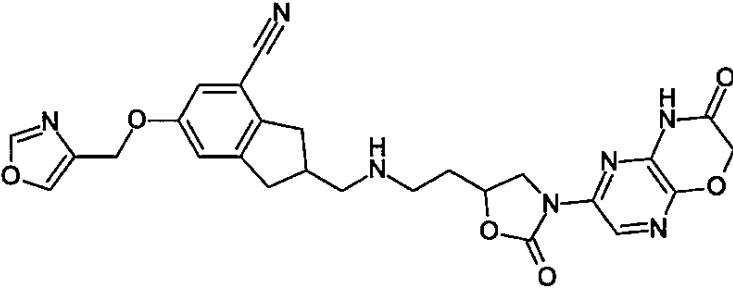
20

30

40

50

【表 6 - 1 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
385	6 - [5 - [2 - [(2-クロロ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [d] ピリミジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 459.2	中間体 1 及び 中間体 2 7 3
386	6 - (1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ) -2- [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 532.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 4

10

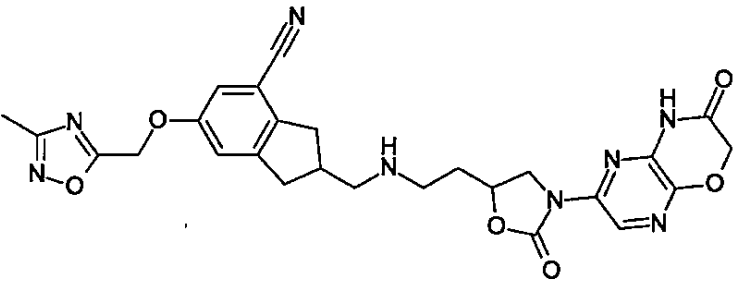
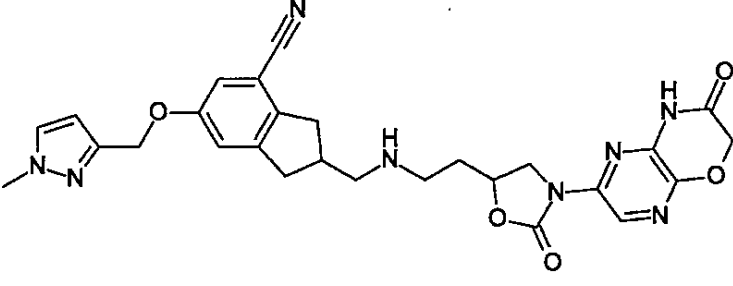
20

30

40

50

【表 6 - 1 7】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
387	6-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 547.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 5
388	6-[(1-メチルピラゾール-3-イル) メトキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 545.4	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 6

10

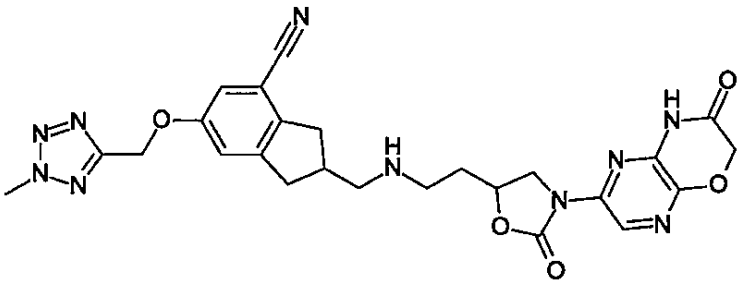
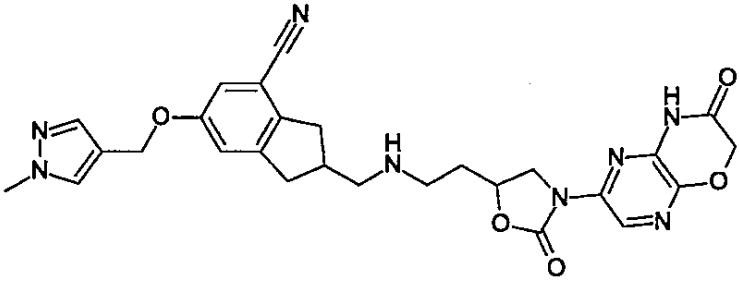
20

30

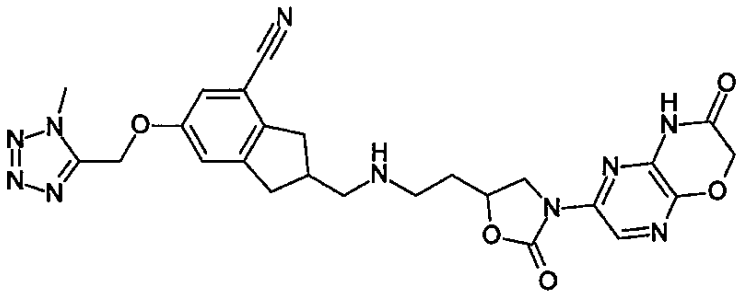
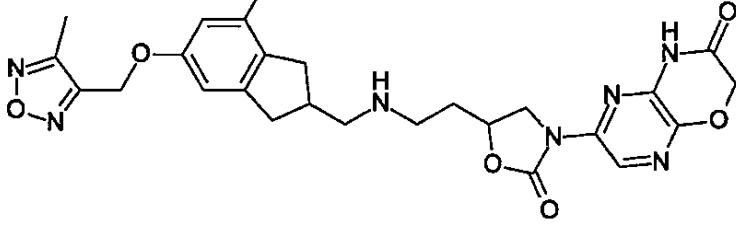
40

50

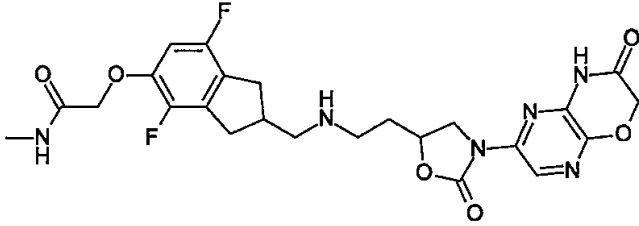
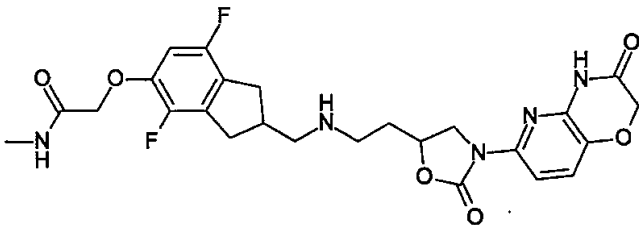
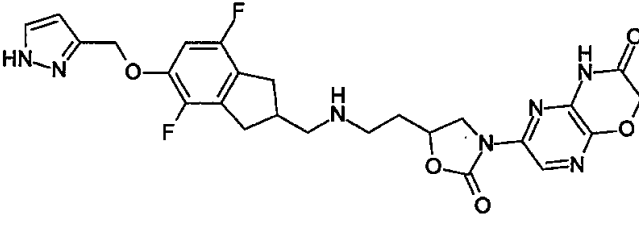
【表 6 - 1 8】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
389	6 - [(2-メチルテトラゾール-5-イル) メトキシ] - 2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 547.4	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 7
390	6 - [(1-メチルピラゾール-4-イル) メトキシ] - 2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 543.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 8

【表 6 - 1 9】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
391	6-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 547.4	中間体 2 4 及び 中間体 2 7 9
392	6-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 547.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 8 0

【表 6 - 2 0】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
393	2- [[4, 7-ジフルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 533.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 8 1
394	2- [[4, 7-ジフルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] -<i>N</i>-メチルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 532.3	中間体 1 及び 中間体 2 8 1
395	6- [5- [2- [[4, 7-ジフルオロ-5- (1<i>H</i>-ピラゾール-3-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 542.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 8 2

10

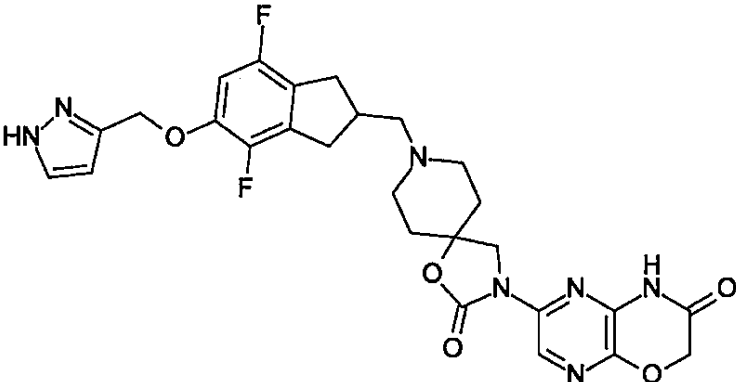
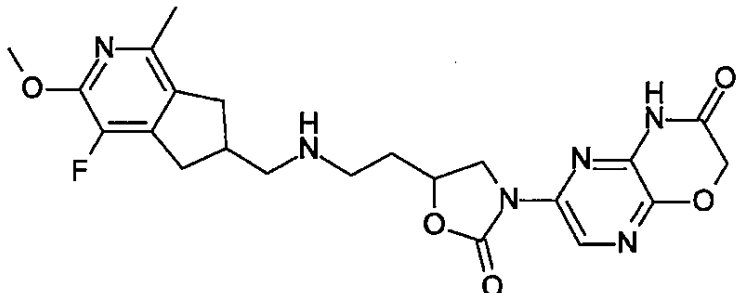
20

30

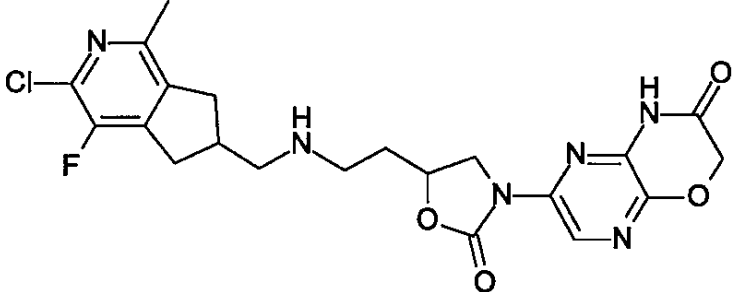
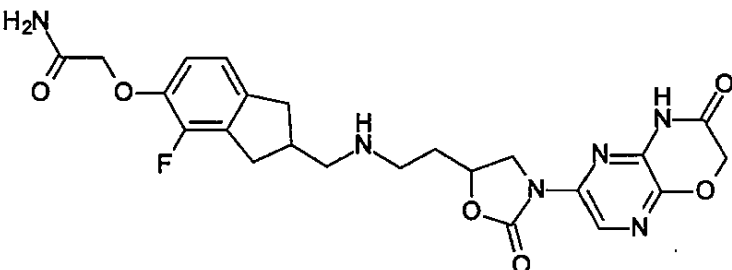
40

50

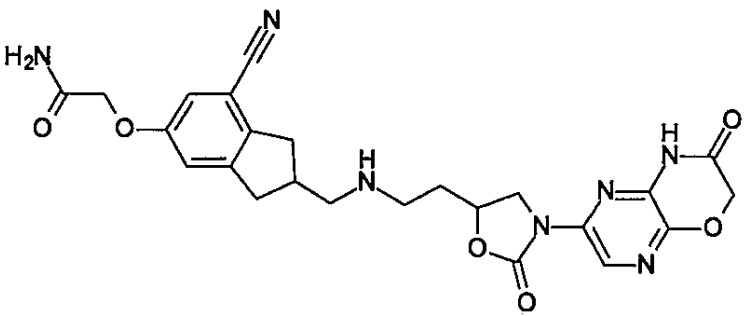
【表 6 - 2 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
396	6-[8-[[4,7-ジフルオロ-5-(1<i>H</i>-ピラゾール-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 568.3	中間体 1 8 6 及び 中間体 2 8 2
397	6-[5-[2-[(4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 471.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 8 3

【表 6 - 2 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
398	6- [5- [2- [(3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 477.2	中間体 2 4 及び 中間体 2 8 4
413	2- [[4-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 501.0	中間体 2 4 及び 中間体 2 9 3

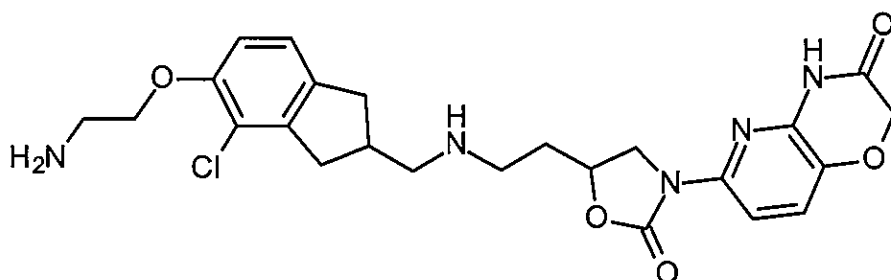
【表 6 - 2 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
414	2- [[7-シアノ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 508.1	中間体 2 4 及び 中間体 2 9 4

【0148】

実施例 116

6- [5- [2- [[5- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
【化 5 8】



【0149】

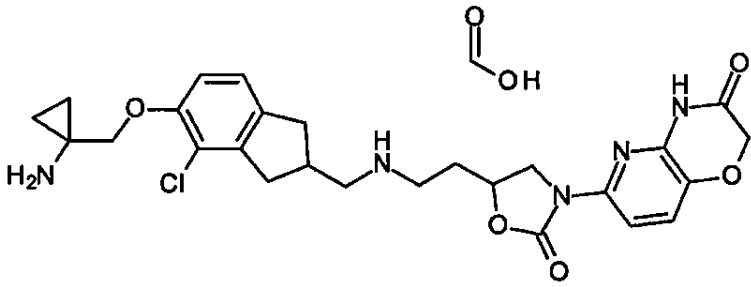
メタノール (5 mL) 中の 6- [5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 1、25.0 mg、0.090 mmol、1 当量) 及び tert-ブチル N- [2- [(4-クロロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル) オキシ] エチル] カルバメート (中間体 74、52.3 mg、0.110 mmol、1.2 当量) の混合物に酢酸 (5.39 mg、0.090 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 20℃で 2 時間攪拌し、次いで、混合物を 0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (11.29 mg、0.180 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 20℃に加温し、更に 14 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を分取 HPLC (ギ酸) によって精製し、次いで凍結乾燥することにより、tert-ブチル N- [2- [[4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル] オキシ] エチル] カルバメート (50 mg) を白色固体として得た。この材料の DCM (3 mL) 中の混合物に、トリフ

ルオロ酢酸（0.2 mL、2.6 mmol、31.2 当量）を添加し、次いで、反応物を 20℃で2時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC（塩基性系）によって精製し、次いで、凍結乾燥することにより、標題化合物（3.1 mg、0.010 mmol、収率 11%）を白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 502.3$ [M+H]⁺.

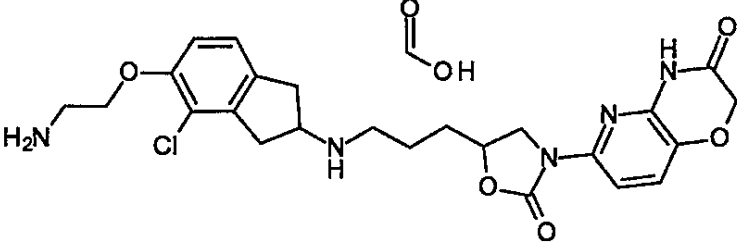
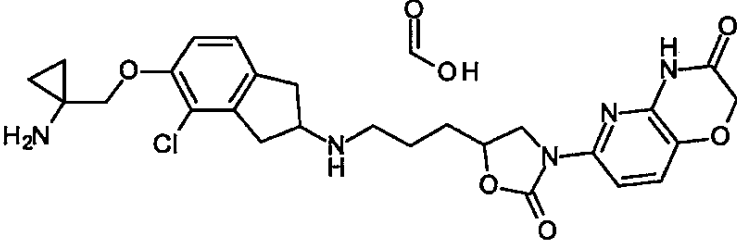
【0150】

以下の実施例を実施例 116 と同様に調製した。

【表 7-1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
117	6-[5-[2-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 528.1	中間体 1 及び 中間体 75

【表 7 - 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
118	6-[5-[3-[[5-(2-アミノエトキシ)-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン; 酸  ESP [M+H]⁺: 502.1	中間体 1 6 及び 中間体 7 6
119	6-[5-[3-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン; 酸  ESP [M+H]⁺: 528.3	中間体 1 6 及び 中間体 7 7

10

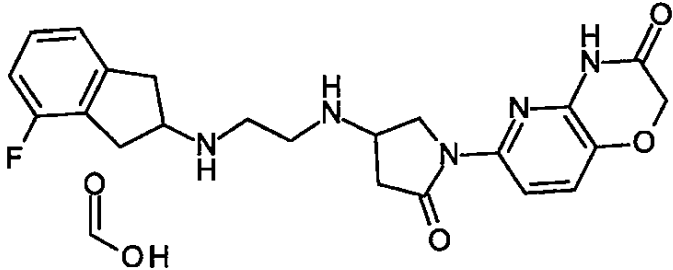
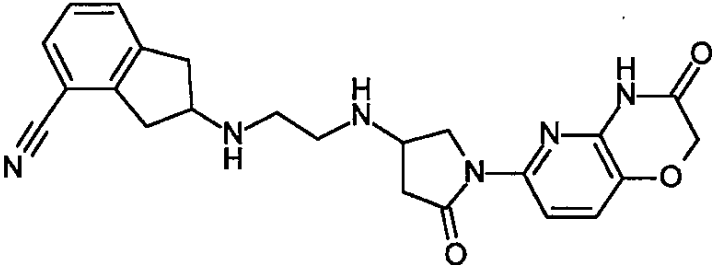
20

30

40

50

【表 7 - 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
120	6 - [4 - [2 - [(4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル) アミノ] エチルアミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESN [M-H]⁻: 424.4	中間体 7 8 及び 4 - フルオロ - 1 , 3 - ジ ヒドロインデン - 2 - オン [CAS 番号 1 2 1 0 8 2 4 - 5 8 - 0]
121	2 - [2 - [[5 - オキソ - 1 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ] エチルアミノ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 431.5	中間体 7 8 及び 中間体 6

10

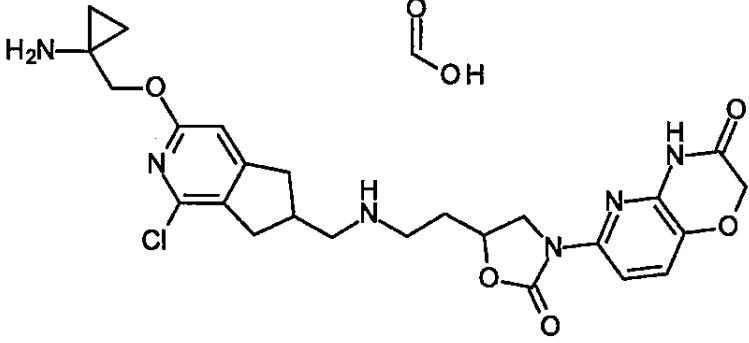
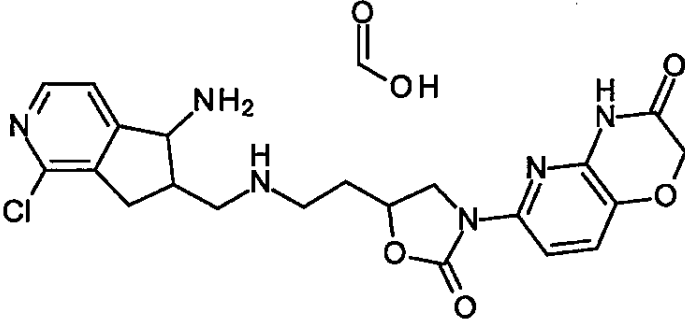
20

30

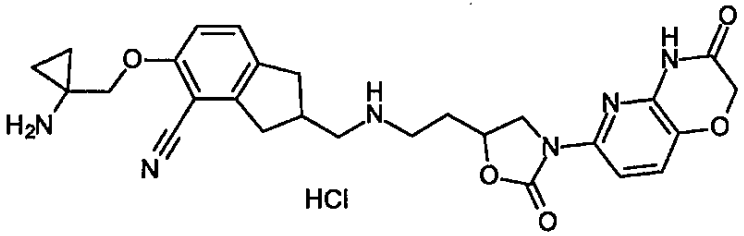
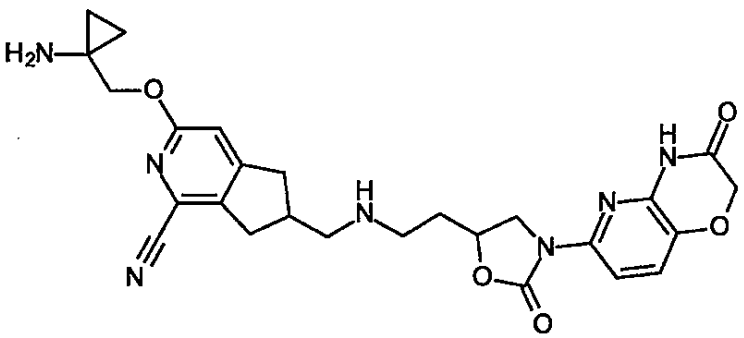
40

50

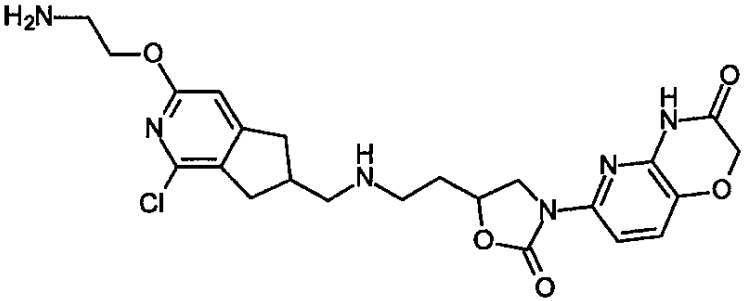
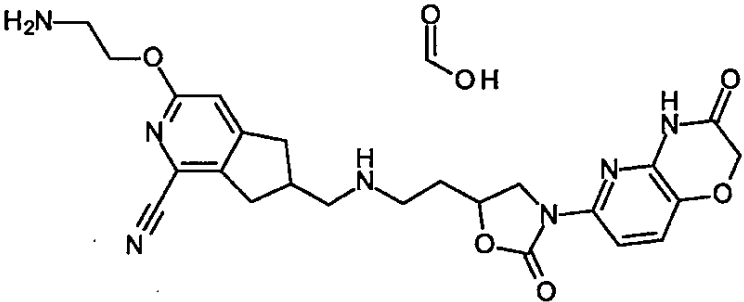
【表 7 - 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
122	6-[5-[2-[[3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 529.3	中間体 1 及び 中間体 7 9
123	6-[2-オキソ-5-[2-[[5,6-トランス-5-アミノ-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 459.1	中間体 1 及び 中間体 8 0

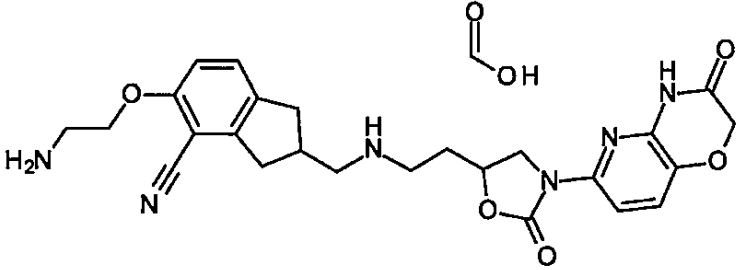
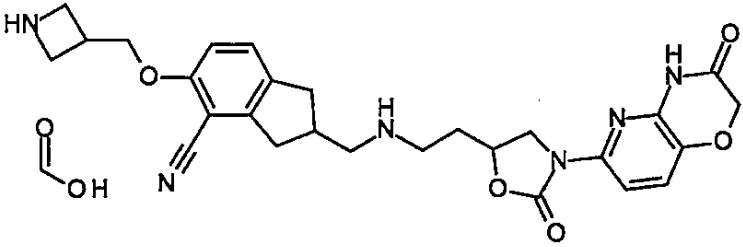
【表 7 - 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
124	5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル塩酸塩  HCl ESP [M+H]⁺: 519.2	中間体 1 及び 中間体 8 1
125	3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 520.3	v

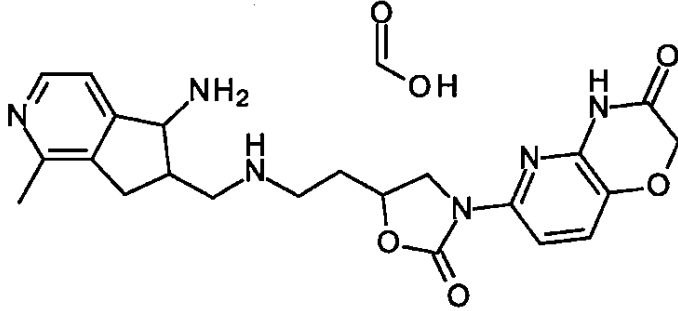
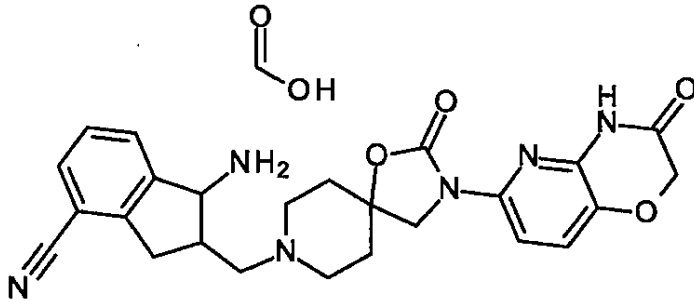
【表 7 - 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
126	6 - [5 - [2 - [[3 - (2-アミノエトキシ) - 1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 503.2	中間体 1 及び 中間体 8 3
127	3 - (2-アミノエトキシ) - 6 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 494.1	中間体 1 及び 中間体 8 4

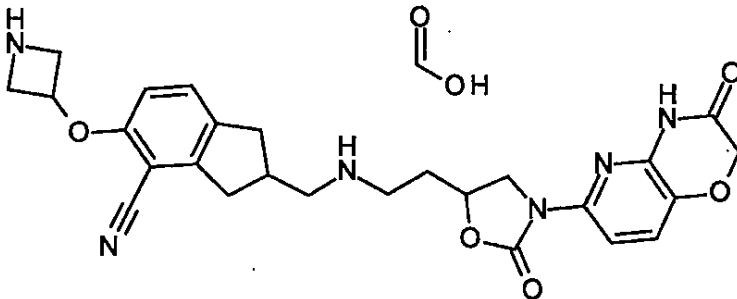
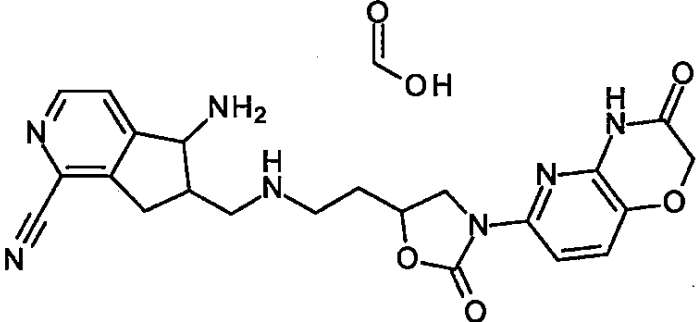
【表 7 - 7】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
128	5 - (2 - アミノエトキシ) - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 493.2	中間体 1 及び 中間体 8 5
129	5 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 519.2	中間体 1 及び 中間体 8 6

【表 7 - 8】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
130	6-[2-オキソ-5-[2-[(<i>rac</i>-5, 6-トランス-5-アミノ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 439.1	中間体 1 及び 中間体 8 7
131	<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 475.2	中間体 1 7 及び 中間体 8 8

【表 7 - 9】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
132	5 - (アゼチジン-3-イルオキシ) - 2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 505.2	中間体 1 及び 中間体 8 9
133	<i>rac</i>-5, 6-トランス-5-アミノ-6-[[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 450.1	中間体 1 及び 中間体 9 0

【表 7 - 1 0】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
134	5 - (2 - アミノプロポキシ) - 2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル; ギ酸 ESP [M+H]⁺: 507.2	中間体 1 及び 中間体 9 1
135	7 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[<i>rac</i> - 1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1 <i>H</i> - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - オン; ギ酸 ESP [M+H]⁺: 458.1	中間体 3 4 及び 中間体 9 2

10

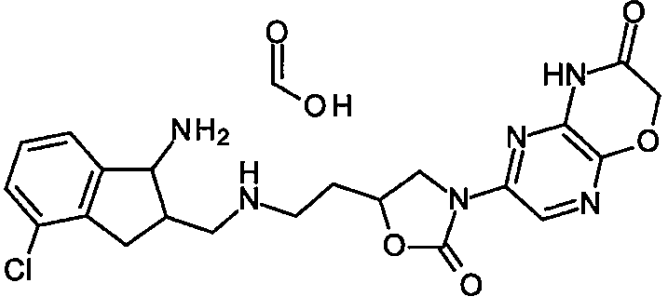
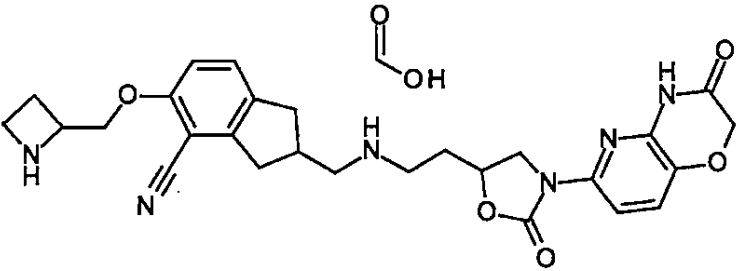
20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
136	6 - [2-オキソ-5 - [2 - [[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 459.1	中間体 2 4 及び 中間体 9 2
137	5 - (アゼチジン-2-イルメトキシ) -2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 519.1	中間体 1 及び 中間体 9 3

10

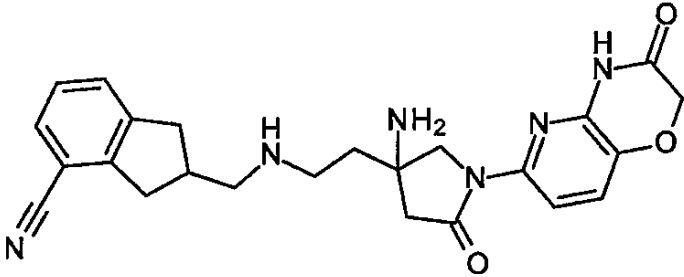
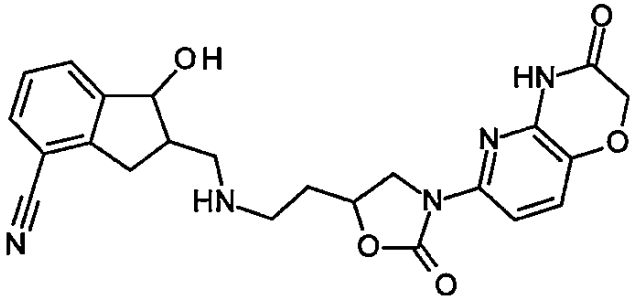
20

30

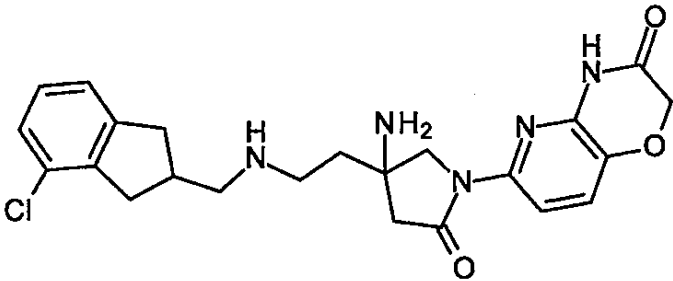
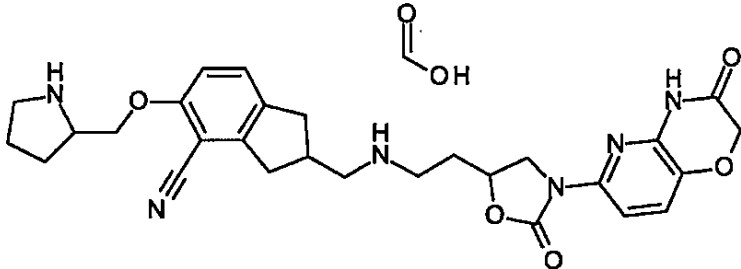
40

50

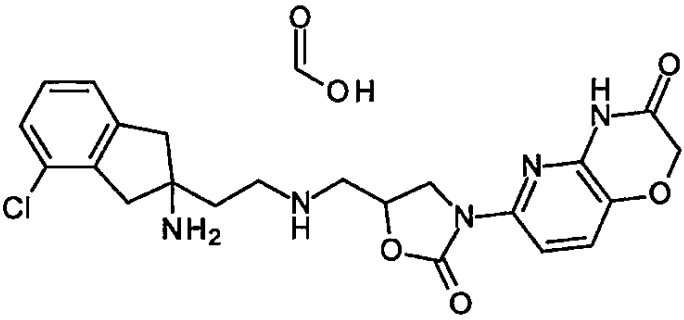
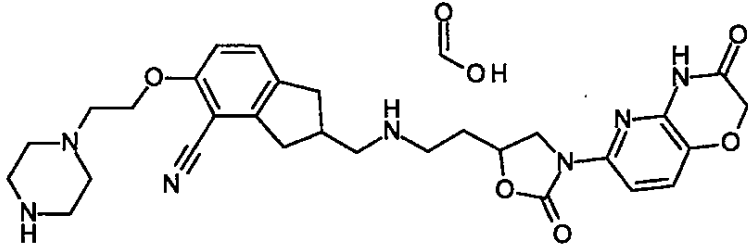
【表 7 - 1 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
138	2- [[2- [3-アミノ-5-オキソ-1- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 447.2	中間体 9 4 及び 中間体 5
139	<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-ヒドロキシ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 450.4	中間体 1 及び 中間体 9 5

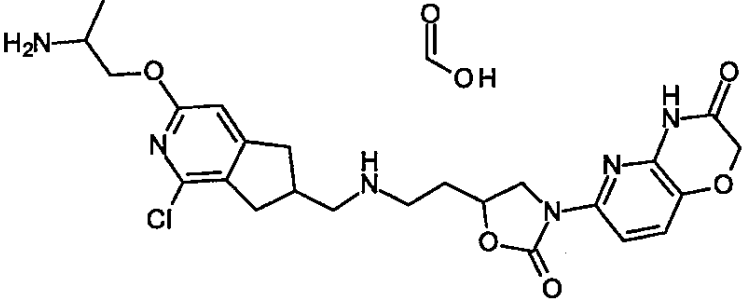
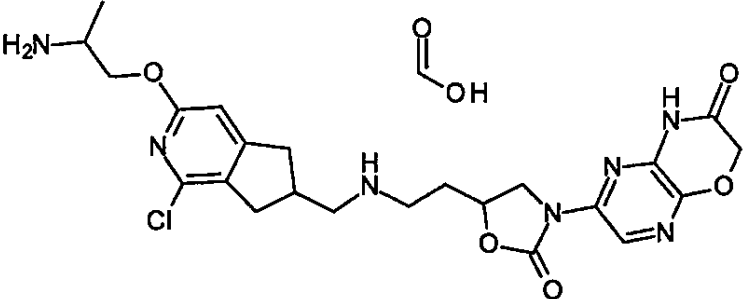
【表 7 - 1 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
140	6-[4-アミノ-4-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 456.1	中間体 9 4 及び 4-クロロ-2,3-ジ ヒドロ-1<i>H</i>-インデン -2-カルバルデヒド [CAS番号18239 64-97-1]
141	2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 533.3	中間体 1 及び 中間体 9 6

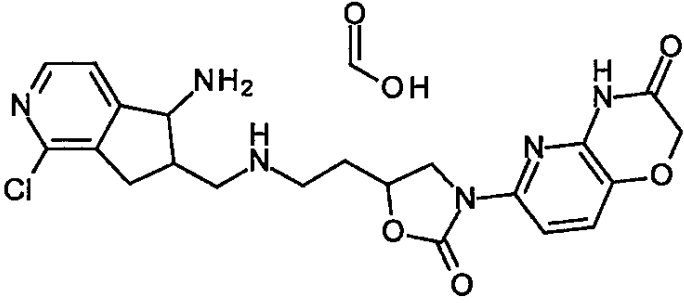
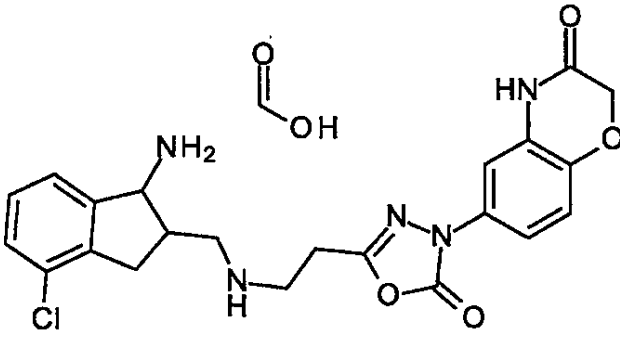
【表 7 - 1 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
142	6 - [5 - [[2 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロインデン - 2 - イル) エチルアミノ] メチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 458.2	中間体 1 2 及び 中間体 9 7
143	2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 562.2	中間体 1 及び 中間体 9 8

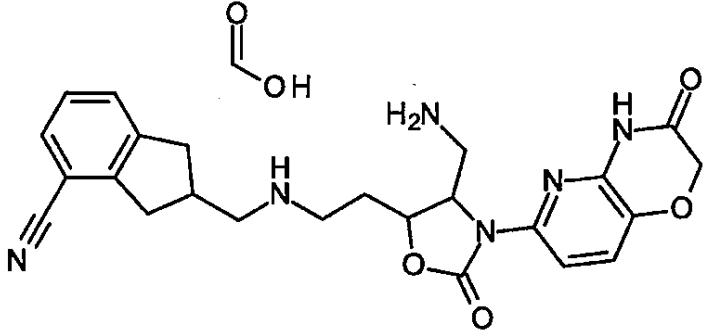
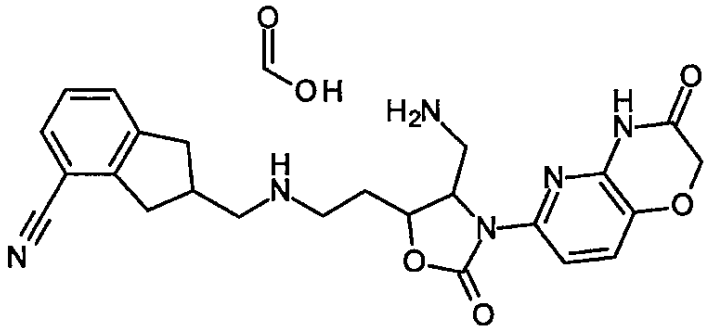
【表 7 - 1 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
144	6 - [5 - [2 - [[3 - (2 - アミノプロポキシ) - 1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 517.2	中間体 1 及び 中間体 9 9
145	6 - [5 - [2 - [[3 - (2 - アミノプロポキシ) - 1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピラジノ [2 , 3 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 518.2	中間体 2 4 及び 中間体 9 9

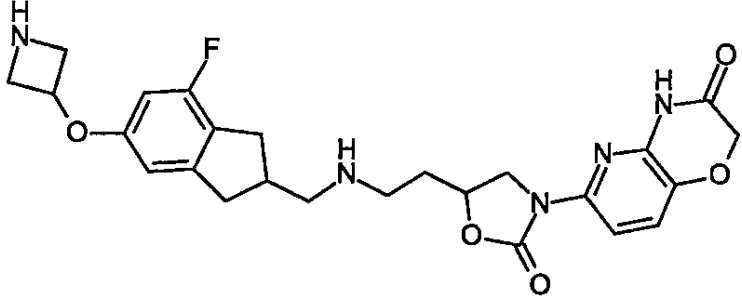
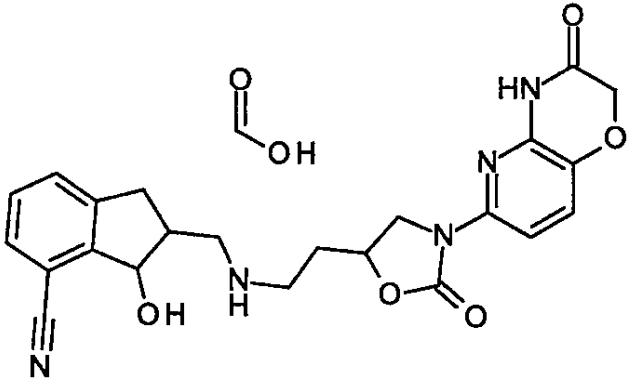
【表 7 - 1 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
146	6-[2-オキソ-5-[2-[[<i>rac</i>-5,6-シス-5-アミノ-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 459.2	中間体 1 及び 中間体 100
147	6-[2-オキソ-5-[2-[[<i>rac</i>-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-4<i>H</i>-1,4-ベンゾキサジン-3-オン; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 456.2	中間体 31 及び 中間体 92

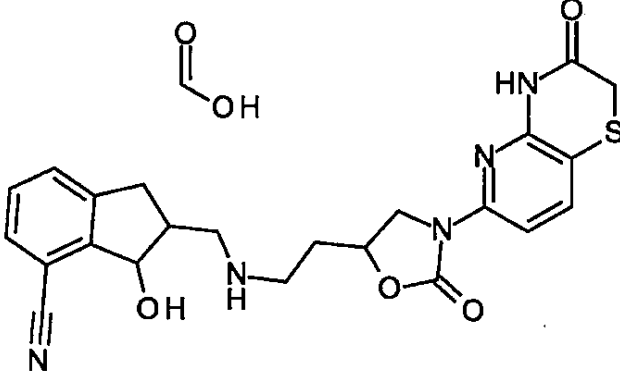
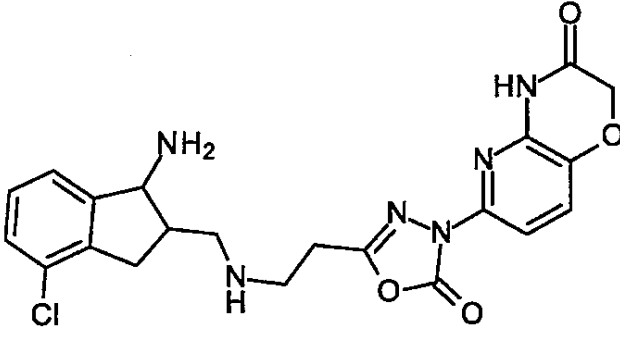
【表 7 - 1 7】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
148	2- [[2- [rac-4, 5-シス-4- (アミノメチル) -2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 463.4	中間体101 及び 中間体5
149	2- [[2- [rac-4, 5-トランス-4- (アミノメチル) -2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 463.2	中間体102 及び 中間体5

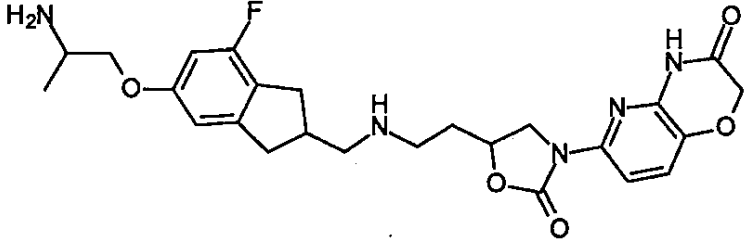
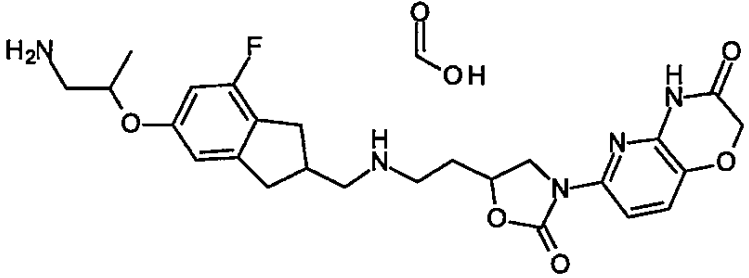
【表 7 - 1 8】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
150	6 - [5 - [2 - [[6 - (アゼチジン-3-イルオキシ) - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4<i>H</i>-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 498.2	中間体 1 及び 中間体 103
151	<i>rac</i>-2, 3-トランス-3-ヒドロキシ-2-[[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 450.2	中間体 1 及び 中間体 104

【表 7 - 1 9】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
152	<i>rac</i>-2, 3-トランス-3-ヒドロキシ-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 466.1	中間体 4 8 及び 中間体 1 0 4
153	6- [5- [2- [(<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 457.1	中間体 3 3 及び 中間体 9 2

【表 7 - 2 0】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
154	6 - [5 - [2 - [[6 - (2 - アミノプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 500.3	中間体 1 及び 中間体 105
155	6 - [5 - [2 - [[6 - (1 - アミノプロパン - 2 - イルオキシ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 500.3	中間体 1 及び 中間体 106

10

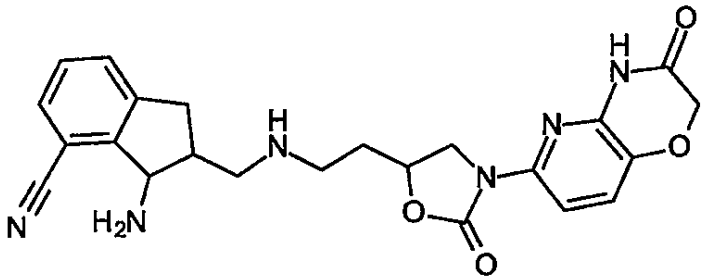
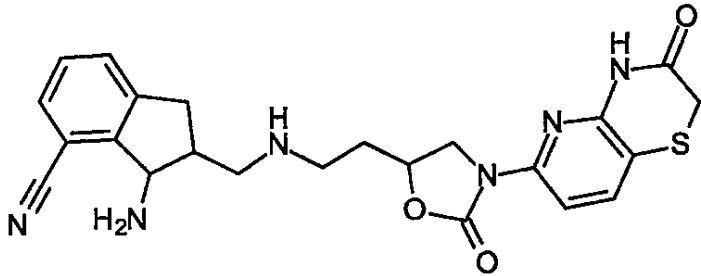
20

30

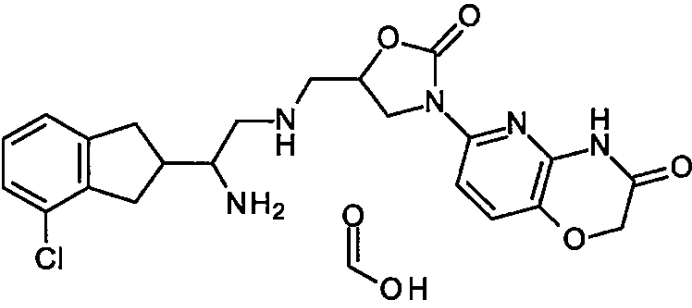
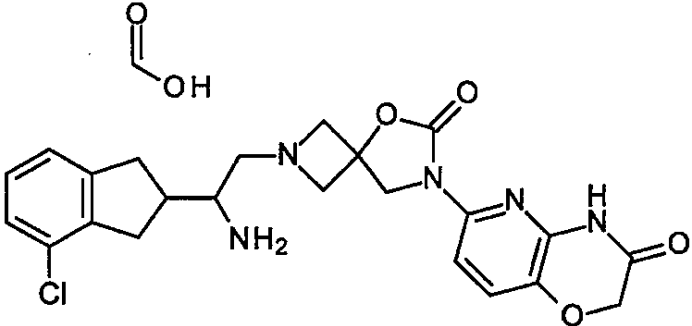
40

50

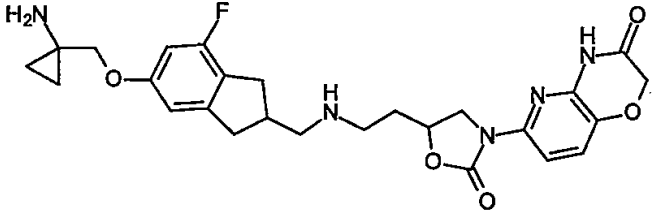
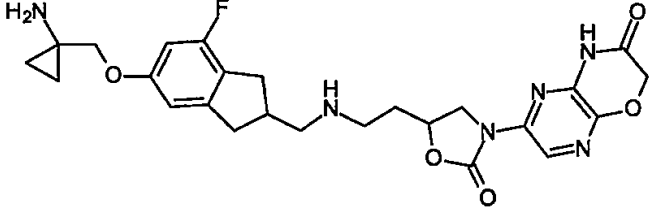
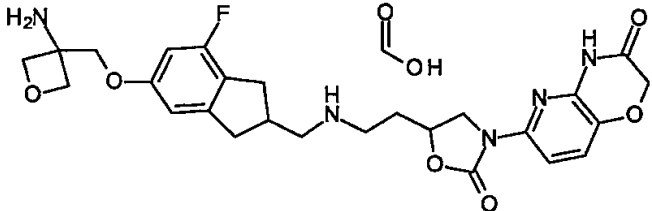
【表 7 - 2 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
156	<i>rac</i>-2, 3-トランス-3-アミノ-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 449.4	中間体 1 及び 中間体 107
157	<i>rac</i>-2, 3-トランス-3-アミノ-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル]-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 465.2	中間体 48 及び 中間体 107

【表 7 - 2 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
158	6 - [5 - [[2 - アミノ - 2 - (4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル) エチル] アミノ] メチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 458.2	中間体 1 2 及び 中間体 1 0 8
159	6 - [2 - [2 - アミノ - 2 - (4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 2 - イル) エチル] - 6 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 470.2	中間体 2 1 及び 中間体 1 0 8

【表 7 - 2 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
160	6-[5-[2-[[6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 512.4	中間体 1 及び 中間体 109
161	6-[5-[2-[[6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 513.3	中間体 24 及び 中間体 109
162	6-[5-[2-[[6-[(3-アミノオキセタン-3-イル)メトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 528.3	中間体 1 及び 中間体 110

10

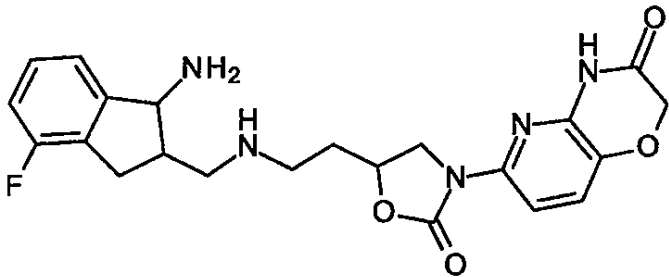
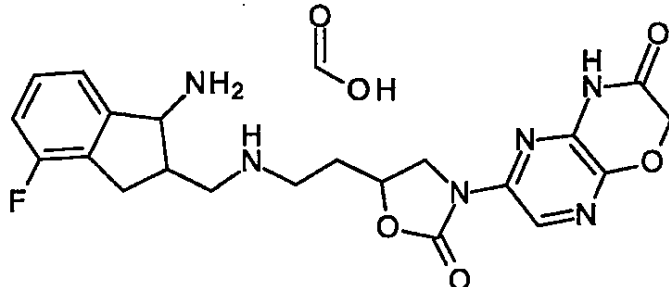
20

30

40

50

【表 7 - 2 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
163	6 - [5 - [2 - [(<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 442.2	中間体 1 及び 中間体 1 1 1
164	6 - [5 - [2 - [(<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 443.2	中間体 2 4 及び 中間体 1 1 1

10

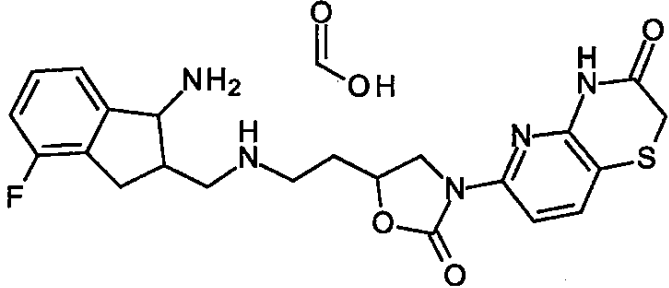
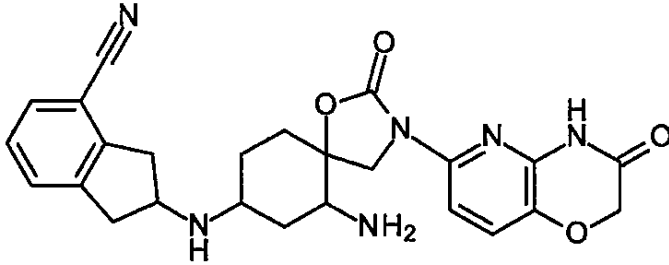
20

30

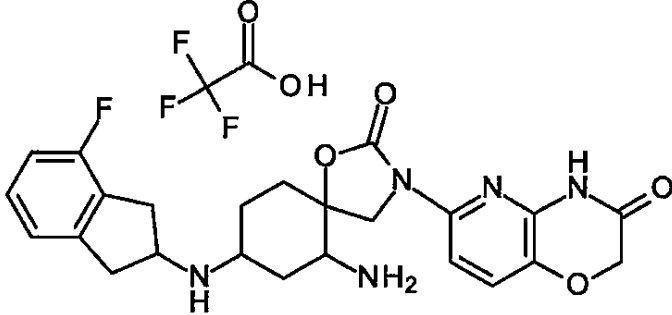
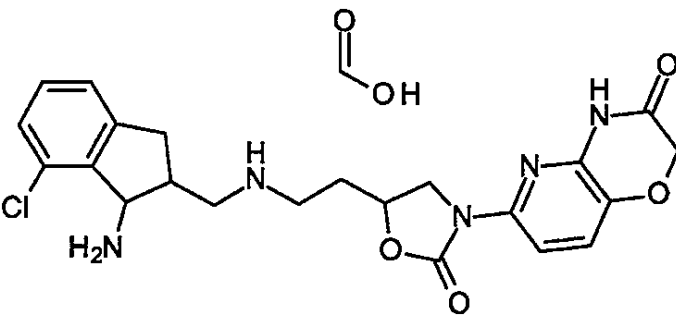
40

50

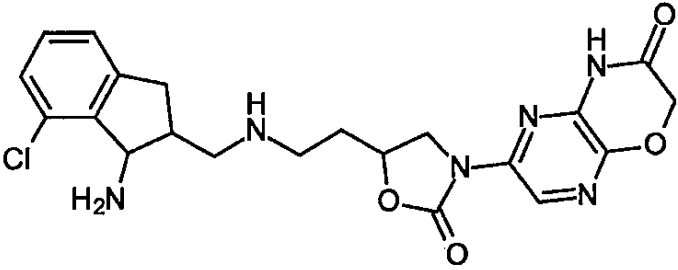
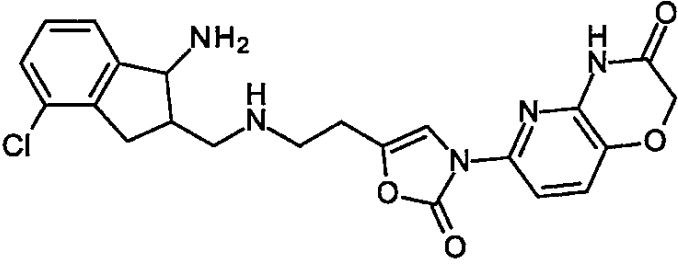
【表 7 - 2 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
165	5- [2- [(<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 458.3	中間体 4 8 及び 中間体 1 1 1
166	2- [[<i>rac</i>-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-アミノ-2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 475.3	中間体 1 1 2 及び 中間体 6

【表 7 - 2 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
167	6- [<i>rac</i>-5, 6-シズ-5, 8-トランス-6-アミノ-8- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) アミノ] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸  ESP [M+H]⁺: 468.2	中間体 1 1 2 及び 4-フルオロ-1, 3-ジ ヒドロインデン-2-オン [CAS番号 1 2 1 0 8 2 4-5 8-0]
168	6- [2-オキソ-5- [2- [[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 458.1	中間体 1 及び 中間体 1 5 2

【表 7 - 2 7】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
169	6-[2-オキソ-5-[2-[[<i>r a c</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 459.2	中間体 2 4 及び 中間体 1 5 2
170	6-[2-オキソ-5-[2-[[<i>r a c</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾール-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 456.2	中間体 1 8 3 及び 中間体 9 2

10

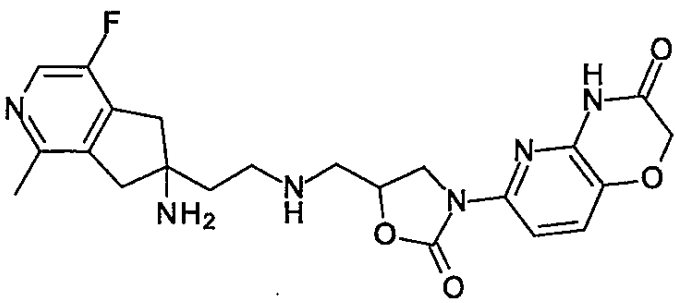
20

30

40

50

【表 7 - 2 8】

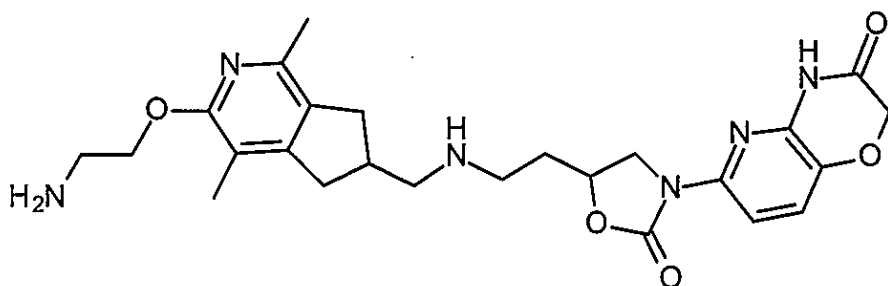
実施例	名称、構造、MS	出発材料
280	6 - [5 - [[2 - (6 - アミノ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) エチルアミノ] メチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 457.2	中間体 1 2 及び 中間体 1 9 8

【 0 1 5 1】

実施例 1 7 1

6 - [5 - [2 - [[3 - (2 - アミノエトキシ) - 1 , 4 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

【化 5 9】



【 0 1 5 2】

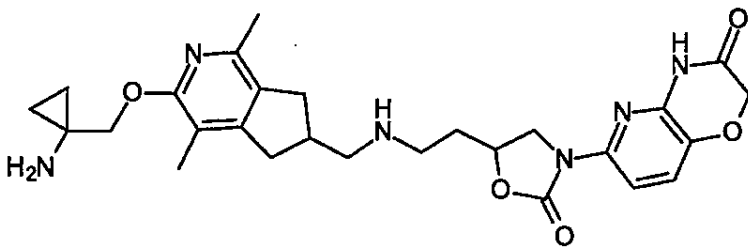
テトラヒドロフラン (4 m L) 中の 6 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (中間体 1 , 5 9 m g 、 0 . 2 1 2 m m o l 、 1 当量) 、 t e r t - ブチル N - [2 - [(6 - ホルミル - 1 , 4 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 3 - イル) オキシ] エチル] カルバメート (中間体 1 1 3 、 7 1 m g 、 0 . 2 1 2 m m o l 、 1 当量) 、 酢酸 (1 9 . 1 m g 、 1 8 . 2 μ L 、 0 . 3 1 8 m m o l 、 1 . 5 当量) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 7 . 4 m g 、 0 . 3 1 8 m m o l 、 1 . 5 当量) の懸濁液を室温で 7 2 時間攪拌した。更なるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 2 . 5 m g 、 0 . 1 0 6 m m o l 、 0 . 5 当量) を添加し、混合物を室温で 5 時間攪拌した。更なるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2 2 . 5 m g 、 0 . 1 0 6 m m o l 、 0 . 5 当量) を添加し、混合物を室温で 8 0 分攪拌した。水 (N a H C O ₃ で塩基性) を添加した。混合物を E t O A c で抽出した (3 ×) 。合わせた有機層をブライン (塩基性) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗生成

物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（20 g シリカゲル；DCM／MeOH 98：2～90：10）によって精製すると、tert-ブチルN-〔2-〔〔1,4-ジメチル-6-〔〔2-〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3,2-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル〕-1,3-オキサゾリジン-5-イル〕エチルアミノ〕メチル〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル〕オキシ〕エチル〕カルバメート（62 mg）が白色半固体として得られた。MS（ESN）：m/z = 595.5 [M-H]⁻。この物質のジクロロメタン（1 mL）及びトリフルオロ酢酸（250 μL）中の溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、標題化合物（22 mg、収率21%）を白色固体として得た。MS（ESN）：m/z = 495.4 [M-H]⁻。

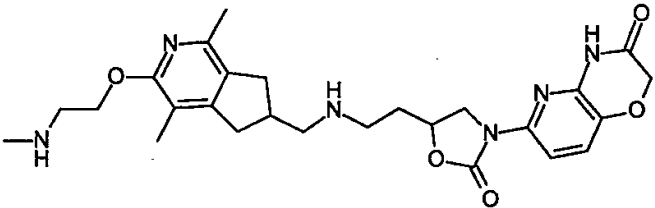
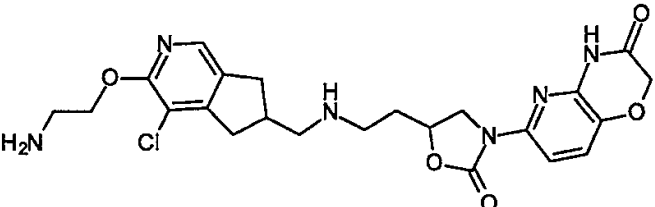
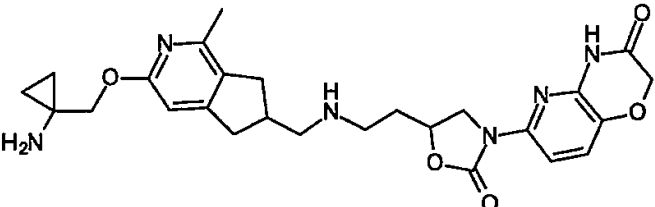
【0153】

以下の実施例を実施例171と同様に調製した。

【表8-1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
172	6-〔5-〔2-〔〔3-〔〔1-アミノシクロプロピル〕メトキシ〕-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メチルアミノ〕エチル〕-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピリド〔3,2-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 521.1	中間体1 及び 中間体114

【表 8 - 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
173	6-[5-[2-[[1,4-ジメチル-3-[2-(メチルアミノ)エトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 509.4	中間体 1 及び 中間体 115
174	6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 501.3	中間体 1 及び 中間体 116
175	6-[5-[2-[[3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 507.3	中間体 1 及び 中間体 117

10

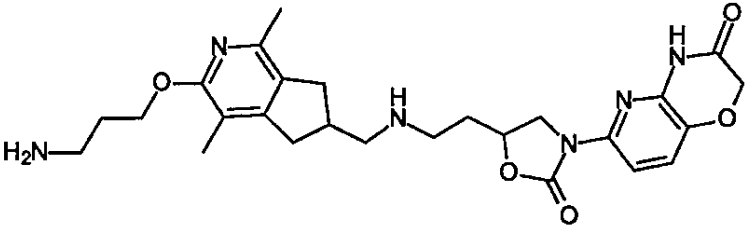
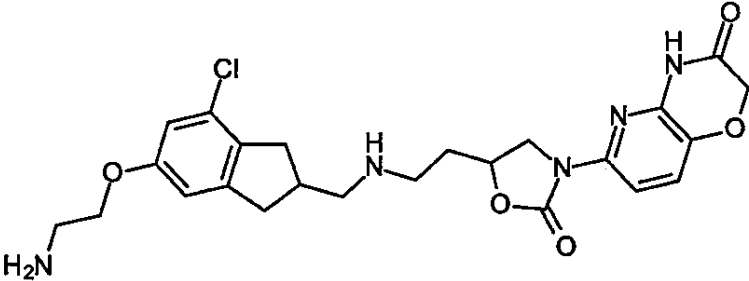
20

30

40

50

【表 8 - 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
176	6- [5- [2- [[3- (3-アミノプロポキシ) -1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 509.2	中間体 1 及び 中間体 118
177	6- [5- [2- [[6- (2-アミノエトキシ) -4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 500.3	中間体 1 及び 中間体 119

10

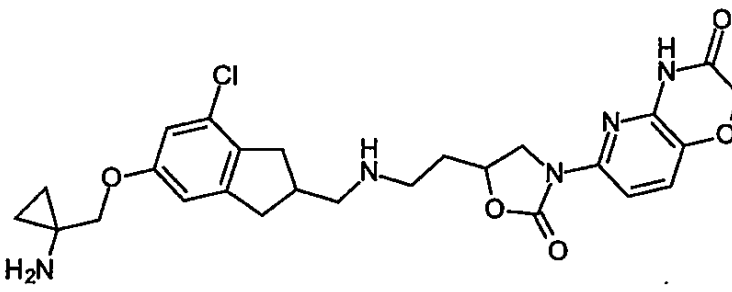
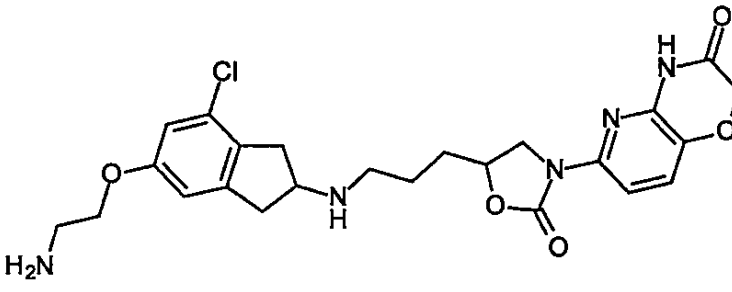
20

30

40

50

【表 8 - 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
178	6-[5-[2-[[6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 526.3	中間体 1 及び 中間体 120
179	6-[5-[3-[[6-(2-アミノエトキシ)-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 500.3	中間体 16 及び 中間体 121

10

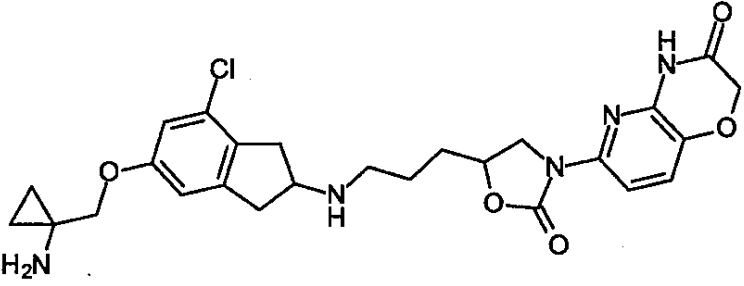
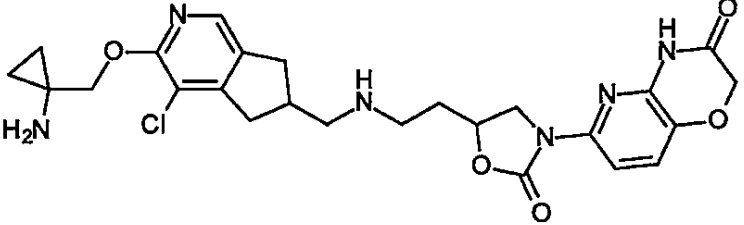
20

30

40

50

【表 8 - 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
180	6-[5-[3-[[6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 526.3	中間体 1 6 及び 中間体 1 2 2
181	6-[5-[2-[[3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 527.3	中間体 1 及び 中間体 1 2 3

10

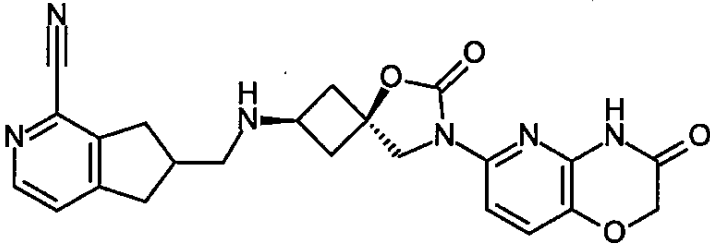
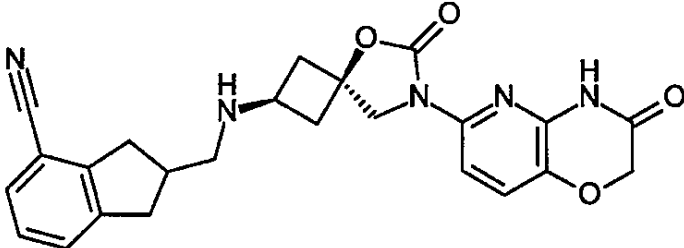
20

30

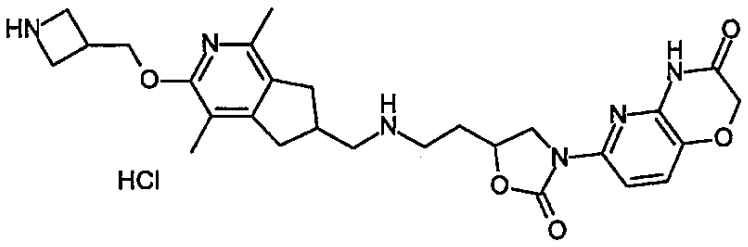
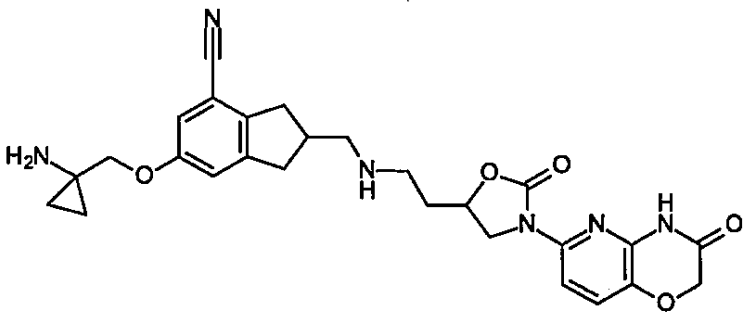
40

50

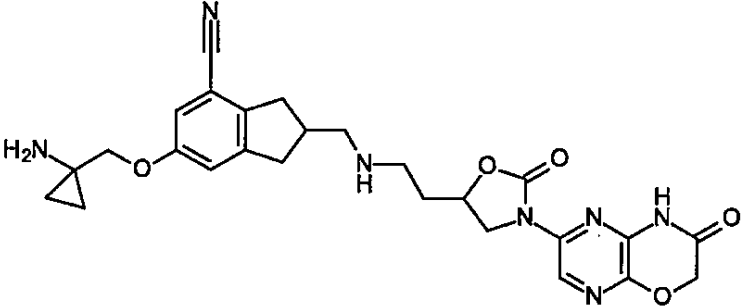
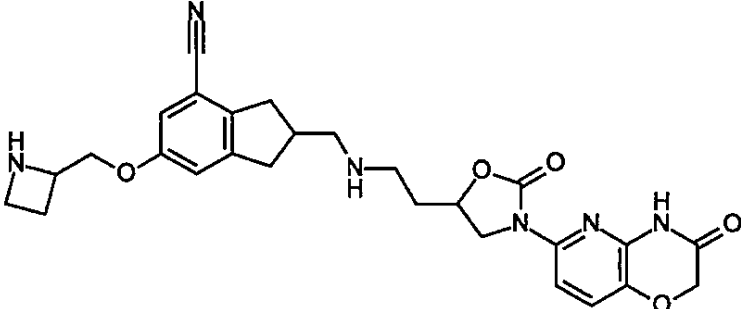
【表 8 - 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
182	6 - [[[2, 4-シス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] アミノ] メチル] -6, 7-ジヒドロ-5 <i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 445.4	中間体 1 2 4 及び 中間体 5 7
183	2 - [[[2, 4-シス-6-オキソ-7- (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -5-オキサ-7-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 446.2	中間体 1 2 4 及び 中間体 5

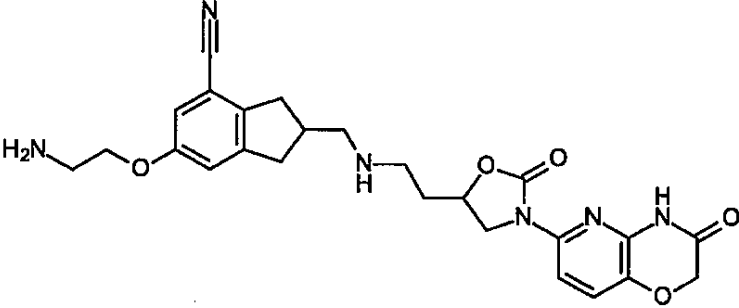
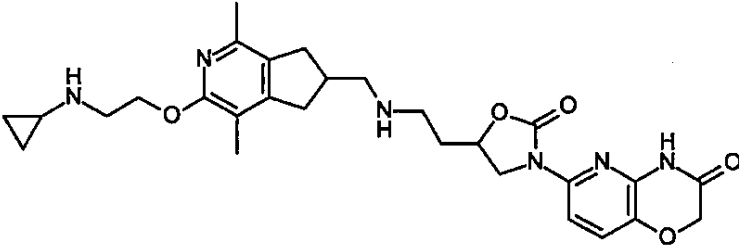
【表 8 - 7】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
184	6- [5- [2- [[3- (アゼチジン-3-イルメトキシ) -1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン塩酸塩  ESP [M+H]⁺: 523.2	中間体 1 及び 中間体 1 2 5
185	6- [(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 517.5	中間体 1 及び 中間体 1 2 6

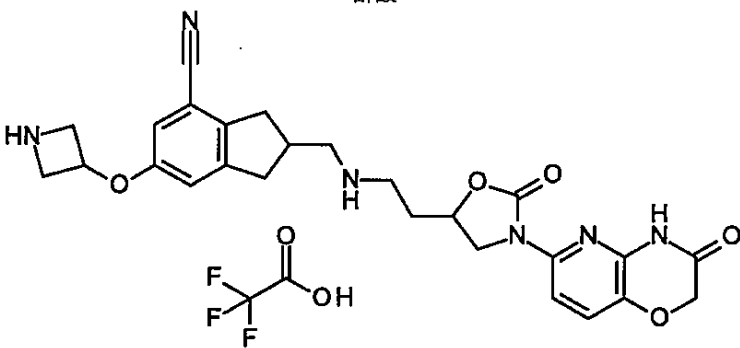
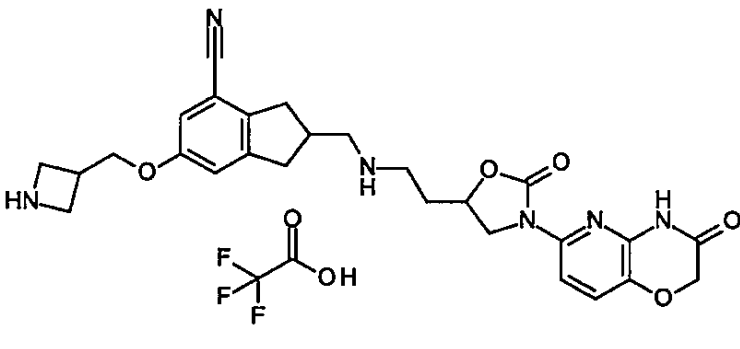
【表 8 - 8】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
186	6 - ((1-アミノシクロプロピル)メトキシ) - 2 - (((2 - (2-オキソ - 3 - (3-オキソ - 3, 4-ジヒドロ-2<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) - 2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 518.4	中間体 2 4 及び 中間体 1 2 6
187	6 - (アゼチジン-2-イルメトキシ) - 2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 517.5	中間体 1 及び 中間体 1 2 7

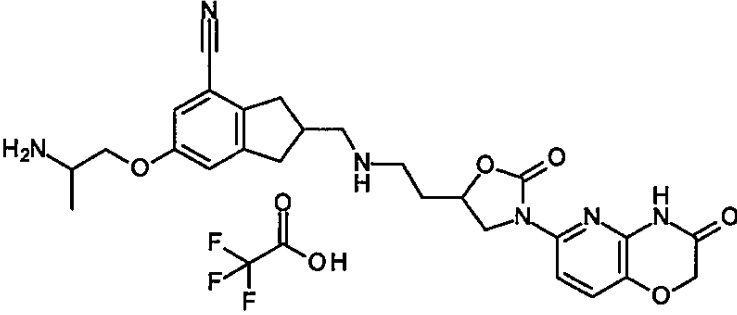
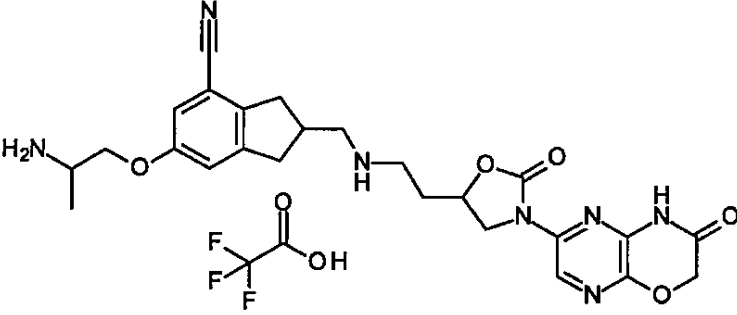
【表 8 - 9】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
188	6 - (2-アミノエトキシ) - 2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 491.5	中間体 1 及び 中間体 1 2 8
189	6 - [5 - [2 - [[3 - [2 - (シクロプロピルアミノ) エトキシ] -1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 535.5	中間体 1 及び 中間体 1 2 9

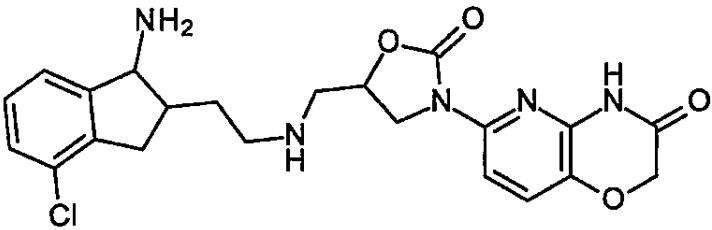
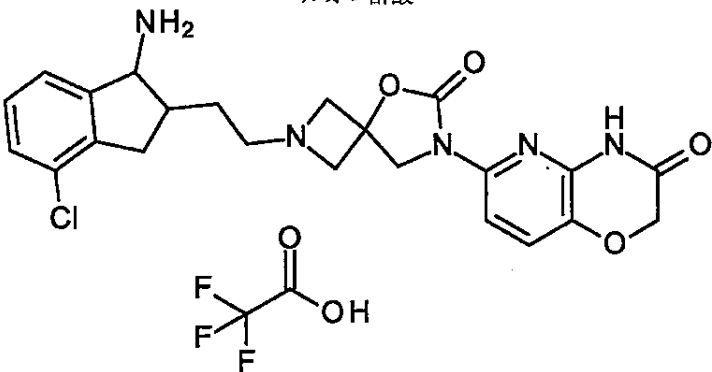
【表 8 - 1 0】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
190	6 - (アゼチジン-3-イルオキシ) - 2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸  ESP [M+H]⁺: 505.4	中間体 1 及び 中間体 1 3 0
191	6 - (アゼチジン-3-イルメトキシ) - 2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4 <i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸  ESN [M-H]⁻: 517.5	中間体 1 及び 中間体 1 3 1

【表 8 - 1 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
192	6- (2-アミノプロポキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸  ESN [M-H]⁻: 505.5	中間体 1 及び 中間体 1 3 2
193	6- (2-アミノプロポキシ) -2- (((2- (2-オキソ-3- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル) -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸  ESN [M-H]⁻: 506.4	中間体 2 4 及び 中間体 1 3 2

【表 8 - 1 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
194	6-[2-オキソ-5-[[2-[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] エチルアミノ] メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 458.2	中間体 1 2 及び 中間体 1 3 3
195	6-[6-オキソ-2-[2-[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] エチル]-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-イル]-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸  ESP [M+H]⁺: 470.4	中間体 2 1 及び 中間体 1 3 3

10

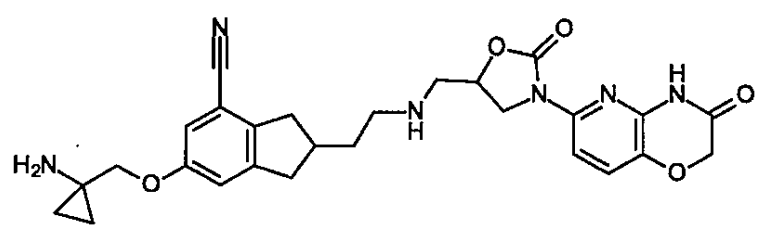
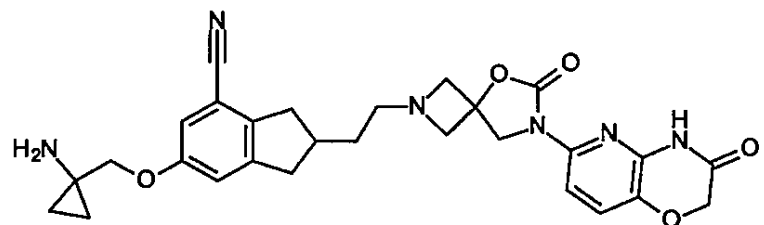
20

30

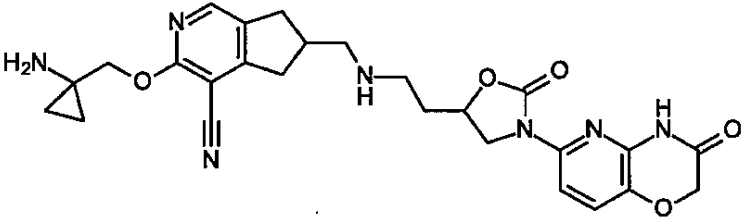
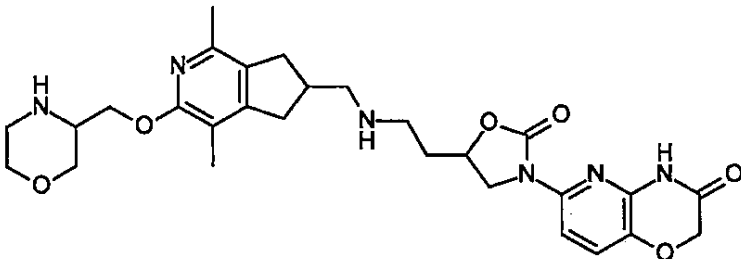
40

50

【表 8 - 1 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
196	6 - ((1-アミノシクロプロピル) メトキシ) - 2 - (2 - (((2-オキソ - 3 - (3-オキソ - 3, 4-ジヒドロ-2<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル) メチル) アミノ) エチル) - 2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 517.5	中間体 1 2 及び 中間体 1 3 4
197	6 - ((1-アミノシクロプロピル) メトキシ) - 2 - (2 - (6-オキソ - 7 - (3-オキソ - 3, 4-ジヒドロ-2<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) エチル) - 2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 529.5	中間体 2 1 及び 中間体 1 3 4

【表 8 - 1 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
198	3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 518.5	中間体 1 及び 中間体 1 3 5
199	6-[5-[2-[[1, 4-ジメチル-3-(モルホリン-3-イルメトキシ)-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 551.4	中間体 1 及び 中間体 1 3 6

10

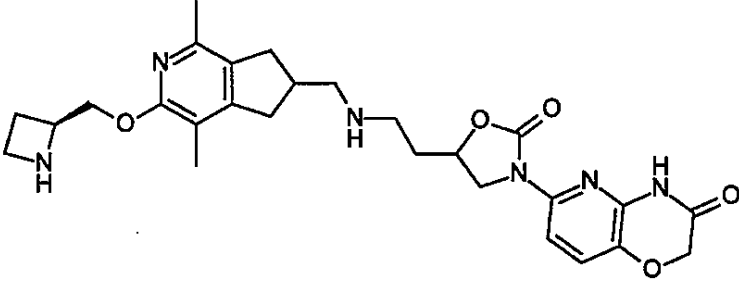
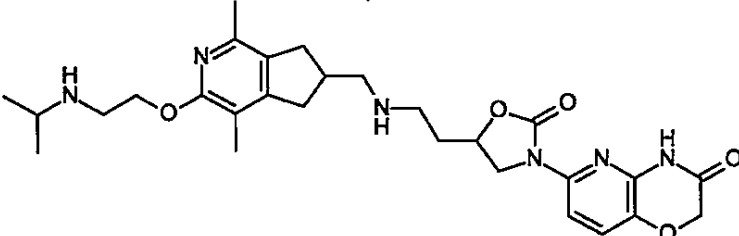
20

30

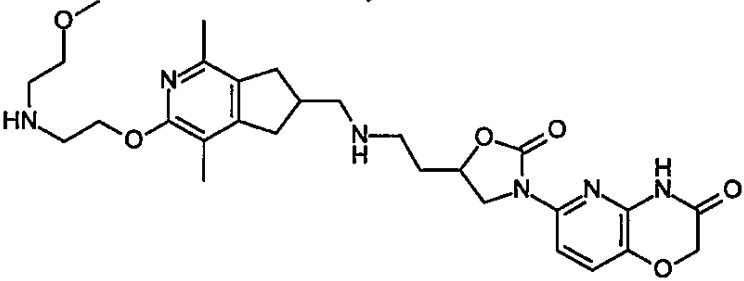
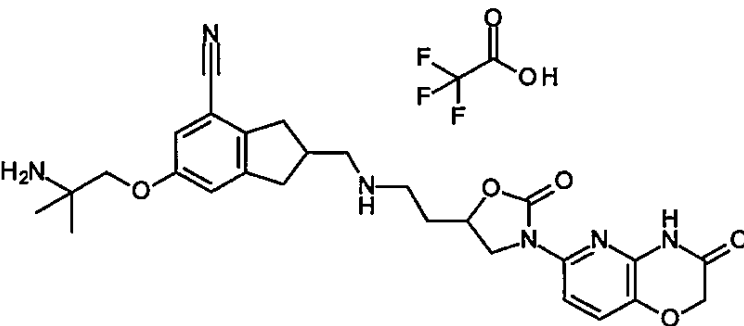
40

50

【表 8 - 1 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
200	6 - [5 - [2 - [[3 - [[(2 S) - アゼチジン - 2 - イル] メトキシ] - 1, 4 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキシ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESN [M-H]⁻: 521.5	中間体 1 及び 中間体 1 3 7
201	6 - [5 - [2 - [[1, 4 - ジメチル - 3 - [2 - (プロパン - 2 - イル アミノ) エトキシ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキシ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESN [M-H]⁻: 537.7	中間体 1 及び 中間体 1 3 8

【表 8 - 1 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
202	6 - [5 - [2 - [[3 - [2 - (2 - メトキシエチルアミノ) エトキシ] - 1, 4 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESN [M-H]⁻: 553.6	中間体 1 及び 中間体 1 3 9
203	6 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 2 - (((2 - (2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 <i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) オキサゾリジン - 5 - イル) エチル) アミノ) メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 <i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル; 2, 2 - トリフルオロ酢酸  ESP [M+H]⁺: 521.3	中間体 1 及び 中間体 1 4 0

10

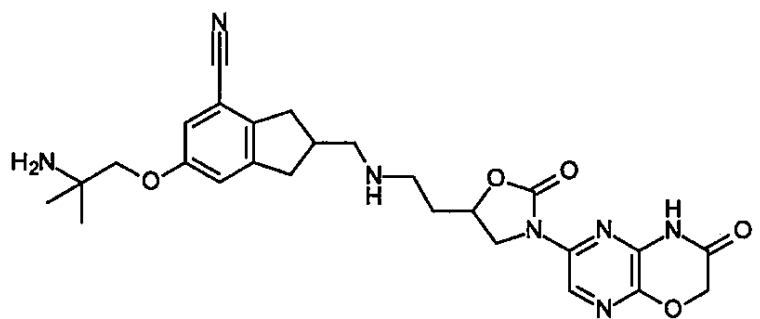
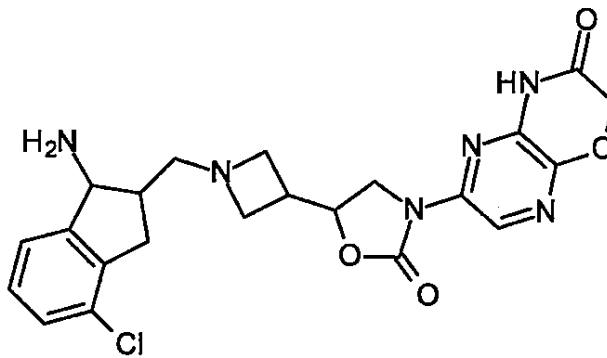
20

30

40

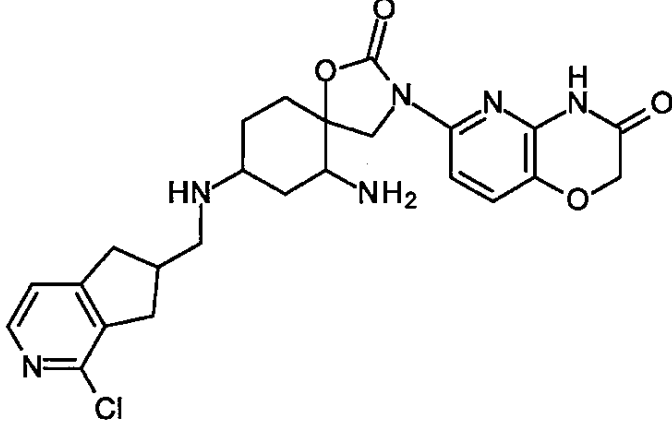
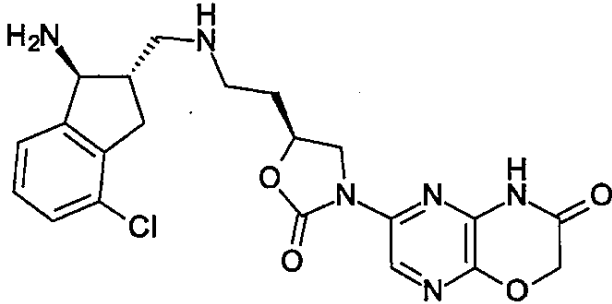
50

【表 8-17】

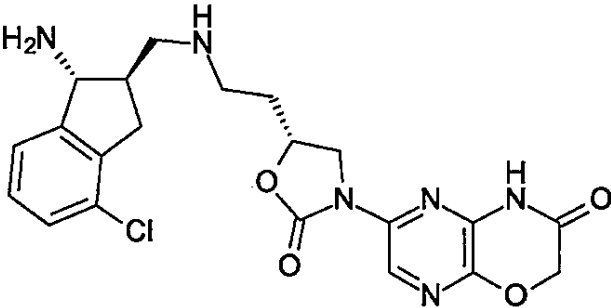
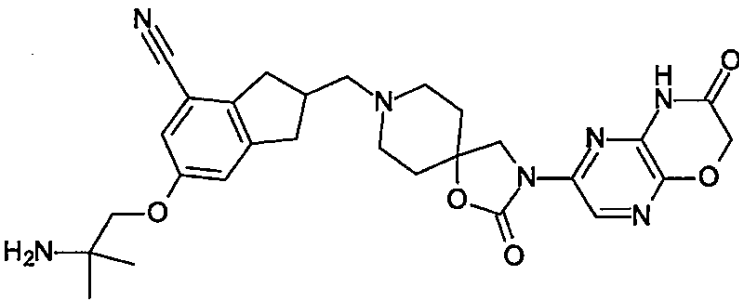
実施例	名称、構造、MS	出発材料
204	6-((2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-2-(((2-(2-オキソ-3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 520.5	中間体 2 4 及び 中間体 1 4 0
205	6-[5-[1-[(<i>rac</i>-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-イル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 471.1	中間体 9 2 及び 中間体 5 3

50

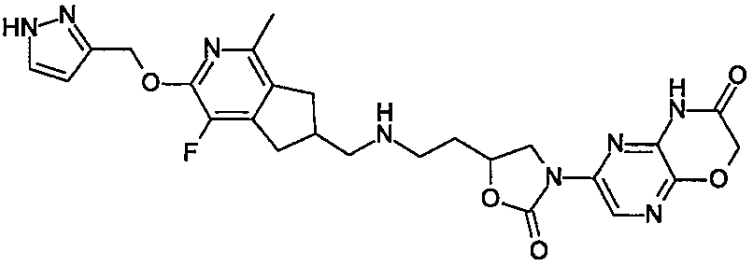
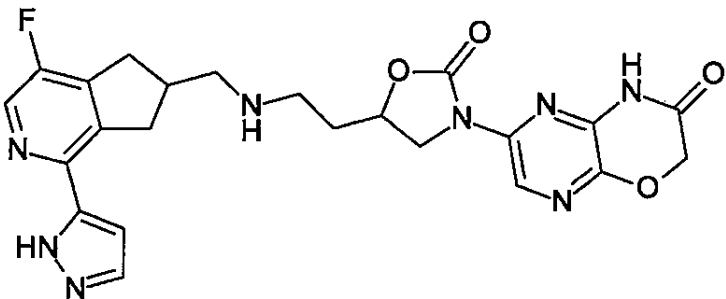
【表 8 - 1 8】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
206	6- [rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-アミノ-8- [(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4, 5] デカン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 499.3	中間体 112 及び 中間体 19
402	6- [(5S)-5- [2- [(1S, 2S)-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 459.2	中間体 240 及び 中間体 287

【表 8 - 1 9】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
403	6 - [(5<i>R</i>) - 5 - [2 - [(1<i>R</i>, 2<i>R</i>) - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1<i>H</i> - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4<i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 459.2	中間体 2 4 1 及び 中間体 2 8 6
407	6 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 2 - [[2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4<i>H</i> - ピラジノ [2, 3 - <i>b</i>] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル] メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1<i>H</i> - インデン - 4 - カルボニトリル  ESN [M-H]⁻: 546.4	中間体 1 8 6 及び 中間体 1 4 0

【表 8 - 2 0】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
415	6 - [5 - [2 - [[1 - メチル - 3 - (1<i>H</i>-ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5<i>H</i>-シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESN [M-H]⁻: 537.3	中間体 2 4 及び 中間体 2 9 5
426	2 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 6 - (1<i>H</i>-トリアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1<i>H</i>-インデン - 4 - カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 495.1	中間体 2 4 及び 中間体 3 0 4

10

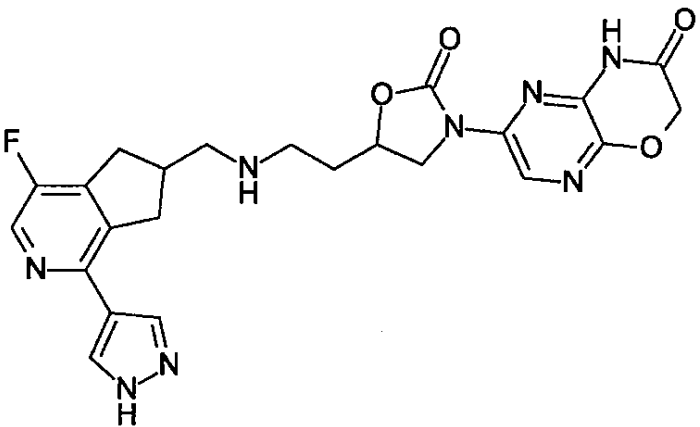
20

30

40

50

【表 8 - 2 1】

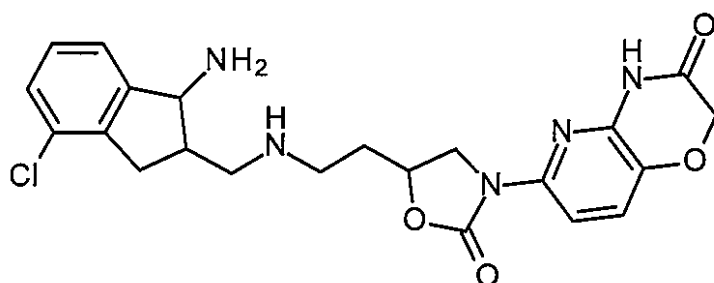
実施例	名称、構造、MS	出発材料
432	6 - [5 - [2 - [[4 - フルオロ - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 495.1	中間体 2 4 及び 中間体 3 0 7

【0 1 5 4】

実施例 2 0 7

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[1, 2 - トランス - 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン、異性体 A

【化 6 0】



【0 1 5 5】

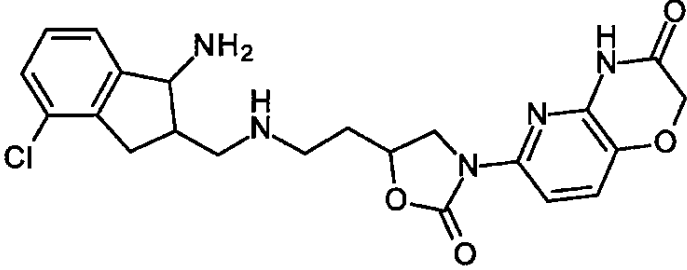
[(1, 2 - トランス) - 4 - クロロ - 1 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマー A (中間体 1 4 1、6 8 mg、1 5 0 μmol、1 当量)、6 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (中間体 1、4 1. 9 mg、1 5 0 μmol、1 当量)、ヨウ化ナトリウム (2 2 6 mg、1. 5 mmol、1 0 当量) 及びトリエチルアミン (9 1. 3 mg、1 2 6 μL、9 0 3 μmol、6 当量) を DMF (1 mL) と合わせて白色の懸濁液を得た。反応混合物を 9 0 °C に加温し、9 0 °C で 3. 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) に注

ぎ、EtOAc (2×7 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 g、DCM 中 1% ~ 10% MeOH) によって精製すると、tert-ブチル N-[(1, 2-トランス)-4-クロロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート、異性体 A (45.4 mg) が淡褐色泡状物として得られた。MS (ESP): m/z = 558.3 [M+H]⁺。この材料及び TFA (622 mg、420 μL) を DCM (1 mL) と合わせて、淡黄色の溶液を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (6.4 mg、収率 9.3%) を無色ワックス状固体として得た。MS (ESP): m/z = 458.2 [M+H]⁺。

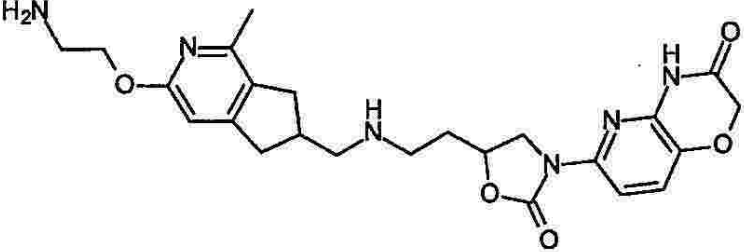
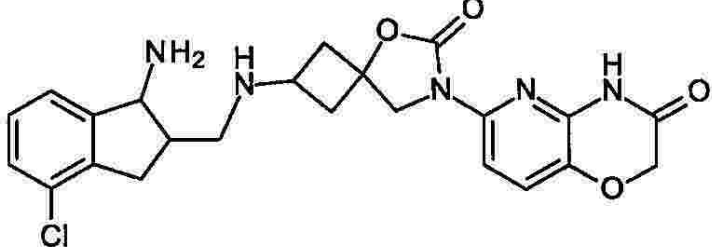
【0156】

以下の実施例を実施例 207 と同様に調製した。

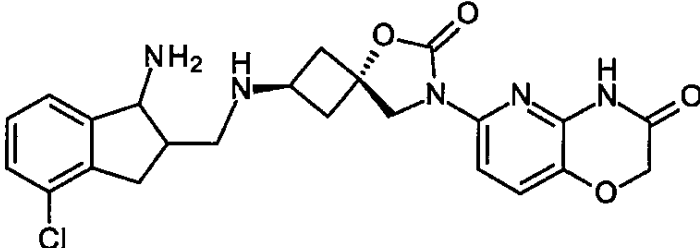
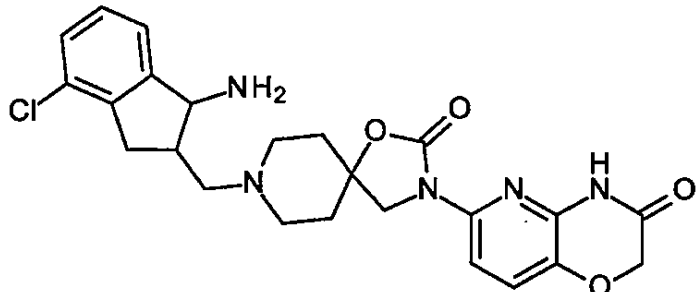
【表 9-1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
208	6-[2-オキソ-5-[2-[[1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン、異性体 B  ESP [M+H]⁺: 458.2	中間体 1 及び 中間体 142

【表 9 - 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
209	6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジンを3-オン  ESN [M-H]⁻: 481.3	中間体1 及び 中間体143
210	2,4-シズ-6-[6-オキソ-2-[[rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]-5-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジンを3-オン  ESN [M-H]⁻: 468.4	中間体124 及び 中間体144

【表 9 - 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
211	2, 4-トランス-6-[6-オキソ-2-[[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]-5-オキサ-7-アザスピロ[3. 4]オクタン-7-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 468.4	中間体 6 7 及び 中間体 1 4 4
212	6-[2-オキソ-8-[[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチル]-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 482.4	中間体 1 7 及び 中間体 1 4 4

10

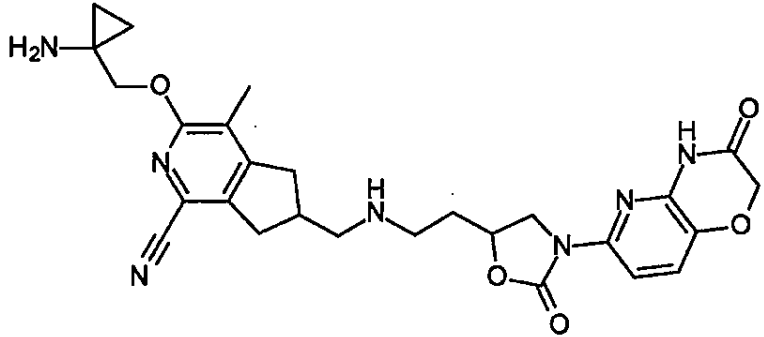
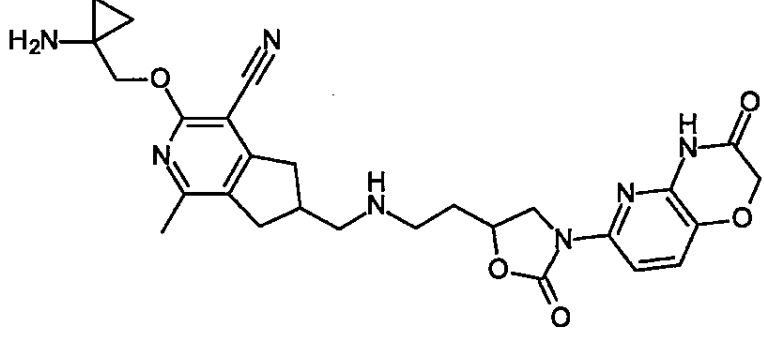
20

30

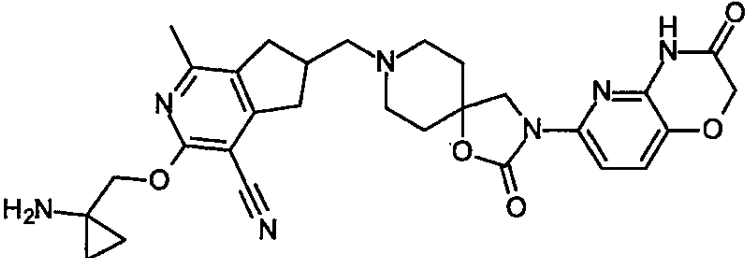
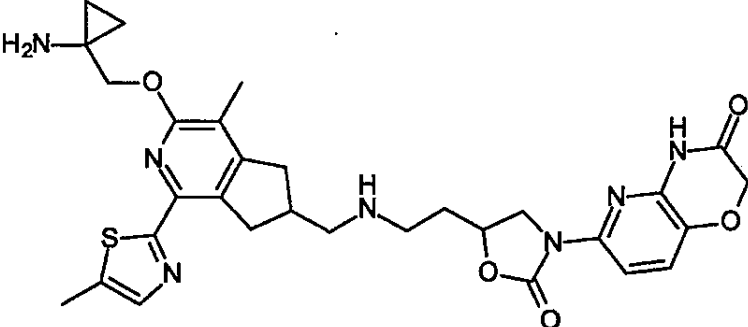
40

50

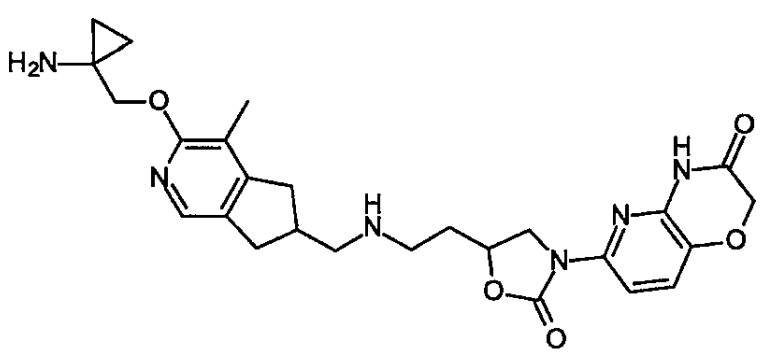
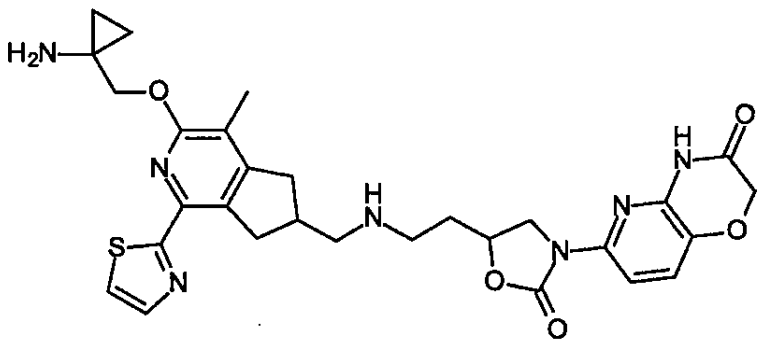
【表 9 - 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
213	3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 534.4	中間体 1 及び 中間体 1 4 5
214	3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-1-メチル-6-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 534.5	中間体 1 及び 中間体 1 4 6

【表 9 - 5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
215	3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-1-メチル-6-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-イル]メチル]-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 560.5	中間体 17 及び 中間体 146
216	6-[5-[2-[[3-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-メチル-1-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 606.3	中間体 1 及び 中間体 147

【表 9 - 6】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
217	6 - [5 - [2 - [[3 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 509.3	中間体 1 及び 中間体 1 4 8
218	6 - [5 - [2 - [[3 - [(1 - アミノシクロプロピル) メトキシ] - 4 - メチル - 1 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 <i>H</i> - シクロペンタ [<i>c</i>] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 <i>H</i> - ピリド [3 , 2 - <i>b</i>] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 592.6	中間体 1 及び 中間体 1 4 9

10

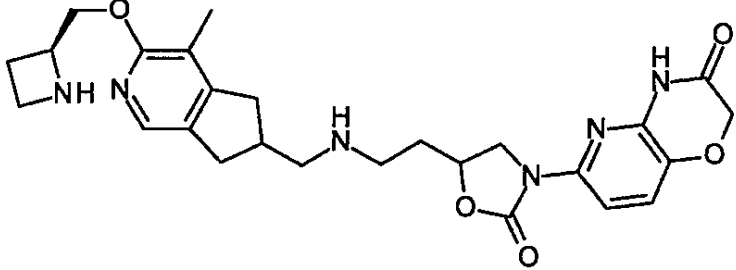
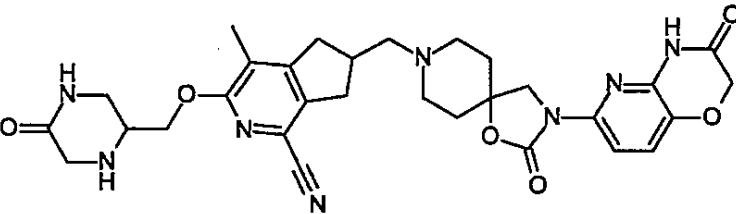
20

30

40

50

【表 9 - 7】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
219	6 - [5 - [2 - [[4 - メチル - 3 - [[(2<i>R</i>) - アゼチジン - 2 - イル] メトキシ] - 6, 7 - ジヒドロ - 5<i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4<i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン  ESP [M+H]⁺: 509.4	中間体 1 及び 中間体 150
220	4 - メチル - 6 - ((2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2<i>H</i> - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 3 - ((5 - オキソピペラジン - 2 - イル) メトキシ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5<i>H</i> - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 - カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 603.5	中間体 17 及び 中間体 151

【0157】

実施例 221

2 - ((1 - シアノ - 4 - メチル - 6 - ((2 - (2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2*H* - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) オキサゾリジン - 5 - イル) エチル) アミノ) メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5*H* - シクロペンタ [c] ピリジン - 3 - イル) オキシ) - *N* - メチルアセトアミド

10

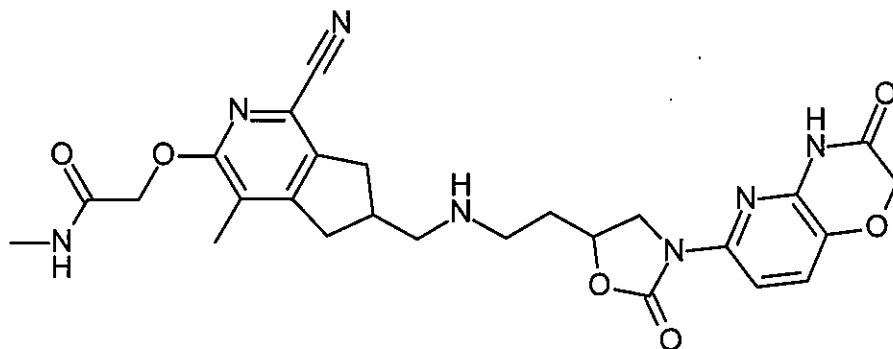
20

30

40

50

【化 6 1】



10

【0158】

[1-シアノ-4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(中間体158、76mg、166 μ mol、1当量)、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体1、57.1mg、166 μ mol、1当量)、ヨウ化ナトリウム(249mg、1.66mmol、10当量)及びトリエチルアミン(101mg、139 μ L、998 μ mol、6当量)をDMF(1.5mL)と合わせた。反応混合物を90℃に加熱し、90℃で17時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃(2mL)に注ぎ、EtOAc(2×5mL)で抽出した。沈殿した固体をフィルタにかけ、次いで、DCM/MeOH(9:1)に溶解し、前の水相で再び抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を逆相HPLCによって精製して不純な生成物を得て、これを分取TLC(シリカゲル、9:1 DCM/MeOH)によって精製して、標題化合物(13.5mg、収率14.4%)を褐色ワックス状固体として得た。MS(ESP):m/z=536.3[M+H]⁺。

20

【0159】

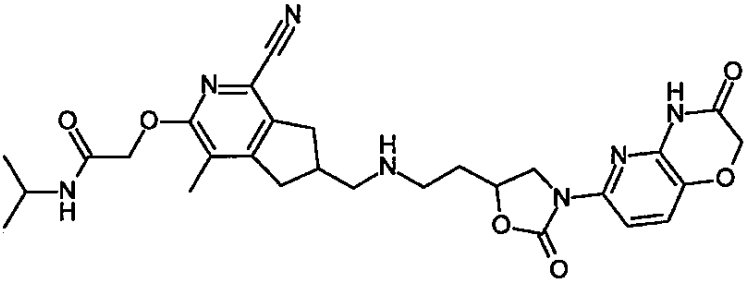
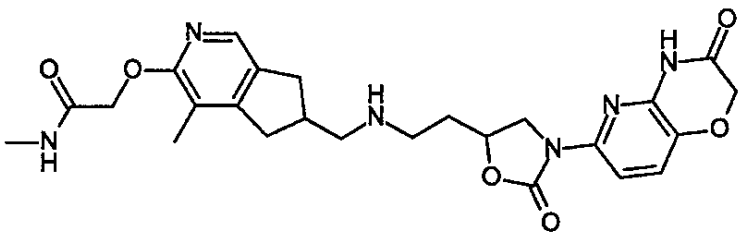
以下の実施例を実施例221と同様に調製した。

30

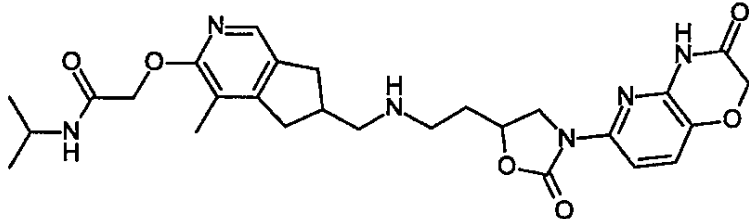
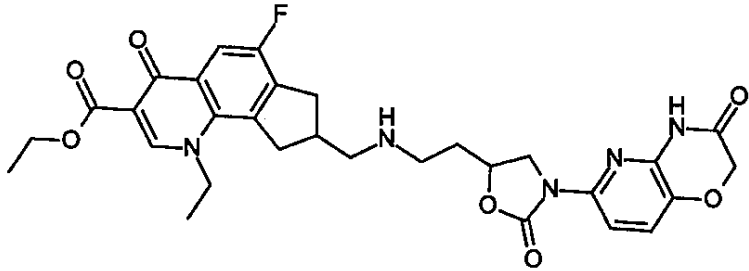
40

50

【表 10-1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
222	2-((1-シアノ-4-メチル-6-(((2-(2-オキソ-3-(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)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ)-N-イソプロピルアセトアミド  ESP [M+H]⁺: 564.3	中間体1 及び 中間体159
223	N-メチル-2-((4-メチル-6-(((2-(2-オキソ-3-(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)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 511.3	中間体1 及び 中間体160

【表 10-2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
224	<i>N</i>-イソプロピル-2-((4-メチル-6-(((2-(2-オキソ-3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド  ESP [M+H]⁺: 539.3	中間体1 及び 中間体161
225	エチル1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7<i>H</i>-シクロペンタ[<i>h</i>]キノリン-3-カルボキシレート  ESP [M+H]⁺: 594.4	中間体1 及び 中間体172

10

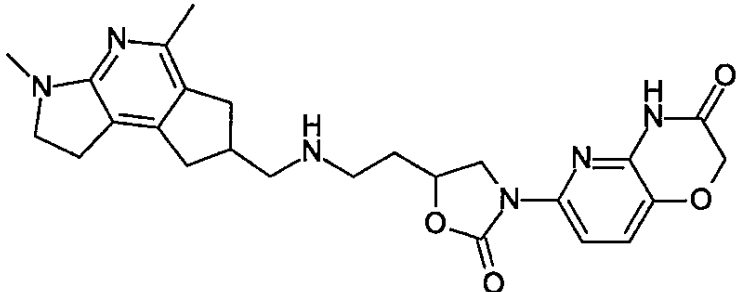
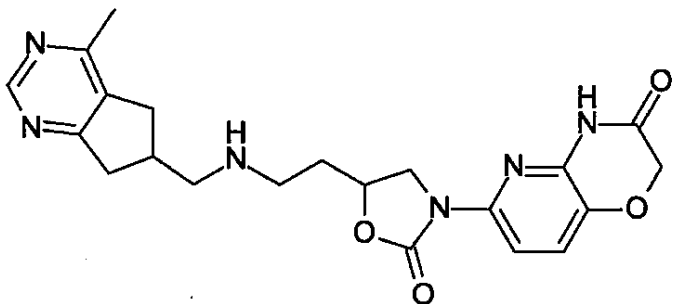
20

30

40

50

【表 10-3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
416	6-[5-[2-[(5,8-ジメチル-5,7-ジアザトリシクロ[7.3.0.0^{2,6}]ドデカ-1,6,8-トリエン-11-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 479.3	中間体 1 及び 中間体 296
421	6-[5-[2-[(4-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 425.3	中間体 1 及び 中間体 300

【0160】

実施例 226

6-[2-オキソ-5-[2-[*rac*-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3-オン;

10

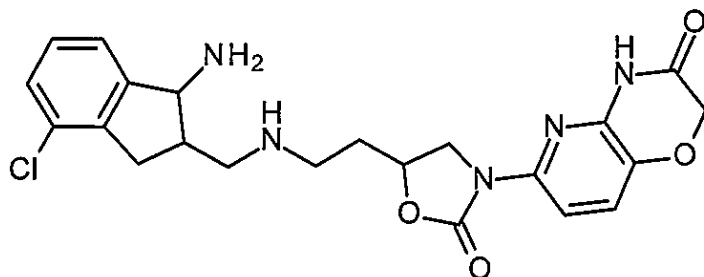
20

30

40

50

【化 6 2】



【0161】

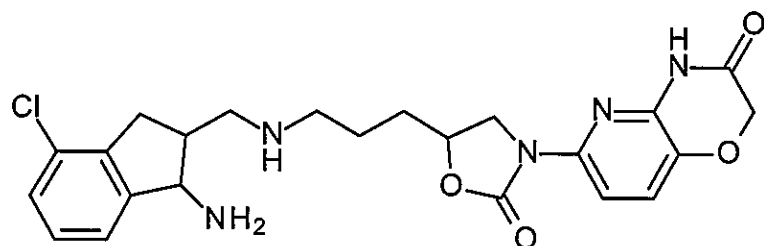
DMF (1 mL) 中の [rac-1, 2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (中間体 144、48.7 mg、108 μmol、1 当量)、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 1、30 mg、108 μmol、1 当量)、ヨウ化ナトリウム (162 mg、1.08 mmol、10 当量) 及びトリエチルアミン (65.5 mg、90.2 μL、647 μmol、6 当量) の溶液を 90℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ (3 mL) に注ぎ、EtOAc (2×7 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、3 g; ヘプタン中 0%~100% EtOAc、次いで DCM 中 0~15% MeOH) によって精製すると、rac-tert-ブチル (1, 2-トランス-4-クロロ-2-((2-(2-オキソ-3-(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) オキサゾリジン-5-イル) エチル) アミノ) メチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) カルバメート (35 mg、62.7 μmol、収率 53%) が灰白色泡状物として得られた。この材料とジオキサン (157 μL、627 μmol、10 当量) 中の 4N HCl とのジオキサン (1 mL) 中の混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応物に、ジオキサン中の 4N HCl (157 μL、627 μmol、10 当量) 及び MeOH (0.5 mL) を更に添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物 (8.5 mg、収率 29%) を無色ワックス状固体として得た。MS (ESP) : m/z = 458.2 [M+H]⁺.

【0162】

実施例 227

6-[2-オキソ-5-[3-[[rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] プロピル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化 6 3】



【0163】

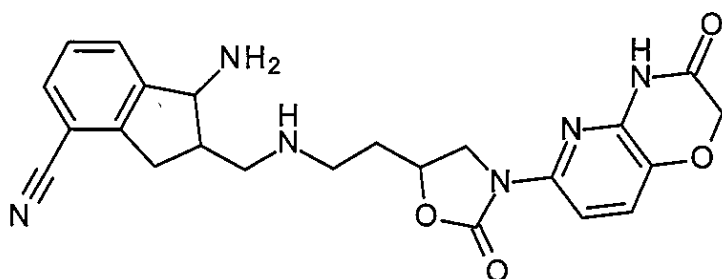
標題化合物を、実施例 226 と同様にして 6-〔5-(3-アミノプロピル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（中間体 2）及び〔rac-1, 2-トランス-4-クロロ-1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕メチル 4-メチルベンゼンスルホネート（中間体 144）から調製し、無色ワックス状固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 472.2$ 〔M+H〕⁺。

【0164】

実施例 228

rac-1, 2-トランス-1-アミノ-2-〔〔2-〔2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル〕エチルアミノ〕メチル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 64】



【0165】

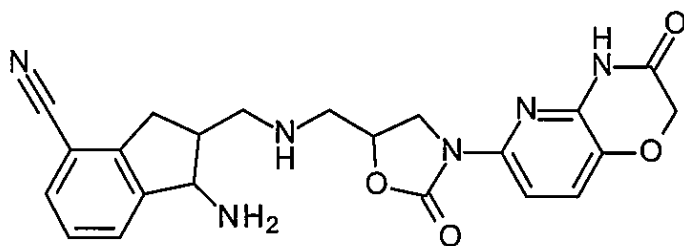
標題化合物を、実施例 226 と同様にして 6-〔5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（中間体 1）及び〔rac-1, 2-トランス-4-シアノ-1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕メチル 4-メチルベンゼンスルホネート（中間体 162）から調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 449.1$ 〔M+H〕⁺。

【0166】

実施例 229

rac-1, 2-トランス-1-アミノ-2-〔（（（2-オキソ-3-(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）オキサゾリジン-5-イル）メチル）アミノ）メチル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 65】



【0167】

標題化合物を、実施例 226 と同様にして 6-〔5-(アミノメチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（中間体 12）及び〔rac-1, 2-トランス-4-シアノ-1-〔（2

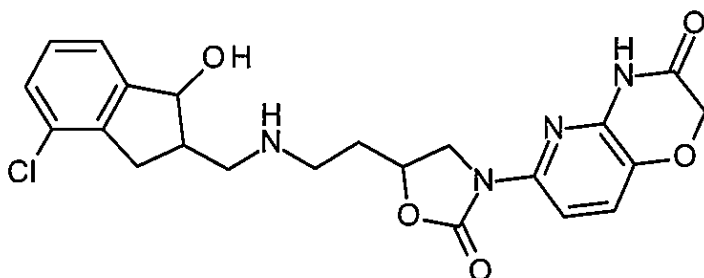
ーメチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (中間体 162) から調製し、無色ワックス状固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 435.2 [M+H]^+$ 。

【0168】

実施例 230

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-トランス-4-クロロ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化66】



【0169】

テトラヒドロフラン (3 mL) 中の rac-1, 2-トランス-1-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド (中間体 163、50 mg、0.161 mmol、1 当量)、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 144、8 mg、0.161 mmol、1 当量)、酢酸 (14.5 mg、13.8 μ l、0.241 mmol、1.5 当量) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (51.1 mg、0.241 mmol、1.5 当量) の懸濁液を室温で 18 時間攪拌した。更なるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (17 mg、0.0804 mmol、0.5 当量) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (NaHCO₃ で塩基性) を添加し、混合物を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層をブライン (塩基性) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; DCM/MeOH 100:0~95:5) によって精製すると、6-[5-[2-[[rac-1, 2-トランス-1-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (45 mg) が黄色半固体として得られた。この材料の THF (2 mL) 溶液に、Mフッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 (65.9 μ l、0.0659 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 0 $^{\circ}$ C で 30 分間、次いで室温で 30 分間攪拌した。THF 中 1 M の追加のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (46 μ l、0.046 mmol、0.7 当量) を添加し、溶液を室温で 18 時間攪拌した。揮発性物質を除去した。残渣を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (11 mg) を灰白色の固体として得た。(ESP) : $m/z = 459.2 [M+H]^+$ 。

【0170】

実施例 231

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1, 2-シス-4-クロロ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

10

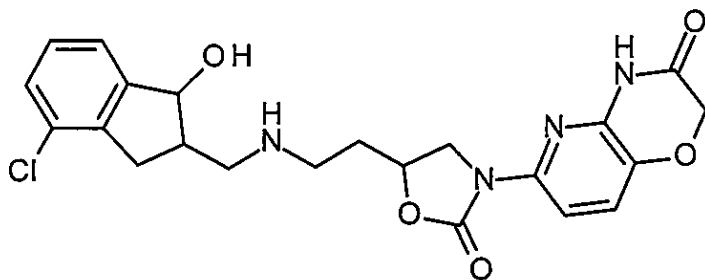
20

30

40

50

【化 6 7】



【0171】

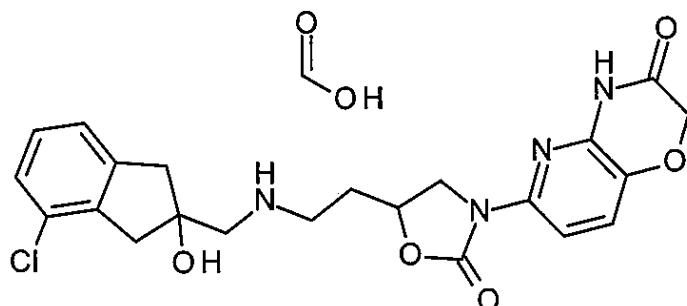
N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中の [rac-1, 2-シス-1- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (中間体 164, 120 mg、0.257 mmol、1 当量)、6- [5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 1, 71.5 mg、0.257 mmol、1 当量)、ヨウ化ナトリウム (385 mg、2.57 mmol、10 当量) 及びトリエチルアミン (156 mg、215 μ l、1.54 mmol、6 当量) の溶液を 90℃ で 2.5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (NaHCO₃ で塩基性) で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を水 (塩基性、3×) 及びブライン (塩基性) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; DCM/MeOH 100:0~95:5) によって精製すると、6- [2-オキソ-5- [2- [[rac-1, 2-シス-1- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (18 mg) が黄色固体として得られた。THF (1 mL) 中のこの材料 (24 mg、0.0419 mmol、1 当量) 及び THF 中 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (62.8 μ l、0.0628 mmol、1.5 当量) の溶液を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を除去した。粗物質を少量の水 (NaHCO₃ で塩基性) に溶解し、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を水 (塩基性、3×) 及びブライン (塩基性) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10 g シリカゲル; DCM/MeOH 100:0~98:2) によって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。MS (ESP): m/z = 459.1 [M+H]⁺.

【0172】

実施例 232

6- [5- [2- [(4-クロロ-2-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

【化 6 8】



10

20

30

40

50

【0173】

DMSO (3 mL) 中の 2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルメタンスルホネート (中間体 1、工程 7、20.0 mg、0.060 mmol、1 当量) 及び 2- (アミノメチル) -4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-オール (中間体 165、13.3 mg、0.070 mmol、1.2 当量) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.02 mL、0.110 mmol、2 当量) を添加し、反応混合物を 80℃ で 16 時間撹拌した。混合物をブライン (10 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出し、有機相を濃縮して粗生成物 (30 mg) を得た。粗生成物を分取 HPLC (ギ酸系) によって精製し、次いで、凍結乾燥させて、標題化合物 (2.3 mg、0.005 mmol、収率 9.0%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 459.1 [M+H]^+$.

10

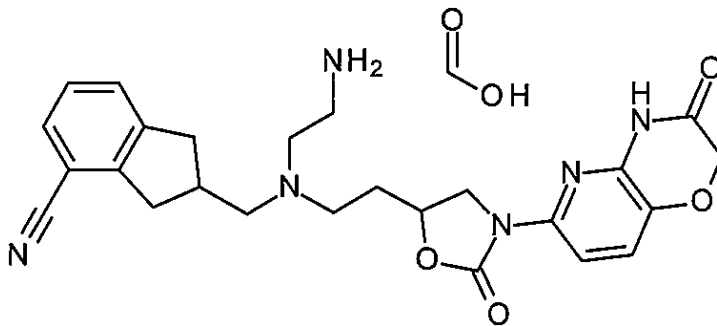
【0174】

実施例 233

2- [[2-アミノエチル- [2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

【化 69】

20



【0175】

メタノール (1.5 mL) 中の 2- [2- [2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] エチル] イソインドール-1, 3-ジオン (中間体 166、20.0 mg、0.040 mmol、1 当量) の溶液に、2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 5、9.1 mg、0.050 mmol、1.2 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 1 時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (8.35 mg、0.130 mmol、3 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。溶媒を蒸発によって除去して、2- [[2- (1, 3-ジオキサソインドール-2-イル) エチル- [2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチル] アミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを淡黄色半固体として得て、これを更に精製することなく直接使用した。この物質 (20.0 mg、0.030 mmol、1 当量) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (6.6 mg、0.130 mmol、4 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。混合物を分取 HPLC (ギ酸系) によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物 (3.4 mg、0.010 mmol、収率 21.4%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 477.3 [M+H]^+$.

30

40

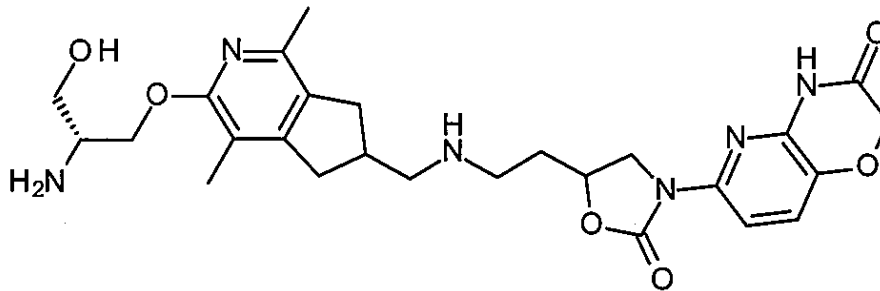
【0176】

実施例 234

6- [5- [2- [[3- [(2R) -2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ] -1

50

， 4-ジメチル-6， 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1， 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3， 2-b] [1， 4] オキサジン-3-オン
【化70】



10

【0177】

テトラヒドロフラン (6 mL) 及びメタノール (1 mL) 中のtert-ブチル (4R) -4- [(6-ホルミル-1， 4-ジメチル-6， 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] -2， 2-ジメチル-1， 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (中間体167， 142 mg， 0.316 mmol， 1当量) 、 6- [5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-1， 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3， 2-b] [1， 4] オキサジン-3-オン (中間体1， 87.9 mg， 0.316 mmol， 1当量) 、 酢酸 (28.5 mg， 27.1 μ L， 0.474 mmol， 1.5当量) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (100 mg， 0.474 mmol， 1.5当量) の懸濁液を室温で18時間攪拌した。追加のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (100 mg， 0.474 mmol， 1.5当量) を添加し、RMを室温で18時間攪拌した。水 (NaHCO₃で塩基性) を添加した。混合物をEtOAcで抽出した (3 $\times$) 。有機層をブライン (塩基性) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; DCM/MeOH 98:2 $\sim$ 95:5) によって精製すると、tert-ブチル (4R) -4- [[1， 4-ジメチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3， 2-b] [1， 4] オキサジン-6-イル) -1， 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6， 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシメチル] -2， 2-ジメチル-1， 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (108 mg) が白色固体として得られた。この物質をジオキサン (1 mL) に溶解した。室温で、ジオキサン中4N HCl (787 μ L， 3.15 mmol， 20当量) を滴下し、引き続いてメタノール (0.5 mL) を滴下した。溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させた。DCMを3回添加し、除去した。粗生成物を吸着剤に吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー (10 g シリカゲル; DCM/MeOH/NH 4OH 95:4.5:0.5 $\sim$ 92.5:6.75:0.75) によって精製すると、標題化合物 (59 mg) が白色固体として得られた。MS (ESN) : m/z = 525.5 [M-H]⁻。

20

30

40

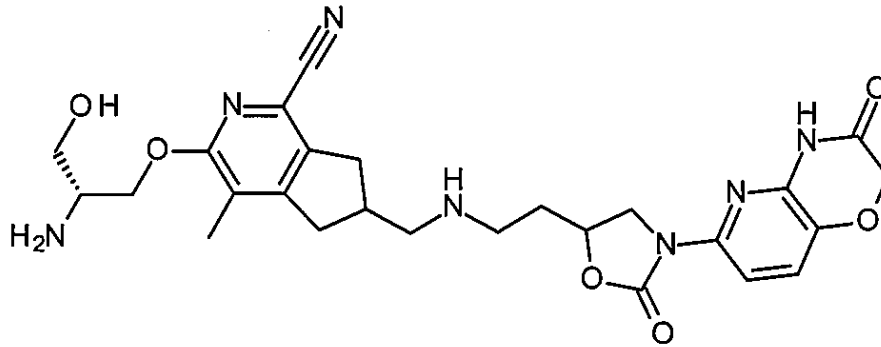
【0178】

実施例235

3- [(2R) -2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ] -4-メチル-6- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3， 2-b] [1， 4] オキサジン-6-イル) -1， 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6， 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

50

【化 7 1】



10

【0179】

標題化合物を、tert-ブチル(4R)-4-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(4R)-4-[(1-シアノ-6-ホルミル-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(中間体168)を用いて、実施例235と同様にして調製し、白色泡状物として得た。MS(ESP): $m/z = 538.4 [M+H]^+$.

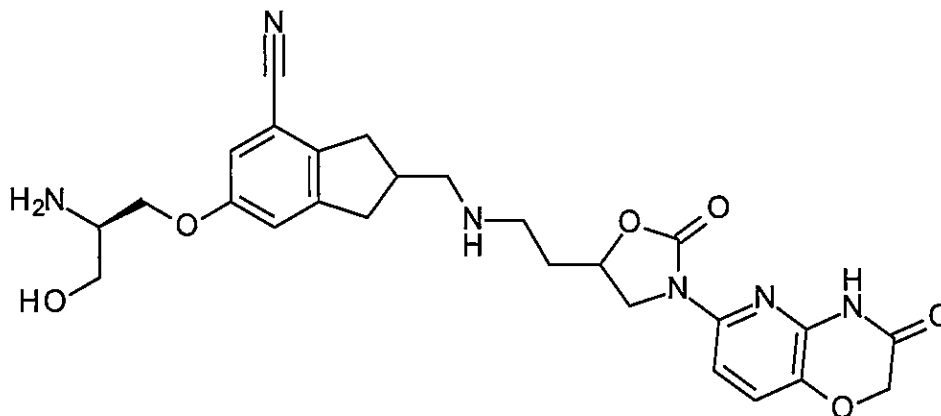
20

【0180】

実施例236

6-[(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 7 2】



30

【0181】

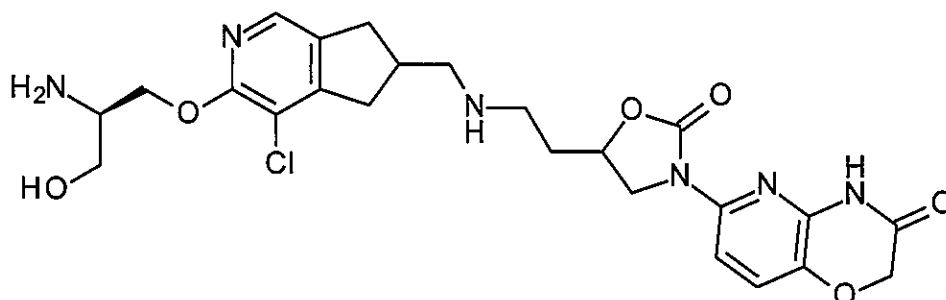
標題化合物を、tert-ブチル(4R)-4-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(4R)-4-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(中間体169)を用いて、実施例235と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESN): $m/z = 521.5 [M-H]^-$.

【0182】

50

実施例 237

6-[5-[2-[4-クロロ-3-[(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化73】



10

【0183】

標題化合物を、tert-ブチル(4R)-4-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(4R)-4-[(4-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(中間体170)を用いて、実施例234と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESN): m/z = 531.5 [M-H]⁻.

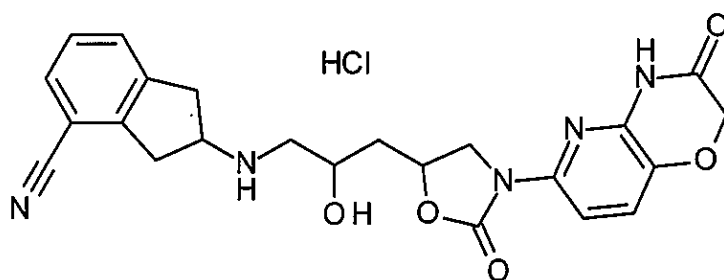
20

【0184】

実施例 238

2-[2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]プロピル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル塩酸塩
【化74】

30



【0185】

メタノール(20mL)中の6-[5-[3-アミノ-2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体171、110.0mg、0.260mmol、1当量)及び2-オキソ-1,3-ジヒドロインデン-4-カルボニトリル(中間体6、40.9mg、0.260mmol、1当量)の溶液に、1滴のAcOHを添加し、次いで、この溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(49.1mg、0.780mmol、3当量)を添加し、この溶液を25℃で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をブライン(30mL)に溶解し、DCM(30mL×2)で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これを分取TLC(DCM:MeOH=10:1)によって精製して、2-[2-[tert-

40

50

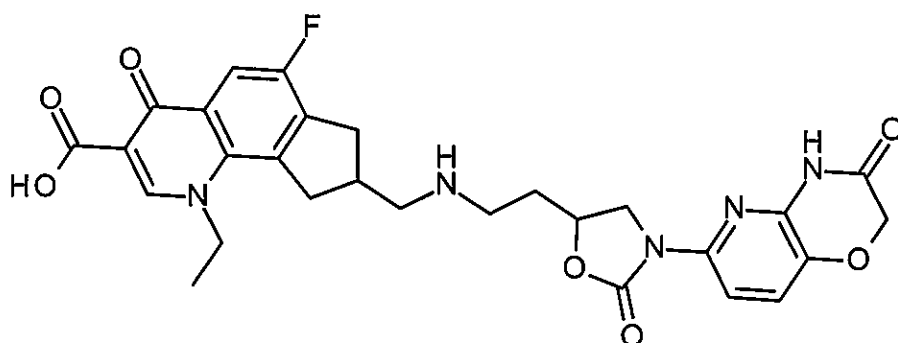
ブチル（ジメチル）シリル] オキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]プロピル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(40mg、0.070mmol、収率27.3%)を褐色油状物として得た。MeOH(1.0mL)中のHCl(ガス)中のこの材料の溶液を25℃で1時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、これを分取TLC(DCM:MeOH=10:1)によって精製し、次いで、分取HPLC(HCl系)によって精製して、標題化合物(1.5mg、収率4.7%)を白色固体として得た。MS(ESP): $m/z=450.1$ [M+H]⁺.

【0186】

実施例239

1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボン酸

【化75】



【0187】

THF(0.5mL)、MeOH(0.5mL)及びH₂O(0.2mL)中のエチル1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート(実施例225、22.1mg、37.2μmol、1当量)の溶液に、1N LiOHを含むH₂O(149μL、149μmol、4当量)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮した。反応混合物に1N HCl(149μL)を添加して、反応を中和した(pH6)。生成物が沈殿し、これを濾別した。沈殿物をH₂O、THF及びMeOHの混合物でトリチュレートし、フィルタにかけ、溶媒混合物で洗浄した。固体を乾燥させて、標題化合物(17mg、収率72.7%)を暗褐色固体として得た。(ESP): $m/z=566.3$ [M+H]⁺.

【0188】

実施例240

6-[5-[[2-(2-アミノ-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-イル)エチルアミノ]メチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

10

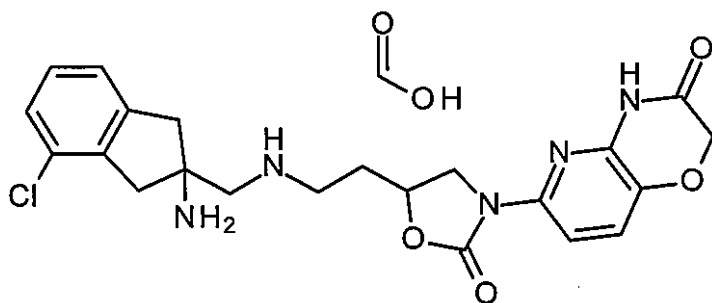
20

30

40

50

【化 76】



10

【0189】

2-プロパノール (3 mL) 及びクロロホルム (21 mL) 中の9H-フルオレン-9-イルメチルN- (4-クロロ-2-ホルミル-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル) カルバメート (中間体173、600.0 mg、1.44 mmol、1当量) 及び6- [5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体1、422.79 mg、1.52 mmol、1.06当量) の溶液を20℃で14時間攪拌した。次いで、混合物にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (472.5 mg、2.23 mmol、1.55当量) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。H₂O (5 mL) を添加し、混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (ギ酸系) によって精製し、凍結乾燥させて、9H-フルオレン-9-イルメチルN- [4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -1, 3-ジヒドロインデン-2-イル] カルバメート (100 mg、0.150 mmol、収率10.2%) を白色固体として得た。DMF (5.0 mL、0.070 mmol、1当量) 中の9H-フルオレン-9-イルメチルN- [4-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -1, 3-ジヒドロインデン-2-イル] カルバメート (50.0 mg、0.070 mmol、1当量) 及び20%ピペリジンの溶液を25℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC (ギ酸系) によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物 (9.3 mg、0.020 mmol、収率23.5%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 458.1 [M+H]⁺.

20

30

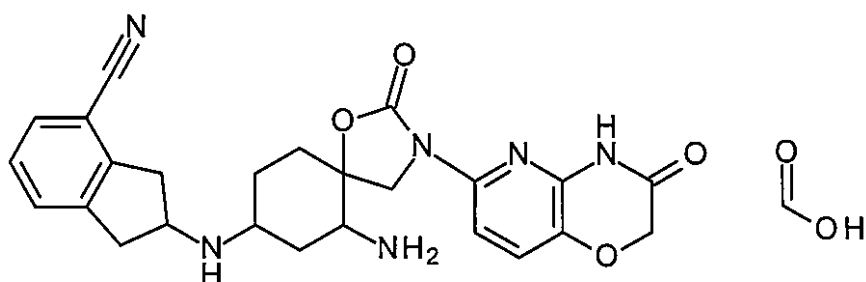
【0190】

実施例241

2- [[rac-5, 6-トランス-5, 8-シス-6-アミノ-2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル] アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

40

【化 77】



50

【0191】

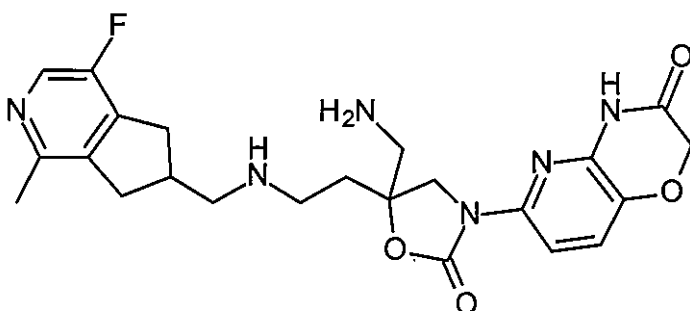
THF (2 mL) 及び MeOH (2 mL) 中のアルゴン下の *tert*-ブチル N- [rac-5, 6-トランス-5, 8-シス-8-アミノ-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-6-イル] カルバメート (中間体 174、16.7 mg、36.6 μ mol、1 当量) の溶液に、3 Å 粉末状分子ふるい (25 mg) を添加し、次いで、2-オキソ-1, 3-ジヒドロインデン-4-カルボニトリル (中間体 6、7.48 mg、47.6 μ mol、1.3 当量) を添加し、続いて酢酸 (3.74 mg、3.56 μ mol、62.2 μ mol、1.7 当量) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.91 mg、62.2 μ mol、1.7 当量) を添加し、混合物を 40 °C で 14 時間攪拌した。SiO₂ (3 g) を添加し、混合物を完全に蒸発させた。粗生成物をシリカカートリッジクロマトグラフィー (ISCO 10 g、CH₂Cl₂ ~ 5% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、*tert*-ブチル N- [8- [(4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ]-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-6-イル] カルバメート (12.4 mg、19.9 μ mol、収率 54.2%) を灰白色の固体として得た。この材料をギ酸 (91.4 mg、76.1 μ L、1.99 mmol、100 当量) に溶解し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を完全に蒸発させ、MeCN (1 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、混合物を一晩凍結乾燥させて、標題化合物 (7.1 mg、12.5 μ mol、収率 63.2%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 473.4 [M-H]⁻.

【0192】

実施例 242

6- [5-(アミノメチル)-5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化 78】



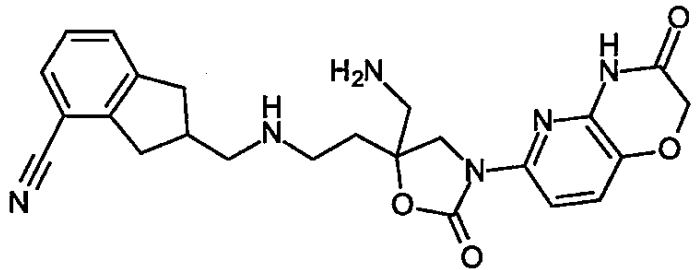
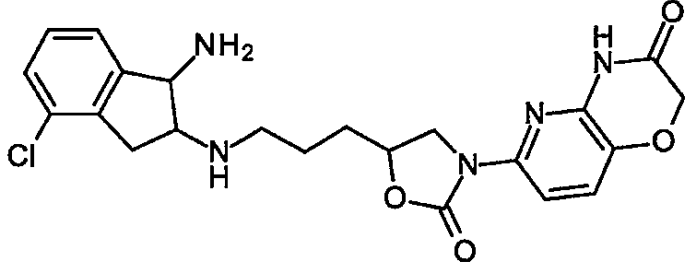
【0193】

THF (2 mL) 及び 1-プロパノール (2 mL) 中の *tert*-ブチル N- [[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] メチル] カルバメート (中間体 175、60.0 mg、0.150 mmol、1 当量) 及び 4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 27、43.98 mg、0.150 mmol、1 当量) の溶液に、酢酸 (8.84 mg、0.150 mmol、1 当量) を添加した。30 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (27.8 mg、0.440 mmol、3 当量) を添加し、混合物を 30 °C で 16 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出し、有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、*tert*-ブチル N- [[5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-

ージヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチル]カルバメート(80mg、0.140mmol、収率95.2%)が無色油状物として得られた。この物質の酢酸エチル(3mL)中の溶液に、HCl/EtOAc(3.0mL、12mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、分取HPLC(NH₄OH)によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物(19mg、0.040mmol、収率27.2%)を白色固体として得た。MS(ESP):m/z=471.2[M+H]⁺. [0194]

以下の実施例を実施例242と同様に調製した。

【表11-1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
243	2-[[2-[5-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 463.3	中間体175 及び 中間体5
244	6-[2-オキソ-5-[3-[[rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アミノ]プロピル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 458.1	中間体16 及び 中間体176

10

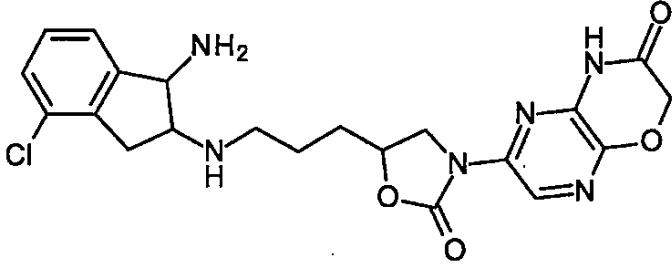
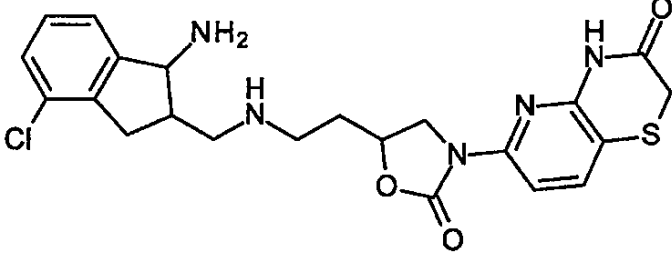
20

30

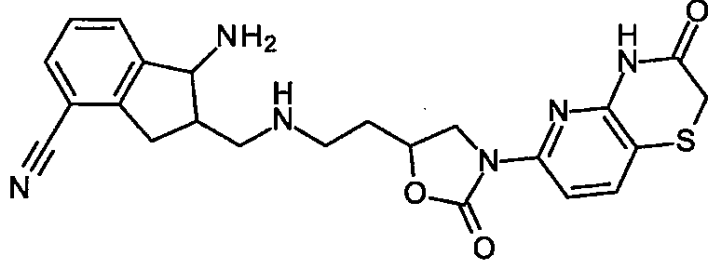
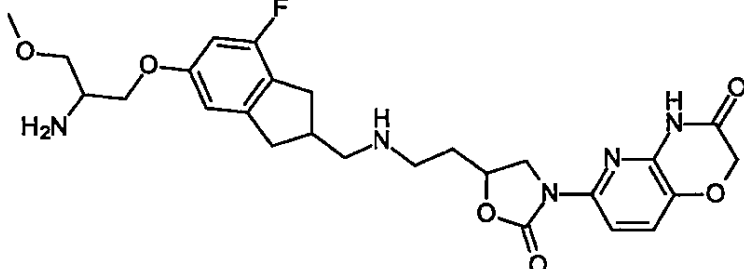
40

50

【表 1 1 - 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
245	6-[2-オキソ-5-[3-[[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]アミノ]プロピル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 459.1	中間体 1 5 4 及び 中間体 1 7 6
246	5-[2-[[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド[3, 2-<i>b</i>][1, 4]チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン  ESP [M+H]⁺: 474.3	中間体 4 8 及び 中間体 9 2

【表 1 1 - 3】

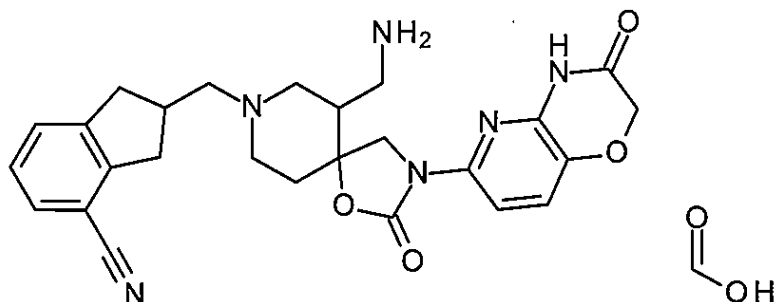
実施例	名称、構造、MS	出発材料
247	<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-2- [[2- [2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル  ESP [M+H]⁺: 465.1	中間体 4 8 及び 中間体 8 8
248	6- [5- [2- [[6- (2-アミノ-3-メトキシプロポキシ) -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 530.2	中間体 1 及び 中間体 1 8 0

【0 1 9 5】

実施例 2 4 9

2- [[*rac*-5, 6-トランス-6-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアサスピロ [4. 5] デカン-8-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-カルボニトリル ; ギ酸

【化79】



10

【0196】

メタノール（5.19 mL）中の6-〔rac-5, 6-トランス-6-（アジドメチル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-イル〕-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン塩酸塩（中間体177、40.0 mg、0.100 mmol、1当量）の混合物に、Et₃N（1滴）を添加し、混合物を15℃で5分間攪拌し、次いで、2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体5、34.6 mg、0.200 mmol、2当量）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（19.05 mg、0.300 mmol、3当量）を添加した。混合物を15℃で更に16時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取TLC（PE/EtOAc=1/3）によって精製し、2-〔〔rac-5, 6-トランス-6-（アジドメチル）-2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル）-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-イル〕メチル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（40 mg、0.080 mmol、収率79.8%）を白色固体として得た。この材料及びPd/C（20.0 mg）を含むTHF（4 mL）の混合物を、H₂バルーン下にて30℃で4時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（ギ酸系）によって精製して、標題化合物（4.7 mg、0.010 mmol、収率12.3%）を白色固体として得た。MS（ESP）：m/z=489.2〔M+H〕⁺。

20

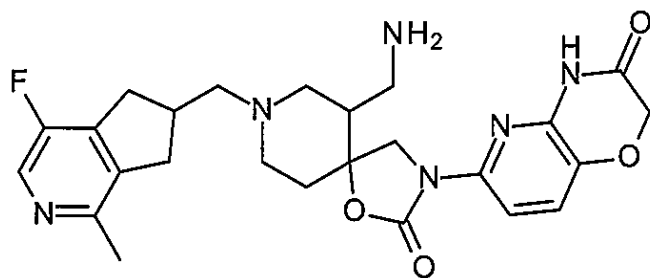
30

【0197】

実施例250

6-〔rac-5, 6-トランス-6-（アミノメチル）-8-〔（4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル）メチル〕-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-イル〕-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン

【化80】



40

【0198】

メタノール（3 mL）中の6-〔rac-5, 6-トランス-6-（アジドメチル）-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-イル〕-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン塩酸塩（中間体177、35.0

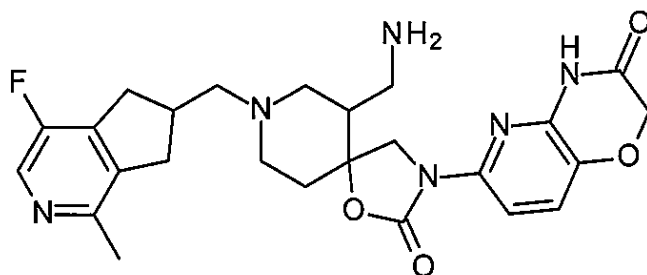
50

mg、0.090 mmol、1当量)の溶液に、Et₃N (1滴)を添加し、混合物を5分間攪拌した。4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体27、31.7 mg、0.180 mmol、2当量) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (16.7 mg、0.270 mmol、3当量) を添加し、反応混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取TLC (DCM/CH₃OH=10/1) によって精製し、6-[rac-5,6-トランス-6-(アジドメチル)-8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (40 mg、0.080 mmol、収率86.6%) を白色固体として得た。この材料を含むTHF (4 mL) に、トリメチルホスフィンを含むTHF (0.15 mL、0.150 mmol、2当量) を添加し、次いで、反応物を20℃で1時間攪拌した。1時間後、水 (2 mL) を添加し、次いで、反応物を更に2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC (中性系) によって精製し、次いで、凍結乾燥することにより、標題化合物 (6.8 mg、0.010 mmol、収率15.9%) を白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 497.3 [M+H]⁺.

【0199】

実施例251

6-[rac-5,6-シス-6-(アミノメチル)-8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化81】



【0200】

標題化合物を、実施例249と同様にして4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体27) 及び6-[rac-5,6-シス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン塩酸塩 (中間体178) から調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 497.3 [M+H]⁺.

【0201】

実施例252

2-[[rac-5,6-トランス-6-(アミノメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; ギ酸

10

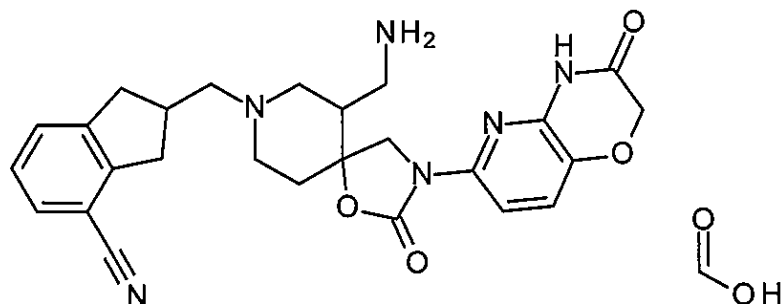
20

30

40

50

【化 8 2】



10

【0202】

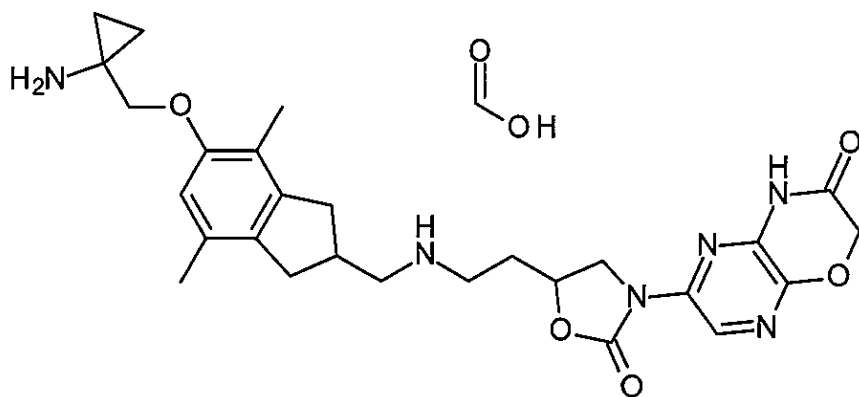
標題化合物を、実施例 250 と同様にして 2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 5) 及び 6-[rac-5,6-シス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]ジオキサジン-3-オン塩酸塩 (中間体 178) から調製し、白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 489.3$ [M+H]⁺.

【0203】

実施例 253

6-[5-[2-[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジオキサジン-3-オン; ギ酸

【化 8 3】



30

【0204】

テトラヒドロフラン (3.5 mL) 及びメタノール (0.5 mL) 中の tert-ブチル N-[1-[(2-ホルミル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート (中間体 179、72.0 mg、200 μmol、1 当量)、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]ジオキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体 24、78.8 mg、200 μmol、1 当量)、酢酸 (18 mg、17.2 μL、300 μmol、1.5 当量) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (63.7 mg、300 μmol、1.5 当量) の溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で処理し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 g; DCM 中 2%~10% MeOH) によって精製すると、tert-ブチル N-[1-[[4,7-ジメチル-

40

50

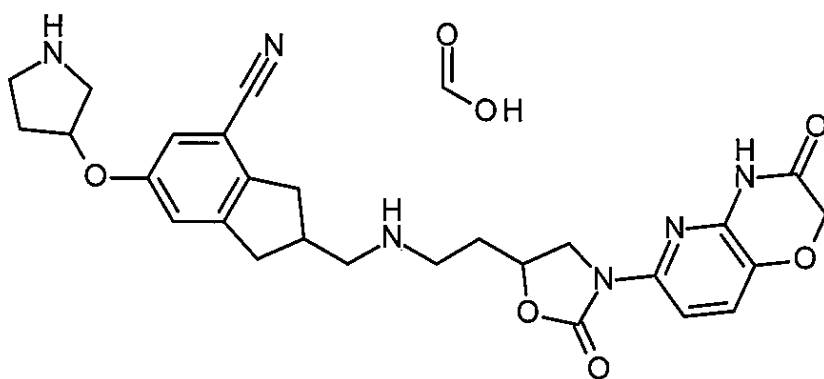
2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート(40mg、収率28%)が淡褐色ワックス状固体として得られた。この材料とギ酸(591mg、493μL、12.8mmol)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。粗生成物をMeCN(0.5mL)及びH₂O(5mL)に溶解し、一晚凍結乾燥させて、標題化合物(30mg、収率80.5%)を白色粉末として得た。MS(ESP):m/z=523.3[M+H]⁺。

【0205】

実施例254

2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6-ピロリジン-3-イルオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;ギ酸

【化84】



【0206】

標題化合物を、実施例253と同様にしてtert-ブチル3-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(中間体182)及び6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体1)から調製し、白色固体として得た。MS(ESN):m/z=517.4[M-H]⁻。

【0207】

実施例255

2-アミノ-3-[[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-N-メチルプロパンアミド;ギ酸

10

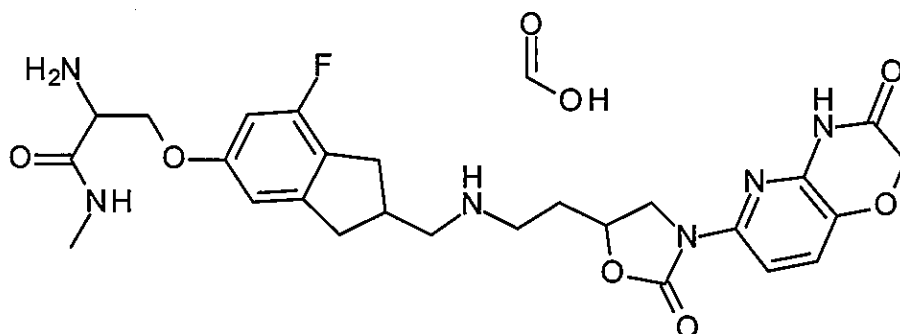
20

30

40

50

【化 8 5】



10

【0208】

メタノール（2 mL）中の *tert*-ブチル N- [3- [(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -1- (メチルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート（中間体 184、20.5 mg、0.050 mmol、1 当量）及び 6- [5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン（中間体 1、15.0 mg、0.050 mmol、1 当量）の混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（10.16 mg、0.160 mmol、3 当量）を加え、次いで、この反応物を 20℃で 5 時間攪拌した。混合物を DCM（30 mL）で希釈し、ブライン（10 mL × 2）で洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、*tert*-ブチル N- [3- [[7-フルオロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-6-イル) -1,3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -1- (メチルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート（18 mg、0.030 mmol、収率 52%）を白色固体として得た。この材料のメタノール（1 mL）中混合物に、HCl/CH₃OH（1.0 mL）を添加し、RM を 20℃で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC（ギ酸系）によって精製して、標題化合物（6.7 mg、0.010 mmol、収率 33.9%）を白色ワックス状固体として得た。MS（ESP）：m/z = 543.3 [M+H]⁺.

20

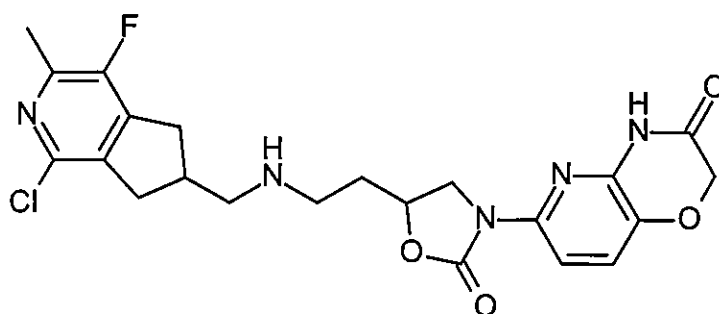
30

【0209】

実施例 256

6- [5- [2- [(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン

【化 8 6】



40

【0210】

標題化合物を、6- [5- [2- [(4-クロロ-2-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ

50

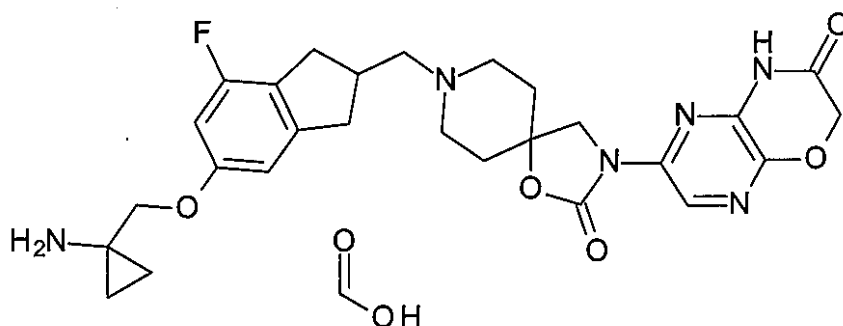
インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸 (実施例 232) と同様にして、(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (中間体 185) 及び 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン (中間体 1) から調製し、淡黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 476.3$ [$M+H$]⁺.

【0211】

実施例 257

6-[8-[[6-[(1-アミノシクロプロピル) メトキシ] -4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸

【化 87】



【0212】

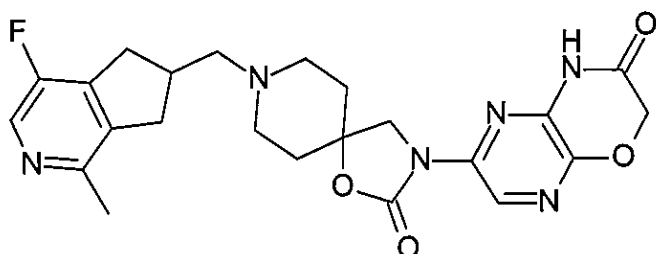
標題化合物を、6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ) -1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン (実施例 171) と同様にして、6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル) -4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸 (中間体 186) 及び *tert*-ブチル N-[1-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体 109) から調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 539.5$ [$M+H$]⁺.

【0213】

実施例 258

6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル] -2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン

【化 88】



10

20

30

40

50

【0214】

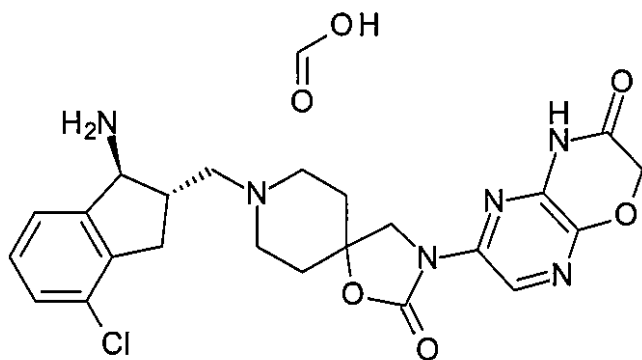
標題化合物を、6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(実施例1)と同様にして、6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(中間体186)及び4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体27)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z=469.3$ [M+H]⁺.

【0215】

実施例259

6-[2-オキソ-8-[[rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

【化89】



【0216】

標題化合物を、6-[5-[2-[[3-(2-アミノエトキシ)-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(実施例171)と同様にして、6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(中間体186)及びtert-ブチルN-(rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(中間体92)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z=485.2$ [M+H]⁺.

【0217】

実施例260

6-[8-[[6-(2-アミノプロポキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

10

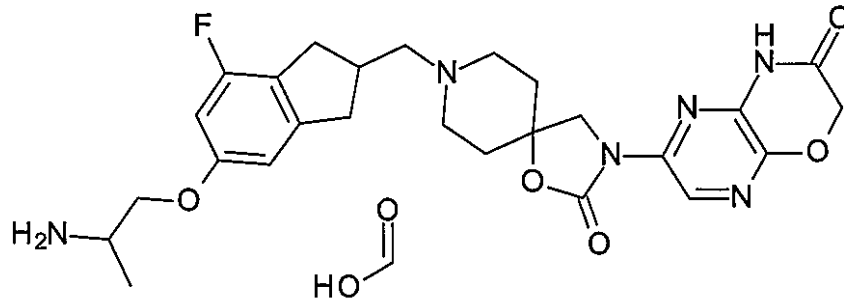
20

30

40

50

【化 9 0】



10

【0218】

標題化合物を、6-[5-[2-[3-(2-アミノエトキシ)-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(実施例171)と同様にして、6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(中間体186)及びtert-ブチルN-[1-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]プロパン-2-イル]カルバメート(中間体105)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z=527.2[M+H]^+$ 。

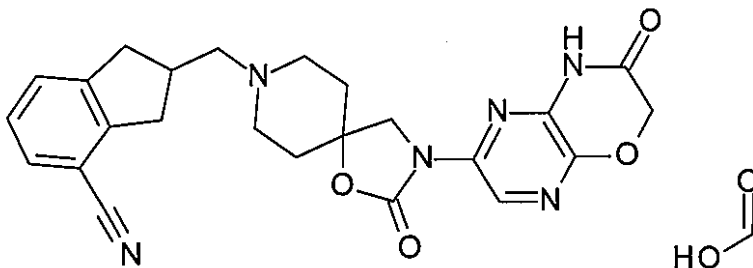
20

【0219】

実施例261

2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル;ギ酸

【化 9 1】



30

【0220】

標題化合物を、6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(実施例1)と同様にして、6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(中間体186)及び2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体5)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z=461.1[M+H]^+$ 。

40

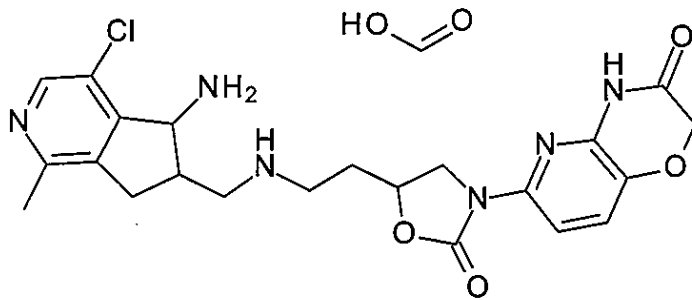
【0221】

実施例262

6-[5-[2-[(rac-5,6-トランス-5-アミノ-4-クロロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]

50

エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸
【化 9 2】



10

【0222】

標題化合物を、6 - [rac - 5, 6 - トランス - 6 - (アミノメチル) - 8 - [(4 - フルオロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (実施例 250) と同様にして、6 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (中間体 1) 及び rac - 5, 6 - トランス - 5 - アジド - 4 - クロロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - カルバルデヒド (中間体 187) 調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 473. 2 [M + H]⁺.

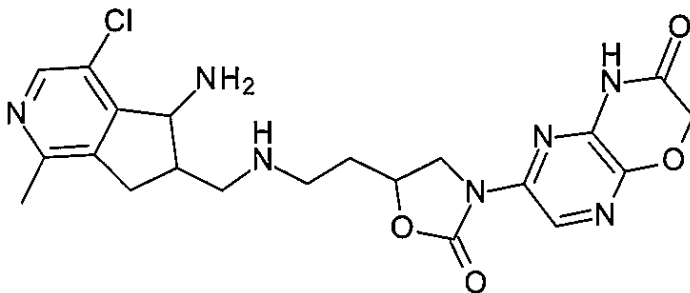
20

【0223】

実施例 263

6 - [2 - オキソ - 5 - [2 - [[rac - 5, 6 - トランス - 5 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

【化 9 3】



30

【0224】

標題化合物を、6 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オンの代わりに 6 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (中間体 24) を用いて、6 - [5 - [2 - [(rac - 5, 6 - トランス - 5 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン; ギ酸 (実施例 262) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 474. 2 [M + H]⁺.

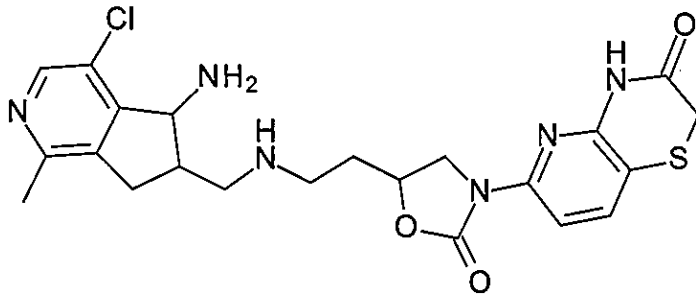
40

【0225】

50

実施例 264

3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -5-
- [2- [[rac-5, 6-トランス-5-アミノ-4-クロロ-1-メチル-6, 7-
-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル] -
1, 3-オキサゾリジン-2-オン
【化94】



10

【0226】

標題化合物を、6- [5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンの代わりに5- (2-アミノエチル) -3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン塩酸塩 (中間体48) を用いて、6- [5- [2- [(rac-5, 6-トランス-5-アミノ-4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸 (実施例262) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 489.2 [M+H]^+$.

20

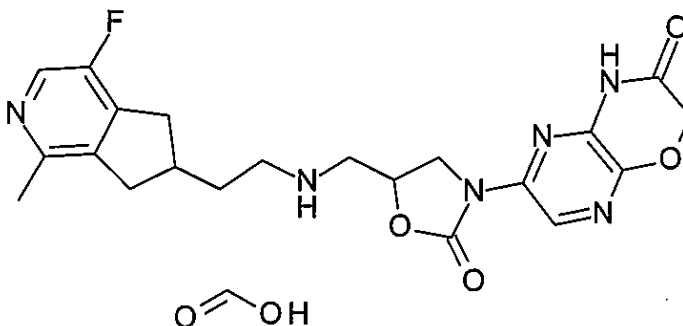
【0227】

実施例 265

6- [5- [[2- (4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) エチルアミノ] メチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸

30

【化95】



40

【0228】

標題化合物を、6- [5- [2- [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ6- [5- [2- [(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸 (実施例1) と同様にして、2- (4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アセトアルデヒド (中間体188) 及び6- [5- (アミノメチル) -2-オキ

50

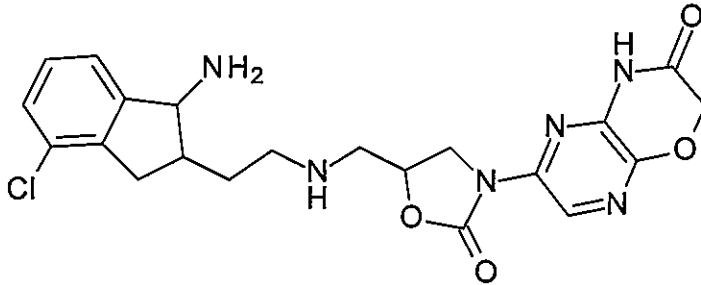
ソー１，３－オキサゾリジン－３－イル]－４Ｈ－ピラジノ[２，３－ｂ][１，４]オキサジン－３－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸（中間体１８９）から調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 443.2 [M+H]^+$ 。

【０２２９】

実施例２６６

６－[２－オキソー５－[[２－[*rac*-１，２－トランス－１－アミノ－４－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル]エチルアミノ]メチル]－１，３－オキサゾリジン－３－イル]－４Ｈ－ピラジノ[２，３－ｂ][１，４]オキサジン－３－オン

【化９６】



【０２３０】

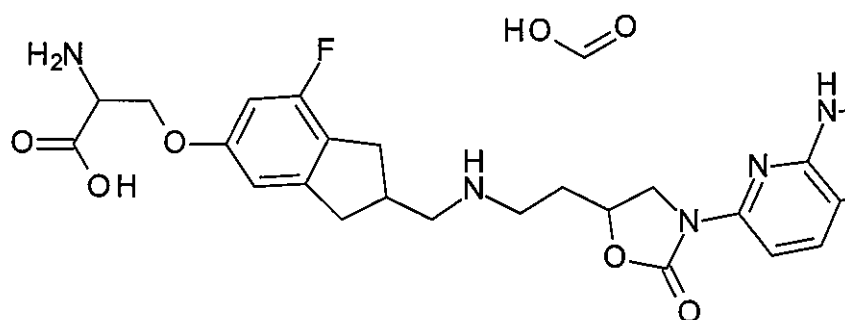
標題化合物を、６－[５－[２－[[３－（２－アミノエトキシ）－１，４－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[*c*]ピリジン－６－イル]メチルアミノ]エチル]－２－オキソー－１，３－オキサゾリジン－３－イル]－４Ｈ－ピリド[３，２－*b*][１，４]オキサジン－３－オン（実施例１７１）と同様にして、６－[５－（アミノメチル）－２－オキソー－１，３－オキサゾリジン－３－イル]－４Ｈ－ピラジノ[２，３－*b*][１，４]オキサジン－３－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸（中間体１８９）及びtert-ブチルN-[*rac*-１，２－トランス－４－クロロ－２－（２－オキソエチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル]カルバメート（中間体１３３）から調製し、淡黄色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 459.1 [M+H]^+$ 。

【０２３１】

実施例２６７

２－アミノ－３－[[７－フルオロ－２－[[２－[２－オキソー３－（３－オキソー４Ｈ－ピリド[３，２－*b*][１，４]オキサジン－６－イル]－１，３－オキサゾリジン－５－イル]エチルアミノ]メチル]－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル]オキシ]プロパン酸；ギ酸

【化９７】



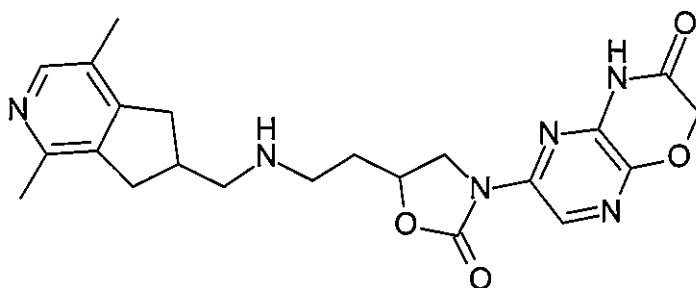
【０２３２】

0℃のDCM(4mL)中の3-[[7-フルオロ-2-[[2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸(中間体190、20.0mg、0.030mmol、1当量)の混合物に、TFA(1.0mL、0.030mmol、1当量)を添加し、次いで、RMを20℃で16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(ギ酸系)によって精製し、標題化合物(1.7mg、収率9.3%)を白色固体として得た。MS(ESP):m/z=530.3[M+H]⁺.

【0233】

実施例268

6-[5-[2-[(1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化98】



【0234】

DMF(1.5mL)中の(1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート(中間体191、71mg、214μmol、1当量)、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸(中間体24、84.2mg、214μmol、1当量)、ヨウ化ナトリウム(321mg、2.14mmol、10当量)及びTEA(130mg、179μL、1.29mmol、6当量)の溶液を、90℃に2時間加熱した。反応混合物をNaHCO₃(2mL)に注ぎ、EtOAc(2×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5g; DCM中2%~20%MeOH)によって精製すると、褐色ワックス状固体が得られた。この物質を分取TLC(9:1 DCM/MeOH)によって再び精製して、標題化合物(5.8mg、収率6%)を淡褐色ワックス状固体として得た。MS(ESP):m/z=439.3[M+H]⁺.

【0235】

実施例269

6-[2-オキソ-5-[2-[(1,3,4-トリメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

10

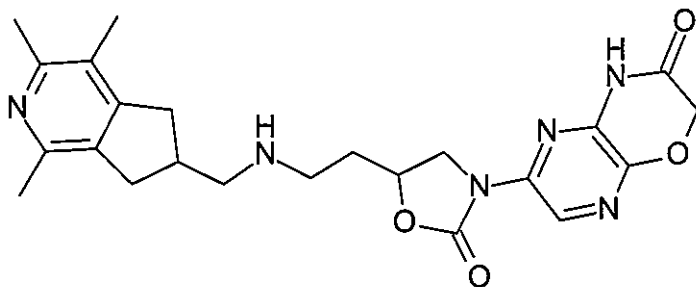
20

30

40

50

【化 9 9】



10

【0 2 3 6】

標題化合物を、6-[5-[2-[(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(実施例86)と同様にして、1,3,4-トリメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体59)及び6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸(中間体24)から調製し、無色のワックス状固体として得た。MS(ESP): $m/z = 453.3$ [$M+H$]⁺.

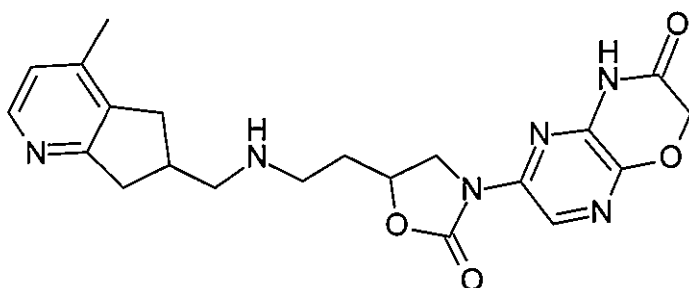
20

【0 2 3 7】

実施例 270

6-[5-[2-[(4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化 1 0 0】



30

【0 2 3 8】

標題化合物を、6-[5-[2-[(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(実施例86)と同様にして、4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体56)及び6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸(中間体24)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 425.3$ [$M+H$]⁺.

40

【0 2 3 9】

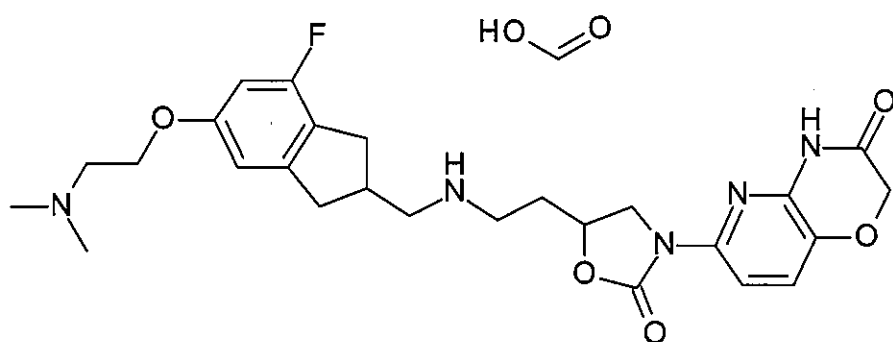
実施例 271

6-[5-[2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-

50

3-オン；ギ酸

【化101】



10

【0240】

標題化合物を、4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒドの代わりに6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド(中間体192)を用いて、6-[5-[2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸(実施例1)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 514.3 [M+H]^+$.

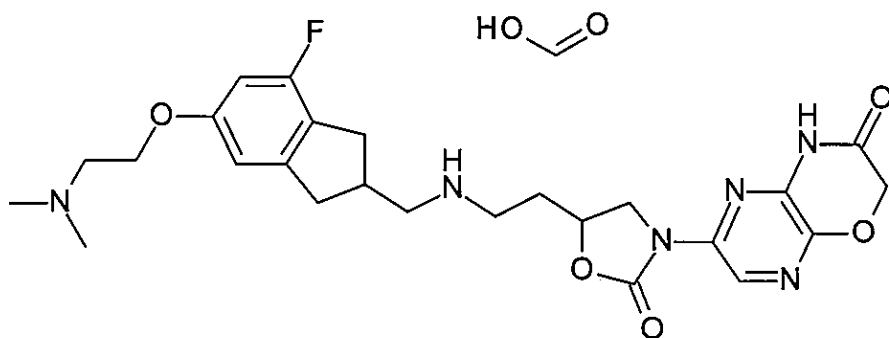
20

【0241】

実施例272

6-[5-[2-[6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

【化102】



30

【0242】

標題化合物を、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体24)を用いて、6-[5-[2-[6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸(実施例271)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 515.3 [M+H]^+$.

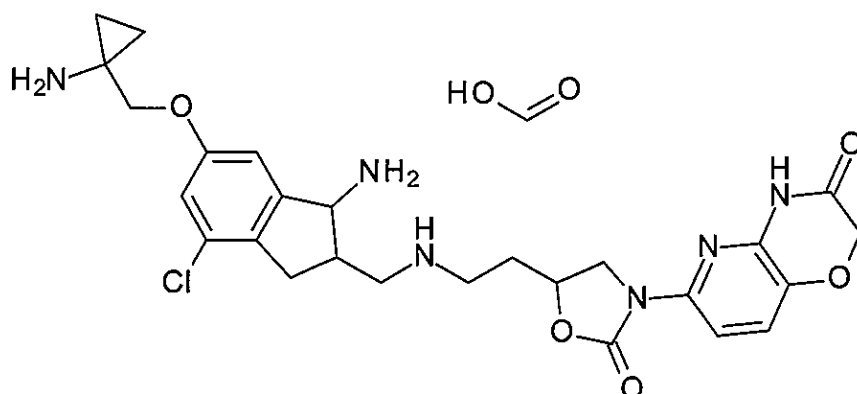
40

【0243】

実施例273

50

6-[2-オキソ-5-[2-[*rac*-1, 2-トランス-1-アミノ-6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピリド[3, 2-*b*][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸
【化103】



【0244】

DMA (0.8 mL) 中の [*rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-6-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (中間体 193、65 mg、0.102 mmol、1 当量)、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピリド[3, 2-*b*][1, 4]オキサジン-3-オン (中間体 1、35.5 mg、0.102 mmol、1 当量)、トリエチルアミン (61.9 mg、85.3 μ L、0.612 mmol、6 当量) 及びヨウ化ナトリウム (76.5 mg、0.510 mmol、5 当量) の混合物を 90°C で 18 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水 (NaHCO₃ で塩基性) で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を水 (NaHCO₃ で塩基性、2×) 及びブライン (NaHCO₃ で塩基性) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10 g シリカゲル; DCM/MeOH 98:2~95:5) によって精製すると、tert-ブチル N-[[*rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-6-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピリド[3, 2-*b*][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート (30 mg) が灰白色固体として得られた。この材料のギ酸溶液 (800 μ L) を室温で 3 時間撹拌した。揮発性物質をエバポレーションにより除去した。トルエンを添加し、蒸発によって 5 回除去した。残渣を水に溶解し、凍結乾燥させて、標題化合物 (18 mg、収率 30%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 541.4 [M-H]⁻.

【0245】

実施例 274

6-[2-オキソ-8-[[*rac*-1, 2-トランス-1-アミノ-6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]メチル]-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4*H*-ピリド[3, 2-*b*][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸

10

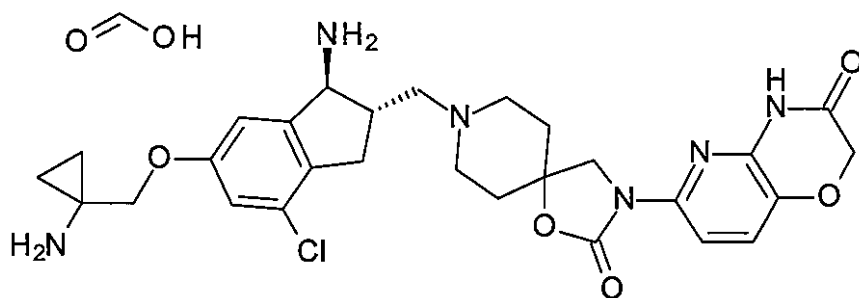
20

30

40

50

【化 104】



10

【0246】

標題化合物を、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体17)を用いて、6-[2-オキソ-5-[2-[rac-1,2-トランス-1-アミノ-6-(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(実施例273)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESN): $m/z=567.3[M-H]^-$ 。

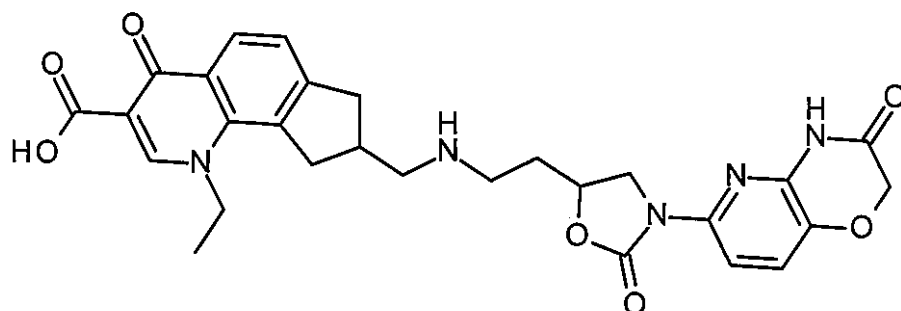
20

【0247】

実施例275

1-エチル-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボン酸

【化 105】



30

【0248】

標題化合物を、1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボン酸(実施例239)と同様にして、エチル1-エチル-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート(中間体194)から調製し、白色固体として得た。MS(ESN): $m/z=546.4[M-H]^-$ 。

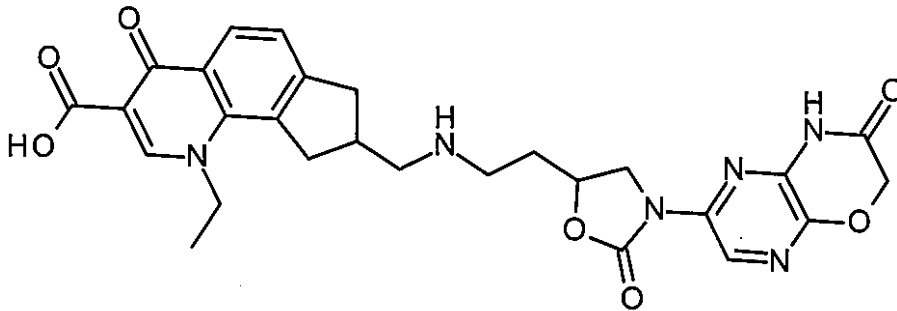
40

【0249】

実施例276

50

1-エチル-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボン酸
【化106】



10

【0250】

標題化合物を、1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボン酸（実施例239）と同様にして、エチル1-エチル-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート（中間体195）から調製し、白色固体として得た。MS(ESN): $m/z = 547.4$ [M-H]⁻.

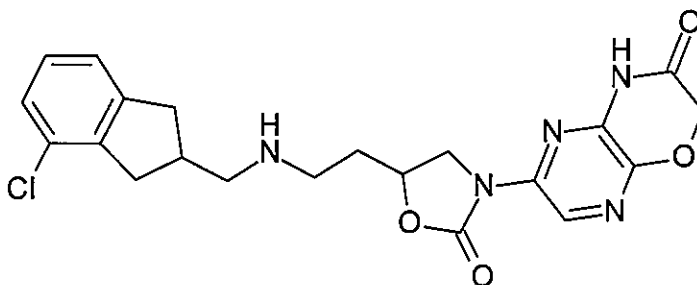
20

【0251】

実施例281

6-[[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化107】

30



40

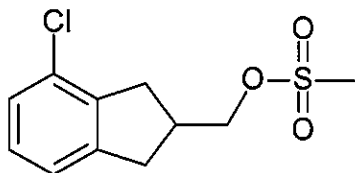
【0252】

工程1

(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルメタンсульホネート

50

【化108】



【0253】

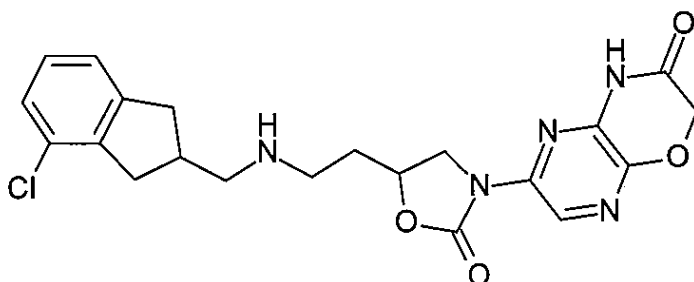
(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタノール(CAS番号1823383-27-2)(300mg、1.56mmol、1当量)をDCM(10mL)に溶解した。トリエチルアミン(237mg、326μL、2.34mmol、1.5当量)及びメタンスルホニルクロリド(214mg、146μL、1.87mmol、1.2当量)を添加し、混合物を一晩攪拌したままにした。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘプタン中0%~30%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、褐色油状物がとして標題化合物(370mg、1.42mmol、収率90.9%)が得られた。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.74-3.00(m, 3H) 3.03(s, 3H) 3.11-3.28(m, 2H) 4.15-4.31(m, 2H) 7.02-7.20(m, 3H)。

【0254】

工程2:

6-[5-[2-[(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化109】



【0255】

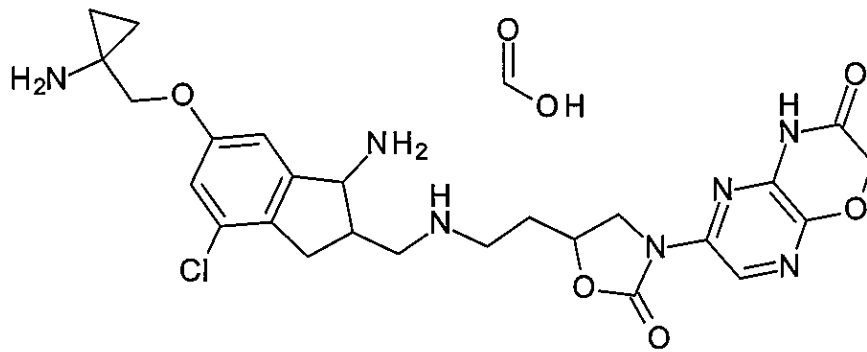
中間体24(50mg、127μmol、1当量)及び(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルメタンスルホネート(33.1mg、127μmol、1当量)をアセトニトリル(1mL)に懸濁した。炭酸カリウム(35mg、254μmol、2当量)及びヨウ化ナトリウム(114mg、763μmol、6当量)を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を60℃に2時間加熱し、その後、温度を100℃に16.5時間上昇させた。反応混合物を室温に冷却し、ギ酸(600mg、500μL、13mmol、103当量)を添加した。蒸発後、分取HPLC(3mg、7μmol、収率5.5%)によって標題化合物を白色固体として得た。MS(ESP): m/z = 444.2 [M+H]⁺。

【0256】

実施例282

6-[2-オキソ-5-[2-[[rac-1,2-トランス-1-アミノ-6-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-

ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸
【化110】



10

【0257】

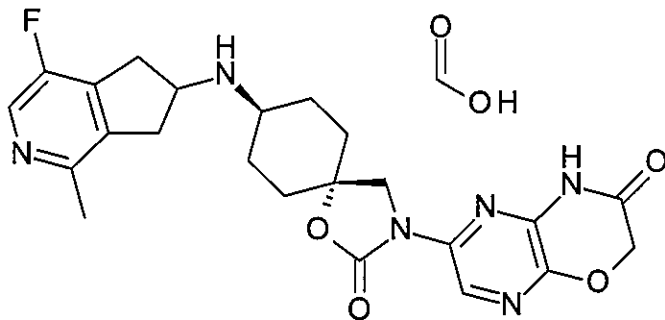
標題化合物を、中間体1の代わりに中間体24を使用して実施例273と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 542.3 [M-H]^-$.

【0258】

実施例297

トランス-6-[5-[2-[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

【化111】



30

【0259】

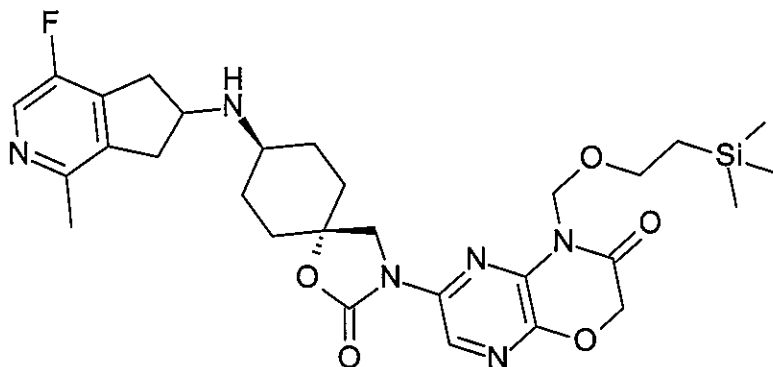
工程1

トランス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

40

50

【化 1 1 2】

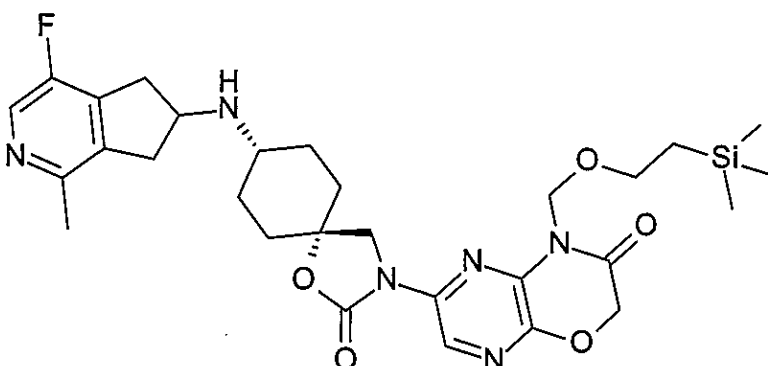


10

及び

シス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化 1 1 3】



20

【0 2 6 0】

THF (3 mL) 及びメタノール (3 mL) 中の 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-アミン (中間体 153、70.0 mg、0.420 mmol、1 当量) 及び 3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-2,8-ジオン (中間体 208、188.9 mg、0.420 mmol、1 当量) の混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。1 時間後、混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (105.9 mg、1.68 mmol、4 当量) 及び 4 Å 分子ふるい (200 mg) を 0℃ で添加した。次いで、溶液を 50℃ で更に 16 時間攪拌した。反応溶液を真空下で濃縮して粗生成物を得、これを分取-TLC (DCM/MeOH=10/1) によって精製して、トランス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン (40 mg、0.070 mmol、収率 15.9%) を黄色固体として、シス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン (80 mg、0.130 mmol、収率 31.7%) を黄色固

30

40

50

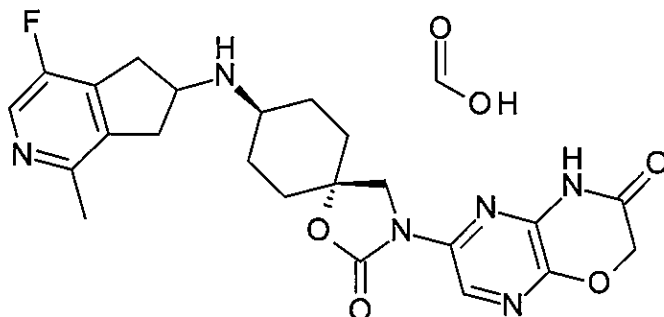
体として得た。MS (ESP) : $m/z = 599.3$ [M+H]⁺.

【0261】

工程2:

トランス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-3-イル] -4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸

【化114】



10

【0262】

TFA (0.5 mL) 及び DCM (2.5 mL) 中のトランス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-3-イル] -4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン (40.0 mg、0.070 mmol、1 当量) の混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。反応溶液を真空下 25℃で濃縮した。残渣及び炭酸カリウム (33.27 mg、0.24 mmol、3 当量) を含むメタノール (8 mL) を 25℃で 4 時間攪拌した。混合物を DMF (2.0 mL) で希釈し、減圧下 25℃で濃縮した。メタノールを除去した後、溶液を分取 HPLC (ギ酸系) によって精製し、次いで、凍結乾燥させて、標題化合物 (9 mg、0.020 mmol、収率 21.5%) を桃色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 469.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.85 (d, J=2.1 Hz, 2H), 3.88-3.76 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03-1.69 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 2H).

20

30

【0263】

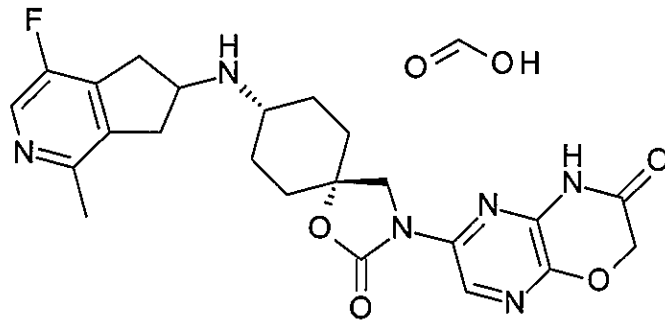
実施例 298

シス-6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル) エトキシ] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸

40

50

【化 1 1 5】



10

【0 2 6 4】

標題化合物を、トランス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-3-イル] -4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オンの代わりにシス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-3-イル] -4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オンを用いてトランス-6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル) エトキシ] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸 (実施例 297) と同様にして調製し、桃色色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 469.3$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.20-3.09 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04-2.01 (br d, J=13.8 Hz, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H).

20

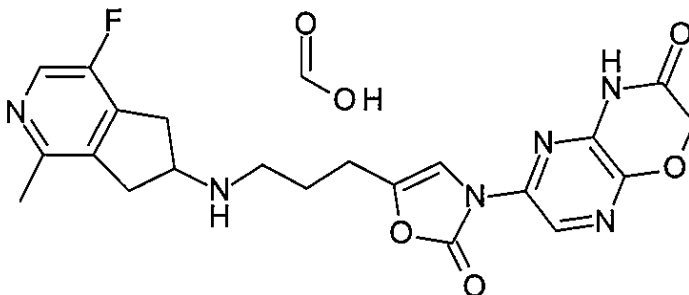
30

【0 2 6 5】

実施例 302

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸

【化 1 1 6】



40

【0 2 6 6】

標題化合物を、3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-6-イル] -1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-2,8-ジオンの代わりに3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-

50

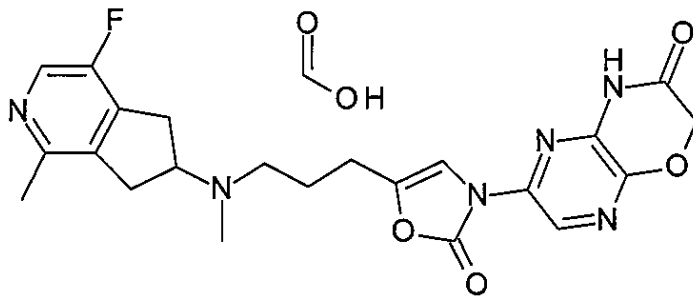
(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]オキサゾール-5-イル]プロパナール(中間体210)を用いて、トランス-6-[5-[2-[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(実施例297)と同様にして調製し、褐色ワックス状固体として得た。MS(ESP): $m/z = 441.3 [M+H]^+$ 。

【0267】

実施例303

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)-メチルアミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

【化117】



【0268】

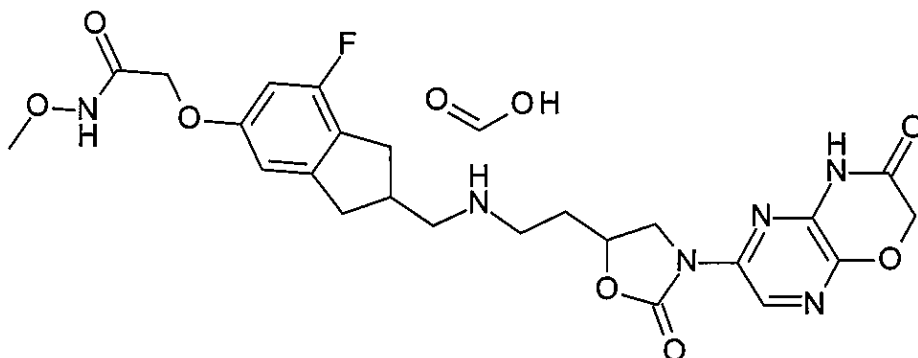
標題化合物を、実施例302の調製の工程2において6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸と共に単離し、桃色の固体として得た。MS(ESP): $m/z = 455.3 [M+H]^+$ 。

【0269】

実施例311

2-[7-フルオロ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ-N-メトキシアセトアミド;ギ酸

【化118】

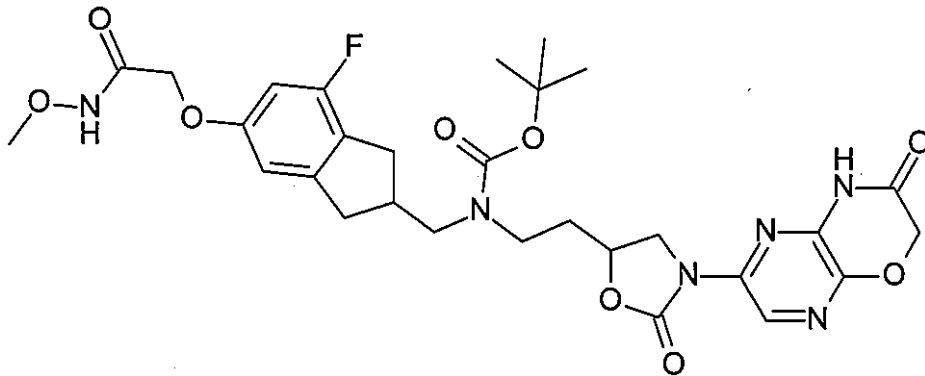


【0270】

工程1:

tert-ブチル N-[[4-フルオロ-6-[2-(メトキシアミノ)-2-オキソ-エトキシ]インダン-2-イル]メチル]-N-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

【化119】



10

【0271】

DMF (0.500 mL) 中の 2-[2-[*tert*-ブトキシカルボニル-2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]アミノ]メチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシ酢酸 (中間体 215、20.0 mg、0.030 mmol、1 当量) の溶液に、DIPEA (21.5 mg、0.170 mmol、5 当量) 及び HATU (19.0 mg、0.050 mmol、1.5 当量) を添加し、次いで、*O*-メチルヒドロキシルアミン (6.26 mg、0.130 mmol、4 当量) を添加した。溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶液を減圧下で乾燥させて粗生成物を得、これを分取 HPLC (ギ酸系) によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物 (20 mg、0.030 mmol、収率 95.4%) を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 575.1$, $[M + H - Bu]^+$.

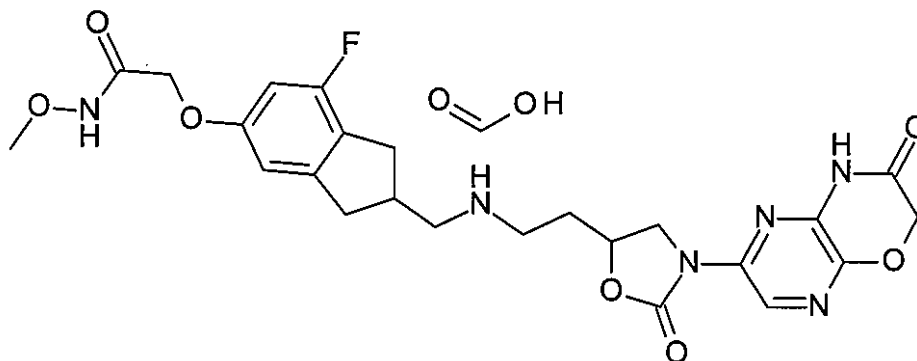
20

【0272】

工程 2:

2-[7-フルオロ-2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ-N-メトキシアセトアミド; ギ酸

【化120】



40

【0273】

ギ酸 (5.0 mL、0.020 mmol、1 当量) 中の *tert*-ブチル N-[[4-

50

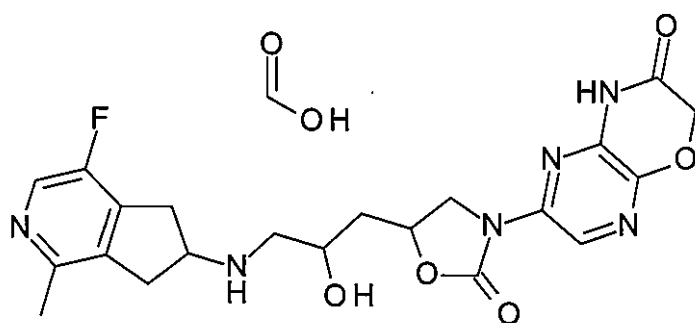
フルオロ-6-[2-(メトキシアミノ)-2-オキソ-エトキシ]インダン-2-イル
メチル]-N-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b]
[1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート
(15.0mg、0.020mmol、1当量)の溶液を25℃で4時間攪拌した。4時
間後、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これに水(20mL)を添加し、続いて凍結乾燥
させて、標題化合物(11.5mg、0.020mmol、収率79.7%)を白色固体
として得た。MS(ESP): $m/z=531.2$ [M+H]⁺.

【0274】

実施例313

6-[2-オキソ-5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5
H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-1
,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジ
ン-3-オン;ギ酸、異性体A

【化121】

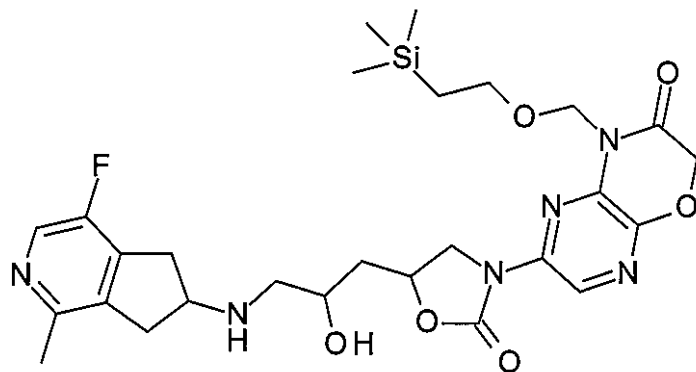


【0275】

工程1:

5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ
c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-2-オキソ-オキサ
ゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3
-b][1,4]オキサジン-3-オン、異性体A

【化122】



【0276】

アセトニトリル(1mL)中の6-[5-(オキシラン-2-イルメチル)-2-オキ
ソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジ
ノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、異性体A(中間体218、40.0
mg、0.090mmol、1当量)及び4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ

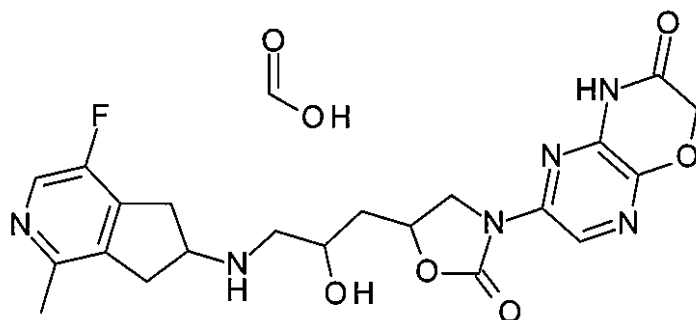
－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－アミン（中間体153、15.7mg、0.090mmol、1当量）の溶液に、 LiClO_4 （30.1mg、0.280mmol、3当量）を添加した。混合物を50℃で16時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、分取HPLC（ギ酸系）によって精製し、蒸発させると、標題化合物（15mg、0.030mmol、収率26.9%）が暗褐色油状物として得た。MS（ESP）： m/z = 589.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0277】

工程2：

3－〔（4－フルオロ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル）アミノ〕－2－ヒドロキシ－プロピル〕－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル〕－4H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン；ギ酸、異性体A

【化123】



【0278】

HCOOH （1.0mL）中の5－〔3－〔（4－フルオロ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル）アミノ〕－2－ヒドロキシ－プロピル〕－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル〕－4－（2－トリメチルシリルエトキシメチル）ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン、異性体A（15.0mg、0.030mmol、1当量）の溶液を40℃で16時間攪拌し、次いで、高真空下で蒸発させて残渣を得た。メタノール（1.0mL）及び K_2CO_3 （7.04mg、0.050mmol、2当量）を添加し、混合物を25℃で更に2時間攪拌した。粗生成物を分取HPLC（ NH_4HCO_3 系）によって精製し、次いで、凍結乾燥させて、標題化合物（2.5mg、0.005mmol、収率19.3%）を白色固体として得た。MS（ESP）： m/z = 459.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0279】

実施例314

6－〔2－オキソ－5－〔3－〔（4－フルオロ－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－イル）アミノ〕－2－ヒドロキシプロピル〕－1，3－オキサゾリジン－3－イル〕－4H－ピラジノ [2，3－b] [1，4] オキサジン－3－オン；ギ酸、異性体B

10

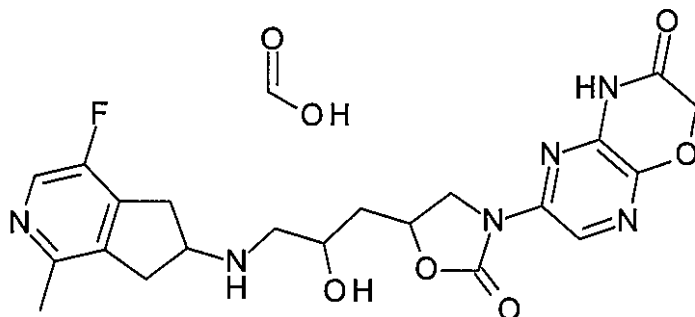
20

30

40

50

【化 1 2 4】



10

【0 2 8 0】

標題化合物を、5-〔3-〔(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル)アミノ〕-2-ヒドロキシプロピル〕-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン、異性体A(実施例313)と同様に、6-〔5-(オキシラン-2-イルメチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン、異性体B(中間体219)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 459.0$ $[M+H]^+$ 。

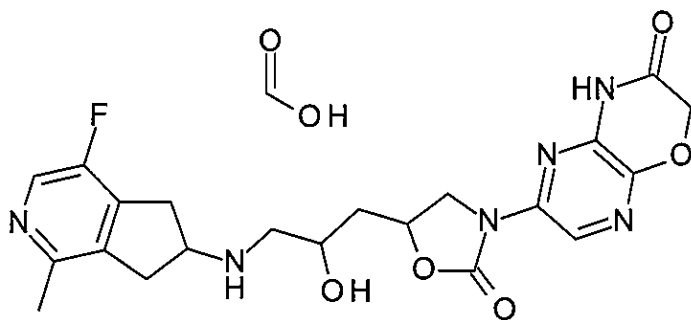
20

【0 2 8 1】

実施例 3 1 5

6-〔2-オキソ-5-〔3-〔(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル)アミノ〕-2-ヒドロキシプロピル〕-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン; ギ酸、異性体C

【化 1 2 5】



30

【0 2 8 2】

標題化合物を、5-〔3-〔(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル)アミノ〕-2-ヒドロキシプロピル〕-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン、異性体A(実施例313)と同様に、6-〔5-(オキシラン-2-イルメチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン、異性体C(中間体220)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 459.1$ $[M+H]^+$ 。

40

【0 2 8 3】

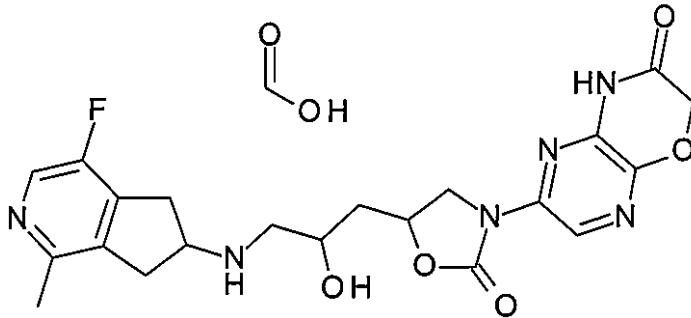
実施例 3 1 6

6-〔2-オキソ-5-〔3-〔(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル)アミノ〕-2-ヒドロキシプロピル〕-1

50

， 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸、異性体D

【化126】



10

【0284】

標題化合物を、5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体A（実施例313）と同様にして、6-[5-(オキシラン-2-イルメチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体D（中間体221）から調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 459.2 [M+H]^+$ 。

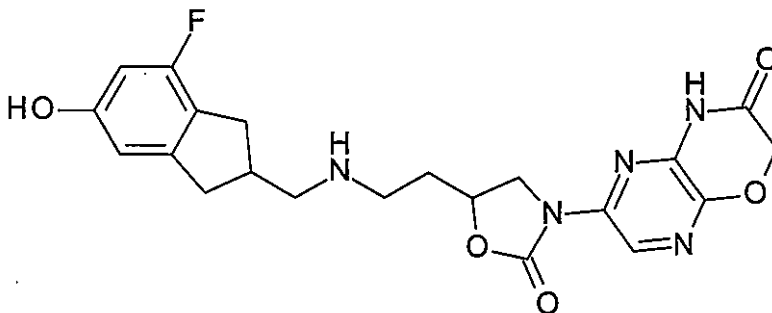
20

【0285】

実施例317

6-[5-[2-[(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化127】



30

【0286】

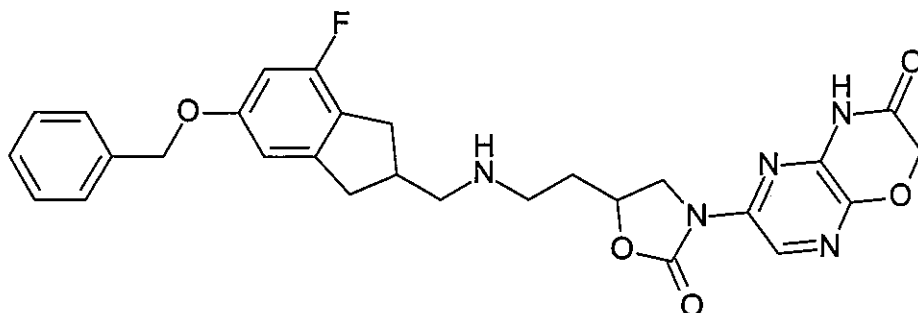
工程1：

6-[5-[2-[(6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

40

50

【化 1 2 8】



10

【0 2 8 7】

1-プロパノール（4 mL）及びTHF（4 mL）中の6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド（中間体222、68.73 mg、0.250 mmol、1当量）及び6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；2,2,2-トリフルオロ酢酸（中間体24、100.0 mg、0.250 mmol、1当量）の混合物を、攪拌しながら25℃で1時間攪拌した。1時間後、 NaBH_3CN （64.11 mg、1.02 mmol、4当量）を添加し、反応物を25℃で更に16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を CH_3OH （4 mL）でトリチュエートし、フィルタにかけ、濾過ケーキを真空下で乾燥させると、標題化合物（80 mg、0.150 mmol、収率59.0%）が白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 534.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

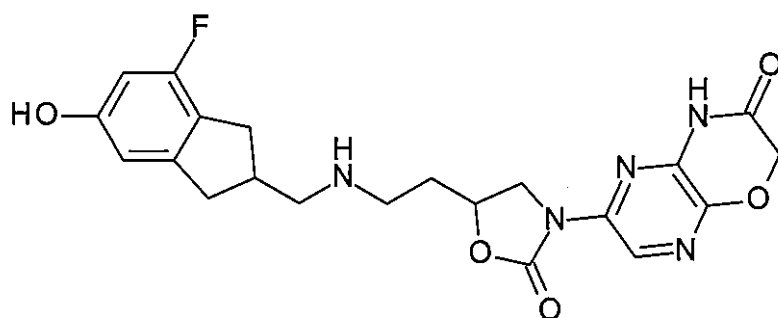
20

【0 2 8 8】

工程2：

6-[5-[2-[(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化 1 2 9】



30

【0 2 8 9】

CF_3COOH （5.0 mL）中の6-[5-[2-[(6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン（60.0 mg、0.110 mmol、1当量）の CF_3COOH （5.0 mL）中混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（ NH_4HCO_3 系）によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物（9.7 mg、0.020 mmol、収率17.9%）を白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 444.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

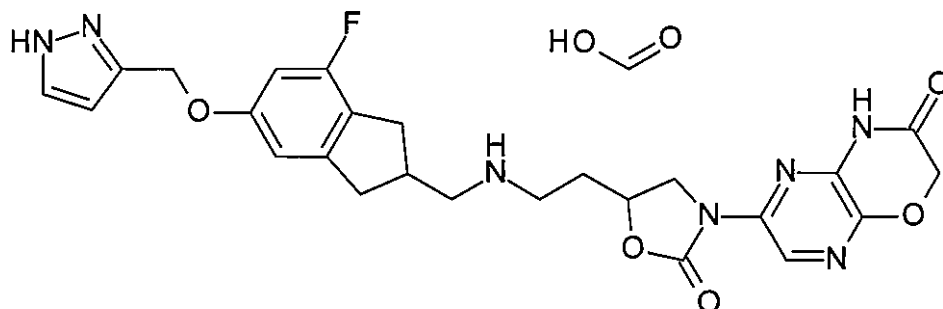
40

【0 2 9 0】

実施例320

50

6-〔5-〔2-〔〔4-フルオロ-6-(1H-ピラゾール-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕メチルアミノ〕エチル〕-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン;ギ酸
【化130】



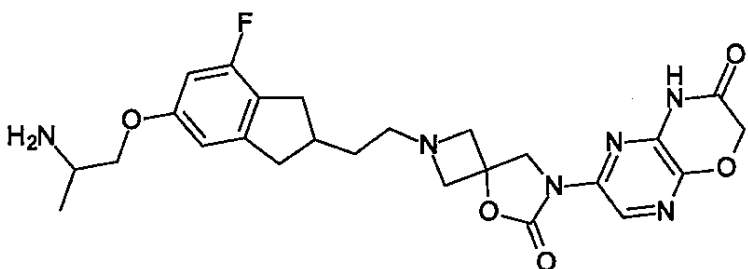
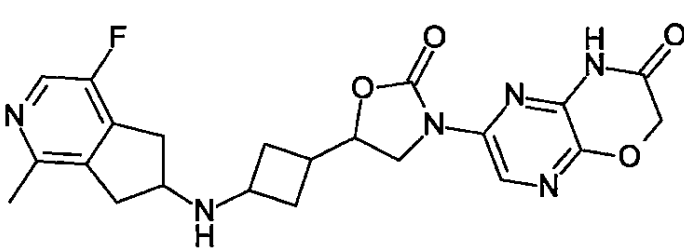
【0291】

THF (9 mL) 及び 2-プロパノール (9 mL) 中の *tert*-ブチル 3-〔(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシメチル〕ピラゾール-1-カルボキシレート (中間体 225、82.47 mg、0.230 mmol、1 当量) と 6-〔5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体 24、90.0 mg、0.230 mmol、1 当量) の混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。1 時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (43.14 mg、0.690 mmol、3 当量) を添加し、次いで、溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を EtOAc (20 mL) に再溶解し、水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物と HCOOH (2.0 mL) の混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (ギ酸系) によって精製し、凍結乾燥することにより、標題化合物を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 524.3$ [M+H]⁺.

【0292】

以下の実施例を実施例 320 と同様に調製した。

【表 1 2 - 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
327	6-[2-[2-[6-(2-アミノプロポキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]エチル]-6-オキソ-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 513.3	中間体 2 3 3 及び 中間体 2 2 6
328	6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]シクロブチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン、異性体A  ESP [M+H]⁺: 455.2	中間体 1 5 3 及び 中間体 2 3 4

10

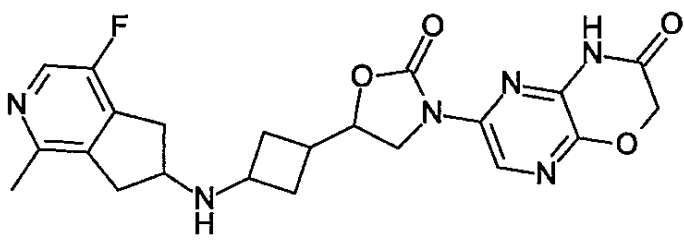
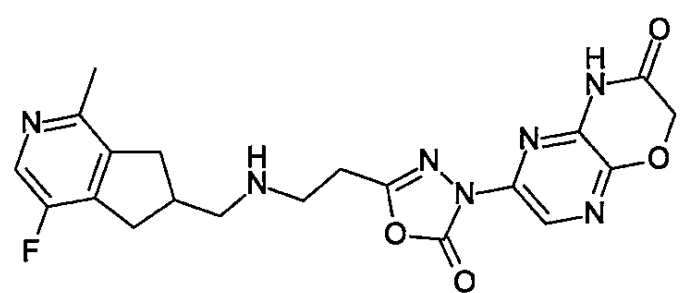
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
329	6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] シクロブチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体B  ESP [M+H]⁺: 455.1	中間体 1 5 3 及び 中間体 2 3 5
335	6- [5- [2- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 442.2	中間体 2 7 及び 中間体 2 4 2

10

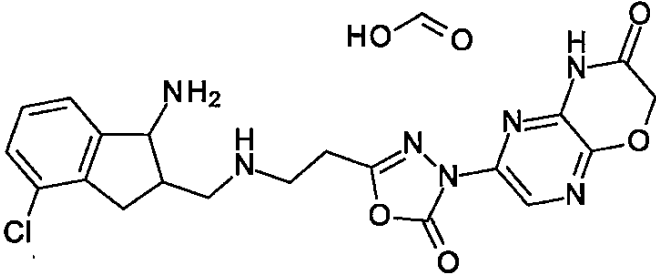
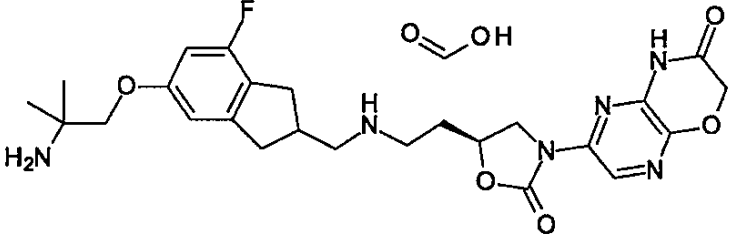
20

30

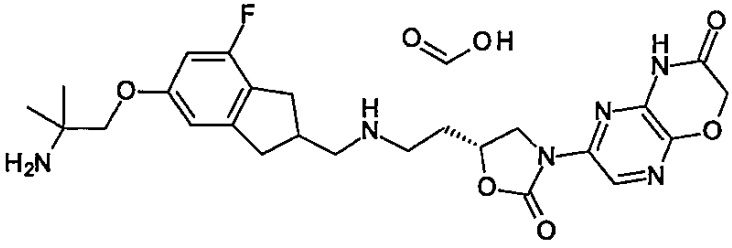
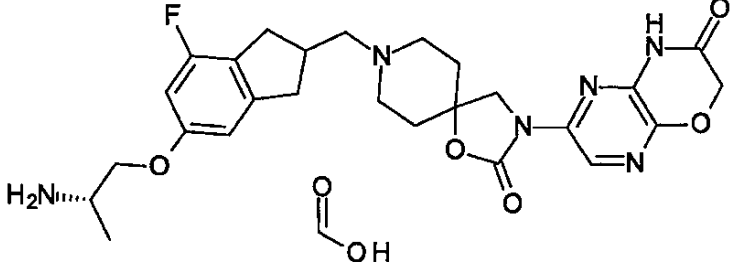
40

50

【表 1 2 - 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
337	6- [2-オキソ-5- [2- [[<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 458.1	中間体 2 4 4 及び 中間体 9 2
341	6- [(5<i>S</i>)-5- [2- [[6- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 515.3	中間体 2 4 0 及び 中間体 2 4 7

【表 1 2 - 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
342	6-[(5<i>R</i>)-5-[2-[[6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 515.3	中間体 2 4 1 及び 中間体 2 4 7
356	6-[8-[[6-[(2<i>S</i>)-2-アミノプロポキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 527.1	中間体 1 8 6 及び 中間体 2 6 0

10

20

30

40

50

10

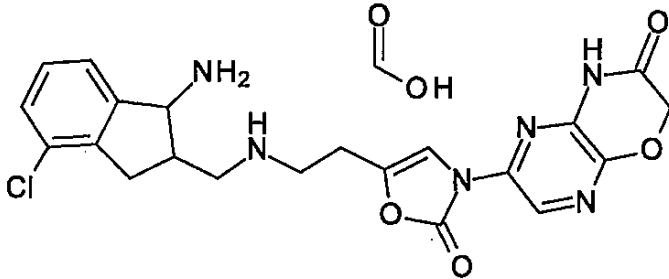
20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

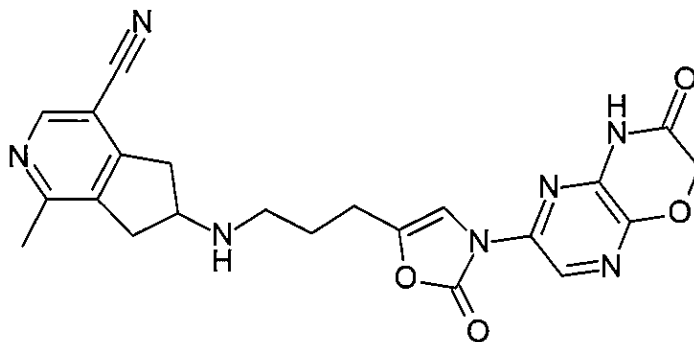
実施例	名称、構造、MS	出発材料
359	6-[5-[2-[(<i>rac</i>-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル) メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 457.1	中間体 203 及び 中間体 92

【0293】

実施例 321

1-メチル-6-[3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピラジノ [2, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾール-5-イル] プロピルアミノ]-6, 7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル、エナンチオマー A

【化 131】



【0294】

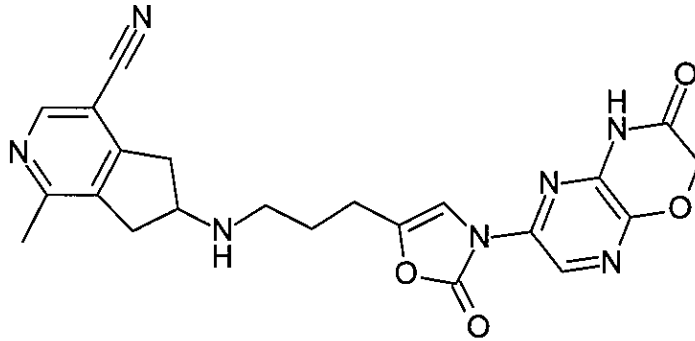
標題化合物を、トランス-6-[5-[2-[[4-フルオロ-6-[2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピラジノ [2, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸 (実施例 297) と同様にして 6-アミノ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸、エナンチオマー A (中間体 227) 及び 3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル] オキサゾール-5-イル] プロパナール (中間体 210) から調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 448.2$ [M+H]⁺.

【0295】

実施例322

1-メチル-6-[3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾール-5-イル]プロピルアミノ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル、エナンチオマーB

【化132】



10

【0296】

標題化合物を、トランス-6-[5-[2-[4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸（実施例297）と同様にして6-アミノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル；2,2,2-トリフルオロ酢酸、エナンチオマーB（中間体228）及び3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]オキサゾール-5-イル]プロパナール（中間体210）から調製し、淡褐色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 448.2 [M+H]^+$ 。

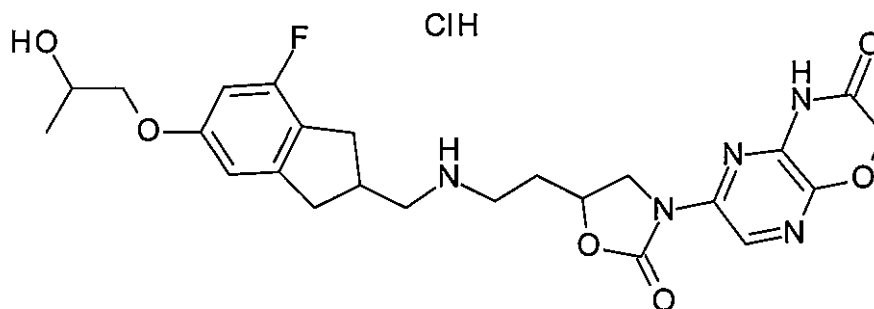
20

【0297】

実施例351

6-[5-[2-[4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；塩酸塩

【化133】



40

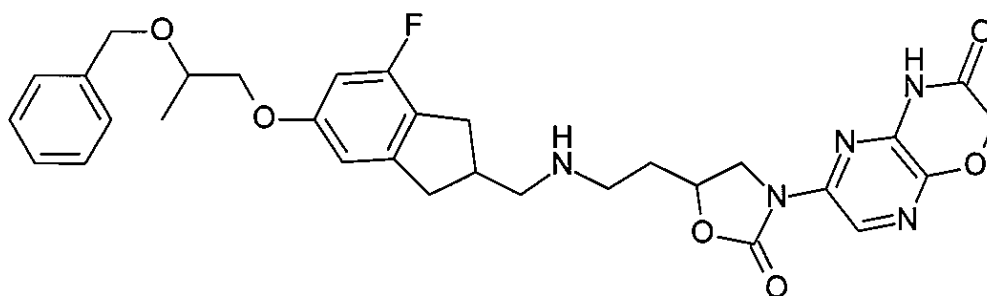
【0298】

工程1：

6-[5-[2-[6-(2-ベンジルオキシプロポキシ)-4-フルオロ-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4

50

H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
【化134】



10

【0299】

THF (3 mL) 及び 2-プロパノール (5 mL) 中の 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (中間体 24、120 mg、0.300 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.01 mL) を添加し、混合物を 25°C で 10 分間攪拌した。10 分後、THF (2 mL) 中 6-(2-ベンジルオキシプロポキシ)-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド (中間体 255、100 mg、0.300 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 25°C で 20 分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (76.5 mg、1.22 mmol、4 当量) を添加し、得られた混合物を 25°C で更に 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これを Prep-TLC (DCM: MeOH = 10:1) によって精製して、標題化合物 (80 mg、0.140 mmol、収率 42.2%) を灰白色の固体として得た。MS (ESP): $m/z = 592.3 [M+H]^+$ 。

20

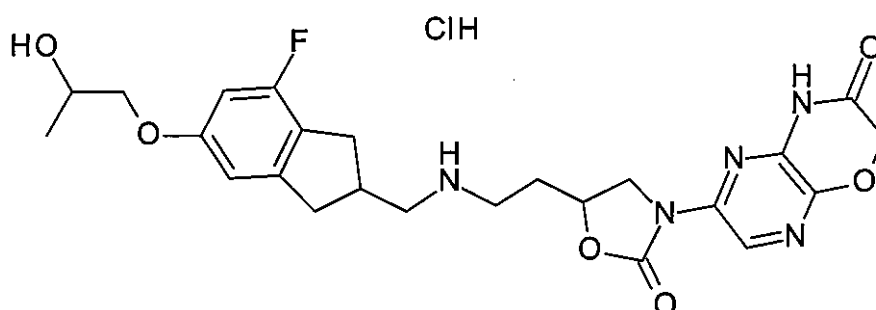
【0300】

工程 2:

6-[5-[2-[4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4-H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 塩酸塩

30

【化135】



40

【0301】

DCM (10 mL) 6-[5-[2-[4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (70.0 mg、0.120 mmol、1 当量) の溶液に、塩化第二鉄 (96.0 mg、0.590 mmol、5 当量) を添加し、次いで、溶液を 25°C で 16 時間攪拌した。固体生成物を濾過によって回収し、3 mL の MeOH で洗浄し、次いで、分取 HPLC (HCl 系) によって精製し、次いで、凍結乾燥によって乾燥させて、標題化合物 (5.2 mg、0

50

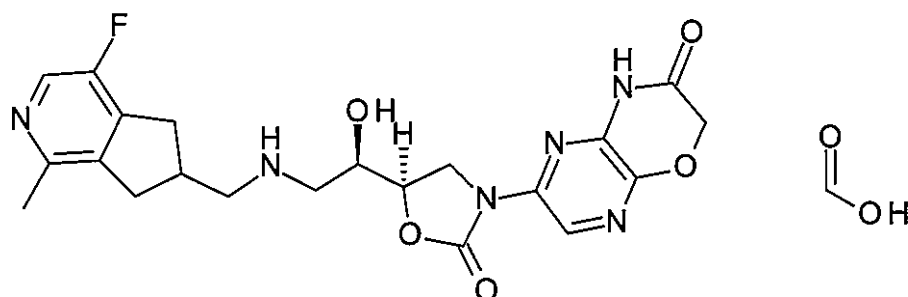
． 0 1 0 m m o l 、 収 率 8 ． 4 % ） を 黄 色 固 体 と し て 得 た 。 M S （ E S P ） : m / z = 5 0 2 ． 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 3 0 2 】

実 施 例 3 6 0

6 - [(5 R) - 5 - [(1 R) - 2 - [(4 - フ ル オ ロ - 1 - メ チ ル - 6 , 7 - ジ ヒ ド ロ - 5 H - シ ク ロ ペ ン タ [c] ピ リ ジ ン - 6 - イ ル) メ チ ル ア ミ ノ] - 1 - ヒ ド ロ キ シ エ チ ル] - 2 - オ キ ソ - 1 , 3 - オ キ サ ザ リ ジ ン - 3 - イ ル] - 4 H - ピ ラ ジ ノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オ キ サ ジ ン - 3 - オ ン ; ギ 酸

【 化 1 3 6 】



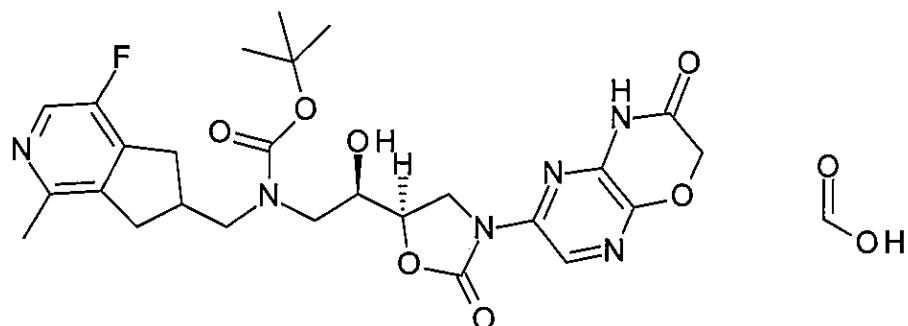
10

【 0 3 0 3 】

工 程 1 :

t e r t - ブ チ ル N - [(4 - フ ル オ ロ - 1 - メ チ ル - 6 , 7 - ジ ヒ ド ロ - 5 H - シ ク ロ ペ ン タ [c] ピ リ ジ ン - 6 - イ ル) メ チ ル] - N - [(2 R) - 2 - ヒ ド ロ キ シ - 2 - [(5 R) - 2 - オ キ ソ - 3 - (3 - オ キ ソ - 4 H - ピ ラ ジ ノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オ キ サ ジ ン - 6 - イ ル) オ キ サ ザ リ ジ ン - 5 - イ ル] エ チ ル] カ ル バ メ ー ト

【 化 1 3 7 】



30

【 0 3 0 4 】

1 , 4 - ジ オ キ サ ン (6 m L) 中 の 6 - ブ ロ モ - 4 H - ピ ラ ジ ノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オ キ サ ジ ン - 3 - オ ン (中 間 体 2 5 、 工 程 1 、 3 4 . 1 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l 、 1 . 0 1 当 量) 及 び t e r t - ブ チ ル N - [(4 - フ ル オ ロ - 1 - メ チ ル - 6 , 7 - ジ ヒ ド ロ - 5 H - シ ク ロ ペ ン タ [c] ピ リ ジ ン - 6 - イ ル) メ チ ル] - N - [(2 R) - 2 - ヒ ド ロ キ シ - 2 - [(5 R) - 2 - オ キ ソ オ キ サ ザ リ ジ ン - 5 - イ ル] エ チ ル] カ ル バ メ ー ト (中 間 体 2 6 2 、 6 0 . 0 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l 、 1 当 量) を の 溶 液 に 、 ト ラ ン ス - N , N ' - ジ メ チ ル シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 , 2 - ジ ア ミ ン (1 2 . 8 m g 、 0 . 0 9 0 m m o l 、 0 . 6 1 当 量) 、 炭 酸 カ リ ウ ム (1 4 2 m g 、 1 . 0 3 m m o l 、 7 . 0 1 当 量) 及 び C u I (2 7 . 9 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l 、 1 当 量) を 添 加 し た 。 混 合 物 を N ₂ で 3 回 脱 気 し 、 1 0 0 ° C で 3 時 間 攪 拌 し た 。 固 体 を 濾 別 し 、 濾 液 を 濃 縮 し て 粗 生 成 物 を 得 、 こ れ を 分 取 H P L C (ギ 酸 系) に よ っ て 精 製 し 、 凍 結 乾 燥 に よ っ て 乾 燥 さ せ て 、 標 題 化 合 物 (3 0 m g 、 0 . 0 5 0 m m o l 、 収 率 3 6 . 7 %) を 白 色 固 体 と し て 得 た 。 M S (E S P) : m / z = 5 5 9 . 3 [M + H] ⁺ 。

40

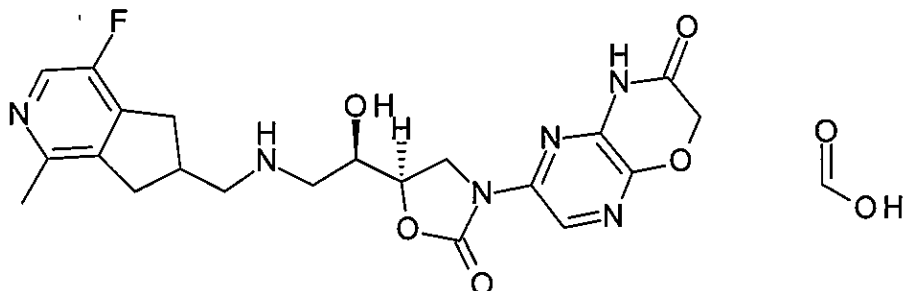
50

【0305】

工程2:

6-[(5R)-5-[(1R)-2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

【化138】



10

【0306】

ギ酸(3.0mL)中のtert-ブチルN-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート(30.0mg、0.050mmol、1当量)の溶液を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をMeOH(5mL)及び水(50mL)に溶解し、次いで、混合物を凍結乾燥によって乾燥させて、標題化合物(18mg、0.040mmol、収率63.1%)を白色固体として得た。MS(ESP):m/z=459.1[M+H]⁺。

20

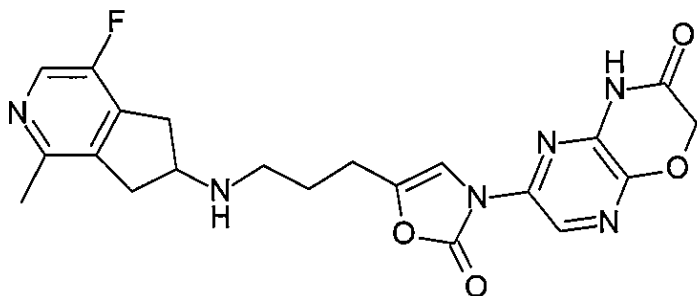
【0307】

実施例367

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA

30

【化139】



40

【0308】

DCM(5mL)中のtert-ブチルN-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)-N-[3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]オキサゾール-5-イル]プロピル]カルバメートエナンチオマーA(中間体267、120.0mg、0.180mmol、1当量)の混

50

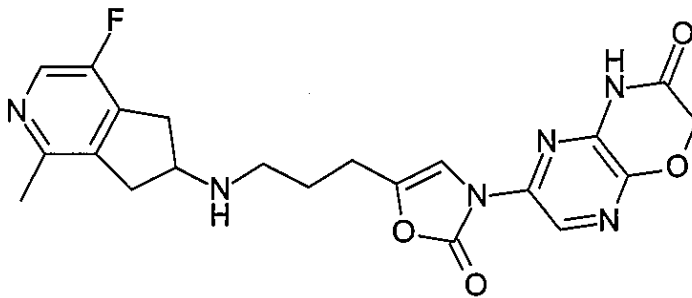
合物に CF_3COOH (1.0 mL) を加え、混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。混合物を高真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をエタノール (16 mL) に再溶解し、次いで、エチルアミン (24 mg、0.540 mmol、3 当量) 及び K_2CO_3 (49 mg、0.360 mmol、2 当量) を添加し、混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。混合物を CF_3COOH (2 滴) で酸性化し、次いで、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (ギ酸系) によって精製して、標題化合物 (41.8 mg、0.090 mmol、収率 53.1%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 441.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0309】

実施例 368

6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー B

【化 140】



【0310】

標題化合物を、6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー A (実施例 367) と同様にして、tert-ブチル N- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) -N- [3- [2-オキソ-3- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] オキサゾール-5-イル] プロピル] カルバメート、エナンチオマー B (中間体 268) から調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 441.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0311】

実施例 369

6- [5- [3- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマー A

10

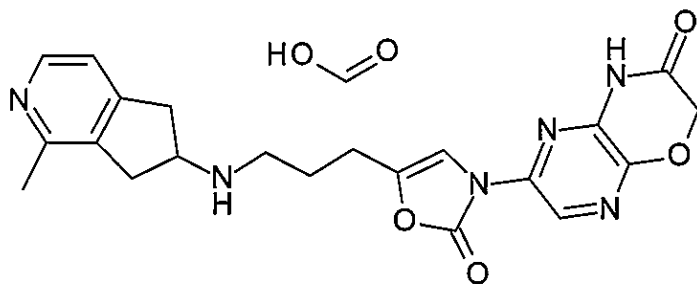
20

30

40

50

【化 1 4 1】



10

【0 3 1 2】

標題化合物を、6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA(実施例367)と同様にして6-[5-[3-[(1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-オキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA(中間体269)から調製し、紫色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 423.3$ [M+H]⁺.

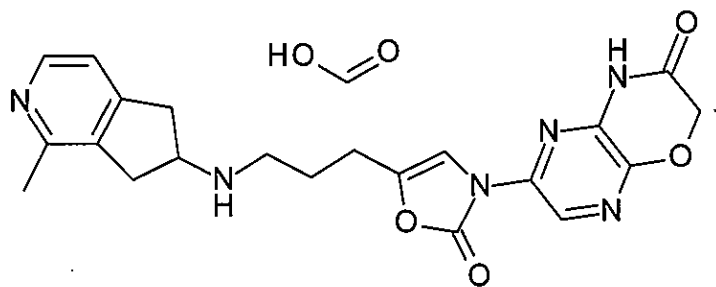
20

【0 3 1 3】

実施例370

6-[5-[3-[(1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマーB

【化 1 4 2】



30

【0 3 1 4】

標題化合物を、6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA(実施例367)と同様にして6-[5-[3-[(1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-オキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーB(中間体270)から調製し、紫色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 423.2$ [M+H]⁺.

40

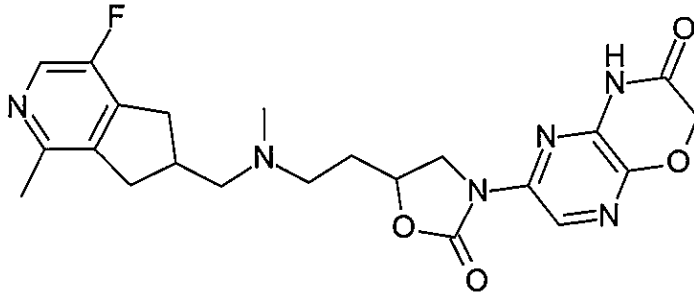
【0 3 1 5】

実施例376

50

6-[5-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル-メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化143】



10

【0316】

メタノール(5mL)中の4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体27、22.8mg、0.130mmol、1当量)及び6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸(中間体24、50.0mg、0.130mmol、1当量)の溶液を20℃で2時間攪拌した。2時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(24.0mg、0.380mmol、3当量)を添加し、反応物を更に16時間攪拌した。16時間後、ホルムアルデヒド水溶液(0.05mL、0.720mmol、5.66当量)を添加し、混合物を20℃で更に1時間攪拌し、混合物をフィルタにかけ、分取HPLC(NH₄HCO₃系)によって精製し、次いで、凍結乾燥すると、標題化合物(19mg、0.040mmol、収率32.3%)が白色固体として得られた。MS(ESP): m/z = 457.2 [M+H]⁺.

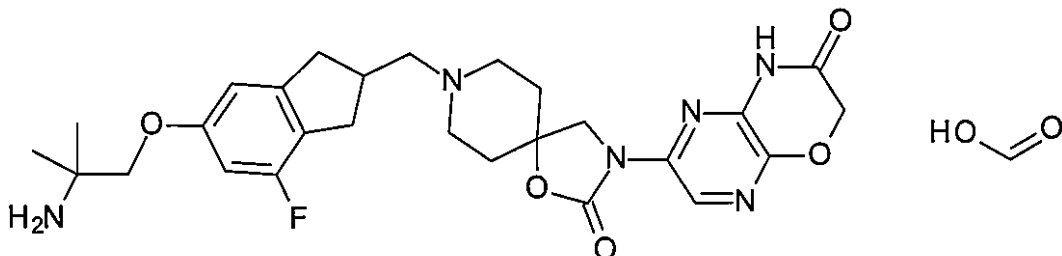
20

【0317】

実施例377

6-[8-[[6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマーA

【化144】



40

【0318】

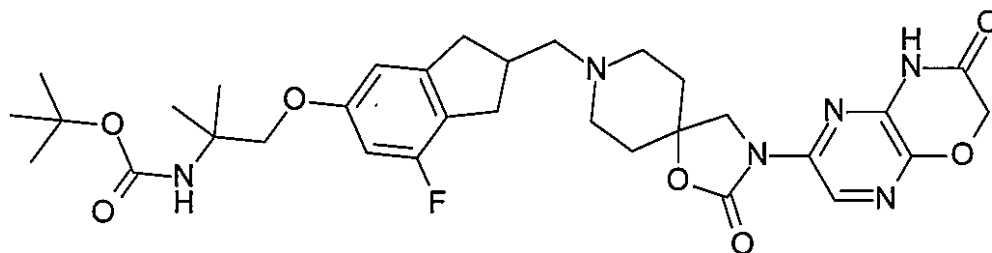
工程1:

tert-ブチルN-[2-[7-フルオロ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]インダン-5-イル]オキシ-

50

1, 1-ジメチル-エチル] カルバメート、エナンチオマーA及びtert-ブチルN-[2-[7-フルオロ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]インダン-5-イル]オキシ-1, 1-ジメチル-エチル]カルバメート、エナンチオマーB

【化145】



【0319】

THF (3 mL)、2-プロパノール (3 mL) 及びDMA (2 mL) 中の6-(2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸 (中間体186、50.0 mg、0.140 mmol、1当量) にtert-ブチルN-[2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-1, 1-ジメチル-エチル]カルバメート (中間体247、50.0 mg、0.140 mmol、1当量) を添加し、得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (35.8 mg、0.570 mmol、4当量) を混合物に添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を蒸発させ、分取HPLC (ギ酸系) によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物のラセミ混合物 (80 mg、0.120 mmol、収率87.8%) を白色固体として得た。MS (ESP): m/z = 641.3 [M+H]⁺.

【0320】

2つの異性体をキラルSFC分離によって分離して、tert-ブチルN-[2-[7-フルオロ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]インダン-5-イル]オキシ-1, 1-ジメチル-エチル]カルバメート、エナンチオマーA (40 mg、0.060 mmol、収率36.4%) を白色固体として、tert-ブチルN-[2-[7-フルオロ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]インダン-5-イル]オキシ-1, 1-ジメチル-エチル]カルバメート、エナンチオマーB (26 mg、0.040 mmol、収率23.6%) を白色固体として得た。

【0321】

工程2:

6-[8-[[6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマーA

10

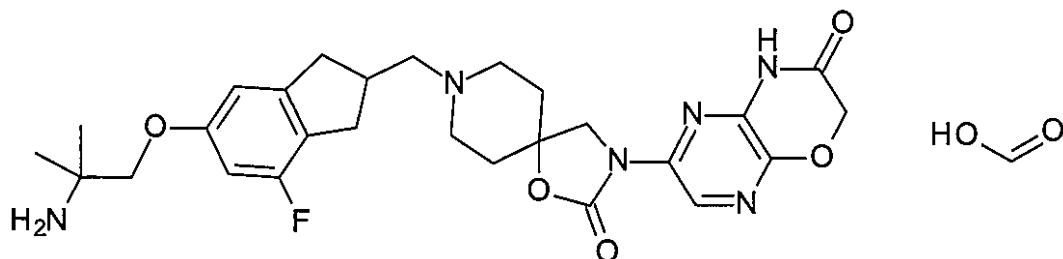
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

【0 3 2 2】

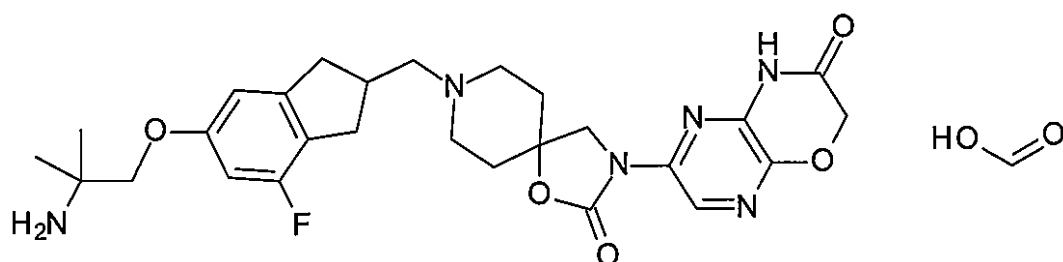
HCOOH (3.0 mL、0.060 mmol、1 当量) 中の *tert*-ブチル N-[2-[7-フルオロ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]インダン-5-イル]オキシ-1,1-ジメチル-エチル]カルバメート、エナンチオマー A (40.0 mg、0.060 mmol、1 当量) の溶液を 25℃で 2 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、次いで、H₂O (20 mL) を添加し、混合物を凍結乾燥させて、標題化合物 (34.7 mg、0.060 mmol、収率 94.8%) を白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 541.4 [M+H]⁺.

【0 3 2 3】

実施例 378

6-[8-[[6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマー B

【化 1 4 7】



30

【0 3 2 4】

標題化合物を、6-[8-[[6-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸、エナンチオマー A (実施例 377) と同様にして、*tert*-ブチル N-[2-[7-フルオロ-2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル]インダン-5-イル]オキシ-1,1-ジメチル-エチル]カルバメート、エナンチオマー B (実施例 377、工程 1) から調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 541.4 [M+H]⁺.

40

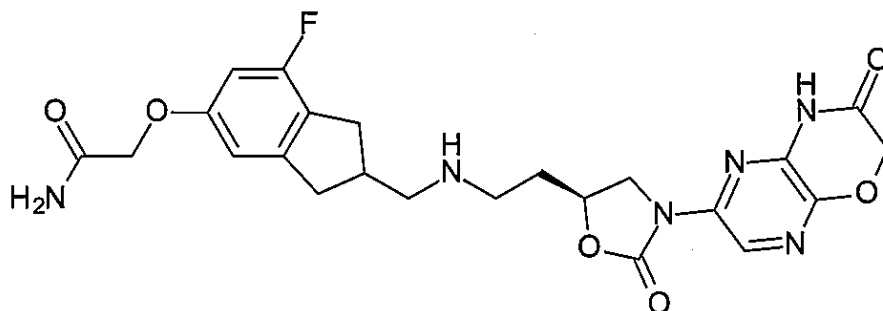
【0 3 2 5】

実施例 379

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジ

50

ン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル
] オキシ] アセトアミド、異性体A
【化148】



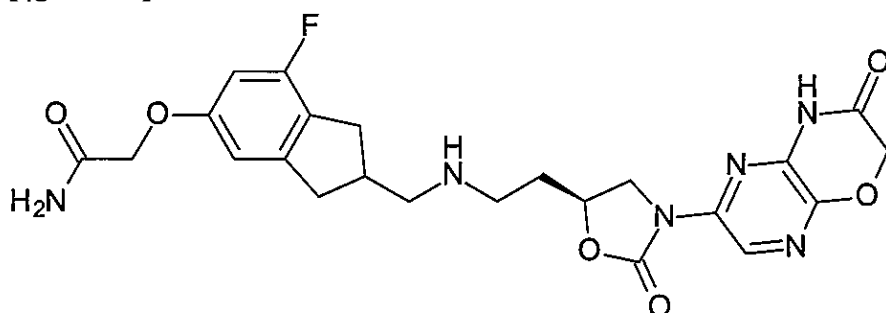
10

及び

実施例380

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体B
【化149】

20



30

【0326】

THF (12 mL) 及び2-プロパノール (11.58 mL) 中の6-[(5S)-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体240、51.8 mg、0.190 mmol、1.1当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.04 mL、0.250 mmol、1.5当量) を添加し、25℃で10分間攪拌し、次いで、2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル) オキシアセトアミド (中間体212、40.0 mg、0.170 mmol、1当量) を添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。1時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (42.4 mg、0.670 mmol、4当量) を0℃で混合物に添加した。次いで、混合物を25℃で更に16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、Prep-HPLC (ギ酸系) により精製し、凍結乾燥により、2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド (20 mg、0.040 mmol、収率23.7%) を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 501.2 [M+H]^+$ 。この物質をキラルSFCによって分離し、真空中で濃縮し、凍結乾燥させて、2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド、異性体A (17 mg、0.030

40

50

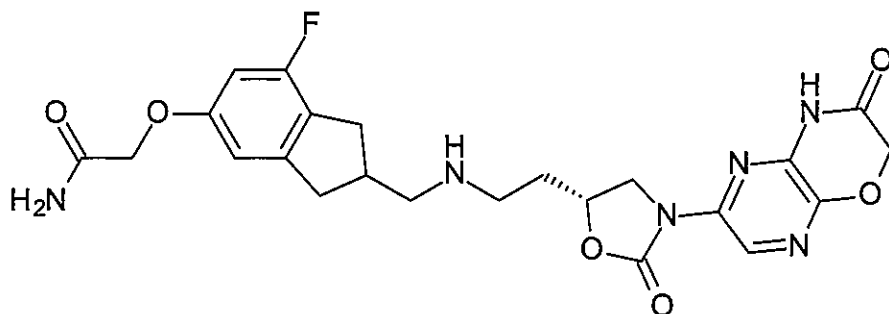
mmol、収率24.8%)を淡褐色固体として得て； $m/z = 501.2 [M+H]^+$ 、2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトアミド、異性体B(14.5mg、0.030mmol、収率21.9%)を淡褐色固体として得た；MS(ESP)： $m/z = 501.2 [M+H]^+$ 。

【0327】

実施例381

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトアミド、異性体A

【化150】

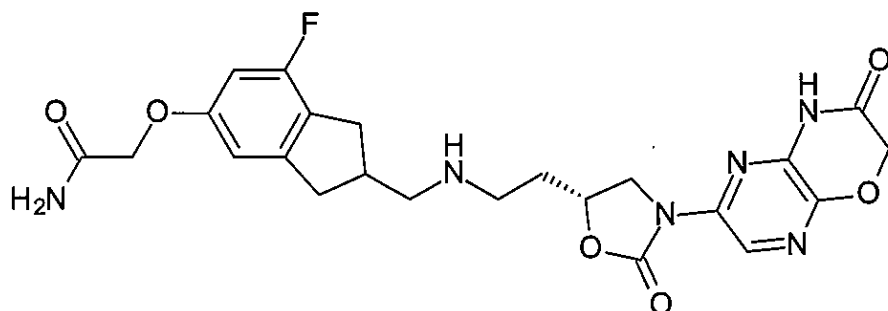


及び

実施例382

2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトアミド、異性体B

【化151】



【0328】

標題化合物を、6-[(5S)-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに6-[(5R)-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体241)を用いて、2-[[7-フルオロ-2-[[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトアミド、異性体A及び異性体B(実施例379及び380)と同様にして調製し、それぞれ淡黄色固体として得た。MS(ESP)：両方の化合物に

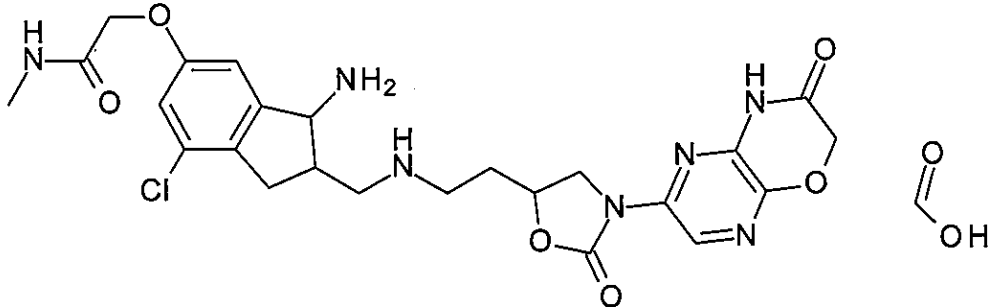
ついて、 $m/z = 501.2 [M+H]^+$.

【0329】

実施例399

2-[[rac-2,3-トランス-3-アミノ-7-クロロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド;ギ酸

【化152】



10

【0330】

THF (4 mL) 及び EtOH (6.5 mL) 中の 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オントリフルオロアセテート (中間体24、105 mg、0.266 mmol、1当量)、tert-ブチル N-[1,2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-6-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート (中間体285、120 mg、0.266 mmol、1当量)、酢酸 (24 mg、22.9 µL、0.400 mmol、1.5当量) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (84.7 mg、0.400 mmol、1.5当量) の白色懸濁液を室温で3日間攪拌した。更なる酢酸 (16 mg、15.3 µL、0.266 mmol、1当量) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (56.5 mg、0.266 mmol、1当量) を添加し、混合物を更に18時間攪拌した。水 (NaHCO₃ で塩基性) を混合物に添加した。混合物を EtOAc で抽出した (3×)。有機層をブライン (塩基性) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10 g シリカゲル; DCM/MeOH 98:2 ~ 90:10) によって精製すると、灰白色固体 (119 mg) が得られた。この材料 (103 mg、0.143 mmol、1当量) のギ酸 (1.32 g、1.1 mL、28.7 mmol、200当量) 溶液を室温で4時間攪拌した。追加のギ酸 (1.32 g、1.1 mL、28.7 mmol、200当量) を添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。アセトニトリルを添加し、蒸発によって5回除去すると、標題化合物 (78 mg) が灰白色固体として得られた。MS (ESP): $m/z = 546.2 [M+H]^+$.

20

30

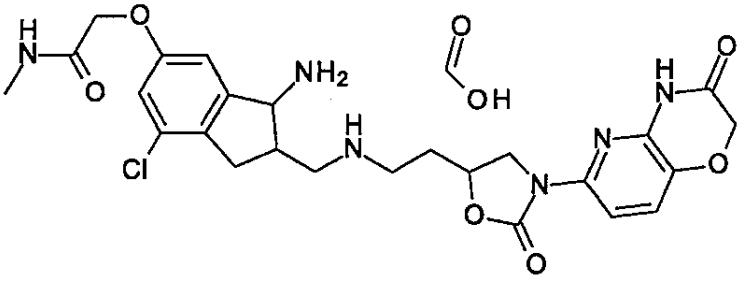
【0331】

以下の実施例を実施例399と同様に調製した。

40

50

【表 1 3 - 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
400	<i>N</i>-メチル-2- [[<i>rac</i>-2, 3-トランス-3-アミノ-7-クロロ-2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピリド [3, 2-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-5-イル] オキシ] アセトアミド; ギ酸  ESP [M+H]⁺: 545.2	中間体 1 及び 中間体 2 8 5

10

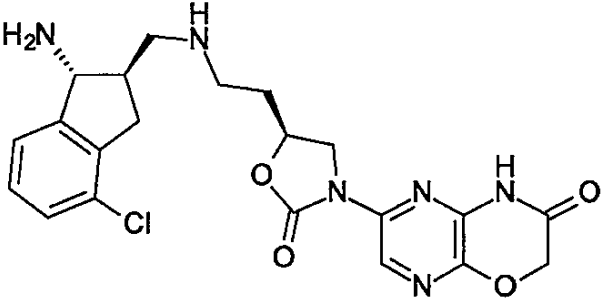
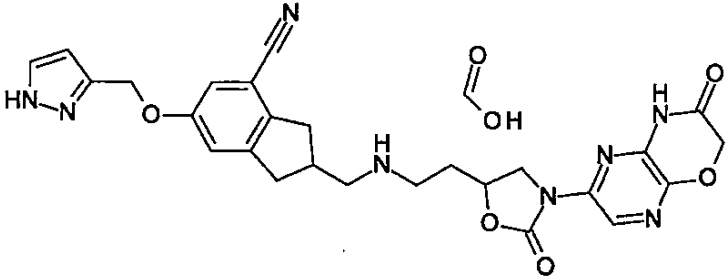
20

30

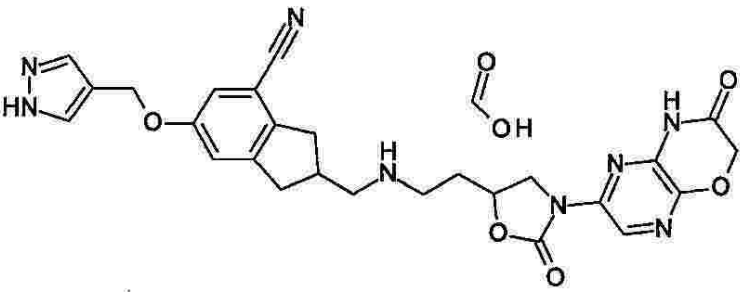
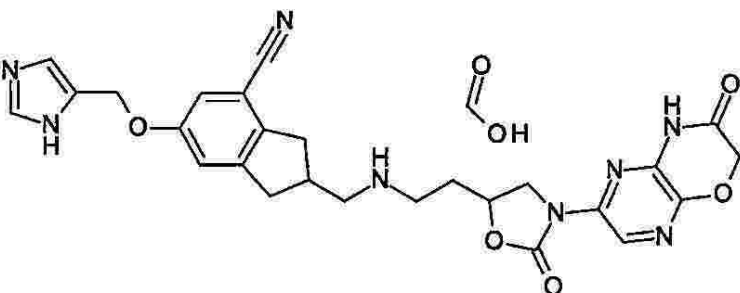
40

50

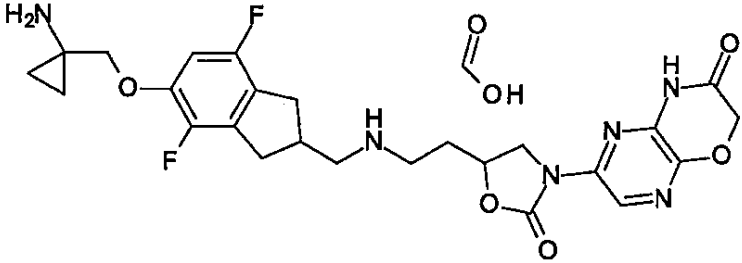
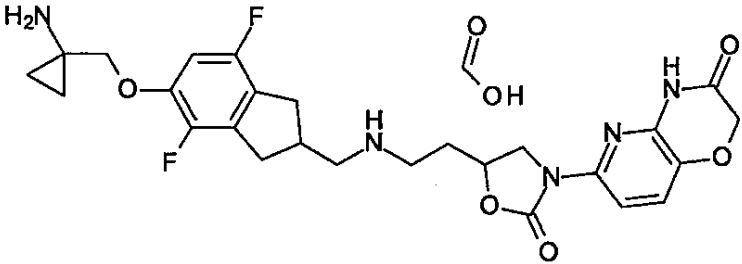
【表 13-2】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
401	6-[(5<i>S</i>)-5-[2-[[[(1<i>R</i>, 2<i>R</i>)-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-3-オン  ESP [M+H]⁺: 459.2	中間体 240 及び 中間体 286
404	2-[[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ[2, 3-<i>b</i>][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-6-(1<i>H</i>-ピラゾール-3-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル；ギ酸  ESN [M-H]⁻: 529.3	中間体 24 及び 中間体 288

【表 1 3 - 3】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
405	2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -6- (1<i>H</i>-ピラゾール-4-イルメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル ; ギ酸  ESN [M-H]⁻: 529.4	中間体 2 4 及び 中間体 2 8 9
406	6- (1<i>H</i>-イミダゾール-5-イルメトキシ) -2- [[2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4<i>H</i>-ピラジノ [2, 3-<i>b</i>] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-4-カルボニトリル ; ギ酸  ESN [M-H]⁻: 529.4	中間体 2 4 及び 中間体 2 9 0

【表 1 3 - 4】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
408	6-[5-[2-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; 酸  ESP [M+H]⁺: 531.4	中間体 2 4 及び 中間体 2 9 1
409	6-[5-[2-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピリド[3,2-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; 酸  ESP [M+H]⁺: 530.4	中間体 1 及び 中間体 2 9 1

10

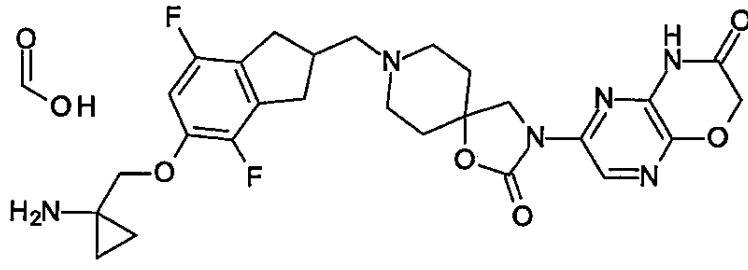
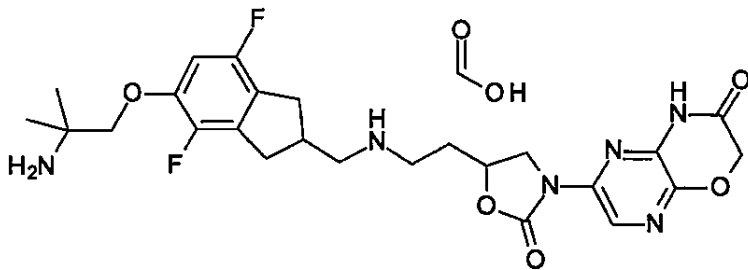
20

30

40

50

【表 13-5】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
410	6-[8-[[5-[(1-アミノシクロプロピル)メトキシ]-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 557.4	中間体 186 及び 中間体 291
411	6-[5-[2-[[5-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸  ESP [M+H]⁺: 533.5	中間体 24 及び 中間体 292

10

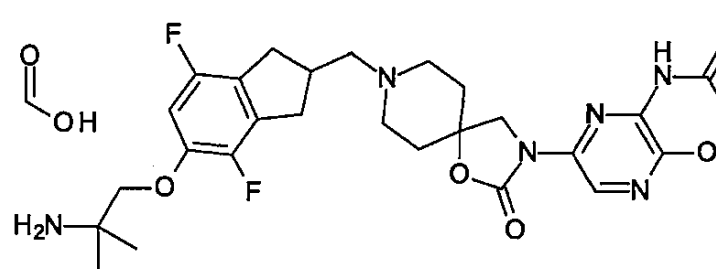
20

30

40

50

【表 13-6】

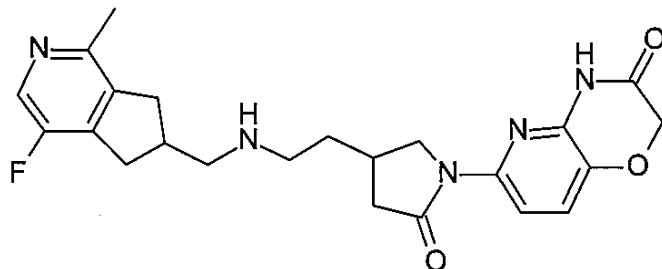
実施例	名称、構造、MS	出発材料
412	6-[8-[[5-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-イル]メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン; 酢酸  ESP [M+H]⁺: 559.5	中間体186 及び 中間体292

【0332】

実施例 417

6-[4-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3-オン

【化153】



【0333】

メタノール (915 μL) 中の 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 27、41 mg、229 μmol、1 当量) の溶液に、6-(4-(2-アミノエチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(4-メトキシベンジル)-2*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3(4*H*)-オン (中間体 297、90.7 mg、229 μmol、1 当量) を室温で添加し、混合物を 55℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。3 Å 分子ふるい、酢酸 (13.7 mg、13.1 μL、229 μmol、1 当量) を添加した。反応混合物を 0~5℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (10.4 mg、275 μmol、1.2 当量) を添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応物を室温で 1*M* 水酸化ナトリウム水溶液でクエンチし、5 分間攪拌した。混合物をジクロロメタン (20 mL) と 1*M* 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) との間で分割した。層を分離した。水層を DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸イソプロピル 100:0~0:100) によって精製すると、粗 6-(4-(2-((4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[c]

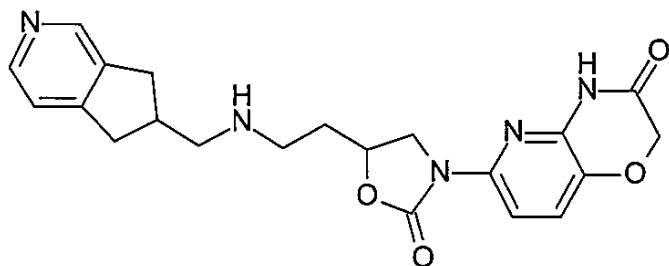
〕ピリジン-6-イル)メチル)アミノ)エチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(66mg、118 μ mol)が得られた。この材料のジクロロメタン(2mL)中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(63.7mg、37.3 μ l、425 μ mol、3.6当量)を0~5℃で添加した。氷浴を取り除き、攪拌を室温で16時間続けた。反応混合物に炭酸カリウム(60.3mg、436 μ mol、3.7当量)を添加し、混合物を30時間攪拌した。デカンテーションにより溶媒を除去した。残渣をDCM(15mL)と水(5mL)(pH9)との間で分割した。水層をDCM(4 $\times$ 15mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸イソプロピル100:0~0:100)によって精製すると、標題化合物(12mg)が白色固体として得られた。MS(ESP):m/z=440.2[M+H]⁺.

【0334】

実施例418

6-[5-[2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イルメチルアミノ)エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化154】



【0335】

標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒドの代わりに6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(CAS番号932035-62-6)を用いて、6-[4-[2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(実施例417)と同様にして調製し、淡黄色固体として得た。MS(ESP):m/z=410.4[M+H]⁺.

【0336】

実施例419

6-[5-[2-[[3-(ジメチルアミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

10

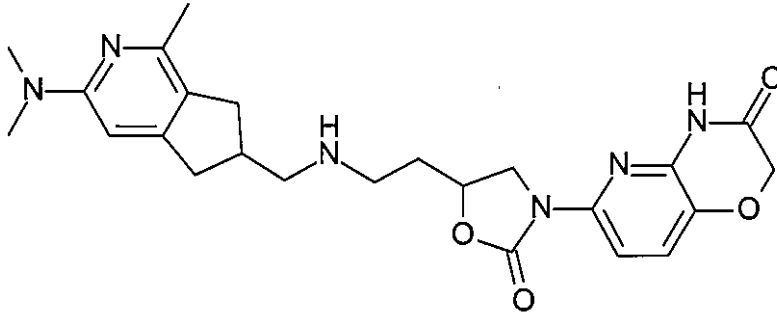
20

30

40

50

【化155】



10

【0337】

ジクロロメタン（1.22 mL）中のtert-ブチル（（3-（ジメチルアミノ）-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メチル）（2-（3-（4-（4-メトキシベンジル）-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）-2-オキソオキサゾリジン-5-イル）エチル）カルバメート（中間体298、54 mg、62.9 μmol、1当量）の無色溶液にトリフルオロメタンスルホン酸（66.1 mg、38.9 μL、440 μmol、7当量）を22℃で添加した。混合物を室温で5分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸（34 mg、20 μL、226 μmol、3.6当量）を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム（86.9 mg、629 μmol、10当量）を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物をジクロロメタン（10 mL）と水（5 mL）との間で分割した。水層（pH 9~10）をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（4 g、ヘプタン中0~100%酢酸エチル、ジクロロメタン中0~20%メタノールに切り替える）で精製して、標題化合物（20.9 mg、収率67.7%）を淡黄色固体として得た。MS（ESN）：m/z = 465.5 [M-H]⁻.

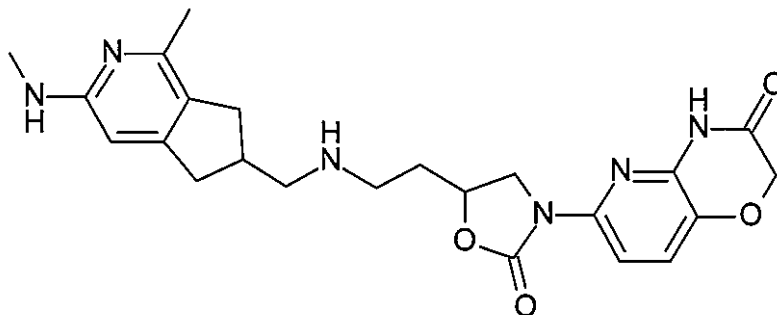
20

【0338】

実施例420

6-[5-[2-[[1-メチル-3-（メチルアミノ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化156】



40

【0339】

標題化合物を、6-[5-[2-[[3-（ジメチルアミノ）-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2

50

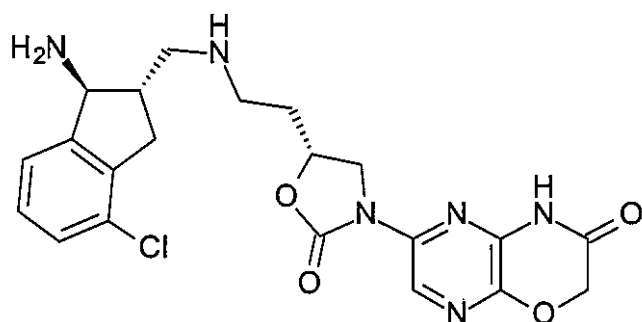
ーオキソー1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (実施例419) と同様にして、tert-ブチル (2- (3- (4- (4-メトキシベンジル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル) エチル) ((1-メチル-3- (メチルアミノ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル) カルバメート (中間体299) から調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 453.4$ [M+H]⁺.

【0340】

実施例422

6- [(5R) - 5- [2- [[(1S, 2S) - 1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチルアミノ] エチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化157】

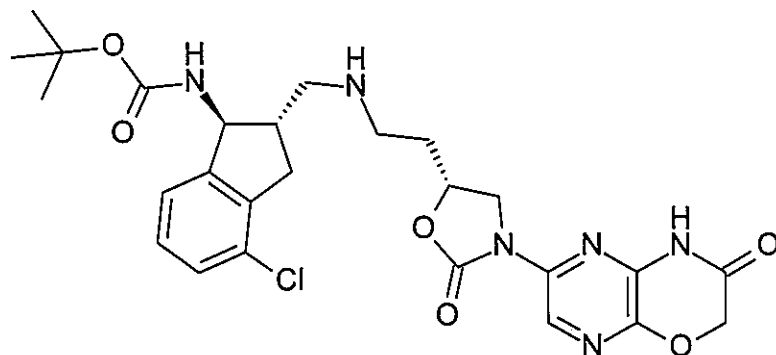


【0341】

工程1:

tert-ブチル N- [(1S, 2S) - 4-クロロ-2- [[2- [(5R) - 2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) - 1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート

【化158】



【0342】

THF (10 mL) 及び EtOH (19 mL) 中の tert-ブチル N- [(1S, 2R) - 4-クロロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート (中間体287, 194 mg、0.623 mmol、1当量)、6- [(5R) - 5- (2-アミノエチル) - 2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸 (中間体241、203 mg、

0.623 mmol、1当量)、酢酸(56.1 mg、53.5 μ L、0.935 mmol、1.5当量)及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(198 mg、0.935 mmol、1.5当量)の懸濁液を室温で一晩撹拌した。追加のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(132 mg、0.623 mmol、1当量)を添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を濃縮した。水(NaHCO_3 で塩基性)を添加し、混合物をEtOAc(3 $\times$)で抽出した。合わせた有機層をブライン(塩基性)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて残渣を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(20 g シリカゲル; DCM/MeOH 98:2 $\sim$ 90:10)によって精製して、標題化合物(149 mg)を灰白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 559.4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

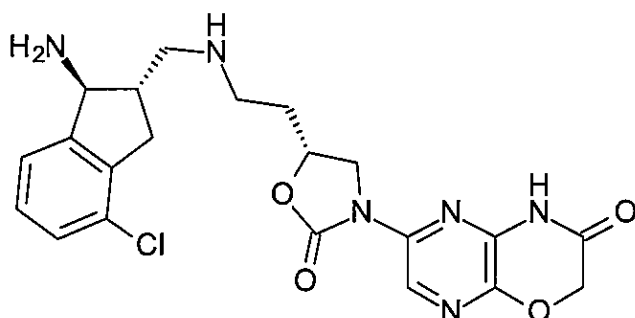
10

【0343】

工程2:

6-[(5R)-5-[2-[[(1S, 2S)-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン

【化159】



20

【0344】

ヘキサフルオロイソプロパノール(3 mL)中のtert-ブチルN-[(1S, 2S)-4-クロロ-2-[[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(50 mg、0.0894 mmol)の混合物をマイクロ波中、145 $^{\circ}$ Cで90分間撹拌した。揮発性物質を除去した。MeCNを添加し、蒸発によって数回除去した。水(12 mL)及びMeCN(1 mL)を添加し、混合物を凍結乾燥させて、標題化合物(31 mg)を淡褐色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 459.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

30

【0345】

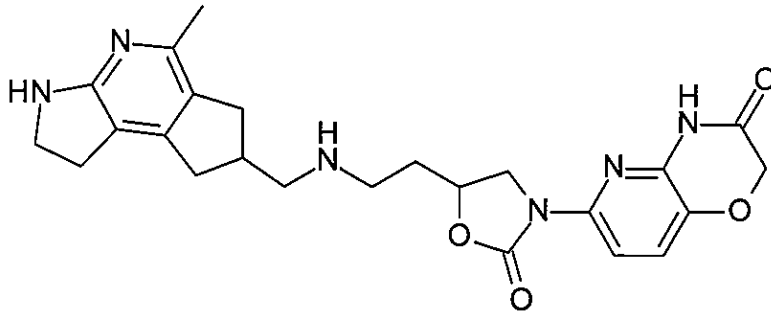
実施例423

6-[5-[2-[(8-メチル-5, 7-ジアザトリシクロ[7.3.0.0 ^{2,6}]ドデカ-1, 6, 8-トリエン-11-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン

40

50

【化160】



10

【0346】

6-〔5-〔2-〔(3-ベンジル-5-メチル-1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペンタ[d]ピリロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)アミノ)エチル]-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(中間体301、21.9mg、39.5 μ mol、1当量)及びAcOH(2mL)の溶液に、Pd-C 10%(3.2mg、29.6 μ mol、0.75当量)をAr下で添加した。反応混合物をH₂下、50℃で4時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、残渣をMeOHで十分に洗浄し、次いで、濾液を室温で真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、2g、DCM中1%~8%MeOH+NH₄OH、次いでDCM中20%MeOH+NH₄OH)によって精製すると、標題化合物(5.4mg、収率23%)が淡褐色ワックス状固体として得られた。MS(ESP):m/z=465.4[M+H]⁺.

20

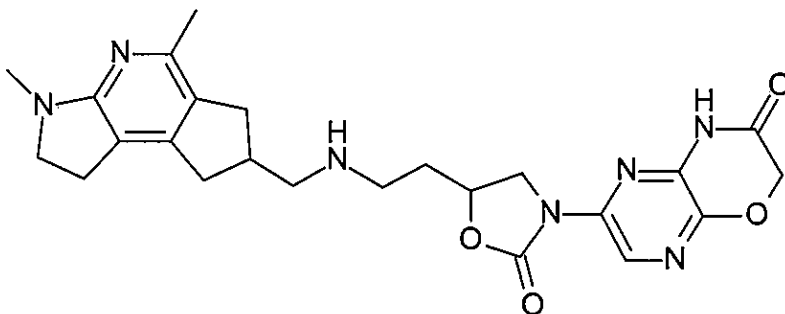
【0347】

実施例424

6-〔5-〔2-〔(5,8-ジメチル-5,7-ジアザトリシクロ[7.3.0.0^{2,6}]ドデカ-1,6,8-トリエン-11-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

30

【化161】



40

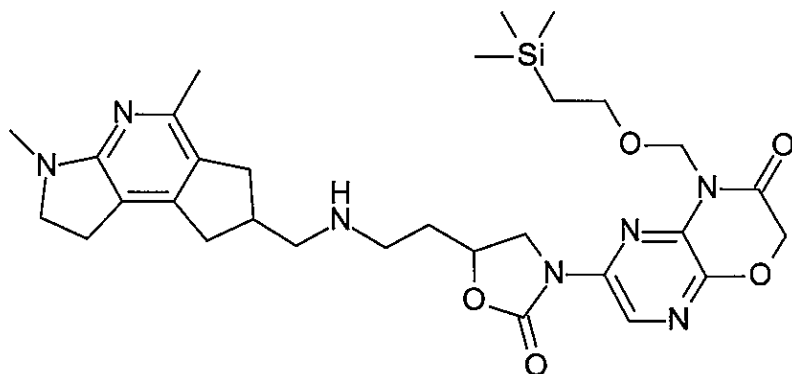
【0348】

工程1:

6-〔5-〔2-〔(5,8-ジメチル-5,7-ジアザトリシクロ[7.3.0.0^{2,6}]ドデカ-1,6,8-トリエン-11-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

50

【化 1 6 2】



10

【0 3 4 9】

標題化合物を、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体302)用いて、6-[5-[2-[(5,8-ジメチル-5,7-ジアザトリシクロ[7.3.0.0^{2,6}]ドデカ-1,6,8-トリエン-11-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(実施例416)と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 610.5 [M+H]^+$ 。

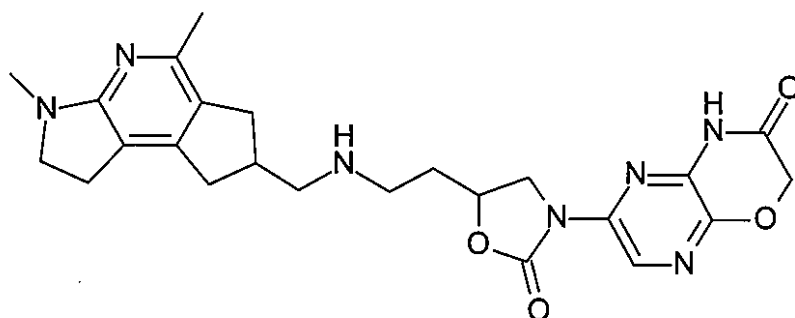
20

【0 3 5 0】

工程2:

6-[5-[2-[(5,8-ジメチル-5,7-ジアザトリシクロ[7.3.0.0^{2,6}]ドデカ-1,6,8-トリエン-11-イル)メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化 1 6 3】



30

【0 3 5 1】

標題化合物を、トランス-6-[8-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(実施例297、工程2)と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 480.4 [M+H]^+$ 。

【0 3 5 2】

実施例425

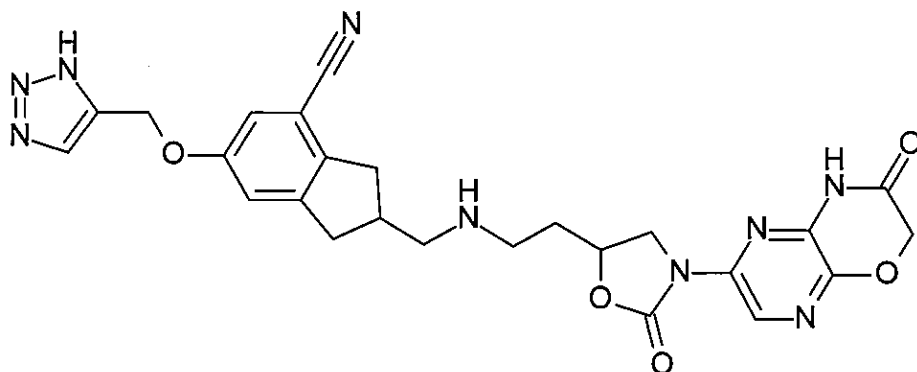
2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチ

40

50

ル] - 6 - (1H-トリアゾール-5-イルメトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-4-カルボニトリル

【化164】



【0353】

THF (1.5 mL) 及び DMF (0.2 mL) 中の 2-ホルミル-6-((1-トリ
チル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1
H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 303、105 mg、185 μmol 、1当
量)、6-(5-(2-アミノエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2H
-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン 2, 2, 2-トリフ
ルオロアセテート (中間体 24、80.9 mg、185 μmol 、1当量) 及び N,N-
ジイソプロピルエチルアミン (35.9 mg、48.5 μL 、278 μmol 、1.5当
量) の混合物を、室温で 15 分間攪拌した。酢酸 (27.8 mg、26.5 μL 、463
 μmol 、2.5 当量) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。次いで、ナトリウムトリ
アセトキシボロヒドリド (58.8 mg、278 μmol 、1.5 当量) を添加し、混合
物を一晩攪拌した。混合物を水 (NaHCO₃ で塩基性) で希釈し、EtOAc (3×)
で抽出した。有機層を水 (塩基性、2×) 及びブライン (塩基性) で洗浄し、Na₂SO₄
で乾燥させ、蒸発させて残渣を得た。残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー (2
0 g; ヘプタン~EtOAc~10% MeOH-NH₄OH 10:1) によって精製し
て、2-((2-(2-オキソ-3-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラジ
ノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル) エチル
) アミノ) メチル)-6-((1-トリチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イ
ル) メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (90 mg、
93 μmol 、収率 50.3%) を淡褐色油状物として得た。エタノール (2 mL) 及び
THF (1 mL) 中のこの材料の溶液に、室温で水 1 M 中の HCl (465 μL 、465
 μmol 、5 当量) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。濃 HCl (500 μL) を添加し
、混合物を 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加し、混合物を DCM で抽出し
た。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣をシリカカー
トリッジクロマトグラフィー (10 g; DCM~10% MeOH-NH₄OH 10:1)
によって精製して、凍結乾燥後に標題化合物 (22 mg、40.4 μmol 、収率 43
.4%) を白色固体として得た。MS (ESN): m/z = 530.4 [M-H]⁻.

【0354】

実施例 427

6-[(5R)-5-[2-[[(6R)-4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒ
ドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチルアミノ] エチル]-2-オ
キソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4]
オキサジン-3-オン

10

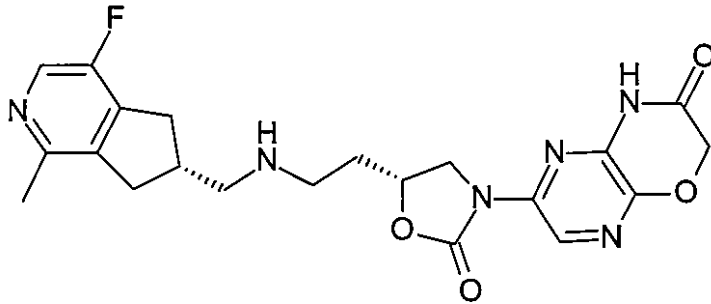
20

30

40

50

【化 1 6 5】



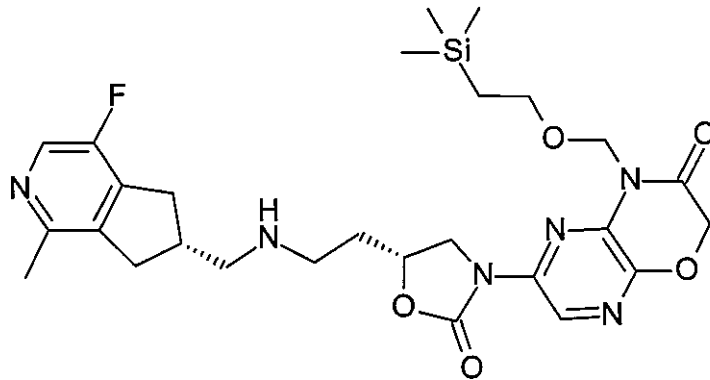
10

【0 3 5 5】

工程 1 :

6 - ((R) - 5 - (2 - (((R) - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) エチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化 1 6 6】



20

【0 3 5 6】

MeCN (3 . 9 mL) 中の (R) - 6 - (5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 2 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩 (中間体 2 4 1 塩酸塩、200 mg、448 μmol、1 当量) 及び (R) - 4 - フルオロ - 6 - (ヨードメチル) - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン (中間体 3 0 5、131 mg、448 μmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (155 mg、1.12 mmol、2.5 当量) を添加し、混合物を 90 °C で 2 日間攪拌した。SiO₂ (5 g) を添加し、混合物を蒸発させた。残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー (50 g ; DCM ~ 10 % MeOH / DCM) によって精製して、標題化合物 (58 mg、101 μmol、収率 22.6 %) を淡褐色油状物として得た。MS (ESN) : m/z = 617.4 [M + HCOO]⁻.

40

【0 3 5 7】

工程 2 :

6 - [(5 R) - 5 - [2 - [[(6 R) - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル] メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

50

Cc1c2c(cnc2F)C[C@H](C1)CNCC[C@@H]3CC(=O)N(C3)c4nc5c(ncn4C5=O)O

【 0 3 5 8 】

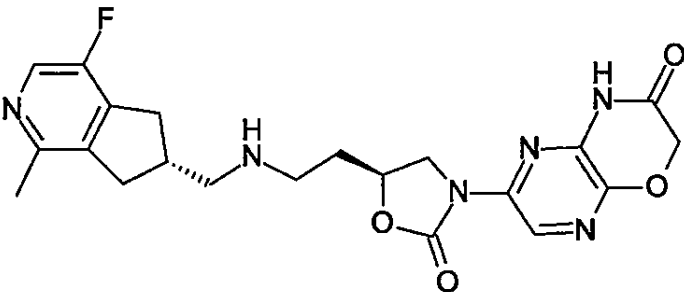
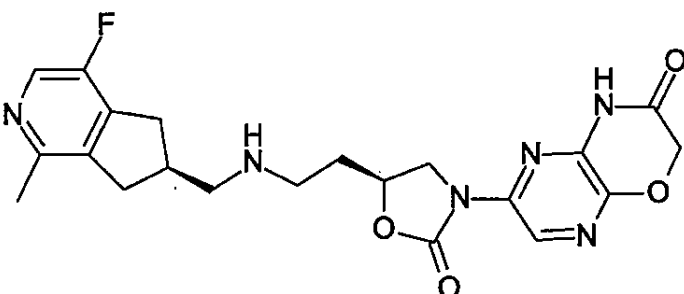
30

【 0 3 5 9 】

以下の実施例を実施例 427 と同様に調製した。

40

【表 1 4 - 1】

実施例	名称、構造、MS	出発材料
428	6-[(5<i>S</i>)-5-[2-[(6<i>R</i>)-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 441.3	中間体 240 塩酸塩 及び 中間体 305
429	6-[(5<i>S</i>)-5-[2-[(6<i>S</i>)-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン Chiral  ESN [M-H]⁻: 441.3	中間体 240 塩酸塩 及び 中間体 306

10

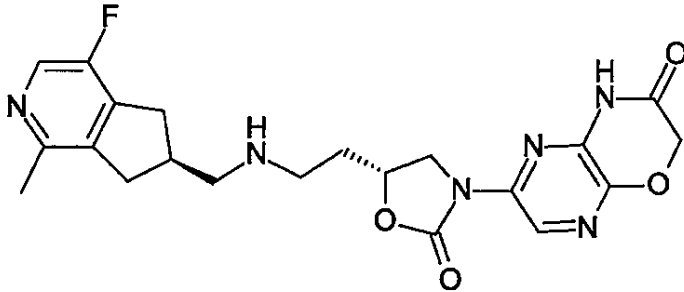
20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

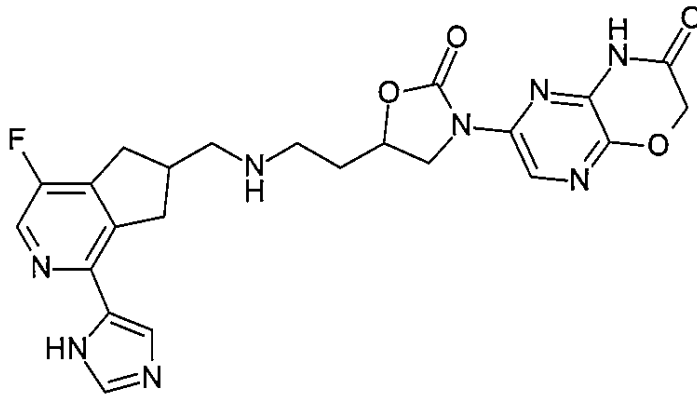
実施例	名称、構造、MS	出発材料
430	6-[(5<i>R</i>)-5-[2-[[[(6<i>S</i>)-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5<i>H</i>-シクロペンタ[<i>c</i>]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4<i>H</i>-ピラジノ[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-3-オン  ESN [M-H]⁻: 441.3	中間体 2 4 1 塩酸塩 及び 中間体 3 0 6

【0 3 6 0】

実施例 4 3 3

6-[5-[2-[[(4-フルオロ-1-(1*H*-イミダゾール-5-イル))-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[*c*]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-3-オン

【化 1 6 8】



【0 3 6 1】

DMA (1.3 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 中の 4-フルオロ-1-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[*c*]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 3 0 8、200.0 mg、0.420 mmol、1 当量)、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体 2 4、166.1 mg、0.420 mmol、1 当量) 及び *N*-エチルジイソプロピルアミン (0.11 mL、0.630 mmol、1.5 当量) の溶液を 25 °C で 15 分間攪拌した。酢酸 (0.06 mL、1.06 mmol、2.5 当量) を添加した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (134.3 mg、0.630 mmol、

1.5当量)を添加した。混合物を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を0℃の飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、室温で15分間攪拌し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、5g、DCM:MeOH、100% DCM~98:2)によって精製すると、6-[5-[2-[4-フルオロ-1-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチルアミノ]エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(70mg)が灰白色固体として得られた。この材料のDCM(3.7mL)中の溶液に、トリエチルシラン(18.2μL、0.110mmol、1.2当量)、続いてトリフルオロ酢酸(36.6μL、0.480mmol、5当量)を添加し、混合物を1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を添加し、混合物をEtOAc(2回)及びDCM:MeOH(9:1)で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、5g、DCM:MeOH、100% DCM~95:5)によって精製すると、標題化合物(20mg、0.040mmol、収率42.6%)が白色固体として得られた。MS(ESP):m/z=495.1[M+H]⁺。

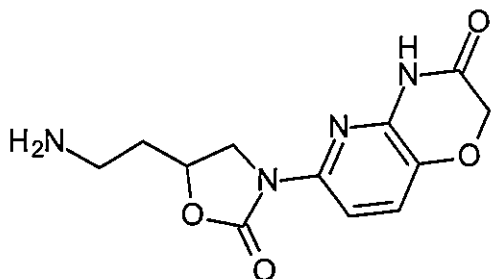
【0362】

中間体

中間体1

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化169】

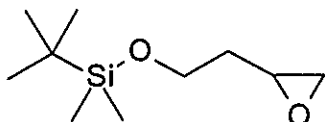


【0363】

工程1:

tert-ブチルジメチル-[2-(オキシラン-2-イル)エトキシ]シラン

【化170】



【0364】

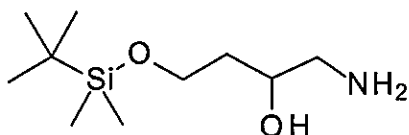
0℃に冷却したDCM(100mL)中のブター-3-エノキシ-tert-ブチルジメチルシラン(CAS番号108794-10-1、6.0g、32.19mmol、1当量)の攪拌溶液に、メタクロロ過安息香酸(16.67g、96.58mmol、3当量)を少量ずつ添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけて無機物質を除去した。次いで、濾液を10%チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、DCM(50.0mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、10%重炭酸ナトリウム(10

0.0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、粗標題化合物 (6 g、29.65 mmol、収率 92.1%) を淡黄色油状物として得た。

【0365】

工程 2:

1-アミノ-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシブタン-2-オール
【化171】



10

【0366】

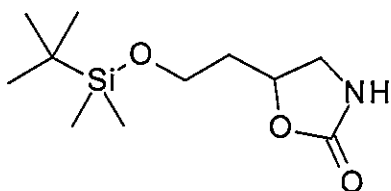
メタノール (50 mL) 中の tert-ブチル-ジメチル-[2-(オキシラン-2-イル)エトキシ]シラン (6.0 g、29.65 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化アンモニウム (80.0 mL) を 20°C で添加した。反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc=2:1~1:3) によって精製すると、標題化合物 (4 g、18.23 mmol、収率 61.5%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP): $m/z = 220.3$ [M+H]⁺。

20

【0367】

工程 3:

5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン
【化172】



30

【0368】

DCM (20 mL) 中の 1-アミノ-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシブタン-2-オール (1000.0 mg、4.56 mmol、1 当量) 及びトリエチルアミン (1.91 mL、13.67 mmol、3 当量) の溶液に、ビス(トリクロロメチル)カーボネート (541.02 mg、1.82 mmol、0.400 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を 20°C で 4 時間攪拌した。反応物を水 (20.0 mL) でクエンチし、DCM (30.0 mL × 3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=3:1~1:1) によって精製すると、標題化合物 (230 mg、0.940 mmol、収率 20.6%) が黄色油状物として得られた。

40

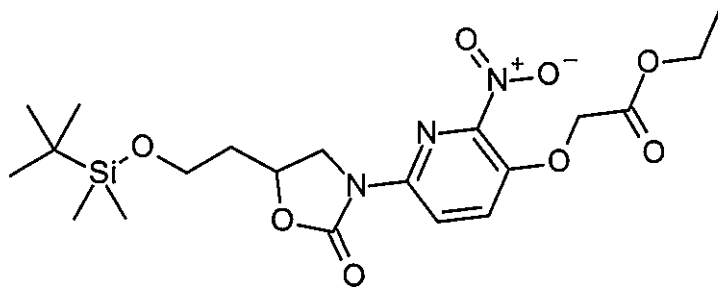
【0369】

工程 4:

エチル 2-[6-[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2-ニトロピリジン-3-イル]オキシアセテート

50

【化 1 7 3】



10

【0 3 7 0】

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の 5- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1327.17 mg、5.41 mmol、1.1 当量) 及びエチル 2- [(6-ブロモ-2-ニトロ-3-ピリジル) オキシ] アセテート (CAS 番号 443956-09-0、1500.0 mg、4.92 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (1362.1 mg、9.86 mmol、2 当量)、ヨウ化銅 (I) (93.64 mg、0.490 mmol、0.100 当量) 及び N, N-ジメチル-エチレンジアミン (0.01 mL、0.490 mmol、0.100 当量) を添加した。混合物を窒素で 3 回脱気し、100℃で 4 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して粗生成物 (3.0 g) を得た。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc=10/1~3/1) によって精製することにより、標題化合物 (1100 mg、2.34 mmol、収率 47.7%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 492.2 [M+Na]⁺.

20

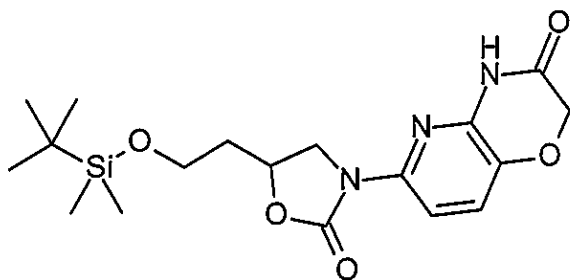
【0 3 7 1】

工程 5 :

6- [5- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化 1 7 4】

30



40

【0 3 7 2】

酢酸 (20 mL) 中の 2- [6- [5- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -2-ニトロピリジン-3-イル] オキシアセテート (1100.0 mg、2.34 mmol、1 当量) 及び鉄 (654.1 mg、11.71 mmol、5 当量) の混合物を 70℃で 2 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を EtOAc (20 mL) に再溶解し、次いで、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して粗生成物 (1.2 g) を得た。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc=3/1~1/1) によって精製すると、標題化合物 (850 mg、2.16 mmol、収率 85.0%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 394.2 [M+H]

50

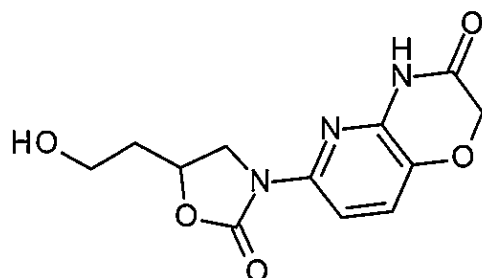
] +.

【0373】

工程6：

6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化175】



10

【0374】

メタノール(10mL)中の6-[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(850.0mg、2.16mmol、1当量)の混合物に、HCl/MeOH(5.0mL、10mmol、4.63当量)を添加し、次いで、反応物を20℃で2時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して粗生成物(0.7g)を得た。粗生成物をEtOAc(5mL)でトリチュレートし、次いで、フィルタにかけ、真空下で乾燥させて、標題化合物(480mg、1.72mmol、収率79.6%)を白色固体として得た。MS(ESP):m/z=280.1[M+H]⁺.

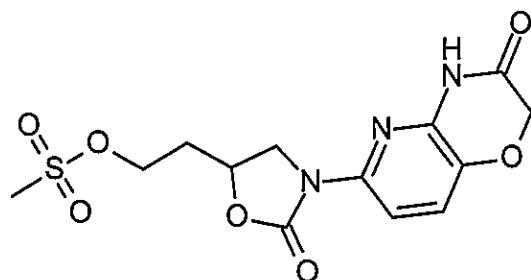
20

【0375】

工程7：

2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルメタンスルホネート

【化176】



30

【0376】

氷浴冷却下のDCM(30mL)中の6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(480.0mg、1.72mmol、1当量)及びトリエチルアミン(0.72mL、5.16mmol、3当量)の混合物に、メタンスルホニルクロリド(0.16mL、2.06mmol、1.2当量)を添加し、次いで、反応物を25℃に加温し、2時間撹拌した。更にメタンスルホニルクロリド(0.13mL、1.72mmol、1当量)を添加し、反応物を25℃で更に2時間撹拌した。反応を飽和NaHCO₃溶液(20mL)でクエンチし、次いで、DCM(2×20mL)で抽出した。有機相を濃縮して、標題化合物(650mg、1.82mmol、収率90.1%)を淡黄色固体

40

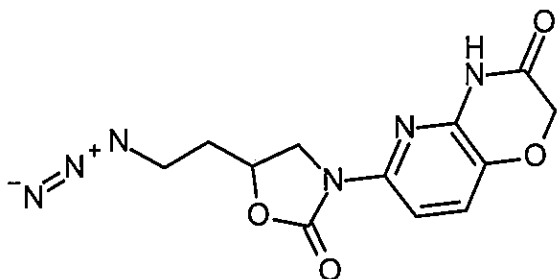
50

として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP) : $m/z = 358.1$ [M+H]⁺.

【0377】

工程8:

6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化177】



10

【0378】

DMF (15 mL) 中の 2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルメタンスルホネート (650.0 mg、1.82 mmol、1 当量) の混合物にアジ化ナトリウム (0.32 mL、9.09 mmol、5 当量) を加え、この反応物を 60℃で3時間攪拌した。反応物を 25℃に冷却し、次いで、食塩水溶液 (20 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出し、次いで、ブライン溶液 (3×20 mL) で洗浄した。有機相を真空下で濃縮して、標題化合物 (500 mg、1.64 mmol、収率 74.4%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 305.1$ [M+H]⁺.

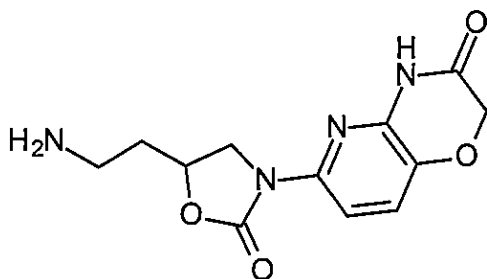
20

【0379】

工程9:

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化178】

30



40

【0380】

メタノール (10 mL) 中の 6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (500.0 mg、1.64 mmol、1 当量) 及び Pd/C (50.0 mg) の混合物を、水素雰囲気下にて 20℃で2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、粗標題化合物 (400 mg、1.44 mmol、収率 87.5%) を白色固体として得、これを精製することなく次工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 279.1$ [M+H]⁺.

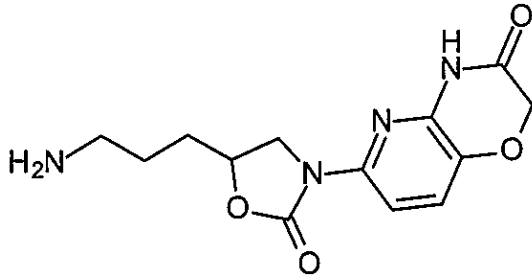
50

【0381】

中間体2

6-[5-(3-アミノプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化179】



10

【0382】

標題化合物を、ブタ-3-エノキシ-tert-ブチル-ジメチル-シランの代わりに tert-ブチル-ジメチル-ペント-4-エノキシシラン (CAS 番号 127154-84-1) を用いて、中間体1と同様にして調製し、灰白色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 293.1$ [M+H]⁺.

20

【0383】

中間体3

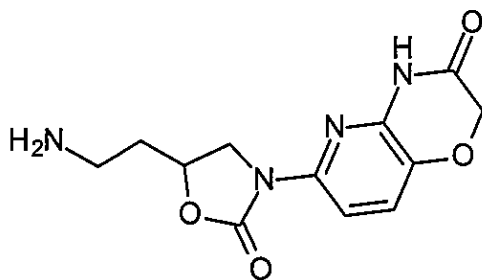
6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA

及び

中間体4

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーB

【化180】



30

【0384】

標題化合物を、ラセミ 6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに 6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA 及び 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーB をそれぞれ用いて、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体1、工程6~9) と同様にして調製した。

40

【0385】

50

出発物質として使用した 6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマー A 及び 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマー B を、0.1% NH₃・H₂O-MeOH、カラム：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm、10μm) で溶出するラセミ 6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (1000.0mg、3.58mmol、1当量) のキラル SFC 分離によって調製すると、2つの異性体：ピーク 1 (保持時間：1.002)：6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマー A (450mg、1.61mmol、収率 44.1%) が黄色固体として得られ；ピーク 2 (保持時間：1.499) 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマー B (450mg、1.61mmol、収率 44.1%) を黄色固体として得た。

10

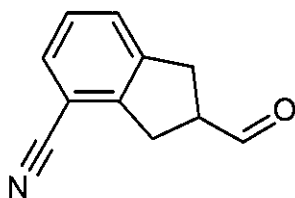
【0386】

中間体 5

2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化181】

20



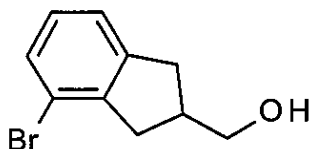
【0387】

工程 1：

(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタノール

【化182】

30



【0388】

THF (400mL) 中の 4-ブromoインダン-2-カルボン酸 (CAS 番号 209224-95-3、14.13g、58.59mmol、1当量) の溶液に、ボラン-メチルスルフィド錯体 (17.58mL、175.78mmol、3当量) を -78℃ で滴下し、次いで混合物を 2 時間かけて 20℃ までゆっくりと加温した。反応物を MeOH (100mL) の添加によってゆっくりクエンチし、0.5 時間還流した。混合物をカラムクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=5:1) によって直接精製すると、標題化合物 (10.2g、44.91mmol、収率 76.7%) が淡黄色油状物として得られた。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.40Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 3.58-3.78 (m, 2H), 3.04-3.30 (m, 2H), 2.61-2.95 (m, 3H)。

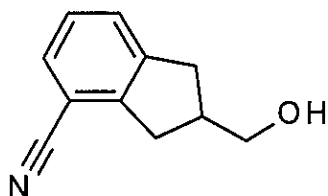
40

50

【0389】

工程2：

2-（ヒドロキシメチル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化183】



10

【0390】

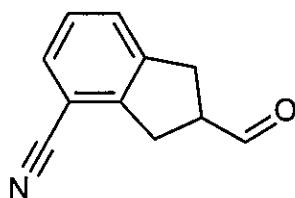
N, N-ジメチルアセトアミド（400 mL）中の（4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）メタノール（10.02 g、44.13 mmol、1当量）、シアン化亜鉛（1.68 mL、26.48 mmol、0.60当量）、亜鉛（288.6 mg、4.41 mmol、0.10当量）及び1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（2.45 g、4.41 mmol、0.10当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（5.1 g、4.41 mmol、0.10当量）の懸濁液を窒素雰囲気下にて100℃で16時間攪拌した。反応物を水（400 mL）でクエンチし、混合物を酢酸エチル（500 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をH₂O（300 mL×3）及びブライン（500 mL）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=5:1~3:1）によって精製すると、標題化合物（7.5 g、43.3 mmol、収率98.1%）が淡褐色油状物として得られた。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.44（dd, J=2.20, 7.59 Hz, 2H）, 7.20-7.27（m, 1H）, 3.63-3.76（m, 2H）, 3.09-3.33（m, 2H）, 3.03（s, 1H）, 2.99（br d, J=6.15 Hz, 1H）, 2.76-2.92（m, 1H）。

20

【0391】

工程3：

2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化184】



40

【0392】

DCM（2.5 mL）中の2-（ヒドロキシメチル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（60.0 mg、0.350 mmol、1当量）の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン（191.0 mg、0.450 mmol、1.3当量）を0℃で添加した。次いで、溶液を25℃で2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して粗生成物を得、これをTLC（EtOAc:PE=1:1）によって精製して、標題化合物（50 mg、0.290 mmol、収率50.1%）を無色油状物として得た。m/z=172.2 [M+H]⁺。

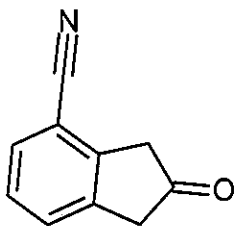
【0393】

50

中間体 6

2-オキソ-1, 3-ジヒドロインデン-4-カルボニトリル

【化185】



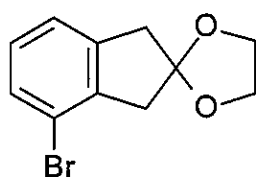
10

【0394】

工程 1:

4-ブロモスピロ [1, 3-ジヒドロインデン-2, 2'-1, 3-ジオキサラン]

【化186】



20

【0395】

トルエン (20 ml) 中の 4-ブロモ-1, 3-ジヒドロインデン-2-オン (3.0 g、14.2 mmol、1 当量、CAS 番号 846032-36-8) の混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (541 mg、2.8 mmol、0.2 当量) を加え、続いてエチレングリコール (1.6 ml、28.4 mmol、2 当量) を加えた。ディーンスターク装置を用いて、混合物を 2.5 時間還流した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と酢酸エチルとの間で分割した。有機層を水 (2×) で洗浄し、蒸発させると、標題化合物 (3.1 g、12.2 mmol、収率 85.5%) が褐色液体として得られた。MS (ESI) : m/z = 255.1 [M+H]⁺.

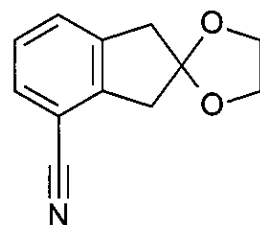
30

【0396】

工程 2:

スピロ [1, 3-ジヒドロインデン-2, 2'-1, 3-ジオキサラン] -4-カルボニトリル

【化187】



40

【0397】

4-ブロモスピロ [1, 3-ジヒドロインデン-2, 2'-1, 3-ジオキサラン] (3.1 g、11.3 mmol、1 当量) を N, N-ジメチルホルムアミド (75 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (2.7 g、22.6 mmol、2 当量) を添加した。混合物をアルゴンで脱気しながら約 10 分間攪拌した。混合物を 160 °C の予熱油浴に挿入した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (653 mg、565 μm

50

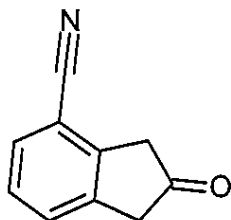
ol、0.05当量)を添加し、混合物を160℃で1時間攪拌し、次いで、水に注いだ。固体を濾別し、フィトレートをメチルtert-ブチルエーテル(3×)で抽出し、合わせた有機層を水(2×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。蒸発後、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100%酢酸エチル)によって精製して、標題化合物(1.9g、9.3mmol、収率82%)を淡褐色固体として得た。MS(ESP):m/z=202.1[M+H]⁺。

【0398】

工程3:

2-オキソ-1,3-ジヒドロインデン-4-カルボニトリル

【化188】



10

【0399】

スピロ[1,3-ジヒドロインデン-2,2'-1,3-ジオキサラン]-4-カルボニトリル(1g、5.0mmol、1当量)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、続いて氷浴中で冷却しながら1M HCl(20mL、20mmol、4当量)を添加した。室温で4日間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液及び水を添加した。混合物を酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させると、標題化合物(780mg、5.0mmol、定量的収率)が淡褐色固体として得られたMS(ESN):m/z=156.0[M-H]⁻。

20

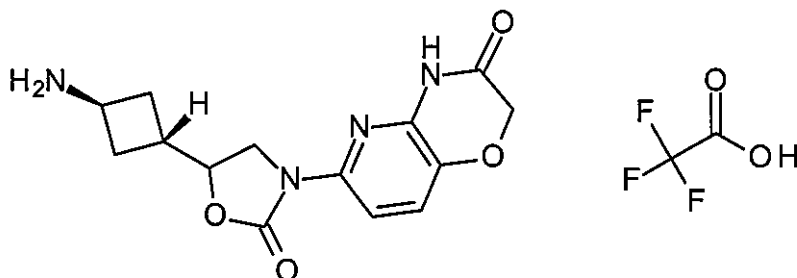
【0400】

中間体7

6-[5-(トランス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2-トリフルオロ酢酸

30

【化189】



40

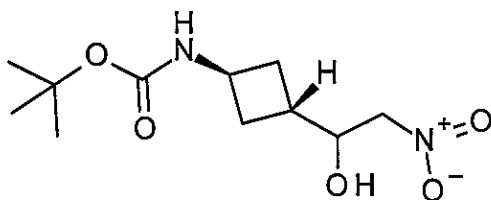
【0401】

工程1:

tert-ブチルN-[トランス-3-(1-ヒドロキシ-2-ニトロエチル)シクロブチル]カルバメート

50

【化190】



【0402】

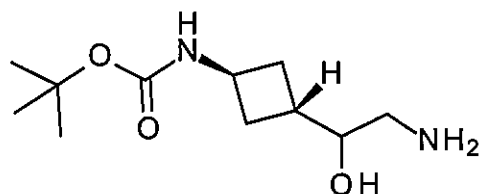
ニトロメタン（14.0 mL、258.49 mmol、36.79 当量）中のtert-ブチルN-（トランス-3-ホルミルシクロブチル）カルバメート（CAS 番号171549-92-1、1400.0 mg、7.03 mmol、1 当量）の溶液に、トリエチルアミン（0.49 mL、3.51 mmol、0.500 当量）を20℃でゆっくり添加した。次いで、混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝5：1～1：1）によって精製すると、標題化合物（1300 mg、4.99 mmol、収率71.1%）が白色固体として得られた。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 4.73（br s, 1H）, 4.37（m, 3H）, 4.13（m, 1H）, 2.97（br s, 1H）, 2.45（m, 1H）, 2.27（m, 2H）, 2.06（m, 2H）, 1.43（s, 9H）。

【0403】

工程2：

tert-ブチルN-〔トランス-3-（2-アミノ-1-ヒドロキシエチル）シクロブチル〕カルバメート

【化191】



【0404】

メタノール（60 mL）中のtert-ブチルN-〔トランス-3-（1-ヒドロキシ-2-ニトロエチル）シクロブチル〕カルバメート（1300.0 mg、4.99 mmol、1 当量）の溶液にPd（OH）₂/C（360.0 mg）を加えた。混合物をH₂下、30℃で12時間、50 psiで攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（1200 mg、5.21 mmol、定量的収率）を白色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【0405】

工程3：

tert-ブチルN-〔トランス-3-（2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル）シクロブチル〕カルバメート

10

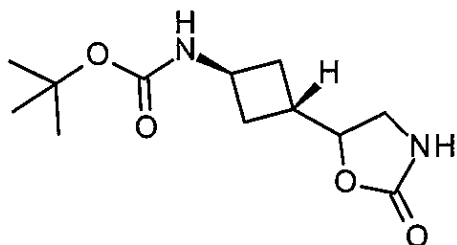
20

30

40

50

【化192】



【0406】

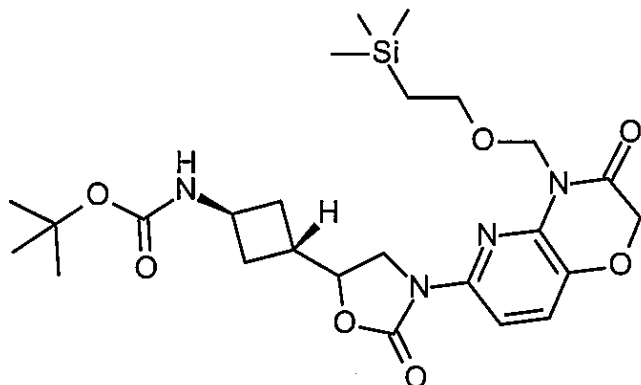
THF (10 mL) 中のtert-ブチルN-〔トランス-3-〔2-アミノ-1-ヒドロキシエチル〕シクロブチル〕カルバメート (500.0 mg、2.17 mmol、1 当量) の溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (528.06 mg、3.26 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を50℃に加熱し、0.250時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=3：1～1：1) によって精製すると、標題化合物 (410 mg、1.6 mmol、収率73.7%) が白色固体として得られた。

【0407】

工程4：

tert-ブチルN-〔トランス-3-〔2-オキソ-3-〔3-オキソ-4-〔2-トリメチルシリルエトキシメチル〕ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル〕-1, 3-オキサゾリジン-5-イル〕シクロブチル〕カルバメート

【化193】



【0408】

1, 4-ジオキサン (15 mL) 中の6-ブロモ-4-〔2-トリメチルシリルエトキシメチル〕ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン (中間体8、574.75 mg、1.6 mmol、1 当量) 及びtert-ブチルN-〔トランス-3-〔2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル〕シクロブチル〕カルバメート (410.0 mg、1.6 mmol、1 当量) の溶液に、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (136.44 mg、0.960 mmol、0.600 当量)、炭酸カリウム (1548 mg、11.2 mmol、7 当量) 及びヨウ化銅 (I) (91.4 mg、0.480 mmol、0.300 当量) を添加した。混合物を100℃に加熱し、4時間攪拌した。混合物をシリカでフィルタにかけ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=5：1～1：1) によって精製すると、標題化合物 (520 mg、0.970 mmol、収率60.8%) が白色固体として得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.65 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.30 (m

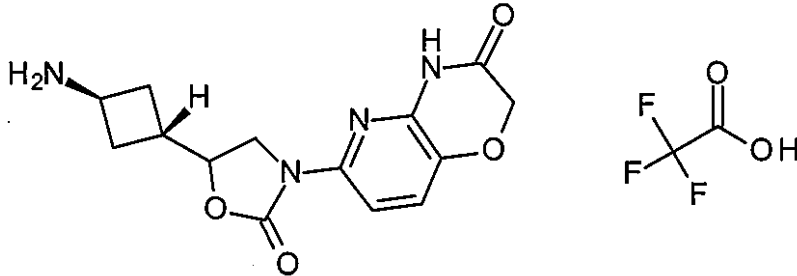
, 1 H), 2.13 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 0.92 (t, 2 H), -0.04 (s, 9 H).

【0409】

工程5:

6-[5-(トランス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2-トリフルオロ酢酸

【化194】



10

【0410】

トリフルオロ酢酸 (4.0 mL、51.92 mmol、79.31 当量) 中の tert-ブチル N-[トランス-3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル]シクロブチル]カルバメート (350.0 mg、0.650 mmol、1 当量) の混合物を 60°C で 12 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (300 mg、0.990 mmol、収率 75.3%) を暗褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP): m/z = 305.2 [M+H]⁺.

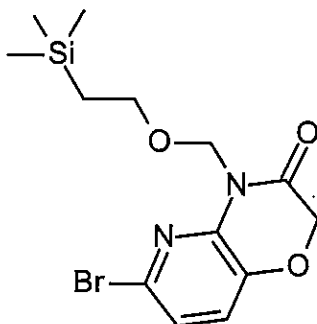
20

【0411】

中間体 8

6-ブromo-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化195】



40

【0412】

DMF (30 mL) 中の 6-ブromo-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (CAS 番号 337463-88-4、2000.0 mg、8.73 mmol、1 当量) の溶液に、油中 60% の水素化ナトリウム (523.9 mg、13.1 mmol、1.5 当量) を 0°C で添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (2.32 mL、13.1 mmol、1.5 当量) をゆっくり滴下し、得られた混合物を 25°C で更に 3 時間撹拌した。反応物を

50

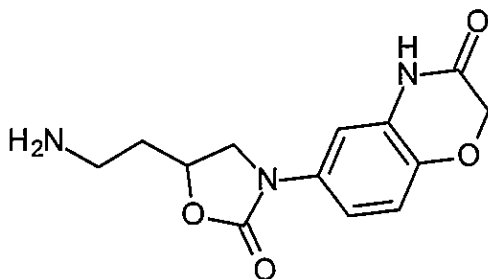
NH₄Cl水溶液（30 mL）でクエンチし、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を回収し、食塩水（2×30 mL）、5%クエン酸（20 mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（15% EA/PE）によって精製すると、標題化合物（2360 mg、6.57 mmol、収率71.7%）が白色固体として得られた。MS（ESP）： m/z = 381.0 [M+Na]⁺.

【0413】

中間体9

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン

【化196】

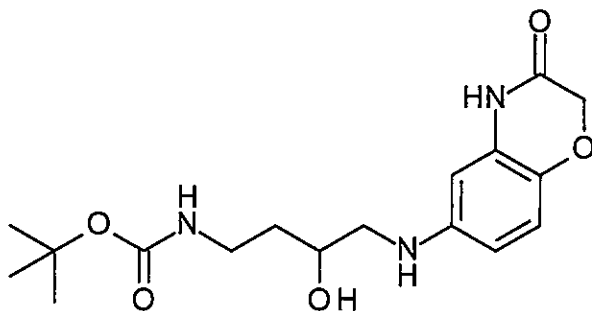


【0414】

工程1:

tert-ブチルN-[3-ヒドロキシ-4-[(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)アミノ]ブチル]カルバメート

【化197】



【0415】

エタノール（9 mL）／水（1 mL）中のtert-ブチルN-[2-(オキシラン-2-イル)エチル]カルバメート（CAS番号1072793-83-9、260.06 mg、1.39 mmol、1.2当量）の溶液に、6-アミノ-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン（CAS番号24036-52-0、190.0 mg、1.16 mmol、1当量）を20℃で添加した。反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をDMF（2.0 mL）に溶解し、分取HPLC（ギ酸）によって精製して、標題化合物（100 mg、0.280 mmol、収率24.6%）を黄色固体として得た。MS（ESP）： m/z = 352.3 [M+H]⁺.

【0416】

工程2:

tert-ブチルN-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

10

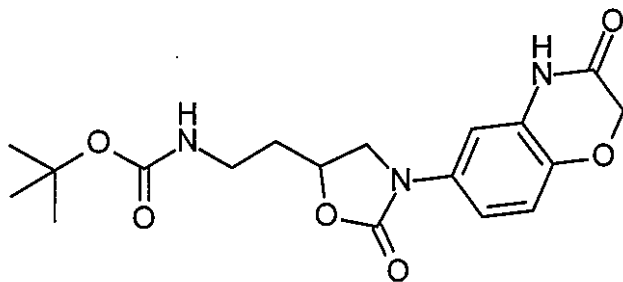
20

30

40

50

【化198】



10

【0417】

THF (10 mL) 中のtert-ブチルN-[3-ヒドロキシ-4-[(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)アミノ]ブチル]カルバメート(100.0 mg、0.280 mmol、1当量)の溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(69.22 mg、0.430 mmol、1.5当量)を20℃で加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をTLC(DCM:MeOH=10:1)によって精製して、標題化合物(90 mg、0.240 mmol、収率83.8%)を無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z=278.2$ [M-Boc+2H]⁺.

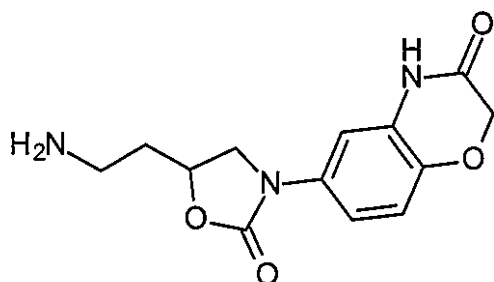
20

【0418】

工程3:

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン

【化199】



30

【0419】

EtOAc (5 mL) 中のtert-ブチルN-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート(90.0 mg、0.240 mmol、1当量)の溶液に、HClを含むEtOAc (5.0 mL)を20℃で添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物(60 mg、0.220 mmol、収率90.7%)を白色固体として得た。粗生成物は更に精製することなく、次の工程で使用した。MS(ESP): $m/z=278.2$ [M+H]⁺.

40

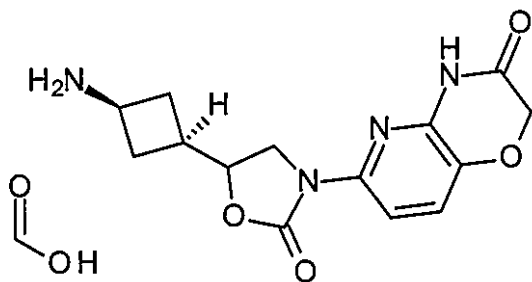
【0420】

中間体10

6-[5-(シス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

50

【化 2 0 0】



10

【0 4 2 1】

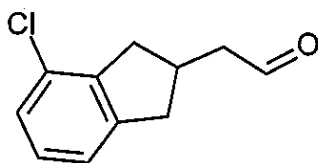
標題化合物を、tert-ブチルN-(トランス-3-ホルミルシクロブチル)カルバメートの代わりにtert-ブチルN-(シス-3-ホルミルシクロブチル)カルバメート(CAS番号171549-91-0)を用いて、中間体7と同様にして調製し、黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 305.0$ $[M+H]^+$.

【0 4 2 2】

中間体 1 1

2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド

【化 2 0 1】



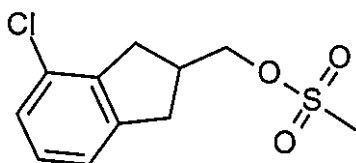
20

【0 4 2 3】

工程 1:

(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチルメタンスルホネート

【化 2 0 2】



30

【0 4 2 4】

DCM(5 mL)中の(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタノール(CAS番号1823383-27-2、200.0 mg、1.09 mmol、1当量)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.38 mL、2.19 mmol、2当量)及びメタンスルホニルクロリド(0.1 mL、1.31 mmol、1.2当量)を0℃で添加した。混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を水(20 mL)に注ぎ、DCM(15 mL×3)で抽出し、有機層をHCl(0.5 M、10 mL)、飽和NaHCO₃(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物(260 mg、1 mmol、収率91.1%)を黄色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.12(m, 3H), 4.25(d, 2H), 3.20(m, 2H), 3.03(s, 3H), 2.88(m, 3H).

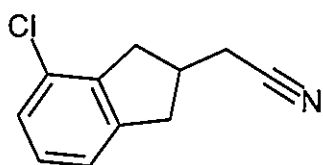
40

【0 4 2 5】

工程 2:

50

2-（4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）アセトニトリル
【化203】



【0426】

（4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）メチルメタンスルホネート（140.0mg、0.540mmol、1当量）のDMF（5mL）溶液に、シアン化ナトリウム（79.04mg、1.61mmol、3当量）を添加した。混合物を90℃で16時間撹拌した。混合物を水（20mL）に注ぎ、酢酸エチル（10mL×3）で抽出し、有機層をブライン（10mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、標題化合物（100mg、0.520mmol、収率97.2%）を無色油状物として得た。

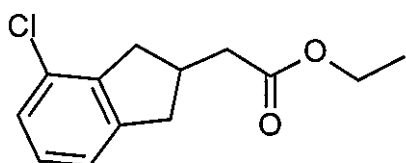
10

【0427】

工程3：

エチル2-（4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）アセテート
【化204】

20



【0428】

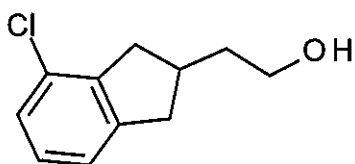
エタノール（6mL）中の2-（4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）アセトニトリル（100.0mg、0.520mmol、1当量）の溶液に濃硫酸（2.0mL）を添加した。混合物を100℃で16時間撹拌した。混合物を水（20mL）に注ぎ、酢酸エチル（10mL×3）で抽出し、有機層をブライン（10mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、標題化合物（100mg、0.420mmol、収率80.3%）を無色油状物として得た。

30

【0429】

工程4：

2-（4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）エタノール
【化205】



40

【0430】

THF（2mL）中のエチル2-（4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）アセテート（200.0mg、0.840mmol、1当量）の溶液に、水素化リチウムアルミニウム（63.6mg、1.68mmol、2当量）を0℃で添加した。混合物を0℃で2時間撹拌した。水（0.1mL）及び15%NaOH水溶液（0.1

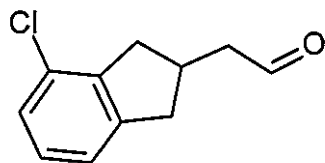
50

mL) を反応混合物に滴下し、混合物をフィルタにかけ、次いで、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (170 mg、0.860 mmol、収率 82.5%) を得た。

【0431】

工程 5:

2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド
【化206】



10

【0432】

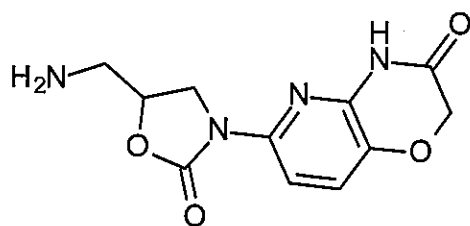
DCM (5 mL) 中の 2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エタノール (170.0 mg、0.860 mmol、1 当量) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (549.9 mg、1.3 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (20 mL) に注ぎ、DCM (10 mL × 3) で抽出し、有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製すると、標題化合物 (100 mg、0.510 mmol、収率 59.4%) が無色油状物として得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.10 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.80 (m, 4H)。

20

【0433】

中間体 12

6-[5-(アミノメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4-H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化207】



30

【0434】

5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンの代わりに 5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンを用い、中間体 1 の工程 4~8 と同様にして、標題化合物を調製した。標題化合物を白色固体として得た。MS (ESP): m/z = 265.1 [M+H]⁺。

40

【0435】

出発物質として使用した 5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンを以下のように調製した:

【0436】

DCM (150 mL) 中の 5-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (CAS 番号 7517-99-9、10.0 g、85.4 mmol、1 当量) 及びイミダゾール (11627.21 mg、170.79 mmol、2 当量) の溶液に、氷浴中

50

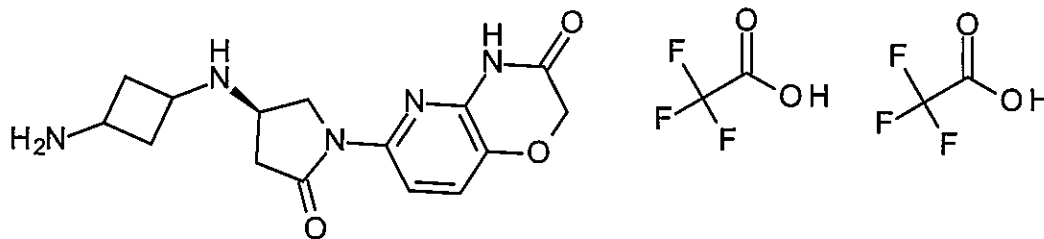
で *tert*-ブチルジメチルクロロシラン (19307 mg、128.1 mmol、1.5 当量) を添加した。添加後、混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾過したものを回収した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これを EtOAc (500 mL) に溶解し、H₂O (300 mL) 及びブライン (300 mL) で洗浄した。有機層を回収し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1~5:1) によって精製すると、標題化合物 (9.2 g、40 mmol、収率 45%) が白色固体として得られた。MS (ESP): $m/z = 232.1$ [M+H]⁺.

【0437】

中間体 13

6-[(4R)-4-[(3-アミノシクロブチル)アミノ]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンビス2,2,2-トリフルオロアセテート

【化208】

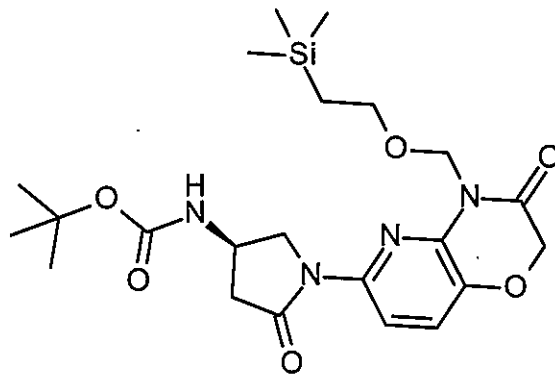


【0438】

工程 1:

tert-ブチル N-[(3R)-5-オキソ-1-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

【化209】



【0439】

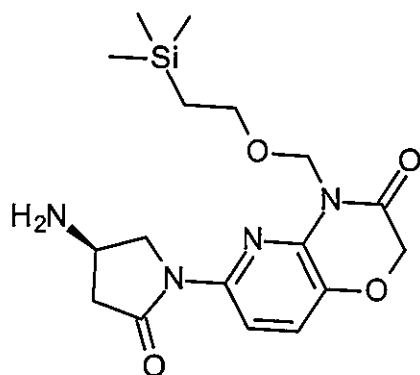
トルエン (75 mL) 中の 6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体 8、4.73 g、13.2 mmol、1.05 当量)、*tert*-ブチル N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート (CAS 番号 1346773-63-4、2.51 g、12.5 mmol、1 当量)、K₂CO₃ (12.1 g、87.7 mmol、7 当量) 及びヨウ化銅 (I) (716 mg、3.76 mmol、0.3 当量) の混合物にアルゴンを 5 分間バブリングした。トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (1.07 g、1.19 mL、7.52 mmol、0.6 当量) を添加し、混合物を 120℃ まで加熱した。混合物を 90 分間攪拌した。シリカ (10 g) を添加し、反応混合物を蒸発

させた。残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー（ISCO：CH₂Cl₂～CH₂Cl₂中5% MeOHまで50g）によって精製して、標題化合物（5g、10.4mmol、収率83.3%）を白色泡状物として得た。MS（ESP）： m/z = 479.3 [M+H]⁺.

【0440】

工程2：

6-[(4R)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化210】



10

20

【0441】

tert-ブチルN-[(3R)-5-オキソ-1-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート（5g、10.4mmol、1当量）をジオキサン中の4M HCl（26.1mL、104mmol、10当量）と混合した。10分後、ジオキサン（20mL）を添加し、混合物を1時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させると、標題化合物（3.28g、8.67mmol、収率83%）が淡黄色油状物として得られた。MS（ESP）： m/z = 379.2 [M+H]⁺.

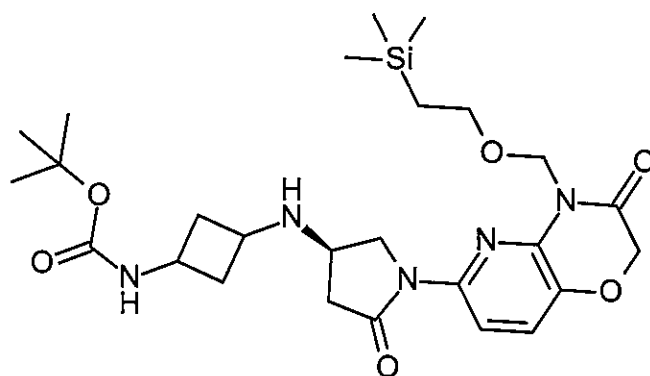
30

【0442】

工程3：

tert-ブチルN-[3-[[[(3R)-5-オキソ-1-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル]ピロリジン-3-イル]アミノ]シクロブチル]カルバメート

【化211】



40

【0443】

6-[(4R)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-(2-トリメ

50

チルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (3.2 g, 8.45 mmol, 1 当量) をアルゴン下、テトラヒドロフラン (75 mL) に懸濁し、続いて粉末のモルふるい 3 Å (3.2 g) を加え、次いで、tert-ブチル (3-オキソシクロブチル) カルバメート (2.04 g, 11 mmol, 1.3 当量) を加え、続いて酢酸 (863 mg, 823 μL, 14.4 mmol, 1.7 当量) を加、混合物を RT で 30 分間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (903 mg, 14.4 mmol, 1.7 当量) を添加し、混合物を 40 °C で 3 時間攪拌した。NaHCO₃ を添加し、混合物を EtOAc で 3 回抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (670 mg, 収率 14.5 %) を白色泡状物として得た。MS (ESP) : m/z = 548.4 [M+H]⁺.

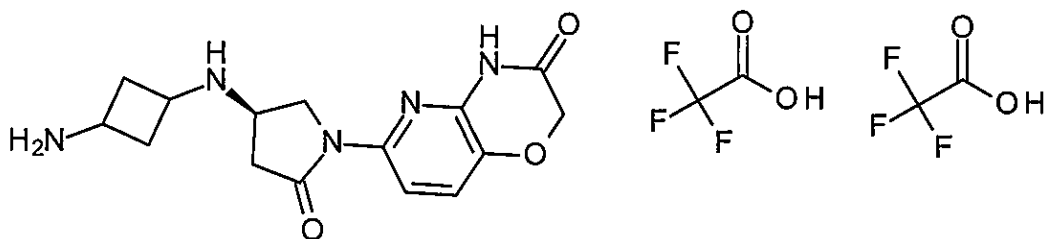
10

【0444】

工程 4 :

6-[(4R)-4-[(3-アミノシクロブチル)アミノ]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンビス 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【化 212】



20

【0445】

tert-ブチル N-[3-[[[(3R)-5-オキソ-1-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル]ピロリジン-3-イル]アミノ]シクロブチル]カルバメート (100 mg, 183 μmol, 1 当量) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、TFA (1.04 g, 703 μL, 9.13 mmol, 50 当量) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をエーテルでトリチュレートし、濾別し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、110 mg の灰白色固体を得た。MeCN (1 mL) 及び水 (15 mL) を添加し、混合物を一晩凍結乾燥させて、標題化合物 (77 mg, 141 μmol, 収率 77.3 %) を淡黄色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 318.2 [M+H]⁺.

30

【0446】

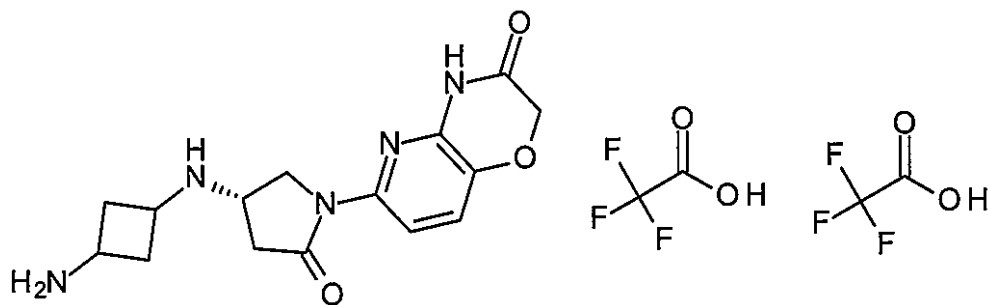
中間体 14

6-[(4S)-4-[(3-アミノシクロブチル)アミノ]-2-オキソピロリジン-1-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンビストリフルオロアセテート

40

50

【化 2 1 3】



10

【0 4 4 7】

標題化合物を、tert-ブチルN-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチルN-[(3S)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート(CAS番号672883-23-7)を用いて、中間体13と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 318.1$ $[M+H]^+$.

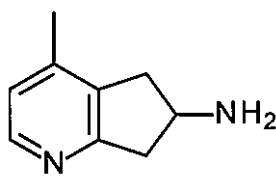
【0 4 4 8】

中間体15

4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-アミン

【化 2 1 4】

20



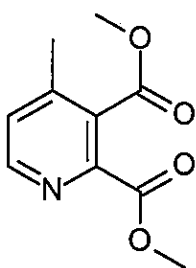
【0 4 4 9】

工程1:

ジメチル4-メチルピリジン-2,3-ジカルボキシレート

30

【化 2 1 5】



40

【0 4 5 0】

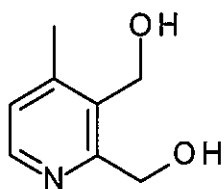
4-メチルピリジン-2,3-ジカルボン酸(CAS番号517-40-8、1000.0mg、5.52mmol、1当量)を含むDMF(20mL)の溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(8.28mL、16.56mmol、3当量)を0℃で添加し、次いで、温度を25℃に加温し、16時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:1)によって精製すると、標題化合物(800mg、3.82mmol、収率69.3%)が褐色油状物として得られた。MS(ESP): $m/z = 210.1$ $[M+H]^+$.

【0 4 5 1】

工程2:

50

【 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 3 - ピリジル】 メタノール
【化 2 1 6】



【 0 4 5 2】

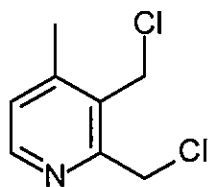
エタノール (20 mL) 中のジメチル 4 - メチルピリジン - 2 , 3 - ジカルボキシレート (800.0 mg、3.82 mmol、1 当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (868.0 mg、22.94 mmol、6 当量) を添加し、次いで、溶液を 25℃で 16 時間攪拌した。ギ酸を徐々に添加することによって溶液の pH を約 6 に調整し、次いで、固体を濾別し、濾液を濃縮すると、標題化合物 (600 mg、3.92 mmol、定量的収率) が白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 154.1 [M+H]^+$.

【 0 4 5 3】

工程 3 :

2 , 3 - ビス (クロロメチル) - 4 - メチル - ピリジン

【化 2 1 7】



【 0 4 5 4】

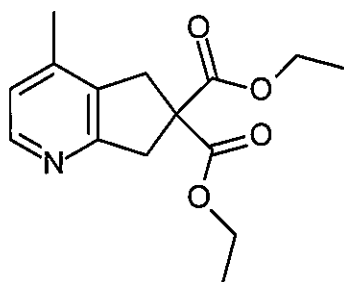
DCM (10 mL) 中の【 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 3 - ピリジル】 メタノール (0.6 g、3.92 mmol、1 当量) の溶液に塩化チオニル (4.66 g、39.17 mmol、10 当量) を加え、次いで、この溶液を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を濃縮により除去し、残渣を 50 mL の DCM に溶解し、次いで溶液を 20 mL の氷水に注ぎ、溶液の pH を、NaHCO₃ 水溶液を徐々に添加することによって約 8 に調整し、次いで、溶液を DCM (20 mL × 2) で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、標題化合物 (400 mg、2.1 mmol、収率 53.7%) を褐色油状物として得た。

【 0 4 5 5】

工程 4 :

ジエチル 4 - メチル - 5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 6 - ジカルボキシレート

【化 2 1 8】



10

20

30

40

50

【0456】

マロン酸ジエチル（0.337 g、2.1 mmol、1当量）のTHF 200 mL中溶液に、カリウムtert-ブトキシド（0.5 g、4.42 mmol、2.1当量）を0℃で添加し、溶液を0℃で更に1時間攪拌した。その後、その溶液を、2,3-ビス（クロロメチル）-4-メチルピリジン（0.4 g、2.1 mmol、1当量）を含む10.0 mLのTHFの0℃に冷却された攪拌溶液に加え、次いで、その溶液を70℃で16時間攪拌した。混合物を50 mLの氷水に注ぎ、溶液をEtOAc（30 mL×2）で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝10：1）によって精製して、標題化合物（350 mg、1.26 mmol、収率60%）を無色油状物として得た。MS（ESP）：m/z＝278.1 [M+H]⁺.

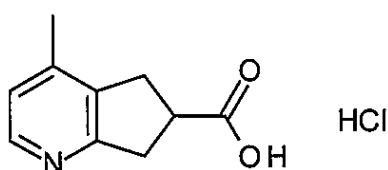
10

【0457】

工程5：

4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩

【化219】



20

【0458】

4-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,6-ジカルボン酸ジエチル（350.0 mg、1.26 mmol、1当量）の塩酸（0.13 mL、1.26 mmol、1当量）溶液を100℃で16時間攪拌した。溶媒を濃縮により除去し、残渣にトルエン20 mLを添加し、水を除去すると、標題化合物（200 mg、0.940 mmol、収率74.2%）が黄色固体として得られた。MS（ESP）：m/z＝178.1 [M+H]⁺.

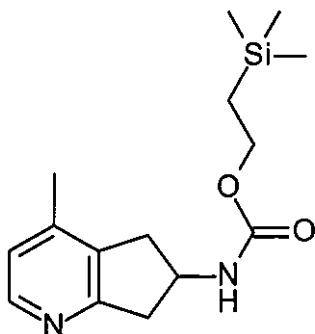
30

【0459】

工程6：

2-トリメチルシリルエチルN-(4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル)カルバメート

【化220】



40

【0460】

トルエン（10 mL）中の4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩（200.0 mg、0.940 mmol、1当量）及び2-(トリメチルシリル)エタノール（0.67 mL、4.68 mmol、5当量）の溶

50

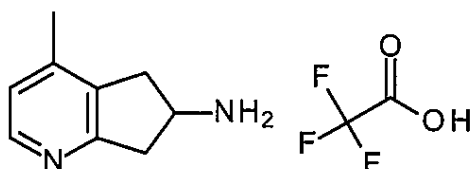
液に、ジフェニルホスホン酸アジド（0.4 mL、1.87 mmol、2当量）を添加し、次いで、溶液を25℃で1時間攪拌した。反応物にトリエチルアミン（0.39 mL、2.81 mmol、3当量）を添加し、溶液を100℃で16時間攪拌した。溶媒を濃縮により除去し、残渣をEtOAc 20 mLに溶解し、次いで、ブライン10 mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：2）によって精製すると、標題化合物（60 mg、0.210 mmol、収率21.9%）が褐色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z＝293.1 [M+H]⁺。

【0461】

工程7：

4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-アミン；2,2-トリフルオロ酢酸

【化221】



【0462】

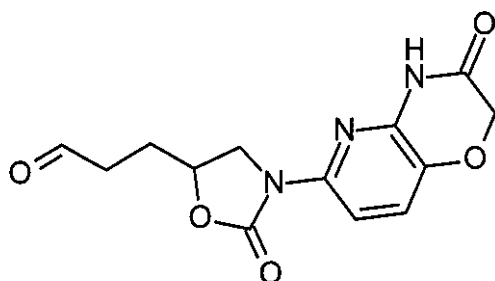
DCM（10 mL）中の2-トリメチルシリルエチルN-（4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル）カルバメート（60.0 mg、0.210 mmol、1当量）の溶液にトリフルオロ酢酸（1.0 mL、12.98 mmol、63.3当量）を添加し、次いで、溶液を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去して、粗標題化合物（30 mg、0.200 mmol、収率98.7%）を褐色油状物として得た。MS（ESP）：m/z＝149.1 [M+H]⁺。

【0463】

中間体16

3-〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル）-1,3-オキサゾリジン-5-イル〕プロパナール

【化222】

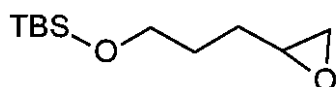


【0464】

工程1：

tert-ブチルジメチル〔3-（オキシラン-2-イル）プロポキシ〕シラン

【化223】



10

20

30

40

50

【0465】

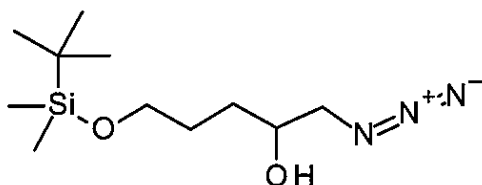
標題化合物を、ブター３－エノキシ－*tert*-ブチル－ジメチル－シランの代わりに *tert*-ブチル－ジメチル－ペント－４－エノキシシラン（CAS 番号 127154-84-1）を用いて、*tert*-ブチル－ジメチル－〔２－（オキシラン－２－イル）エトキシ〕シラン（中間体 1、工程 1）と同様に調製し、淡褐色油状物として得、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

【0466】

工程 2：

１－アジド－５－〔*tert*-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシペンタン－２－オール
【化 224】

10



【0467】

メタノール（600 mL）中の *tert*-ブチル－ジメチル－〔３－（オキシラン－２－イル）プロポキシ〕シラン（20.0 g、92.43 mmol、1 当量）の溶液に、アジ化ナトリウム（9.74 mL、277.3 mmol、3 当量）及び塩化アンモニウム（9.89 g、184.8 mmol、2 当量）を添加し、次いで、溶液を 80℃で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を EtOAc 200 mL と水 100 mL との間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗標題化合物（23 g、88.66 mmol、収率 95.9%）を黄色油状物として得た。

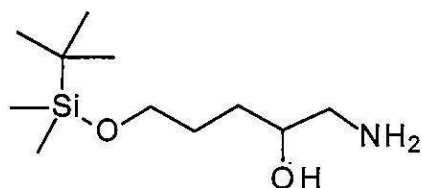
20

【0468】

工程 3：

１－アミノ－５－〔*tert*-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシペンタン－２－オール
【化 225】

30



【0469】

THF（500 mL）中の １－アジド－５－〔*tert*-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシペンタン－２－オール（23.0 g、88.66 mmol、1 当量）の溶液に、Pd/C 触媒（2 g）を添加し、次いで、混合物を水素バルーン下、25℃で 16 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮すると、粗標題化合物（18.5 g、79.26 mmol、収率 89.4%）が褐色油状物として得られた。

40

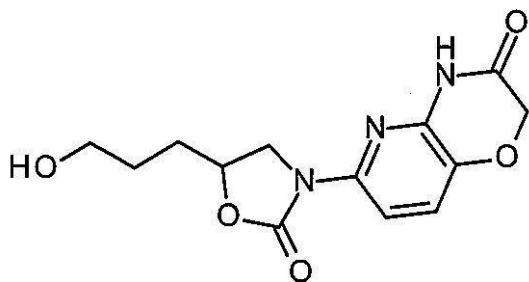
【0470】

工程 4～8：

６－〔５－（３－ヒドロキシプロピル）－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル〕－４*H*-ピリド〔３，２-*b*〕〔１，４〕オキサジン－３－オン

50

【化 2 2 6】



10

【0 4 7 1】

標題化合物を、1-アミノ-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシブタン-2-オールの代わりに1-アミノ-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシペンタン-2-オールを用い、6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体1、工程2~6)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 294.1 [M+H]^+$ 。

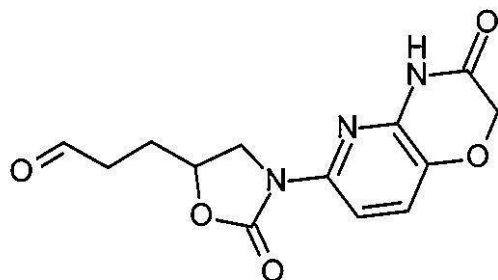
【0 4 7 2】

工程9:

3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]プロパナール

20

【化 2 2 7】



30

【0 4 7 3】

DCM(5mL)及びTHF(5mL)中の6-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(0.1g、0.340mmol、1当量)の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン(188.01mg、0.440mmol、1.3当量)を0℃で添加した。混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液をDCM(5mL)で希釈し、10mLのブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、標題化合物(80mg、0.270mmol、収率80.6%)を白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 292.1 [M+H]^+$ 。

40

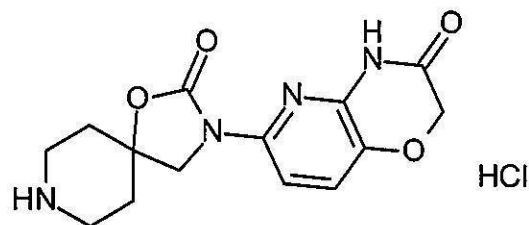
【0 4 7 4】

中間体17

6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン塩酸塩

50

【化 2 2 8】

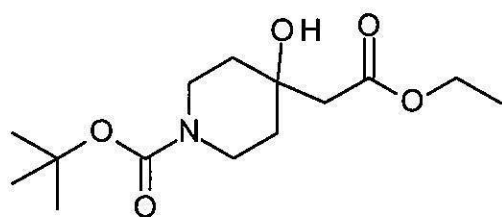


【0 4 7 5】

工程 1 :

tert-ブチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 2 9】



【0 4 7 6】

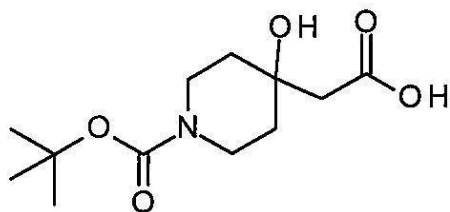
THF (100 mL) 中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (60.23 mL、60.23 mmol、1.2 当量) の溶液に、酢酸エチル (3.67 mL、55.21 mmol、1.1 当量) を -70°C で 10 分間滴下し、0.5 時間攪拌した。次いで、THF (50 mL) 中の *tert*-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g、50.19 mmol、1 当量) を混合物に -70°C で 10 分間添加し、 -70°C で 1 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、濃縮して、標題化合物 (14000 mg、48.72 mmol、収率 97.1%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 188.1$ $[\text{M} + \text{H} - \text{Boc}]^+$.

【0 4 7 7】

工程 2 :

2-[4-ヒドロキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]酢酸

【化 2 3 0】



【0 4 7 8】

メタノール (160 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (14.0 g、48.72 mmol、1 当量) 溶液に、水 (40 mL) 及び水酸化ナトリウム (2.34 g、58.47 mmol、1.2 当量) を添加した。混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (100 mL) に溶解し、EtOAc (100 mL) で抽出し

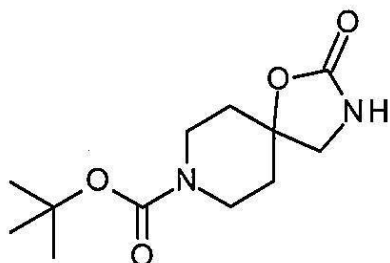
た。HCl (1N) を用いて水層を pH=5 に調整し、次いで、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。有機層を濃縮して、標題化合物 (11 g、42.42 mmol、収率 87.1%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 204.0$ [M+H-tBu]⁺.

【0479】

工程 3 :

tert-ブチル 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート

【化231】



10

【0480】

トルエン (300 mL) 中のトリエチルアミン (6.5 mL、46.66 mmol、1.1 当量) の溶液に、2-[4-ヒドロキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]酢酸 (11.0 g、42.42 mmol、1 当量) 及びジフェニルホスホン酸アジド (11.88 mL、55.15 mmol、1.3 当量) を加えた。混合物を 110°C で 16 時間攪拌した。反応物を EtOAc (200 mL) でクエンチし、H₂O (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を回収し、乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 3 : 1) によって精製して、標題化合物 (4 g、15.61 mmol、収率 33.1%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 201.0$ [M+H]⁺.

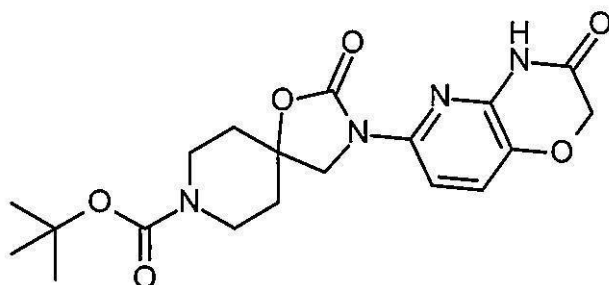
20

【0481】

工程 4~5 :

tert-ブチル 2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート

【化232】



40

【0482】

5-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンの代わりに tert-ブチル 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレートを用いて、6-[5-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 1、工程 4 及び 5) と同様に標題化合物を調製し、白色固体として得た。MS (ESP) :

50

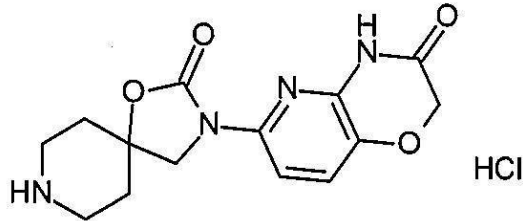
$m/z = 405.2$ $[M+H-tBu]^+$.

【0483】

工程6：

6- (2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル)-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン塩酸塩

【化233】



10

【0484】

メタノール (20.0 mL、80 mmol、64.7 当量) 中の塩酸中の *tert*-ブチル 2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシレート (500.0 mg、1.24 mmol、1 当量) の溶液を 25℃で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣に EtOAc (20 mL) を添加し、混合物をフィルタにかけた。濾過ケーキを EtOAc (10 mL) で洗浄し、次いで、乾燥させて、標題化合物 (238.8 mg、0.700 mmol、収率 55.5%) を灰色固体として得た。合わせた濾液及び洗浄物を濃縮して、更なる標題化合物 (150 mg、0.440 mmol、収率 35.0%) を黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 305.0$ $[M+H]^+$.

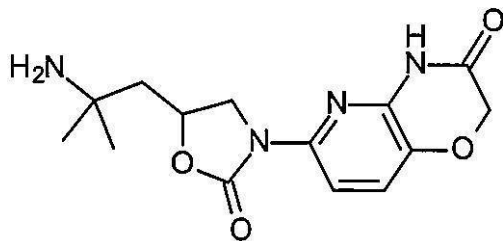
20

【0485】

中間体18

6- [5- (2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化234】



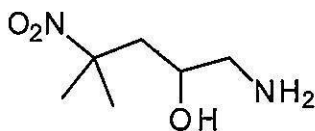
30

【0486】

工程1：

1-アミノ-4-メチル-4-ニトロペンタン-2-オール

【化235】



40

【0487】

50

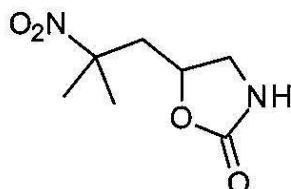
THF (35 mL) 中の水酸化アンモニウム (231.33 mL、5940 mmol、479.0 当量) の溶液に、THF (105 mL) 中の 2-(2-メチル-2-ニトロプロピル) オキシラン (CAS 番号 20030-57-3、1800.0 mg、12.4 mmol、1 当量) の混合物を 40℃ で滴下した。添加後、反応物を 40℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を乾燥させると、標題化合物 (2100 mg、12.95 mmol、収率 94.0%) が淡褐色油状物として得られた。

【0488】

工程 2：

5-(2-メチル-2-ニトロプロピル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化236】



【0489】

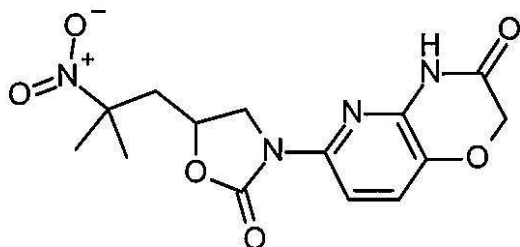
DCM (40 mL) 中の 1-アミノ-4-メチル-4-ニトロペンタン-2-オール (1900.0 mg、11.71 mmol、1 当量) 及びトリエチルアミン (4.9 mL、35.14 mmol、3 当量) の溶液に、ビス(トリクロロメチル)カーボネート (1390.5 mg、4.69 mmol、0.400 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得、これを EtOAc (50 mL) に溶解し、NaHCO₃ 水溶液 (3×20 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を回収し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、いくつかの固体が得られた。粗生成物を EtOAc (10 mL) に溶解し、固体を濾過によって回収すると、標題化合物 (270 mg、1.43 mmol、収率 12.3%) が白色固体として得られ、濾液を蒸発させると、追加の標題化合物 (800 mg、4.25 mmol、収率 36.3%) が黄色半固体として得られた。

【0490】

工程 3～4：

6-[5-(2-メチル-2-ニトロプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化237】



【0491】

5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンの代わりに 5-(2-メチル-2-ニトロプロピル)-1,3-オキサゾリジン-2-オンを用いて、6-[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体 1、工程 4 及び 5) と同様に標題化合物を調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : m/z 337.2 [M+H]

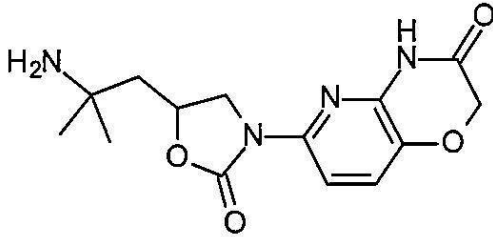
+.

【0492】

工程5：

6-[5-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化238】



10

【0493】

エタノール(20mL)中の6-[5-(2-メチル-2-ニトロプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(100.0mg、0.300mmol、1当量)の溶液に、塩化スズ(II)二水和物(402.59mg、1.78mmol、6当量)を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物に更に塩化スズ(II)二水和物(268.39mg、1.19mmol、4当量)を添加し、混合物を同じ温度で更に16時間攪拌した。混合物にチオ尿素樹脂(4g)を添加し、混合物を同じ温度で更に3時間攪拌した。濾液を濾過によって回収し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC(ギ酸)によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物(30mg、0.100mmol、収率32.3%)を淡黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 307.2 [M+H]^+$ 。

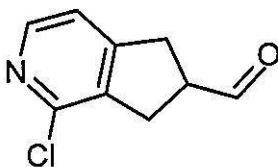
20

【0494】

中間体19

1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化239】



30

【0495】

工程1：

2-クロロ-3,4-ビス(クロロメチル)ピリジン

【化240】



40

50

【0496】

DCM (200 mL) 中の [2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル] メタノール (調製については、国際公開第2013127268号を参照されたい。) (18.9 g、108.88 mmol、1当量) の溶液に、塩化チオニル (129.53 g、1089 mmol、10当量) を0℃で添加し、次いで、溶液を25℃で16時間撹拌した。溶媒を除去して粗生成物を得て、残渣を氷水100 mLに注ぎ、次いで、10 N NaHCO₃ 水溶液を徐々に添加することによって溶液のpHを約8に調整した。溶液をEtOAc (100 mL×2) で抽出し、有機物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) によって精製して、標題化合物 (17 g、80.76 mmol、収率74.2%) を白色固体として得た。MS (ESP): m/z = 209.9 [M+H]⁺.

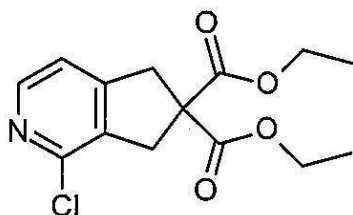
10

【0497】

工程2:

ジエチル1-クロロ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化241】



20

【0498】

THF 200 mL 中の2-クロロ-3,4-ビス(クロロメチル)ピリジン (17.0 g、80.76 mmol、1当量) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (19.03 g、169.6 mmol、2.1当量) を0℃で添加し、溶液を0℃で更に1時間撹拌した。その後、その溶液を、2-クロロ-3,4-ビス(クロロメチル)ピリジン (17.0 g、80.76 mmol、1当量) を含む100 mLのTHFの0℃に冷却された撹拌溶液に加え、次いで、その溶液を70℃で16時間撹拌した。混合物を50 mLの氷水に注ぎ、溶液をEtOAc (30 mL×2) で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) によって精製して、標題化合物 (12.5 g、41.98 mmol、収率52.0%) を無色油状物として得た。MS (ESP): m/z = 298.2 [M+H]⁺.

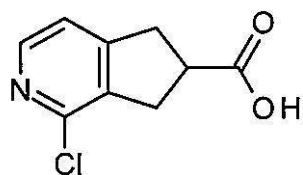
30

【0499】

工程3:

1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボン酸

【化242】



40

【0500】

ジエチル1-クロロ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (12.5 g、41.98 mmol、1当量) の溶液に塩酸 (109.34

50

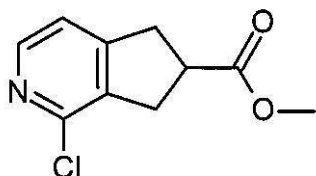
g、1050mmol、25当量)を添加し、次いで、溶液を100℃で16時間撹拌した。溶媒を除去すると、粗標題化合物(10g、定量的。収率)が褐色固体として得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。MS(ESP): $m/z=198.1$ [M+H]⁺。

【0501】

工程4:

メチル1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化243】



10

【0502】

1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸(10,000.0mg、50.6mmol、1当量)の溶液に、MeOH(400.0mL、1600mmol、31.62当量)中のHCl(ガス)を添加し、次いで、溶液を60℃で16時間撹拌した。溶媒を濃縮により除去し、残渣を水30mLに注いだ。NaHCO₃を徐々に添加することによって、溶液のpHを約10に調整した。溶液をEtOAc(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物(6.5g、30.71mmol、収率60.7%)を褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z=212.1$ [M+H]⁺。

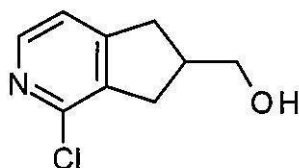
20

【0503】

工程5:

(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール

【化244】



30

【0504】

THF(50mL)中のメチル1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート(2000.0mg、9.45mmol、1当量)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム(358.67mg、9.45mmol、1当量)を0℃で添加し、次いで、溶液を0℃で2時間撹拌した。水滴を添加し、次いで、ガスが発生しなくなるまでEtOAcをゆっくり添加し、次いで、5gのNa₂SO₄を添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。固体を濾別し、濾過ケーキをEtOAc 20mLで洗浄し、濾液を蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)によって精製して、標題化合物(1500mg、8.17mmol、収率86.4%)を褐色固体として得た。MS(ESP): $m/z=184.0$ [M+H]⁺。

40

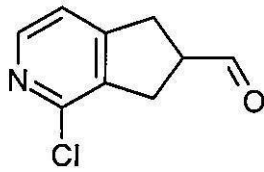
【0505】

工程6:

50

1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化245】



【0506】

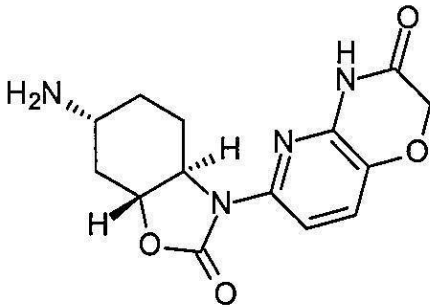
(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール(304mg、1.66mmol、1当量)をDCM(16.6mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。デスマーチン試薬(737mg、1.74mmol、1.05当量)を添加し、氷浴を除去した。室温で1時間後、飽和Na₂S₂O₃及び飽和NaHCO₃を添加することによって反応をクエンチした。混合物をDCMで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘプタン中0~50%EtOAcで溶出するシリカカートリッジクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(245mg、1.21mmol、収率73.3%)を無色油状物として得た。MS(ESI): m/z = 182.1 [M+H]⁺.

【0507】

中間体20

6-[rac-3a,7a-トランス-3a,6-シス-6-アミノ-2-オキソ-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾキサゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化246】

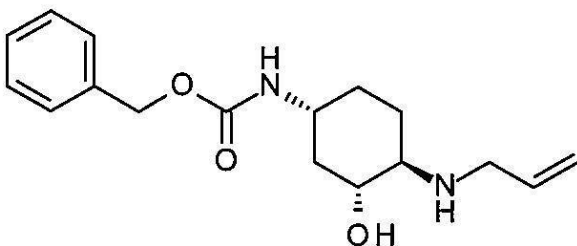


【0508】

工程1:

ベンジルN-[rac-1,3-シス-1,4-トランス-3-ヒドロキシ-4-(プロパー-2-エニルアミノ)シクロヘキシル]カルバメート

【化247】



【0509】

MeCN(20mL)中のベンジルN-[rac-1,4-シス-4,6-シス-7-

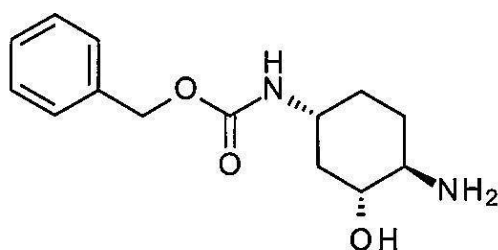
オキサビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-4-イル] カルバメート (CAS 番号 1932050-68-4、3800.0 mg、15.37 mmol、1 当量) の溶液に過塩素酸リチウム (8174 mg、76.83 mmol、5 当量) を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、次いで、アリルアミン (4386 mg、76.83 mmol、5 当量) を添加し、混合物を 16 時間 50℃ に加熱した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た。

【0510】

工程 2：

ベンジル N- [rac-1, 3-シス-1, 4-トランス-4-アミノ-3-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバメート

【化 248】



【0511】

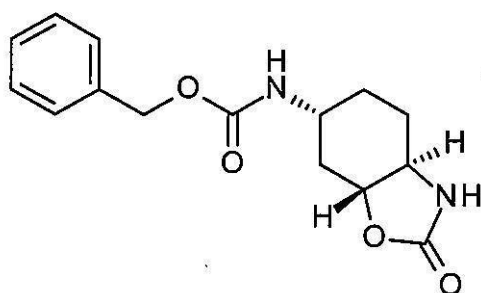
N₂下、CH₂Cl₂ (300 mL) 中のベンジル N- [rac-1, 3-シス-1, 4-トランス-3-ヒドロキシ-4- (プロパ-2-エニルアミノ) シクロヘキシル] カルバメート (8.0 g、26.28 mmol、1 当量) の溶液に、1, 3-ジメチルバルビツール酸 (24622.9 mg、157.7 mmol、6 当量) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6074.4 mg、5.26 mmol、0.200 当量) を添加した。混合物を 20℃ で 3 時間攪拌した。1 N HCl (200 mL) を添加し、層を分離した。有機層を HCl 水溶液で洗浄し、次いで、合わせた水層を CH₂Cl₂ で洗浄した。水層を濃 NaOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。塩基性抽出物から合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させると、標題化合物 (3.2 g、12.11 mmol、収率 46.1%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 265.1 [M+H]⁺.

【0512】

工程 3：

ベンジル N- [rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] カルバメート

【化 249】



【0513】

THF (10 mL) 中のベンジル N- [rac-1, 3-シス-1, 4-トランス-4

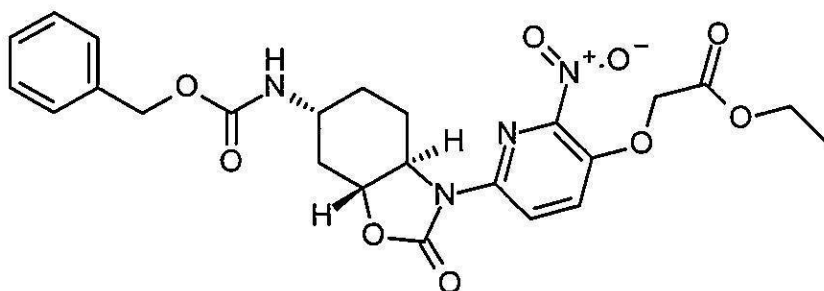
ーアミノー３－ヒドロキシシクロヘキシル] カルバメート (1000.0mg、3.78mmol、1当量) の溶液に、N、N'－カルボニルジイミダゾール (920.19mg、5.67mmol、1.5当量) を加えた。混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル:ヘキサン) によって精製すると、標題化合物 (450mg、1.55mmol、収率40.97%) が白色固体として得られた。

【0514】

工程4:

エチル 2－[2－ニトロ－6－[rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-6- (フェニルメトキシカルボニルアミノ) -3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル] オキサセテート

【化250】



【0515】

トルエン (2mL) 中の、ベンジル N－[rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-3H-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] カルバメート (150.0mg、0.520mmol、1当量)、エチル 2－[(6-ブロモ-2-ニトロ-3-ピリジル) オキシ] アセテート (173.4mg、0.570mmol、1.1当量) 及び炭酸カリウム (214.2mg、1.55mmol、3当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (94.6mg、0.100mmol、0.200当量) の溶液に、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (119.6mg、0.210mmol、0.400当量) を加えた。混合物を窒素で3回脱気し、100℃で2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮し、フラッシュカラムによって精製すると、標題化合物 (180mg、0.350mmol、収率67.7%) が白色固体として得られた。

【0516】

工程5:

ベンジル N－[rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] カルバメート

10

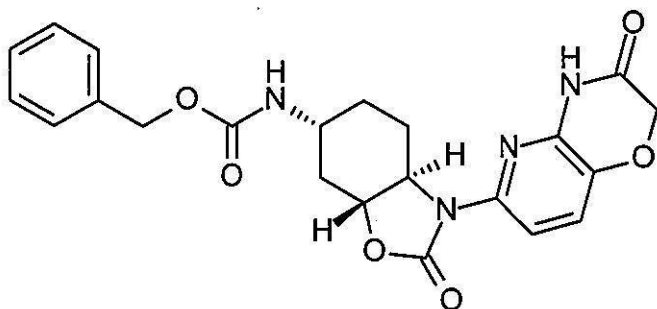
20

30

40

50

【化 2 5 1】



10

【0 5 1 7】

酢酸（5 mL）中のエチル 2-〔2-ニトロ-6-〔rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-6-（フェニルメトキシカルボニルアミノ）-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-3-イル〕ピリジン-3-イル〕オキシアセテート（330.0 mg、0.640 mmol、1 当量）の溶液に、鉄（179.1 mg、3.21 mmol、5 当量）を添加した。混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液の pH を飽和 NaHCO₃ 溶液の添加によって 7 に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物（220 mg、0.500 mmol、収率 78.2%）を白色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 439.2 [M+H]⁺。

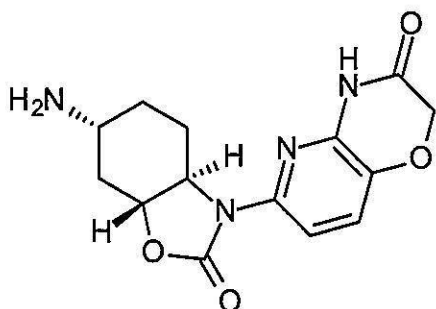
20

【0 5 1 8】

工程 6：

6-〔rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-6-アミノ-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-3-イル〕-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン

【化 2 5 2】



30

【0 5 1 9】

1-プロパノール（50 mL）及び THF（50 mL）中のベンジル N-〔rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル）-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル〕カルバメート（200.0 mg、0.460 mmol、1 当量）の溶液に、Pd/C（50.0 mg）を添加した。混合物を H₂（15 psi）下、20℃で 16 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮して、標題化合物（120 mg、0.390 mmol、収率 86.5%）を黄色固体として得た。

40

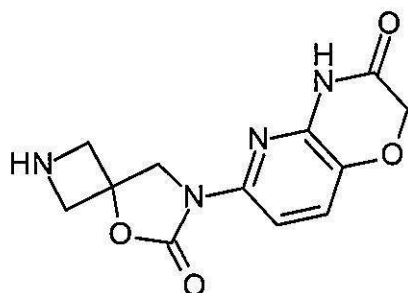
【0 5 2 0】

中間体 21

6-（6-オキソ-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-7-イル

50

)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化253】



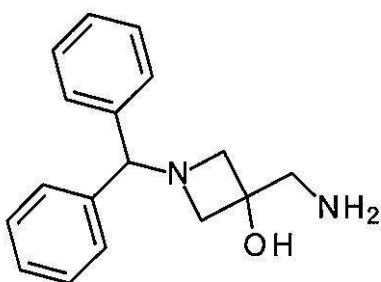
10

【0521】

工程1:

3-(アミノメチル)-1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール

【化254】



20

【0522】

メタノール(365.9mL)中の1-ベンズヒドリル-3-トリメチルシリルオキシ-アゼチジン-3-カルボニトリル(CAS番号151097-25-5、7.5g、22.29mmol、1当量)の溶液に、塩化ニッケル六水和物(6861.2mg、28.97mmol、1.3当量)及び水素化ホウ素ナトリウム(4216.1mg、111.44mmol、5当量)を0℃で数回に分けて添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃を添加し、混合物をフィルタにかけ、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(10%メタノール/DCM及び1%NH₃・H₂O)によって精製すると、標題化合物(2.7g、10.06mmol、収率45.1%)が白色固体として得られた。MS(ESP):m/z=269.2[M+H]⁺.

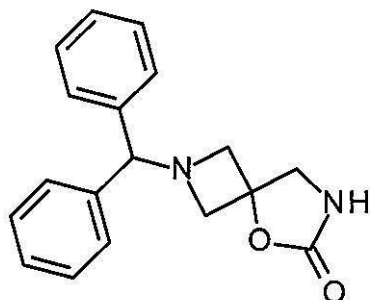
30

【0523】

工程2:

2-ベンズヒドリル-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

【化255】



40

【0524】

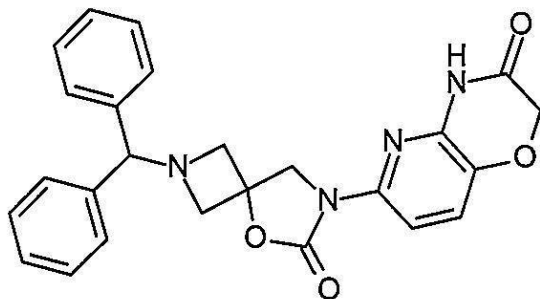
50

THF (70 mL) 中の 3-(アミノメチル)-1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール (2.7 g、10.06 mmol、1 当量) の溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (2447.19 mg、15.09 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、フィルタにかけて、標題化合物 (2.47 g、8.39 mmol、収率 83.4%) を黄色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 295.1 [M+H]^+$.

【0525】

工程 3~4:

6-(2-ベンズヒドリル-6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化256】



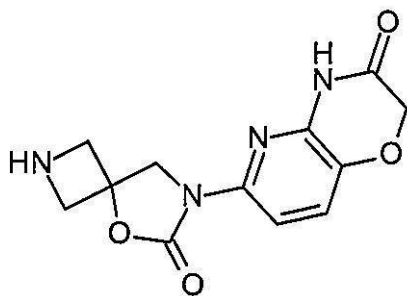
【0526】

標題化合物を、ベンジル N-[rac-3a,7a-トランス-6,7a-シス-2-オキソ-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-3H-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル]カルバメートの代わりに 2-ベンズヒドリル-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オンを用いて、ベンジル N-[rac-3a,7a-トランス-6,7a-シス-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾキサゾール-6-イル]カルバメート (中間体 20、工程 4 及び 5) と同様に調製し、黄色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 443.2 [M+H]^+$.

【0527】

工程 5:

6-(6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン
【化257】



【0528】

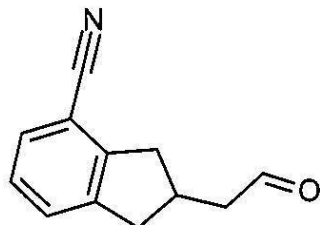
THF (50 mL) 及び 1-プロパノール (50 mL) 中の 6-(2-ベンズヒドリル-6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (100.0 mg、0.230 mmol、1 当量) の溶液に、Pd(OH)₂/C (20.0 mg) を添加した。混合

物を H_2 (50 psi) 下、 $25^\circ C$ で16時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮して残渣を得て、これをTBMEを用いてトリチュエートすると、標題化合物 (30 mg、0.110 mmol、収率48.1%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 277.0$ [M+H]⁺.

【0529】

中間体22

2-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化258】



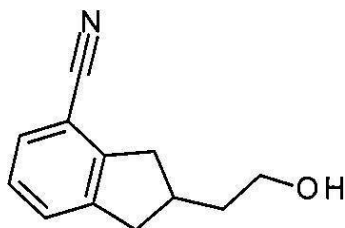
10

【0530】

工程1:

2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化259】



20

【0531】

DMA (6 mL) 中の2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エタノール (中間体11、工程4、150.0 mg、0.760 mmol、1当量) の脱気溶液に、シアン化亜鉛 (0.1 mL、1.53 mmol、2当量)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (129.6 mg、0.310 mmol、0.40当量) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (139.7 mg、0.150 mmol、0.20当量) を加えた。混合物を N_2 下、 $120^\circ C$ で16時間攪拌した。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製すると、標題化合物 (100 mg、0.530 mmol、収率70.0%) が黄色油状物として得られた。

30

【0532】

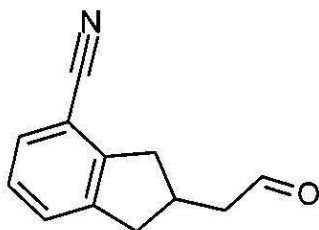
工程2:

2-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

40

50

【化 2 6 0】



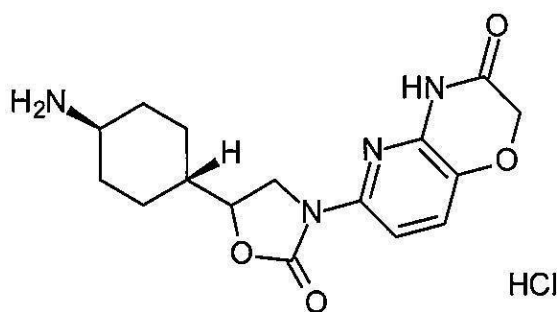
【0 5 3 3】

DCM (4.17 mL) 中の 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (100.0 mg、0.530 mmol、1 当量) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (453.0 mg、1.07 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (20 mL × 3) で抽出し、合わせた抽出物を 20 mL の飽和ブライン溶液で洗浄した。次いで、有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮乾固した。次いで、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / PE) によって精製した。所望の画分を濃縮すると、標題化合物 (60 mg、0.320 mmol、収率 50.5%) が無色油状物として得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.65 (m, 4H).

【0 5 3 4】

中間体 2 3

6-[5-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン塩酸塩
【化 2 6 1】



【0 5 3 5】

標題化合物を、tert-ブチル N-(トランス-3-ホルミルシクロブチル)カルバメートの代わりに tert-ブチル N-(トランス-4-ホルミルシクロヘキシル)カルバメート (CAS 番号 181308-57-6) を用いて、6-[5-(トランス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体 7) と同様に調製し、黄色固体として得た。MS (ESP): m/z = 333.1 [M+H]⁺.

【0 5 3 6】

中間体 2 4

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オントリフルオロアセテート

10

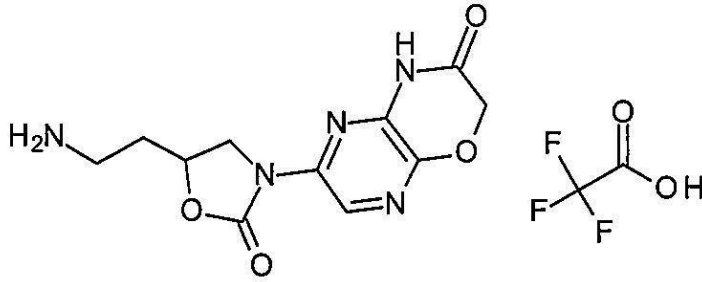
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

【0 5 3 7】

標題化合物を、6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンの代わりに6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 25)、tert-ブチル N-[トランス-3-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル)シクロブチル]カルバメートの代わりにtert-ブチル N-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル)エチル]カルバメート (中間体 26) を用いて、6-[5-(トランス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 7、工程 4 及び 5) と同様にして調製した。MS (ESP) : $m/z = 280.1 [M+H]^+$ 。

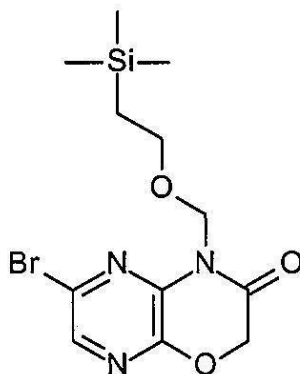
20

【0 5 3 8】

中間体 25

6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化 2 6 3】



30

【0 5 3 9】

工程 1 :

6-ブロモ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン
【化 2 6 4】



40

【0 5 4 0】

50

3, 6-ジブロモピラジン-2-アミン (5.0 g、19.77 mmol、1当量) を含むグリコール酸メチル (17.81 g、197.71 mmol、10当量) の溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (6.66 g、59.31 mmol、3当量) を N_2 下、60℃で添加した。反応混合物を60℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物のpHを1M HClの添加によって4に調整し、混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc/石油エーテル) によって精製すると、標題化合物 (2.7 g、11.74 mmol、収率59.4%) が得られた。 ^1H-NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.86 (s, 1H), 4.93 (s, 2H).

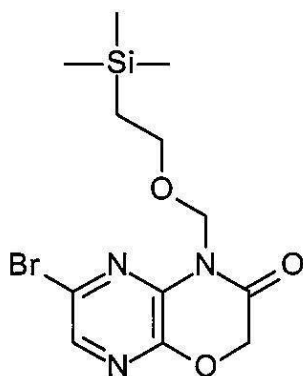
10

【0541】

工程2:

6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化265】



20

【0542】

DMF (30 mL) 中の6-ブロモ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (2.7 g、11.74 mmol、1当量)、炭酸カリウム (4.87 g、35.21 mmol、3当量) の溶液に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (3.12 mL、17.61 mmol、1.5当量) を0℃で添加した。次いで、反応物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EA/石油エーテル) によって精製して、標題化合物 (3.9 g、10.82 mmol、収率92.2%) を淡黄色固体として得た。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

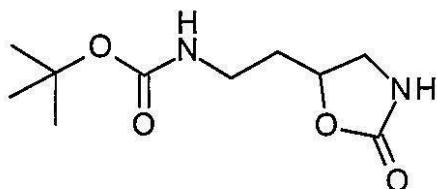
30

【0543】

中間体26

tert-ブチル N-[2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)エチル]カルバメート

【化266】



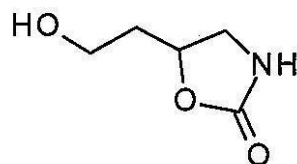
50

【0544】

工程1:

5-(2-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-2-オン

【化267】



10

【0545】

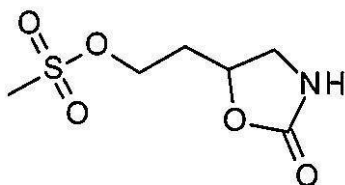
MeOH (10.19 mL、40.75 mmol、10当量) 中の HCl (気体) 中の 5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]オキサゾリジン-2-オン (中間体1、工程3、1.0 g、4.08 mmol、1当量) の溶液を 25℃ で 1 時間攪拌した。NH₃・H₂O を徐々に添加することによって、溶液の pH を約 8 に調整した。溶媒を除去して粗生成物を得て、これを 20 mL の石油エーテルで洗浄し、次いで、固体を減圧下で乾燥させて、粗標題化合物 (500 mg、3.81 mmol、収率 93.6%) を黄色固体として得た。

【0546】

工程2:

2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)エチルメタンスルホネート

【化268】



20

30

【0547】

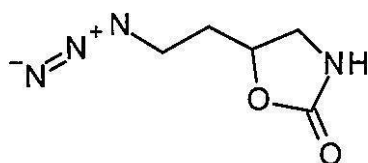
THF (10 mL) 中の 5-(2-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-2-オン (500.0 mg、3.81 mmol、1当量) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.59 mL、7.63 mmol、2当量) を添加し、次いで、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。溶液を水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (800 mg、3.82 mmol、収率 100%) を黄色固体として得た。

【0548】

工程3:

5-(2-アジドエチル)オキサゾリジン-2-オン

【化269】



40

【0549】

DMF (40 mL) 中の 2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)エチルメタンスルホネート (800.0 mg、3.82 mmol、1当量) の溶液にアジ化ナ

50

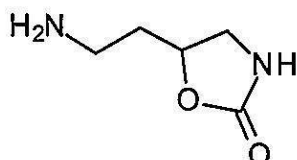
トリウム (1242.9 mg、19.12 mmol、5 当量) を加え、次いで混合物を 50℃で16時間攪拌した。溶液を水50 mLに注ぎ、混合物を EtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を除去して、粗標題化合物 (500 mg、3.2 mmol、収率 83.8%) を褐色油状物として得た。

【0550】

工程 4:

5-(2-アミノエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化270】



10

【0551】

THF (50 mL) 中の 5-(2-アジドエチル)オキサゾリジン-2-オン (500.0 mg、3.2 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (100 mg) を添加し、次いで、混合物を水素雰囲気下にて 25℃で3時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮すると、標題化合物 (400 mg、3.07 mmol、収率 96.0%) が褐色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 131.1 [M+H]⁺.

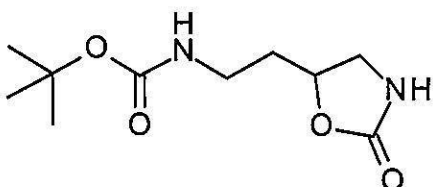
20

【0552】

工程 5:

tert-ブチル N-[2-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)エチル]カルバメート

【化271】



30

【0553】

5-(2-アミノエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (400.0 mg、3.07 mmol、1 当量) 及びトリエチルアミン (0.86 mL、6.15 mmol、2 当量) を含む DCM (20 mL) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1006.1 mg、4.61 mmol、1.5 当量) を添加し、溶液を 25℃で16時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) によって精製すると、標題化合物 (250 mg、1.09 mmol、収率 35.3%) が褐色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 253.1 [M+Na]⁺.

40

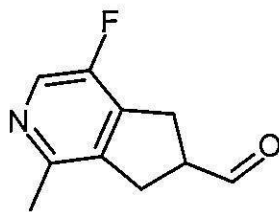
【0554】

中間体 27

4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

50

【化 2 7 2】

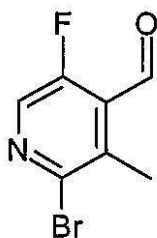


【0 5 5 5】

工程 1 :

2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-4-カルバルデヒド

【化 2 7 3】



【0 5 5 6】

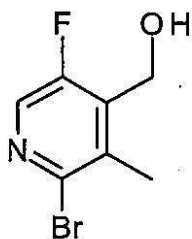
THF (100 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-ピリジン (CAS 番号 38186-85-5、5000.0 mg、26.31 mmol、1 当量) の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (THF 中 2 M、26.31 mL、52.6 mmol、2 当量) を -78°C で添加した。反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。DMF (5 mL) を添加し、反応混合物を -78°C で 3 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (100.0 mL) を添加し、混合物を DCM (100 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (5000 mg、22.93 mmol、収率 87.2%) を黄色油状物として得た。粗生成物は更に精製することなく、次の工程で使用した。

【0 5 5 7】

工程 2 :

(2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル) メタノール

【化 2 7 4】



【0 5 5 8】

THF (100 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-ピリジン-4-カルバルデヒド (5000.0 mg、22.93 mmol、1 当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1735.28 mg、45.87 mmol、2 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を 20°C で 16 時間攪拌した。6 M HCl (20.0 mL) を添加し、混合物を DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 15 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (3600 mg、16.36 mmol)

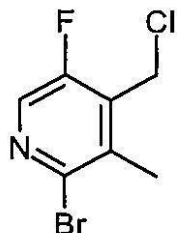
し、収率 71.3%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 220.0$ [$M+H$]⁺.

【0559】

工程 3 :

2-ブロモ-4-(クロロメチル)-5-フルオロ-3-メチルピリジン

【化275】



10

【0560】

酢酸エチル (100 mL) 中の (2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-4-ピリジル) メタノール (3600.0 mg、16.36 mmol、1 当量) 及び DMF (3 mL) の混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌して、透明な溶液を形成した。塩化チオニル (3892.9 mg、32.72 mmol、2 当量) を反応混合物に 20℃ で添加した。反応混合物を 20℃ で 15.5 時間攪拌した。15 重量% Na_2CO_3 溶液 (50 mL) を添加して、混合物の pH を 8.0 に調整した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗標題化合物 (3500 mg、14.68 mmol、収率 89.7%) を黄色油状物として得た。粗生成物は更に精製することなく、次の工程で利用した。MS (ESP) : $m/z = 238.0$ [$M+H$]⁺.

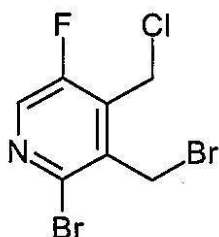
20

【0561】

工程 4 :

2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-4-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン

【化276】



30

【0562】

四塩化炭素 (100 mL) 中の N-ブロモスクシンイミド (3134.5 mg、17.61 mmol、1.2 当量) 及び 2-ブロモ-4-(クロロメチル)-5-フルオロ-3-メチルピリジン (3500.0 mg、14.68 mmol、1 当量) の溶液に、過酸化ベンゾイル (355.5 mg、1.47 mmol、0.100 当量) を 0℃ で少しずつ添加した。添加の最後に、反応混合物を 20℃ で 0.5 時間、次いで、80℃ で更に 15.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を EtOAc (100.0 mL) に溶解し、溶液を水 (50 mL × 2) 及びブライン (50 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、標題化合物 (3500 mg、11.03 mmol、収率 75.1%) を黄色油状物として得た。粗生成物は更に精製することなく、次の工程で利用した。MS (ESP) : $m/z = 317.9$ [$M+H$]⁺.

40

【0563】

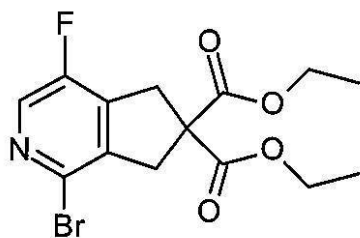
工程 5 :

ジエチル 1-ブロモ-4-フルオロ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-

50

6, 6-ジカルボキシレート

【化277】



10

【0564】

THF (15.0 mL) 中のマロン酸ジエチル (0.96 mL、6.3 mmol、1当量) の溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (1484.9 mg、13.23 mmol、2.1当量) を 0℃ で添加し、溶液を 0℃ で更に 1 時間攪拌した。その後、溶液を、THF (5.0 mL) 中の 2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-4-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (2000.0 mg、6.3 mmol、1当量) の攪拌冷却 (0℃) 溶液に添加し、次いで、溶液を 70℃ で 16 時間攪拌した。混合物を 100 mL の氷水に注ぎ、溶液を EtOAc (100 mL × 2) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 20:1~2:1) によって精製すると、標題化合物 (1.8 g、5 mmol、収率 79.3%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP): *m/z* = 360.0 [M+H]⁺.

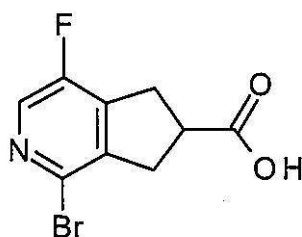
20

【0565】

工程 6:

1-ブロモ-4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボン酸

【化278】



30

【0566】

塩酸 (50.0 mL、600 mmol、120.06 当量) 中のジエチル 1-ブロモ-4-フルオロ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (1800.0 mg、5 mmol、1当量) の溶液を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にトルエン 100 mL を添加した。溶媒を除去して、粗標題化合物 (1200 mg、4.61 mmol、収率 92.3%) を黄色油状物として得た。MS (ESP): *m/z* = 260.0 及び 262.0 [M+H]⁺.

40

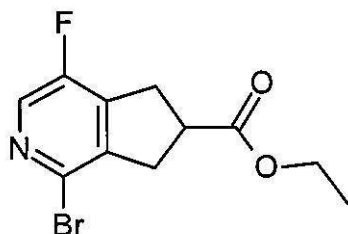
【0567】

工程 7:

エチル 1-ブロモ-4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート

50

【化 2 7 9】



【0 5 6 8】

10

エタノール（50 mL）中の1-ブromo-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸（1200.0 mg、4.61 mmol、1当量）の溶液に、硫酸（1.0 mL、18.4 mmol、3.99当量）を20℃で添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc=20：1～2：1）によって精製すると、標題化合物（1200 mg、4.17 mmol、収率90.3%）が黄色油状物として得られた。MS（ESP）： m/z = 288.0及び290.0 $[M+H]^+$ 。

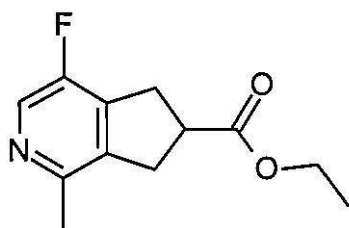
【0 5 6 9】

工程 8：

エチル 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

20

【化 2 8 0】



30

【0 5 7 0】

1,4-ジオキサン（20.0 mL）中のエチル 1-ブromo-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート（600.0 mg、2.08 mmol、1当量）及び[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（152.38 mg、0.210 mmol、0.100当量）の溶液をN₂で3回脱気し、次いで、トルエン中1.0 M Me₂Zn（6.25 mL、6.25 mmol、3当量）を添加し、溶液を110℃で2時間攪拌した。溶液を氷水（20.0 mL）に注ぎ、混合物をEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を除去して粗生成物を得、これを分取TLC（PE：EA=3：1）によって精製して、標題化合物（300 mg、1.34 mmol、収率64.5%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）： m/z = 224.3 $[M+H]^+$ 。

40

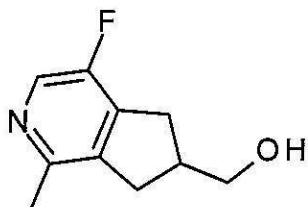
【0 5 7 1】

工程 9：

（4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メタノール

50

【化 2 8 1】



【0 5 7 2】

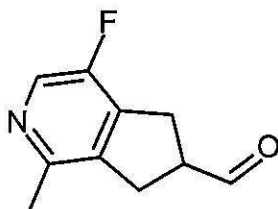
THF (15 mL) 中のエチル 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (300.0 mg、1.34 mmol、1 当量) の溶液に、水素化リチウムアルミニウム (102.01 mg、2.69 mmol、2 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を 20℃ で 2 時間撹拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10.0 mL) でクエンチした。混合物を水 (10.0 mL) で希釈し、EtOAc (20.0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これを分取 TLC (PE : EtOAc = 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (210 mg、1.16 mmol、収率 86.2%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 182.3 [M+H]⁺.

【0 5 7 3】

工程 10 :

4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 2 8 2】



【0 5 7 4】

DCM (5 mL) 中の (4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (100.0 mg、0.550 mmol、1 当量) の溶液に、デスマーチン・ペルヨージン (468.13 mg、1.1 mmol、2 当量) を 20℃ で添加した。反応混合物を 20℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濃縮して粗生成物を得、これを分取 TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) によって精製して、標題化合物 (35 mg、0.200 mmol、収率 35.4%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 180.3 [M+H]⁺.

【0 5 7 5】

中間体 28

4-フルオロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

10

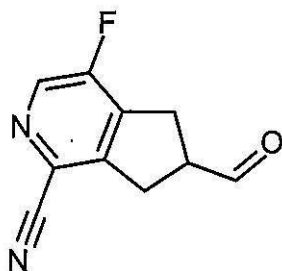
20

30

40

50

【化 2 8 3】



10

【0 5 7 6】

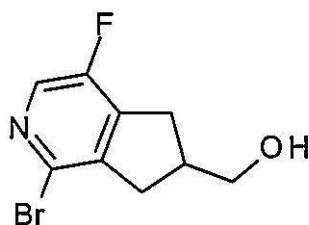
標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エタノールの代わりに(1-ブロモ-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノールを用いて、2-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体22)と同様にして調製すると、灰白色の固体として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。

【0 5 7 7】

出発物質として使用した(1-ブロモ-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノールを以下のように調製した：

【化 2 8 4】

20



【0 5 7 8】

THF (23.33 mL) 中のエチル 1-ブロモ-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート(中間体27、工程7、350.0 mg、1.21 mmol、1当量)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム-THF (1.34 mL、1.34 mmol、1.1当量)を0℃で添加し、次いで、溶液を0℃で2時間攪拌した。反応物をNa₂SO₄・10H₂Oでクエンチし、EtOAc (50 mL)で希釈した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮すると、標題化合物(300 mg、1.22 mmol、収率87.3%)が緑色固体として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESP) : m/z = 246.0 及び 248.0 [M+H]⁺。

30

【0 5 7 9】

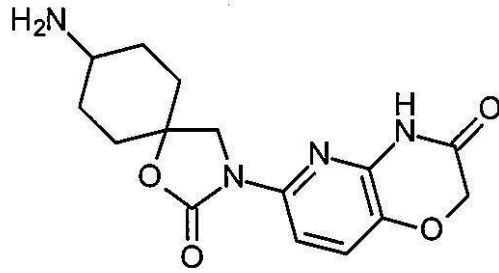
中間体 29

40

6-(8-アミノ-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

50

【化 2 8 5】



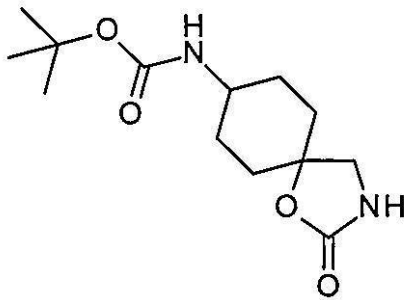
10

【0 5 8 0】

工程 1 ~ 3 :

tert-ブチル N-(2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)カルバメート

【化 2 8 6】



20

【0 5 8 1】

標題化合物を、*tert*-ブチル N-(トランス-3-ホルミルシクロブチル)カルバメートの代わりに *tert*-ブチル N-(4-オキソシクロヘキシル)カルバメート (CAS 番号 179321-49-4) を使用して *tert*-ブチル N-[トランス-3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)シクロブチル]カルバメート (中間体 7、工程 1 ~ 3) と同様に調製して、白色固体として得た。

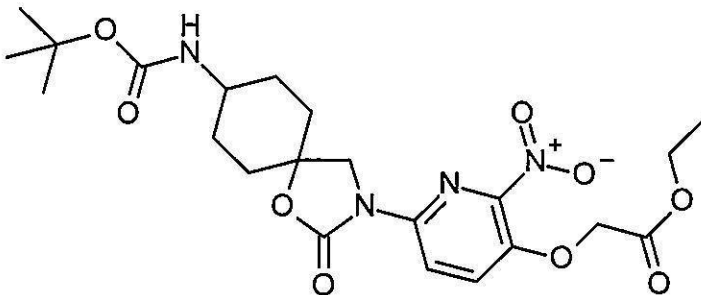
30

【0 5 8 2】

工程 4 :

エチル 2-[6-[8-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-ニトロピリジン-3-イル]オキシアセテート

【化 2 8 7】



40

【0 5 8 3】

1,4-ジオキサン (22 mL) 中の *tert*-ブチル N-(2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)カルバメート (1.1 g、4.07 mmol)

50

ol、1当量)及びエチル2-[(6-ブロモ-2-ニトロ-3-ピリジル)オキシ]アセテート(1.24g、4.07mmol、1当量)の溶液に、ヨウ化銅(I)(155.0mg、0.810mmol、0.200当量)、N,N-ジメチル-エチレンジアミン(0.01mL、1.63mmol、0.400当量)及び炭酸カリウム(1.12g、8.14mmol、2当量)を添加した。混合物を窒素で3回脱気し、100℃で2時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮乾固した。残渣をEtOAc(50mL)で希釈し、溶液を水(30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を、(PE/EtOAc=1/1)で溶出されるカラムゲルによって精製した。所望の画分を真空中で濃縮乾固して、標題化合物(1.3g、2.63mmol、収率64.6%)を黄色固体として得た。

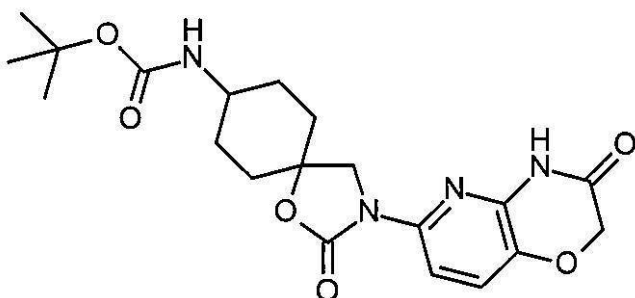
10

【0584】

工程5:

tert-ブチルN-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]カルバメート

【化288】



20

【0585】

酢酸(20mL)中のエチル2-[6-[8-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-ニトロピリジン-3-イル]オキシ酢酸(1.3g、2.71mmol、1当量)の溶液に、鉄(755.5mg、13.53mmol、5当量)を添加し、混合物を60℃で2時間攪拌した。反応物をフィルタにかけて濃縮した。残渣をEtOAc(50mL)で希釈し、有機層を水(30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を、(PE/EtOAc=1/1)で溶出されるカラムゲルによって精製した。所望の画分を真空中で濃縮乾固して、標題化合物(700mg、1.73mmol、収率62.1%)を黄色固体として得た。MS(ESP): m/z = 419.2 [M+H]⁺.

30

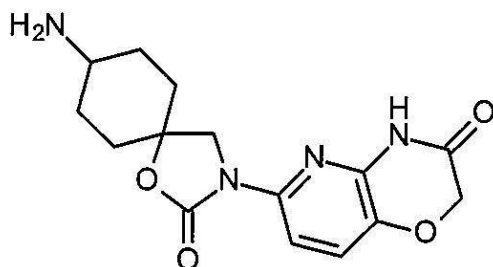
【0586】

工程6:

6-(8-アミノ-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

40

【化289】



50

【0587】

酢酸エチル（5 mL）中の *tert*-ブチル N-〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4 H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル）-1-オキサ-3-アザスピロ〔4.5〕デカン-8-イル〕カルバメート（200.0 mg、0.480 mmol、1 当量）の溶液に、酢酸エチル中塩酸（5.0 mL、20 mmol、41.84 当量）を添加した。次いで、混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチル（20 mL）を添加し、混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキを酢酸エチル（10 mL）で洗浄した。溶媒を除去し、残渣をメタノール（20 mL）で希釈した。この混合物に塩基性樹脂（5 g）を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濃縮して、標題化合物（150 mg、0.470 mmol、収率 98.6%）を白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 319.2$ [M+H]⁺.

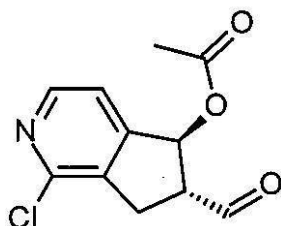
10

【0588】

中間体 30

〔*rac*-（5, 6-トランス）-1-クロロ-6-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-5-イル〕アセテート

【化290】



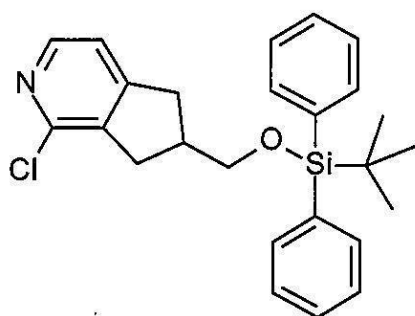
20

【0589】

工程 1：

tert-ブチル-〔（1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル）メトキシ〕-ジフェニルシラン

【化291】



30

【0590】

DMF（15 mL）中の（1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル）メタノール（中間体 19、工程 5、2400.0 mg、13.07 mmol、1 当量）及びイミダゾール（1779.51 mg、26.14 mmol、2 当量）の混合物に、*tert*-ブチルクロロジフェニルシラン（4670.06 mg、16.99 mmol、1.3 当量）を 0℃で添加し、次いで、反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃（60 mL）でクエンチし、次いで、DCM（100 mL）で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカのクロマトグラフィーカラム（PE/EtOAc = 30/1~3/1）によって精製して、標題化合物（5000 mg、11.85 mmol、収率 90.7%）を無色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 422.2$ [M+H]⁺.

40

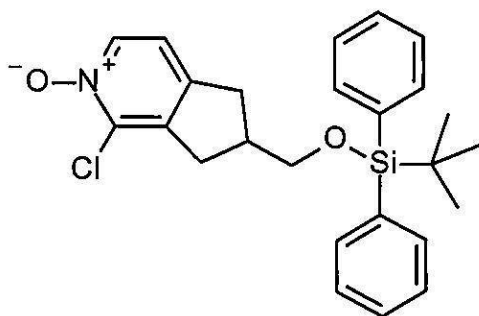
50

【0591】

工程2：

tert-ブチル-[(1-クロロ-2-オキシド-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-2-イウム-6-イル)メトキシ]-ジフェニルシラン

【化292】



10

【0592】

DCM (100 mL) 中の *tert*-ブチル-[(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メトキシ]-ジフェニルシラン (5000.0 mg、11.85 mmol、1 当量) の溶液に、0℃で3-クロロ過安息香酸 (3595.86 mg、17.77 mmol、1.5 当量) を加え、次いで、反応物を25℃で16時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮して粗生成物 (11 g) を得た。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc=10/1~1/2) によって精製して、標題化合物 (4900 mg、11.19 mmol、収率94.4%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 438.2$ [M+H]⁺.

20

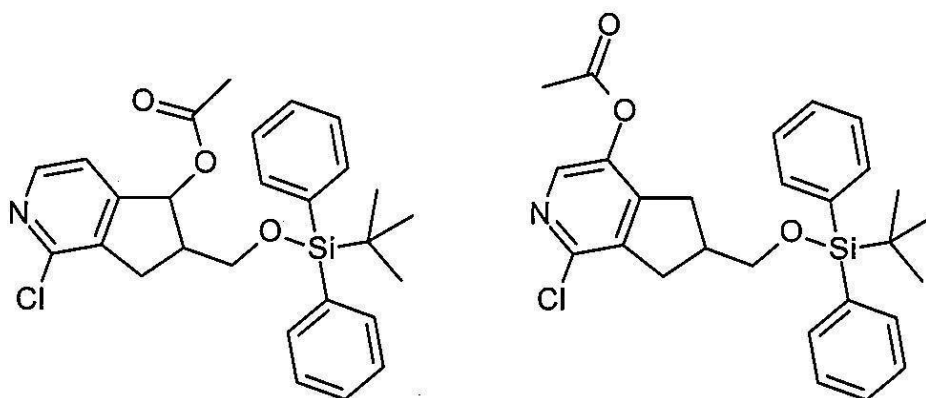
【0593】

工程3：

6-[[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]アセテート及び6-[[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-イル]アセテート

30

【化293】



40

【0594】

Ac₂O (50.0 mL、111.86 mmol、10 当量) 中の *tert*-ブチル-[(1-クロロ-2-オキシド-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-2-イウム-6-イル)メトキシ]-ジフェニルシラン (4900.0 mg、11.19 mmol、1 当量) の混合物を100℃で3時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得て、これをEtOAc (100 mL) に溶解し、溶液をNaHCO₃ (2×50

50

mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物 (7.0 g) を得た。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) によって精製して、標題化合物の混合物 (3700 mg、7.71 mmol、収率 68.9%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 480.3$ [M+H]⁺.

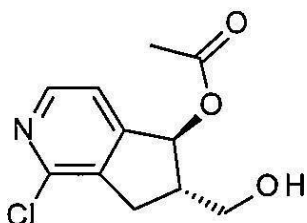
【0595】

工程 4 :

[rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル] アセテート

【化294】

10



【0596】

THF (5.04 mL) 中の tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル] アセテート及び [6-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-イル] アセテート (150.0 mg、0.310 mmol、1当量) の混合物に、THF 中の TBAF (0.62 mL、0.620 mmol、2当量) を加え、反応混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。混合物をブライン (10 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮すると残渣が得られ、これを分取 TLC (PE/EtOAc = 1/2) によって精製して、標題化合物 (25 mg、0.100 mmol、収率 33.1%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 242.1$ [M+H]⁺.

20

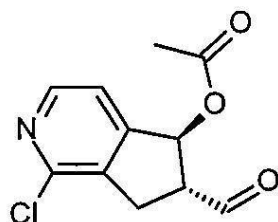
【0597】

工程 5 :

[rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル] アセテート

【化295】

30



40

【0598】

DCM (15.36 mL) 中の [rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル] アセテート (80.0 mg、0.330 mmol、1当量) の溶液に、デスーマーチン・ペルヨージナン (280.81 mg、0.660 mmol、2当量) を 0℃ で添加した。添加後、反応物を 20℃ で 2 時間撹拌した。セライト (0.5 g) を添加し、混合物を 5 分間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、粗標題化合物 (1

50

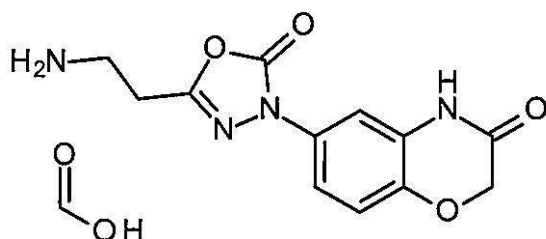
0.0 mg、0.420 mmol、収率63.0%)を褐色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP): $m/z = 240.1$ [M+H]⁺.

【0599】

中間体31

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン; 酢酸

【化296】



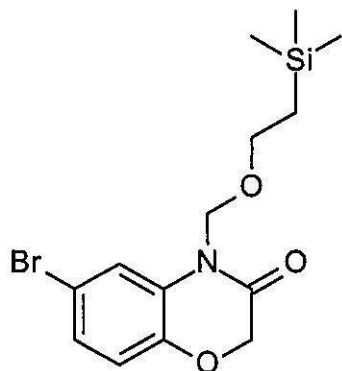
10

【0600】

工程1:

6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,4-ベンゾキサジン-3-オン

【化297】



20

30

【0601】

テトラヒドロフラン (60 mL) 中の6-ブロモ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン (2000.0 mg、8.77 mmol、1当量)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (1968.3 mg、17.54 mmol、2当量)を0℃で添加し、混合物を10分間攪拌した。次いで、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (2.33 mL、13.16 mmol、1.5当量)を滴下し、混合物を25℃に加熱し、更に50分間攪拌した。反応物をH₂O (50 mL)に注ぎ、酢酸エチル (100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc=30:1~20:1)によって精製して、標題化合物 (2300 mg、6.42 mmol、収率73.2%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.57 (t, 2H), 0.86 (t, 2H), -0.05 (s, 9H).

40

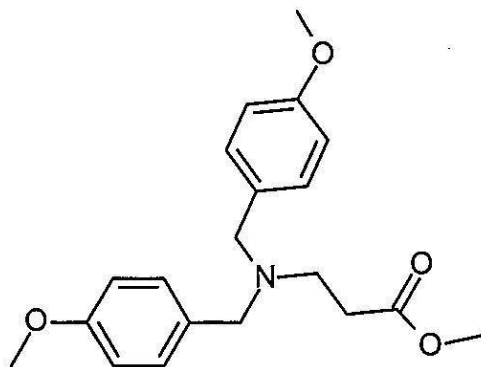
【0602】

工程2:

メチル3-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]プロパノエート

50

【化 2 9 8】



10

【0 6 0 3】

4-メトキシベンジルクロリド (36.16 mL、266.68 mmol、2.5 当量) 及び炭酸カリウム (44228.1 mg、320.02 mmol、3 当量) 中のメチル 3-アミノプロパノエート (11000.0 mg、106.67 mmol、1 当量) の混合物を 30℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (300 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 8 : 1) によって精製して、標題化合物 (18000 mg、52.41 mmol、収率 49.1%) を無色油状物として得た。

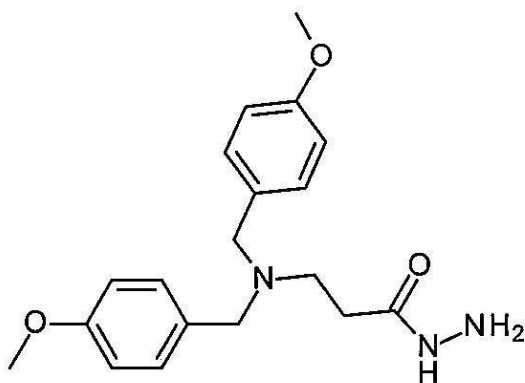
20

【0 6 0 4】

工程 3 :

3- [ビス [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ] プロパンヒドラジド

【化 2 9 9】



30

【0 6 0 5】

メチル 3- [ビス [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ] プロパノエート (10,000.0 mg、29.12 mmol、1 当量) のエタノール (200 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (14874.4 mg、291.19 mmol、10 当量) を添加し、混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物 (8000 mg、23.3 mmol、収率 80%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 344.2 [M+H]⁺.

40

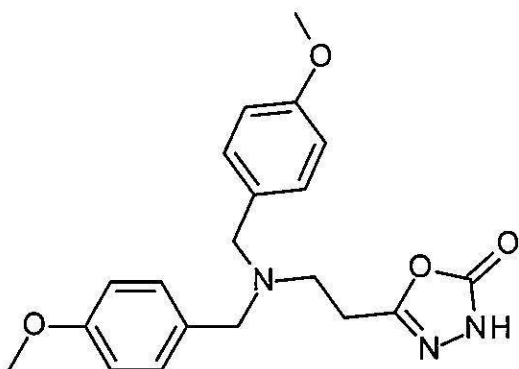
【0 6 0 6】

工程 4 :

5- [2- [ビス [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ] エチル] -3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン

50

【化 3 0 0】



10

【0 6 0 7】

ジクロロエタン（87 mL）中の3-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アミノ〕プロパンヒドラジド（2900.0 mg、8.44 mmol、1当量）のジクロロエタン（87 mL）溶液に、ビス（トリクロロメチル）カーボネート（1039.9 mg、3.5 mmol、0.420当量）を25℃で添加した。混合物を80℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキをジクロロエタン（50 mL）で洗浄すると、標題化合物（3200 mg、8.66 mmol、収率99.2%）が白色固体として得られた。MS（ESP）： m/z = 370.1 $[M+H]^+$ 。

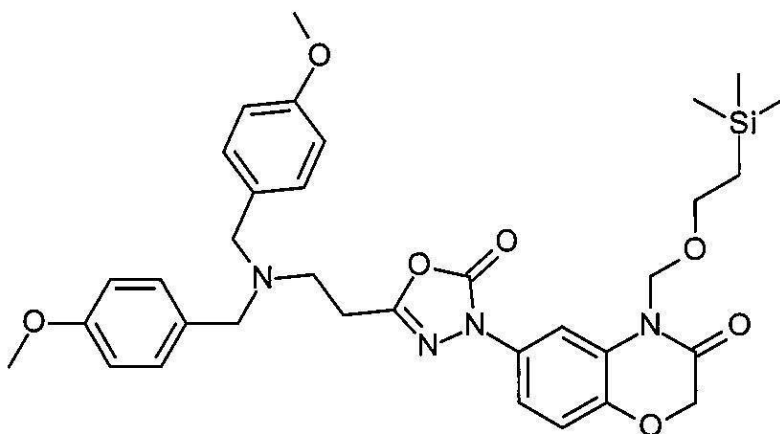
20

【0 6 0 8】

工程 5：

6-〔5-〔2-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アミノ〕エチル〕-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル〕-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-1,4-ベンゾキサジン-3-オン

【化 3 0 1】



30

【0 6 0 9】

3-メチル-1-ブタノール（6.67 mL）中の5-〔2-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アミノ〕エチル〕-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン（200.0 mg、0.540 mmol、1当量）の溶液に、6-ブロモ-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-1,4-ベンゾキサジン-3-オン（232.78 mg、0.650 mmol、1.2当量）、ナトリウムtert-ブトキシド（156.1 mg、1.62 mmol、3当量）及びt-BuXPhos-Pd-G3（43.0 mg、0.050 mmol、0.100当量）を窒素雰囲気下25℃で添加した。反応混合物を90℃に加熱し、12時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 10：1～8：1）によ

40

50

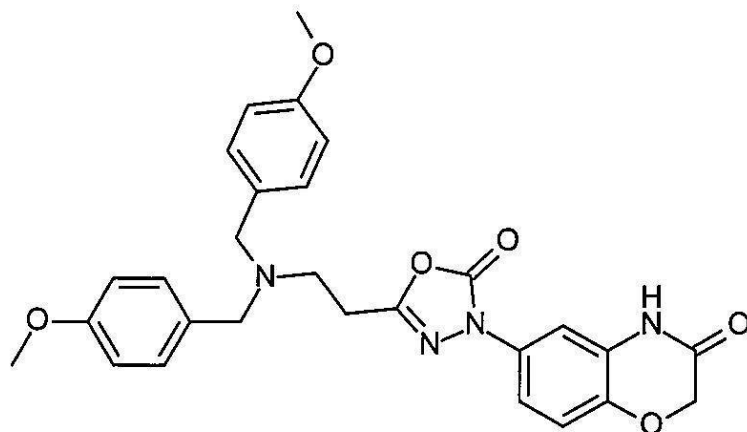
て精製し、濃縮して、標題化合物（120mg、0.190mmol、収率34.3%）を淡黄色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 647.3$ $[M+H]^+$ 。

【0610】

工程6：

6-〔5-〔2-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アミノ〕エチル〕-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル〕-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン

【化302】



10

20

【0611】

エタノール（50mL）中の6-〔5-〔2-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アミノ〕エチル〕-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル〕-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン（650.0mg、1mmol、1当量）の溶液に、塩酸（50.0mL、300mmol、298.53当量）を添加し、混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物のpHをNaHCO₃で9に調整し、混合物をEtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、標題化合物（450mg、0.870mmol、収率86.7%）を淡褐色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 517.2$ $[M+H]^+$ 。

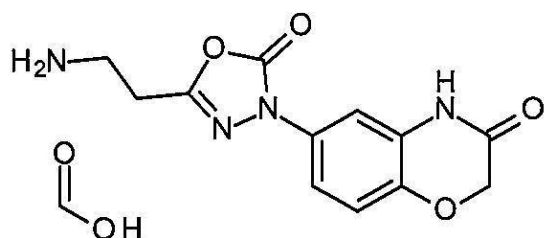
30

【0612】

工程7：

6-〔5-（2-アミノエチル）-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル〕-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン；ギ酸

【化303】



40

【0613】

メタノール（44mL）中の6-〔5-〔2-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アミノ〕エチル〕-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル〕-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン（440.0mg、0.850mmol、1当量

50

の溶液に、パラジウム／Ｃ（５００．０ｍｇ）及びトリフルオロ酢酸（０．３３ｍＬ、４．２６ｍｍｏｌ、５当量）を添加し、反応混合物を水素雰囲気下、２５℃で４時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸）によって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物（９０ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ、収率３２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＰ）：ｍ／ｚ＝２７７．０〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

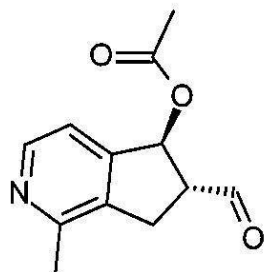
【０６１４】

中間体３２

〔ｒａｃ－（５，６－トランス）－６－ホルミル－１－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｃ〕ピリジン－５－イル〕アセテート

【化３０４】

10



20

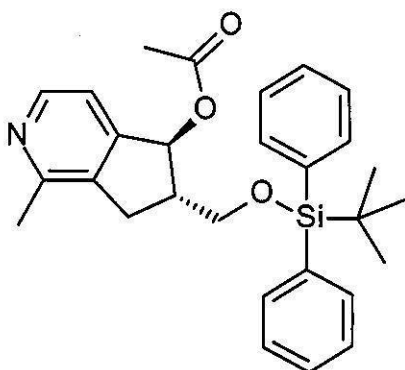
【０６１５】

標題化合物を、〔ｒａｃ－（５，６－トランス）－６－〔〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシメチル〕－１－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｃ〕ピリジン－５－イル〕アセテートの代わりに〔ｒａｃ－（５，６－トランス）－６－〔〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシメチル〕－１－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｃ〕ピリジン－５－イル〕アセテートを用いて、〔ｒａｃ－（５，６－トランス）－１－クロロ－６－ホルミル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｃ〕ピリジン－５－イル〕アセテート（中間体３０、工程４及び５）と同様にして調製し、淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【０６１６】

出発物質として使用した〔ｒａｃ－（５，６－トランス）－６－〔〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシメチル〕－１－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｃ〕ピリジン－５－イル〕アセテートを以下のように調製した：

【化３０５】



40

【０６１７】

１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の〔ｒａｃ－（５，６－トランス）－６－〔〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシメチル〕－１－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｃ〕ピリジン－５－イル〕アセテート（中間体３０、工程３、１００

50

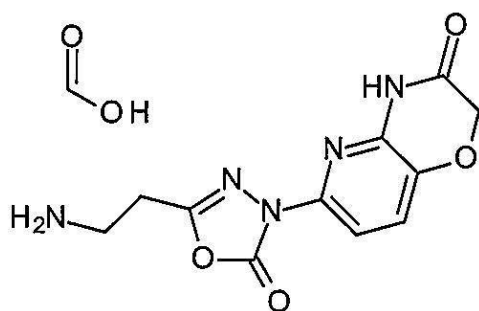
． 0 mg、0.210 mmol、1 当量) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (30.5 mg、0.040 mmol、0.200 当量) 及びトルエン中 1.0 M Me_2Zn (0.62 mL、0.620 mmol、3 当量) を添加した。混合物を N_2 下、100℃で16時間攪拌した。反応物を NH_4Cl でクエンチした。EtOAc (20 mL) を添加し、層を分離し、有機層を飽和ブライン溶液 (2×20 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO_4) した後、濃縮乾固した。次いで、粗生成物を分取 TLC (PE/EtOAc=1/1) によって精製して、標題化合物 (70 mg、0.150 mmol、収率 73.1%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 460.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0618】

中間体 33

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

【化306】

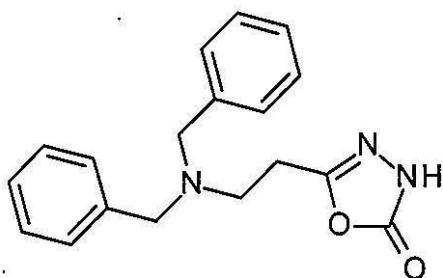


【0619】

工程 1～3：

5-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン

【化307】



【0620】

標題化合物を、4-メトキシベンジルクロリドの代わりにベンジルクロリドを使用して 5-[2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]エチル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン (中間体 31、工程 2～4) と同様に調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 310.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0621】

工程 4：

エチル 2-[6-[5-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-ニトロピリジン-3-イル]オキシアセテート

10

20

30

40

50

CCOC(=O)COc1cc(C2=NC(=O)OCCN(Cc3ccccc3)Cc4ccccc4)cnc1[N+](=O)[O-]

10

【 0 6 2 2 】

標題化合物を、5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンの代わりに5-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンを用いて、エチル2-[6-[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2-ニトロピリジン-3-イル]オキシアセテート(中間体1、工程4)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS(E SP): m/z = 534.1 [M+H]⁺.

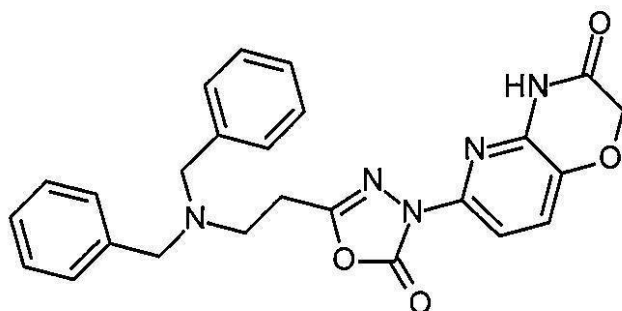
20

【 0 6 2 3 】

工程 5：

6 - [5 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジ
アゾール - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

【化 3 0 9】



30

【 0 6 2 4 】

エタノール（31.67 mL）中のエチル 2-〔6-〔5-〔2-（ジベンジルアミノ）エチル〕-2-オキソ-1,3,4オキサジアゾール-3-イル〕-2-ニトロピリジン-3-イル〕オキシ酢酸塩（950.0 mg、1.78 mmol、1当量）の溶液に、鉄（497.19 mg、8.9 mmol、5当量）及び塩酸（5.94 mL、17.81 mmol、10当量）を添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、NaHCO₃の添加によって中和されたEtOAc（100 mL）で希釈した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、標題化合物（700 mg、1.53 mmol、収率85.9%）を暗褐色油状物として得、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。MS（ESP）：m/z = 458.1 [M+H]⁺.

40

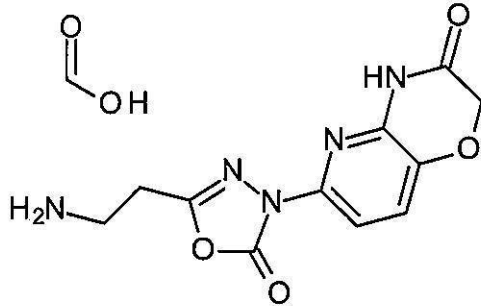
【 0 6 2 5 】

工程 6：

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

50

【化 3 1 0】



10

【0 6 2 6】

標題化合物を 6 - [5 - [2 - [ビス [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 - オン の代わりに 6 - [5 - [2 - (ジベンジルアミノ) エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン ル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン を用いて、6 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - 4 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 - オン ; ギ酸 (中間体 3 1 、工程 7) と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS (E S P) : $m/z = 278.0$ [$M+H$] $^{+}$.

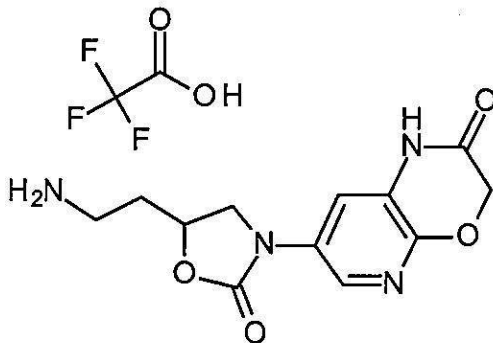
20

中間体 3 4

【0 6 2 7】

7 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - オン ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸

【化 3 1 1】



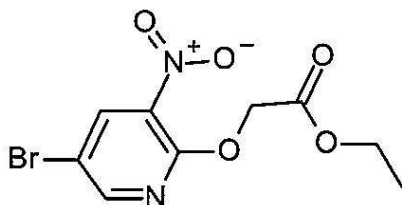
30

【0 6 2 8】

工程 1 :

エチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシアセテート

【化 3 1 2】



40

50

【0629】

5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロピリジン (5000.0 mg、21.06 mmol、1当量) 及びエチルグリコレート (2411.35 mg、23.16 mmol、1.1当量) を THF (100 mL) に溶解し、0℃に冷却した。油中60%の水素化ナトリウム (926.46 mg、23.16 mmol、1.1当量) を添加し、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc (50.0 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50.0 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラム (PE: EtOAc = 50:1~5:1) によって精製して、標題化合物 (6 g、19.67 mmol、収率93.4%) を黄色油状物として得た。MS (ESP): m/z = 305.0 及び 307.0 [M+H]⁺.

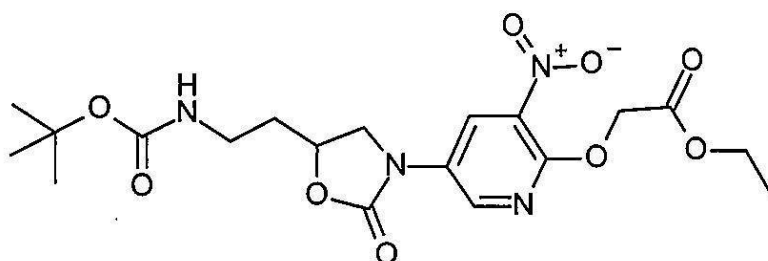
10

【0630】

工程2:

エチル2-[5-[5-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] エチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-3-ニトロピリジン-2-イル] オキシアセテート

【化313】



20

【0631】

1,4-ジオキサン (10 mL) 中のエチル2-[(5-ブロモ-3-ニトロ-2-ピリジル) オキシ] アセテート (0.79 g、2.61 mmol、1.2当量) 及びtert-ブチルN-[2-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル) エチル] カルバメート (中間体26、500.0 mg、2.17 mmol、1当量) の溶液に、炭酸カリウム (600.22 mg、4.34 mmol、2当量)、ヨウ化銅 (I) (82.71 mg、0.430 mmol、0.200当量) 及びN,N'-ジメチル-エチレンジアミン (0.01 mL、0.870 mmol、0.400当量) を添加した。混合物を窒素で3回脱気し、100℃で2時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物 (800 mg、1.76 mmol、収率81.1%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 477.2 [M+H]⁺.

30

【0632】

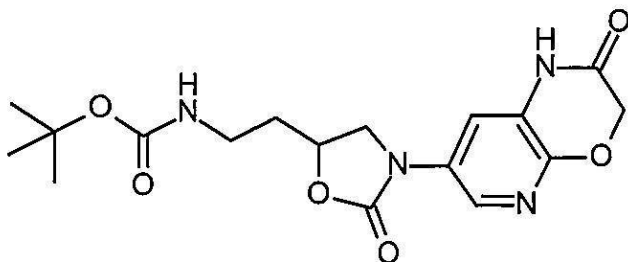
工程3:

tert-ブチルN-[2-[2-オキソ-3-(2-オキソ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル] エチル] カルバメート

40

50

【化 3 1 4】



10

【0 6 3 3】

酢酸（10 mL）中のエチル 2-[[5-[5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-3-ニトロ-2-ピリジル]オキシ]アセテート（0.8 g、1.76 mmol、1 当量）及び鉄（491.56 mg、8.8 mmol、5 当量）の混合物を 50℃で 2 時間攪拌した。固体を濾別し、EtOAc（100 mL）、で洗浄し、濾液を濃縮し、残渣を EtOAc（50 mL）に溶解した。NaHCO₃ 水溶液を徐々に添加することによって、混合物の pH を 8 に調整した。混合物を EtOAc（50 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（PE：EA = 2：1）によって精製すると、標題化合物（600 mg、1.59 mmol、収率 90.1%）が黄色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 379.0 [M+H]⁺.

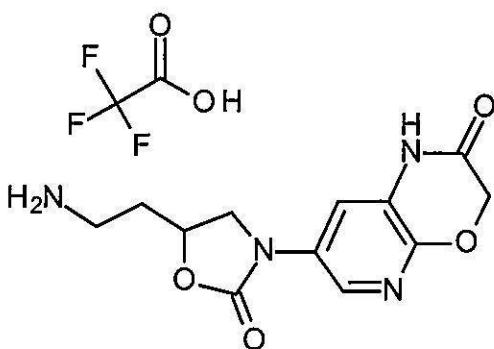
20

【0 6 3 4】

工程 4：

7-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン；2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化 3 1 5】



30

【0 6 3 5】

DCM（10 mL）中の tert-ブチル N-[2-[2-オキソ-3-(2-オキソ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート（300.0 mg、0.790 mmol、1 当量）の溶液にトリフルオロ酢酸（0.61 mL、7.93 mmol、10 当量）を加え、次いで、この溶液を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を除去すると、粗標題化合物（300 mg、0.760 mmol、収率 96.5%）が褐色固体として得られ、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

40

【0 6 3 6】

中間体 3 5

6-ホルミル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-

50

4-カルボニトリル

【化316】



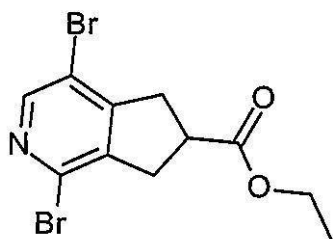
10

【0637】

工程1～7：

エチル1,4-ジブromo-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化317】



20

【0638】

標題化合物を、2-ブromo-5-フルオロ-3-メチル-ピリジンの代わりに2,5-ジブromo-3-メチルピリジン（CAS番号3430-18-0）を用いて、エチル1-ブromo-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート（中間体27、工程1～7）と同様にして調製し、黄色油状物として得た。

30

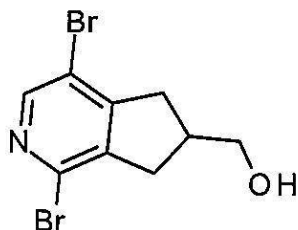
MS (ESP) : $m/z = 350.0$ [M+H]⁺.

【0639】

工程8：

(1,4-ジブromo-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール

【化318】



40

【0640】

THF (30 mL) 中のエチル1,4-ジブromo-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート (450.0 mg、1.34 mmol、1当量) の混合物に、氷水下でLiAlH₄/THF (1.61 mL、1.61 mmol、1.2当量) を添加し、次いで、反応物を0℃で更に1時間攪拌した。混合物を水 (0.1

50

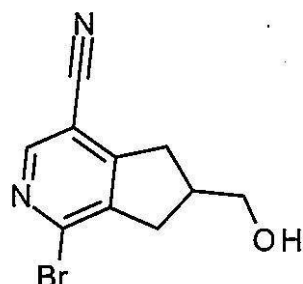
mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (3 mL) で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、標題化合物 (300 mg、0.980 mmol、収率 72.7%) を無色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP) : m/z = 307.9 [M+H]⁺.

【0641】

工程 9 :

1-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル

【化319】



10

【0642】

DMA (9.1 mL) 中の (1,4-ジブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (200.0 mg、0.650 mmol、1当量) 及びシアン化銅 (I) (0.03 mL、0.650 mmol、1当量) の混合物を脱気し、N₂ を 3 回充填した。反応混合物を 120°C で 5 時間攪拌した。反応物をブライン (15 mL) でクエンチし、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮して残渣を得、これを分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1) によって精製して、標題化合物 (50 mg、0.200 mmol、収率 30.3%) を白色固体として得た。

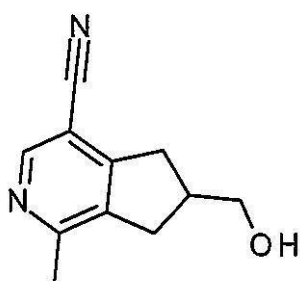
20

【0643】

工程 10 :

6-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル

【化320】



30

40

【0644】

1,4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.865 mL) 中の 1-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル (50.0 mg、0.200 mmol、1当量) の溶液に、K₂CO₃ (81.79 mg、0.590 mmol、3当量)、トリメチルボロキシン (496 mg、3.95 mmol、20当量) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (14.5 mg、0.020 mmol、0.100 当量) を添加し

50

た。混合物を N_2 下、 $100^\circ C$ で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(20mL)に溶解し、溶液を飽和食塩水溶液(2×20 mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮乾固した。次いで、粗生成物を分取TLC(PE/EtOAc = 1/1)によって精製して、標題化合物(40mg、0.210mmol、収率107%)を淡黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 189.1 [M+H]^+$.

【0645】

工程11:

6-ホルミル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル

【化321】

10



20

【0646】

DCM(4mL)中の6-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル(40.0mg、0.210mmol、1当量)の混合物に、デスマーチン・ペルヨージナン(117.17mg、0.280mmol、1.3当量)を添加し、次いで、反応物を $25^\circ C$ で2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、粗標題化合物(20mg、0.110mmol、収率50.5%)を淡褐色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 187.1 [M+H]^+$.

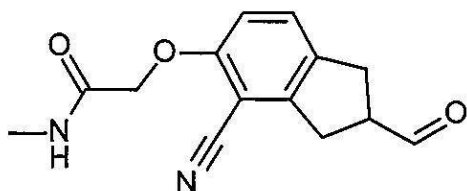
【0647】

中間体36

2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化322】

30



40

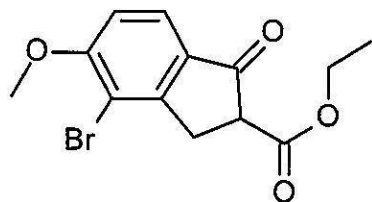
【0648】

工程1:

エチル7-ブロモ-6-メトキシ-3-オキソ-1,2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート

50

【化 3 2 3】



【0 6 4 9】

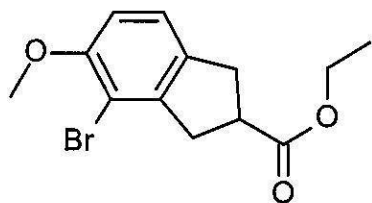
トルエン（90 mL）中の4-ブロモ-5-メトキシインダン-1-オン（CAS 番号 436803-36-0、6278.0 mg、15.62 mmol、1 当量）の溶液に、油中 60% の水素化ナトリウム（1874.78 mg、46.87 mmol、3 当量）を 0℃ で添加した。混合物を加熱還流した（約 110℃）。トルエン（90 mL）中のジエチルカーボネート（4245 mg、35.9 mmol、2.3 当量）の溶液を 1 時間かけて滴下した。添加後、混合物を同じ温度で 16 時間維持した。反応物を室温に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液（100 mL）に注ぎ、EtOAc（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（35% EA/PE）によって精製すると、標題化合物（4 g、12.77 mmol、収率 74.7%）が褐色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 313.0 [M+H]⁺.

【0 6 5 0】

工程 2：

エチル 4-ブロモ-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化 3 2 4】



【0 6 5 1】

トリフルオロ酢酸（70.0 mL）中のエチル 7-ブロモ-6-メトキシ-3-オキソ-1,2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート（4.0 g、12.77 mmol、1 当量）の混合物に、0℃ でトリエチルシラン（14.3 mL、89.42 mmol、7 当量）を添加した。次いで、混合物を 25℃ に加温し、16 時間攪拌した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残渣を EtOAc（150 mL）で希釈した。溶液を水（50 mL）、飽和 NaHCO₃ 水溶液（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。フィルタにかけた後、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（15% EA/PE）によって精製すると、不純な標題化合物（5600 mg）が淡黄色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z = 298.9 [M+H]⁺.

【0 6 5 2】

工程 3：

エチル 4-ブロモ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

10

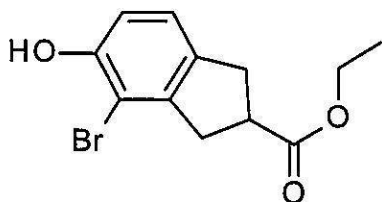
20

30

40

50

【化 3 2 5】



【0 6 5 3】

DCM (120 mL) 中のエチル 4-ブロモ-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (5600.0 mg、11.23 mmol、1 当量) の溶液に、三臭化ホウ素 (5.21 mL、56.16 mmol、5 当量) を添加し、溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶液を 0℃ に冷却し、EtOH (2 mL) を添加した。次いで、全ての溶媒を真空中で除去して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (25% PE : EA) によって精製すると、標題化合物 (2500 mg、8.77 mmol、収率 77.3%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 285.0$ 及び 287.0 $[M+H]^+$ 。

10

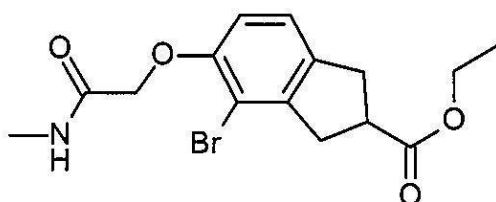
【0 6 5 4】

工程 4 :

エチル 4-ブロモ-5-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

20

【化 3 2 6】



【0 6 5 5】

MeCN (25 mL) 中のエチル 4-ブロモ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (350.0 mg、1.23 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (254.47 mg、1.84 mmol、1.5 当量) 及び 2-クロロ-N-メチルアセトアミド (158.41 mg、1.47 mmol、1.2 当量) の混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (85% EA : PE) によって精製すると、標題化合物 (320 mg、0.900 mmol、収率 70.8%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 355.9$ 及び 357.9 $[M+H]^+$ 。

30

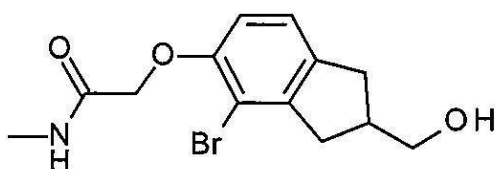
【0 6 5 6】

工程 5 :

2-[4-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ]-N-メチルアセトアミド

40

【化 3 2 7】



50

【0657】

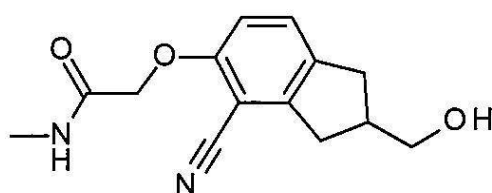
THF (17 mL) 中のエチル 4-ブロモ-5- (345.0 mg、0.970 mmol、1 当量) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートに、水素化アルミニウムリチウム (44.1 mg、1.16 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加し、次いで、混合物を -15℃ で 2 時間攪拌した。反応物を $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ でクエンチし、EtOAc (50 mL) で希釈した。濾過後、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (1:1 EtOAc/PE) によって精製すると、標題化合物 (125 mg、0.400 mmol、収率 40.4%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 314.1$ 及び 316.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

【0658】

工程 6 :

2- [[4-シアノ-2- (ヒドロキシメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド

【化328】



【0659】

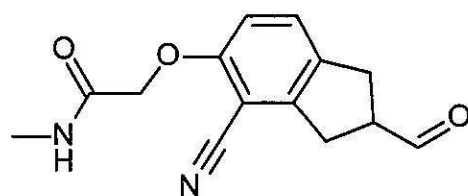
N, N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 中のシアン化亜鉛 (233.57 mg、1.99 mmol、5 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (155.46 mg、0.170 mmol、0.430 当量)、2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (108.13 mg、0.250 mmol、0.640 当量) 及び 2- [[4-ブロモ-2- (ヒドロキシメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド (125.0 mg、0.400 mmol、1 当量) の混合物を N_2 で 3 回脱気した。混合物を 110℃ で 2 時間直接攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、セライトを通してフィルタにかけた。濾液を H_2O (2×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮すると残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (95% PE/EA) によって精製して、標題化合物 (96 mg、0.370 mmol、収率 89.6%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 261.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

【0660】

工程 7 :

2- [(4-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -N-メチルアセトアミド

【化329】



【0661】

DCM (5 mL) 中の 2- [[4-シアノ-2- (ヒドロキシメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミド (96.0 mg、

0.370 mmol、1当量)の混合物に、デスマーチン・ペルヨージナン(187.72 mg、0.440 mmol、1.2当量)を0℃で添加し、次いで、混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮すると、粗標題化合物(150 mg、0.580 mmol、収率78.7%)が淡黄色油状物として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESP): $m/z = 259.1$ [M+H]⁺.

【0662】

中間体37

1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化330】

10



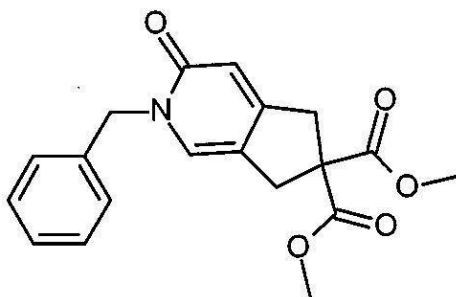
【0663】

工程1:

ジメチル2-ベンジル-3-オキソ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化331】

20



30

【0664】

1,2-ジクロロエタン(50 mL)中のジメチル2,2-ビス(プロパー-2-イニル)プロパンジオエート(2.0 g、9.61 mmol、1当量)及びベンジルイソシアネート(2.56 g、19.21 mmol、2当量)の溶液に、クロロ(1,5-シクロオクタジエン(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ルテニウム(II))(182.47 mg、0.480 mmol、0.050当量)を添加した。混合物を90℃に加熱し、5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを最初にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:1~1:1)によって精製し、次いで、DCM(30 mL)でトリチュエートし、フィルタにかけ、真空下で乾燥させると、標題化合物(2500 mg、7.32 mmol、収率76.2%)が淡黄色固体として得られた。MS (ESP): $m/z = 342.1$ [M+H]⁺.

40

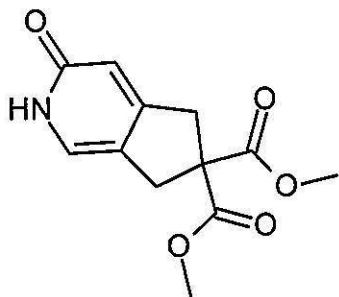
【0665】

工程2:

ジメチル3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

50

【化 3 3 2】



10

【0 6 6 6】

ジメチル 2-ベンジル-3-オキソ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (0.5 g、1.46 mmol、1 当量) の酢酸 (10 mL) 溶液に、Pd (OH)₂/C (155.87 mg、0.290 mmol、0.200 当量) を添加した。混合物を H₂ (15 psi) 下、20 °C で 24 時間攪拌した。混合物をセライトを通してフィルタにかけ、濾過ケーキを MeOH (50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを酢酸エチル (5 mL) でトリチュエートした。混合物をフィルタにかけて、標題化合物 (250 mg、1 mmol、収率 67.9%) を白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 252.1 [M+H]⁺.

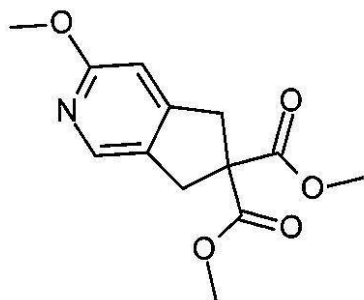
20

【0 6 6 7】

工程 3 :

ジメチル 3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化 3 3 3】



30

【0 6 6 8】

1,2-ジクロロエタン (100 mL) 中のジメチル 3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (10,000.0 mg、39.8 mmol、1 当量) 及びヨードメタン (2.97 mL、47.76 mmol、1.2 当量) の混合物に、Ag₂CO₃ (21795.1 mg、79.61 mmol、2 当量) を添加し、次いで、反応物を 30 °C で更に 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を DCM (150 mL) で希釈し、H₂O (2 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (35% PE/EA) で精製して、標題化合物 (6.4 g、24.13 mmol、収率 57.6%) を淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 266.1 [M+H]⁺.

40

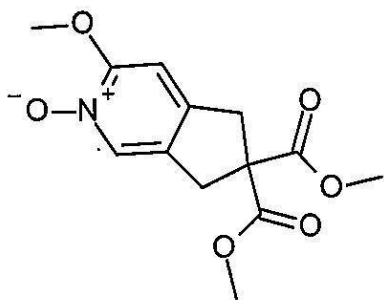
【0 6 6 9】

工程 4 :

ジメチル 3-メトキシ-2-オキシド-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-2-イウム-6,6-ジカルボキシレート

50

【化 3 3 4】



10

【0 6 7 0】

ジメチル 3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (6400.0 mg、24.13 mmol、1 当量) を含む DCM (128 mL) の混合物に、0℃で3-クロロ過安息香酸 (7322.9 mg、36.19 mmol、1.5 当量) を添加し、次いで、反応物を 25℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc = 1/1 ~ DCM/CH₃OH = 10/1) によって精製して、標題化合物 (4300 mg、15.29 mmol、収率 58.9%) を白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 282.1 [M + H]⁺.

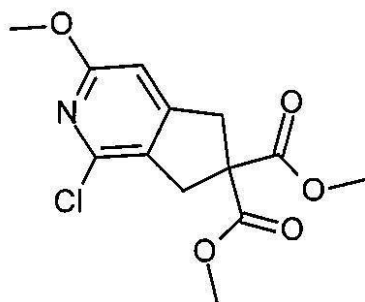
20

【0 6 7 1】

工程 5 :

ジメチル 1-クロロ-3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化 3 3 5】



30

【0 6 7 2】

オキシ塩化リン (18.0 mL、193.11 mmol、30.17 当量) 中のジメチル 3-メトキシ-2-オキシド-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-2-イウム-6,6-ジカルボキシレート (1.8 g、6.4 mmol、1 当量) の混合物を 95℃で4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を EtOAc (10 mL) で希釈した。混合物を NaHCO₃ (2 × 30 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) で精製して、標題化合物 (500 mg、1.67 mmol、収率 25.8%) を無色半固体として得た。MS (ESP) : m/z = 300.0 [M + H]⁺.

40

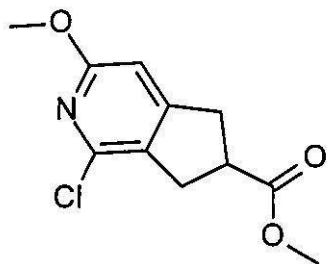
【0 6 7 3】

工程 6 :

メチル 1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート

50

【化 3 3 6】



10

【0 6 7 4】

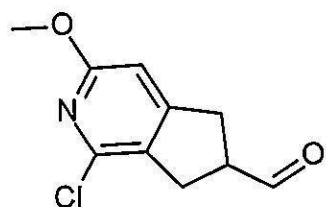
DMSO (2 mL) 及び水 (0.200 mL) 中のジメチル 1-クロロ-3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (200.0 mg、0.670 mmol、1 当量) の溶液に、塩化リチウム (28.3 mg、0.670 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 160℃ に加熱し、5 時間攪拌した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、食塩水溶液 (4 × 20 mL) で洗浄し、有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗標題化合物 (170 mg、定量的収率) を淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP) : m/z = 242.1 [M+H]⁺.

【0 6 7 5】

工程 7 ~ 8 :

1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 3 3 7】



30

【0 6 7 6】

標題化合物を、エチル 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレートの代わりにメチル 1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレートを用いて、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 27、工程 9 及び 10) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.1 (m, 3H).

40

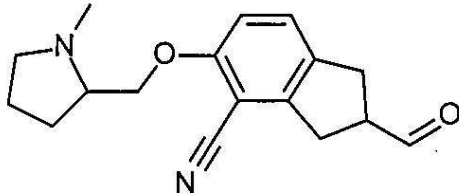
【0 6 7 7】

中間体 38

2-ホルミル-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

50

【化 3 3 8】



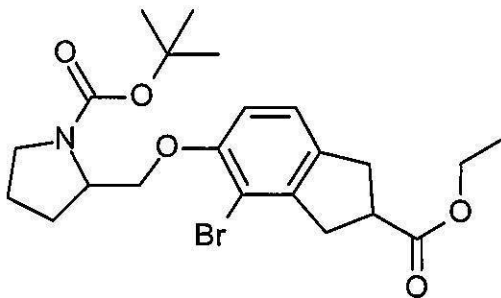
【0 6 7 8】

10

工程 1 :

tert-ブチル 2-[(4-ブロモ-2-エトキシカルボニル-インダン-5-イル)オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 3 3 9】



20

【0 6 7 9】

DMF (12 mL) 中のエチル 4-ブロモ-5-ヒドロキシーインダン-2-カルボキシレート (中間体 36、工程 3、600.0 mg、2.1 mmol、1 当量) 及び炭酸セシウム (1371.16 mg、4.21 mmol、2 当量) の混合物に、*tert*-ブチル 2-(*p*-トリルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (897.57 mg、2.53 mmol、1.2 当量) を添加し、次いで、混合物を 100℃で 1 時間攪拌した。混合物を 50 mL の水に注ぎ、次いで EtOAc (30 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、標題化合物 (900 mg、1.92 mmol、収率 91.3%) を無色油状物として得た。

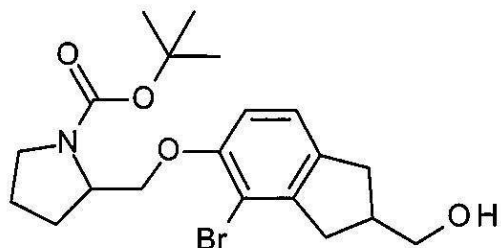
30

【0 6 8 0】

工程 2 :

tert-ブチル 2-[[4-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル]オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 3 4 0】



40

【0 6 8 1】

THF (40 mL) 中の *tert*-ブチル 2-[(4-ブロモ-2-エトキシカルボニ

50

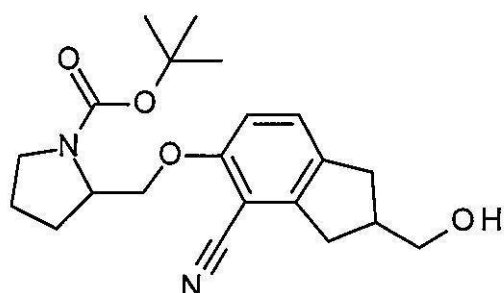
ル-インダン-5-イル) オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレート (900.0 mg、1.92 mmol、1 当量) の溶液に、水素化リチウムアルミニウム (87.52 mg、2.31 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加し、次いで、溶液を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。水滴を添加し、ガスがこれ以上発生しなくなるまで EtOAc をゆっくり添加した。次いで、5 g の Na₂SO₄ を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。固体を濾別し、ケーキを EtOAc 20 mL で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (650 mg、1.52 mmol、収率 79.3%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 448.1 [M+Na]⁺.

【0682】

工程 3 :

tert-ブチル 2-[[4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレート

【化341】



【0683】

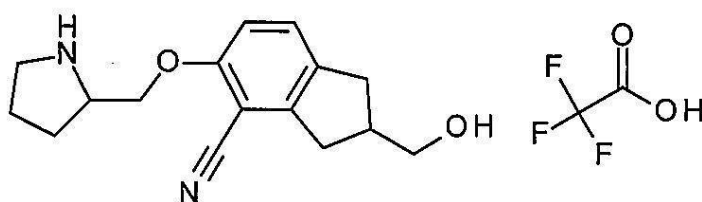
DMA (12 mL) 中の tert-ブチル 2-[[4-ブromo-2-(ヒドロキシメチル) インダン-5-イル] オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレート (600.0 mg、1.41 mmol、1 当量)、シアン化亜鉛 (0.18 mL、2.81 mmol、2 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (128.87 mg、0.140 mmol、0.100 当量) 及び 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (119.51 mg、0.280 mmol、0.200 当量) の混合物を脱気し、N₂ で 3 回満たした。次いで、これを 120℃ で 3 時間攪拌した。混合物を 30 mL の水に注ぎ、次いで、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) によって精製して、標題化合物 (350 mg、0.940 mmol、収率 66.8%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 395.1 [M+Na]⁺.

【0684】

工程 4 :

2-(ヒドロキシメチル)-5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化342】



【0685】

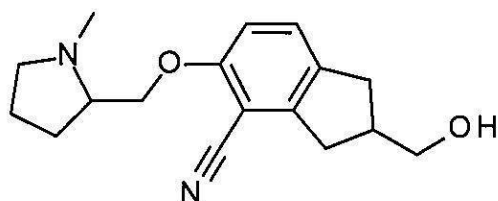
DCM (6 mL) 中の *tert*-ブチル 2-[[4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート (60.0 mg、0.160 mmol、1 当量) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.6 mL、7.79 mmol、48.34 当量) を添加し、次いで、溶液を 25℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を除去して、標題化合物 (60 mg、0.160 mmol、収率 96.4%) を黄色油状物として得た。

【0686】

工程 5：

2-(ヒドロキシメチル)-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-カルボニトリル

【化343】



【0687】

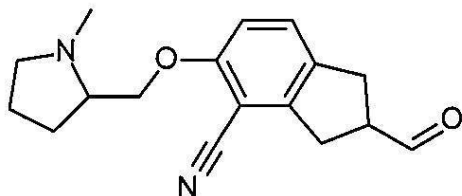
シアノ水素化ホウ素ナトリウム (29.28 mg、0.470 mmol、3 当量) 及び 2-(ヒドロキシメチル)-5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)インダン-4-カルボニトリルの混合物に、メタノール (5 mL) 中の 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (60.0 mg、0.160 mmol、1 当量) の溶液に、1 滴の AcOH を加え、混合物を 30 分間攪拌した。ホルムアルデヒド (126.02 mg、1.55 mmol、10 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、20 mL の DCM を添加した。混合物を 10 mL のブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これを分取 TLC (DCM:MeOH=10:1) によって精製して、標題化合物 (30 mg、0.100 mmol、収率 67.5%) を白色固体として得た。MS (ESP): *m/z* = 287.1 [M+H]⁺.

【0688】

工程 6：

2-ホルミル-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-カルボニトリル

【化344】



【0689】

DCM (10 mL) 中の 2-(ヒドロキシメチル)-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]インダン-4-カルボニトリル (30.0 mg、0.100 mmol、1 当量) の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン (132.68 mg、0.310 mmol、3 当量) を添加し、次いで、溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。反応物を 10 mL 10% NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。混合物を DCM (10 mL × 2) で抽出し、合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (3

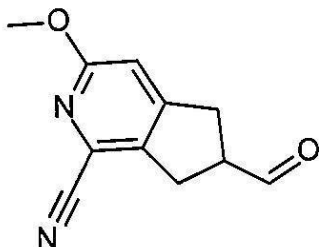
0 mg、0.110 mmol、収率90.6%)を黄色油状物として得た。

【0690】

中間体39

6-ホルミル-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル

【化345】



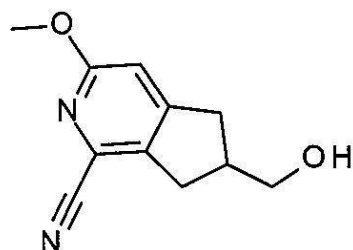
10

【0691】

工程1:

6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル

【化346】



20

【0692】

DMA (5 mL) 中の (1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル) メタノール (中間体37、工程7、130.0 mg、0.610 mmol、1当量)、シアン化亜鉛 (0.08 mL、1.22 mmol、2当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (55.72 mg、0.060 mmol、0.100 当量) 及び 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (51.67 mg、0.120 mmol、0.200 当量) の混合物を脱気し、N₂を3回充填した。次いで、これを120℃で3時間撹拌した。溶液を水30 mLに注ぎ、次いで、EtOAc (20 mL×2)で抽出し、合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これを分取TLC (PE:EA=1:1)によって精製して、標題化合物 (100 mg、0.490 mmol、収率80.5%)を無色油状物として得た。MS (ESP): m/z = 205.1 [M+H]⁺。

30

40

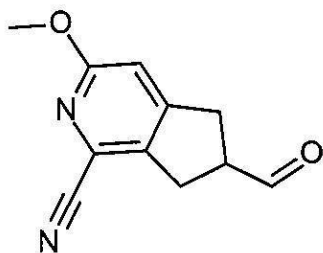
【0693】

工程2:

6-ホルミル-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル

50

【化 3 4 7】



10

【0 6 9 4】

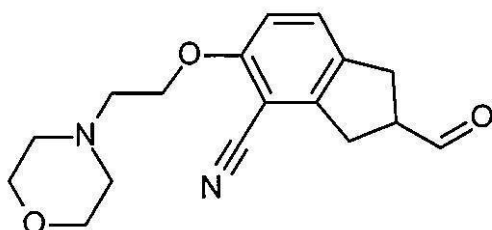
DCM (10 mL) 中の 6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル (50.0 mg、0.240 mmol、1 当量) の溶液に、0℃でデスマーチン・ペルヨージナン (155.03 mg、0.370 mmol、1.5 当量) を添加し、次いで、溶液を 25℃で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 10 mL でクエンチした。混合物を DCM (10 mL × 2) で抽出し、合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (50 mg、0.250 mmol、収率 90.9%) を黄色油状物として得た。

【0 6 9 5】

中間体 4 0

2-ホルミル-5-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 3 4 8】



30

【0 6 9 6】

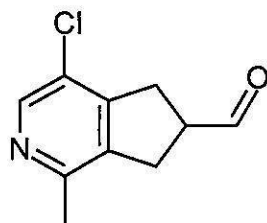
標題化合物を、tert-ブチル 2-(pトリルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート代わりに 4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を用いて、2-ホルミル-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 3 8、工程 1～3 及び 6) と同様に調製し、灰白色の半固体として得た。

【0 6 9 7】

中間体 4 1

4-クロロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 3 4 9】



50

【0698】

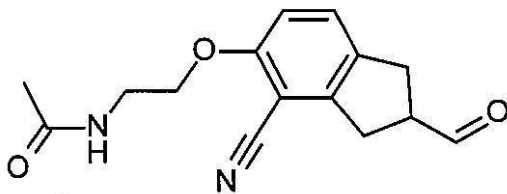
標題化合物を、2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-ピリジンの代わりに2-ブロモ-5-クロロ-3-メチル-ピリジンを用い、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体27)と同様にして調製し、暗緑色半固体として得た。MS(ESP): $m/z = 196.1$ [M+H]⁺。

【0699】

中間体42

N-[2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]アセトアミド

【化350】

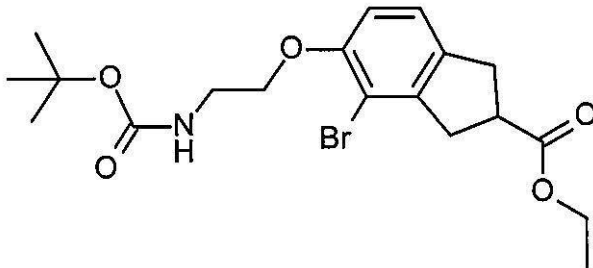


【0700】

工程1:

エチル4-ブロモ-5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]インダン-2-カルボキシレート

【化351】



【0701】

標題化合物を、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩の代わりにtert-ブチルN-(2-クロロエチル)カルバメートを用いて、tert-ブチル2-[(4-ブロモ-2-エトキシカルボニル-インダン-5-イル)オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート(中間体38、工程1)と同様に調製し、黄色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.07(d, 1H), 6.72(d, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.22(q, 2H), 4.06(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.3(m, 5H), 1.47(s, 9H), 1.30(t, 3H)。

【0702】

工程2:

メチル5-(2-アミノエトキシ)-4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート塩酸塩

10

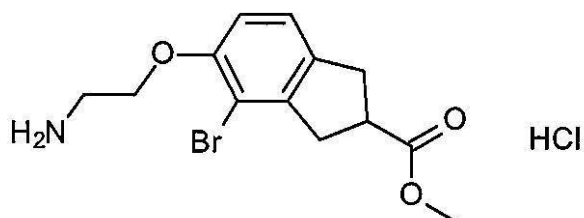
20

30

40

50

【化 3 5 2】



【 0 7 0 3 】

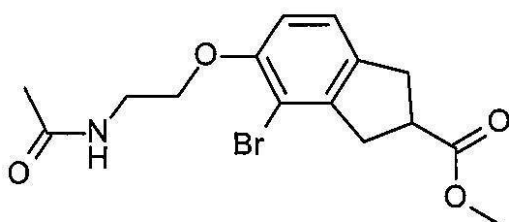
メタノール（40 mL）中のエチル 4-ブロモ-5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]インダン-2-カルボキシレート（950.0 mg、2.22 mmol、1 当量）の溶液に、MeOH（5.0 mL、20 mmol、9.02 当量）中 HCl（ガス）を 0℃で添加し、次いで、反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗標題化合物（750 mg、2.14 mmol、収率 92.7%）を黄色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 316.0$ [M+H]⁺.

【 0 7 0 4 】

工程 3：

メチル 5 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ
ンデン - 2 - カルボキシレート

【化 3 5 3】



【 0 7 0 5 】

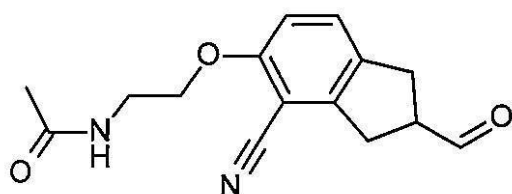
1, 2-ジクロロエタン (30 mL) 中のメチル 5-(2-アミノエトキシ)-4-ブ
ロモ-インダン-2-カルボキシレート塩酸塩 (288.47 mg、0.820 mmol、
1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.23 mL、1.65 mmol、2 当量) を
添加した。溶液を 0℃ に冷却し、無水酢酸 (0.15 mL、1.65 mmol、2 当量)
を滴下し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。溶液を 10 mL のブラインで洗浄し、
Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、標題化合物 (300 mg、0.840 m
mol、収率 98.5%) を黄色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 356.0
[M+H]⁺.

【 0 7 0 6 】

工程 4 ~ 6 :

N-〔2-〔(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ〕エチル〕アセトアミド

【化 3 5 4】



【0707】

標題化合物を、tert-ブチル 2-[(4-ブロモ-2-エトキシカルボニル-インダン-5-イル)オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート代わりにメチル 5-(2-アセトアミドエトキシ)-4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートを用いて、2-ホルミル-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体38、工程2、3及び6)と同様にして、調製し、黄色油状物として得た。

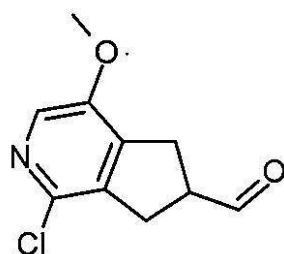
【0708】

中間体43

1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

10

【化355】



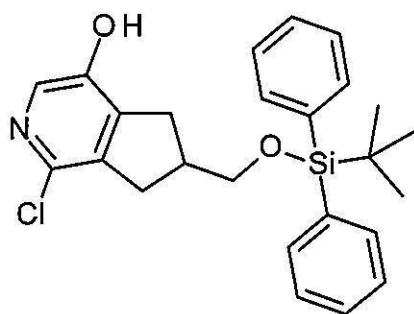
20

【0709】

工程1:

6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-オール

【化356】



30

【0710】

THF(20mL)及び水(20mL)中の[6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-イル]アセテート及び[6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]アセテート(中間体30、工程3、1600.0mg、3.33mmol、1当量)の混合物に、LiOH・H₂O(699.19mg、16.66mmol、5当量)を0℃で添加し、次いで、反応物を25℃で3時間攪拌した。水(30mL)を添加し、混合物をDCM(100mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取TLC(PE/EtOAc=3/1)によって精製して、標題化合物(250mg、0.570mmol、収率17.1%)を淡黄色固体として得た。MS(ESP):m/z=438.2[M+H]⁺。

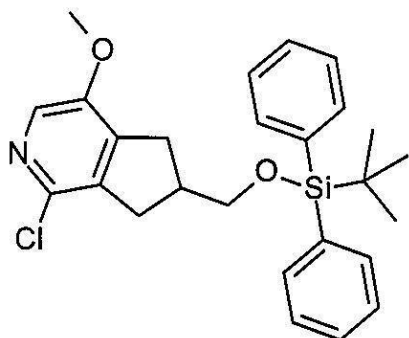
40

【0711】

工程2:

50

tert-ブチル-[(1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メトキシ]-ジフェニル-シラン
【化357】



10

【0712】

DMF (8 mL) 中の6-[[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-オール (200.0 mg、0.460 mmol、1当量)の混合物に、炭酸カリウム(189.31 mg、1.37 mmol、3当量)を添加し、混合物を25℃で30分間撹拌した。30分後、硫酸ジメチル(0.09 mL、0.910 mmol、2当量)を添加し、次いで、反応物を30℃で12時間撹拌した。混合物をブライン(10 mL)でクエンチし、次いで、EtOAc (15 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15 mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、高減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーカラムによって精製して、標題化合物(150 mg、0.330 mmol、収率72.7%)を白色半固体として得た。MS (ESP) : m/z = 452.2 [M+H]⁺.

20

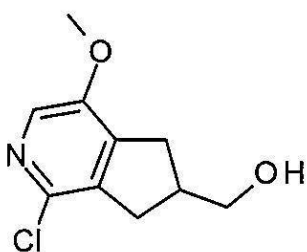
【0713】

工程3:

(1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール

30

【化358】



40

【0714】

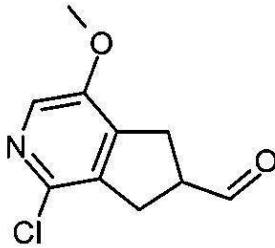
THF (5 mL) 中の*tert*-ブチル-[(1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メトキシ]-ジフェニル-シラン(150.0 mg、0.330 mmol、1当量)の混合物に、TBAF (0.66 mL、0.660 mmol、2当量)を加え、混合物を25℃で5時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮すると、残渣が得られ、これを分取TLC (PE/EtOAc=1/1)によって精製して、標題化合物(50 mg、0.230 mmol、収率70.5%)を無色油状物として得た。

【0715】

工程4:

50

1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド
【化359】



10

【0716】

DCM (3 mL) 中の (1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル) メタノール (50.0 mg、0.230 mmol、1 当量) の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン (148.88 mg、0.350 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加した。混合物を濾過し、濾液を濃縮すると、標題化合物 (50 mg、0.240 mmol、収率 90.9%) が黄色油状物として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.2 (m, 5H).

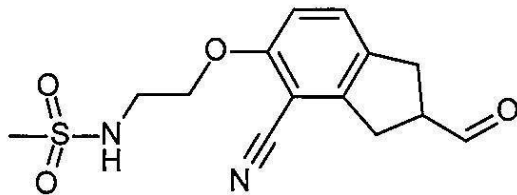
20

【0717】

中間体 44

N-[2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]メタンスルホンアミド

【化360】



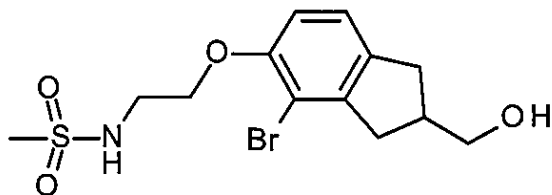
30

【0718】

工程 1:

N-[2-[[4-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]エチル]メタンスルホンアミド

【化361】



40

【0719】

1,2-ジクロロエタン (45 mL) のメチル 5-(2-アミノエトキシ)-4-ブromo-インダン-2-カルボキシレート塩酸塩 (中間体 42、工程 2、432.7 mg、1.23 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.34 mL、2.47 mmol、2 当量) を添加し、溶液を 0℃ に冷却した。メタンスルホニルクロリド (0.14 m

50

L、1.85 mmol、1.5当量)を滴下し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。溶液を10 mLのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=2:1)によって精製して、標題化合物(550 mg、1.4 mmol、収率113.6%)を黄色固体として得た。

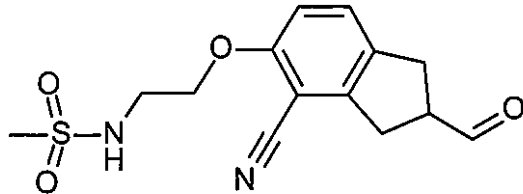
【0720】

工程2~4:

N-[2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]メタンスルホンアミド

【化362】

10



【0721】

標題化合物を、tert-ブチル 2-[(4-ブロモ-2-エトキシカルボニル-インダン-5-イル)オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりにN-[2-[[4-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]エチル]メタンスルホンアミドを用いて、2-ホルミル-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体38、工程2、3及び6)と同様にして、調製し、灰白色の固体として得た。

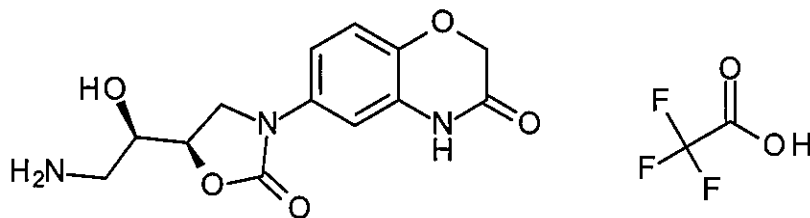
【0722】

中間体45

6-[(5R)-2-オキソ-5-[(1R)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン; 2,2-トリフルオロ酢酸

【化363】

30



40

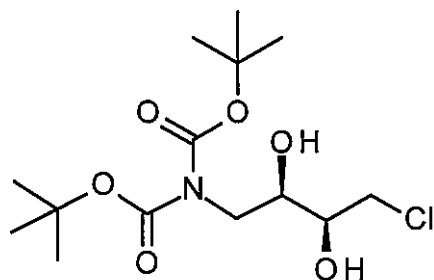
【0723】

工程1:

tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-[(2R,3S)-4-クロロ-2,3-ジヒドロキシーブチル]カルバメート

50

【化 3 6 4】



10

【0 7 2 4】

AD-ミックス-ベータ (6409.42mg、8.23mmol、1.8当量) 及びメタンスルホンアミド (435.48mg、4.58mmol、1当量) のtert-ブタノール (20mL) 及び水 (20mL) 中溶液を0℃に冷却し、浸透カリウム (VI) 二水和物 (168.66mg、0.460mmol、0.100当量) を添加した。次いで、tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[(E)-4-クロロブタ-2-エニル] カルバメート (CAS番号121030-31-7、1400.0mg、4.58mmol、1当量) を添加し、混合物を0℃で6時間攪拌し、次いで、20mLのブラインに注いだ。混合物をEtOAc (20mL×2) で抽出し、合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (300mg、0.880mmol、収率88.3%) を黄色油状物として得た。

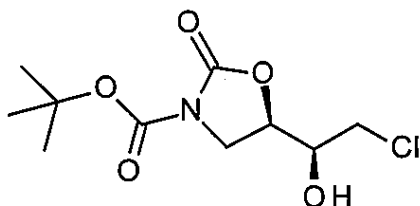
20

【0 7 2 5】

工程2：

tert-ブチル (5R)-5-[(1S)-2-クロロ-1-ヒドロキシ-エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化 3 6 5】



30

【0 7 2 6】

THF (50mL) 中のtert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[(2R,3S)-4-クロロ-2,3-ジヒドロキシ-ブチル] カルバメート (1500.0mg、4.41mmol、1当量) の溶液に水素化ナトリウム (17.66mg、0.440mmol、0.100当量) を0℃で添加し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。この混合物を10mLの氷水に注ぎ込み、次いで、EAで抽出した (20mL×2)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を除去し粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) によって精製して、標題化合物 (600mg、2.26mmol、収率51.2%) を白色固体として得た。

40

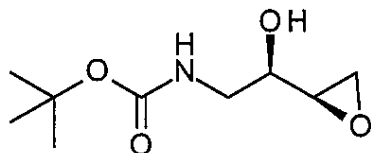
【0 7 2 7】

工程3：

tert-ブチルN-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[(2R)-オキシラン-2-イル] エチル] カルバメート

50

【化 3 6 6】



【0 7 2 8】

メタノール（16 mL）中の *tert*-ブチル（5*R*）-5-[(1*S*)-2-クロロ-1-ヒドロキシ-エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（400.0 mg、1.51 mmol、1 当量）の溶液に、 K_2CO_3 （415.8 mg、3.01 mmol、2 当量）を添加し、混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を DCM 20 mL に溶解し、固体を濾別し、濾液を濃縮すると、粗標題化合物（300 mg、1.48 mmol、収率 98.1%）が無色油状物として得られた。

10

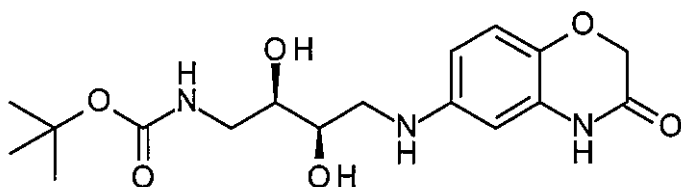
【0 7 2 9】

工程 4：

tert-ブチル *N*-[(2*R*, 3*R*)-2, 3-ジヒドロキシ-4-[(3-オキソ-4*H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)アミノ]ブチル]カルバメート

【化 3 6 7】

20



【0 7 3 0】

エタノール（10 mL）及び水（1 mL）中の *tert*-ブチル *N*-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-[(2*R*)-オキシラン-2-イル]エチル]カルバメート（300.0 mg、1.48 mmol、1 当量）及び 6-アミノ-4*H*-1, 4-ベンゾキサジン-3-オン（242.31 mg、1.48 mmol、1 当量）の溶液を N_2 雰囲気下、80℃で 16 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（DCM : MeOH = 20 : 1）によって精製すると、標題化合物（130 mg、0.350 mmol、収率 24%）が無色油状物として得られた。MS (ESP) : m/z = 368.2 [M+H]⁺.

30

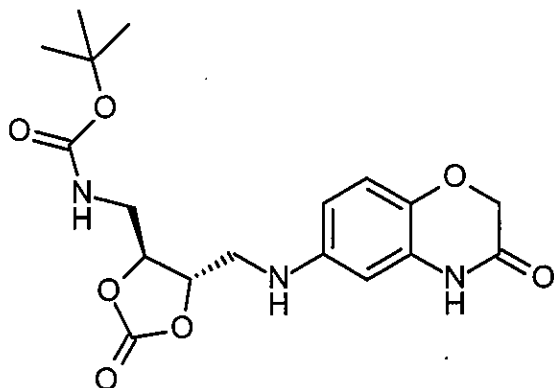
【0 7 3 1】

工程 5：

tert-ブチル *N*-[[(4*R*, 5*R*)-2-オキソ-5-[[(3-オキソ-4*H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)アミノ]メチル]-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メチル]カルバメート

40

【化 3 6 8】



10

【0 7 3 2】

THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[(2*R*, 3*R*)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(3-オキソ-4*H*-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)アミノ]ブチル]カルバメート (130.0 mg、0.350 mmol、1 当量) の溶液に、*N,N'*-カルボニルジイミダゾール (68.85 mg、0.420 mmol、1.2 当量) を添加し、次いで、溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を分取 TLC (DCM:MeOH=10:1) によって精製して、標題化合物 (60 mg、0.150 mmol、収率 43.1%) を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 338.0$ [$M + H - tBu$]⁺.

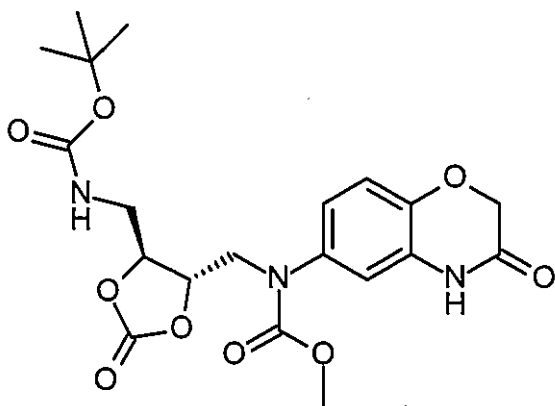
20

【0 7 3 3】

工程 6:

メチル *N*-[[(4*S*, 5*S*)-5-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル]-*N*-(3-オキソ-4*H*-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)カルバメート

【化 3 6 9】



30

【0 7 3 4】

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[[(4*R*, 5*R*)-2-オキソ-5-[[(3-オキソ-4*H*-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)アミノ]メチル]-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル]カルバメート (60.0 mg、0.150 mmol、1 当量) 及び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.760 mmol、5 当量) の溶液にクロロギ酸メチル (36.03 mg、0.380 mmol、2.5 当量) を加え、次いで、この溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶液を 10 mL のブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (60 mg、0.130 mmol、収率 87.1%) を黄色油状物として得た。MS (ESP): m/z

40

50

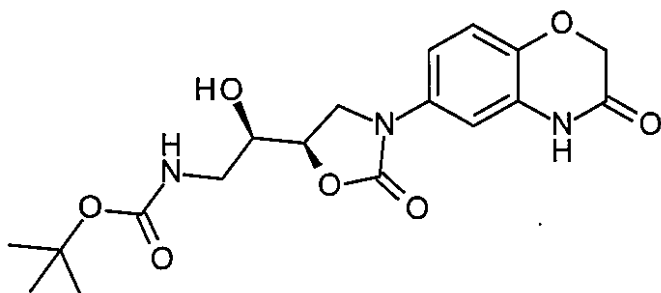
= 474.1 [M+Na]⁺.

【0735】

工程7:

tert-ブチルN-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

【化370】



10

【0736】

メタノール(5mL)中のN-[[[(4S,5S)-5-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル]-N-(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)カルバメート(60.0mg、0.130mmol、1当量)の溶液に炭酸カリウム(9.18mg、0.070mmol、0.500当量)を添加し、溶液を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得て、これを分取TLC(DCM:MeOH=10:1)によって精製して、標題化合物(50mg、0.130mmol、収率95.6%)を白色固体として得た。MS(ESP):m/z=416.1 [M+Na]⁺.

20

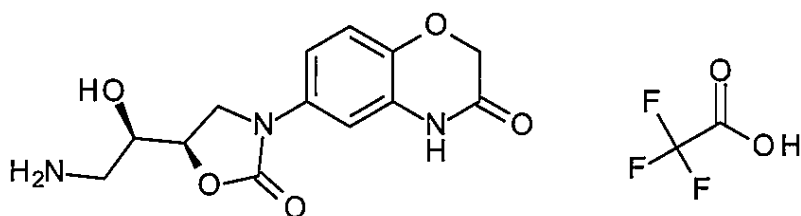
【0737】

工程8:

6-[(5R)-2-オキソ-5-[(1R)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン; 2,2-トリフルオロ酢酸

30

【化371】



40

【0738】

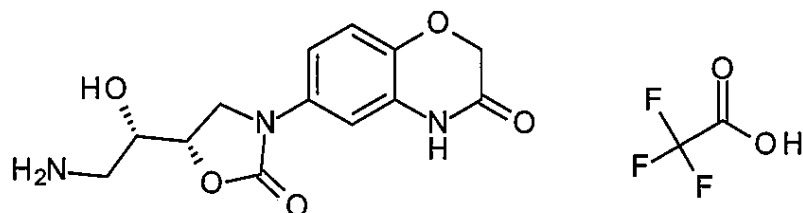
DCM(5mL)中のtert-ブチルN-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート(50.0mg、0.130mmol、1当量)の溶液にトリフルオロ酢酸(1.0mL、12.98mmol、102.12当量)を加え、この溶液を25℃で3時間攪拌した。溶媒を除去して、粗標題化合物(50mg、0.120mmol、収率96.6%)を白色固体として得た。MS(ESP):m/z=294.1 [M+H]⁺.

【0739】

中間体46

50

6-[(5S)-5-[(1S)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸
【化372】



10

【0740】

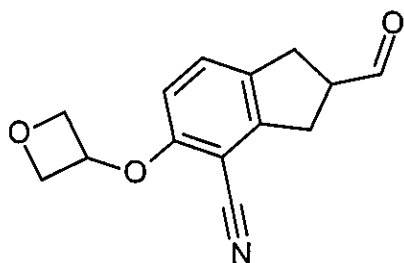
標題化合物を、AD-ミックス-ベータの代わりにAD-ミックス-アルファを用いて、6-[(5R)-2-オキソ-5-[(1R)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-1,4-ベンゾキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸（中間体45）と同様にして調製し、白色固体として得た。
MS (ESP) : $m/z = 294.1$ [M+H]⁺.

【0741】

中間体47

2-ホルミル-5-(オキセタン-3-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化373】



30

【0742】

標題化合物を、tert-ブチル 2-(p-トリルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート（中間体38）の代わりにオキセタン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホネートを用いて、2-ホルミル-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体38、工程1~3及び6）と同様に調製し、淡黄色の半固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.91 (dd, 2H), 4.75 (dd, 2H), 3.2 (m, 5H).

40

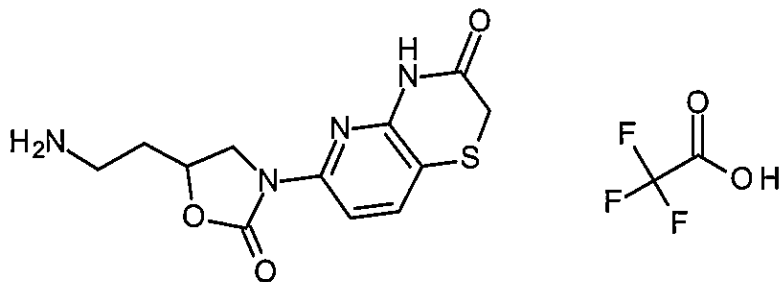
【0743】

中間体48

5-(2-アミノエチル)-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

50

【化 3 7 4】



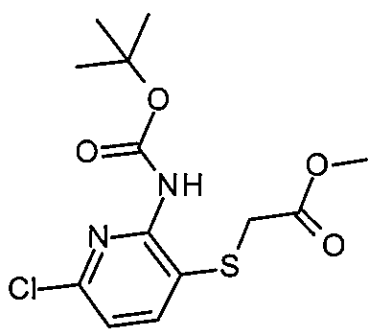
10

【0 7 4 4】

工程 1 :

メチル 2 - [[2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - クロロ - 3 - ピリジル] スルファニル] アセテート

【化 3 7 5】



20

【0 7 4 5】

THF (200 mL) 中のテトラメチルエチレンジアミン (14.91 mL、98.82 mmol、2.26 当量) の溶液を -20℃ に冷却し、ブチリチウム溶液 (41.67 mL、104.17 mmol、2.38 当量) を滴下した。30 分間攪拌した後、溶液を -78℃ に冷却し、THF (10 mL) 中の t e r t - ブチル N - (6 - クロロ - 2 - ピリジル) カルバメート (10.0 g、43.73 mmol、1 当量) を滴下した。溶液を更に 1 時間攪拌し、硫黄 (7011.11 mg、218.65 mmol、5 当量) を添加した。溶液を更に 30 分間攪拌し、ブromo酢酸メチル (8.28 mL、87.46 mmol、2 当量) を添加した。混合物を更に 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc 及び水の添加によってクエンチした。有機相を分離し、1 N HCl 水溶液、濃 NH₄Cl 溶液及びブラインで順次洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製すると、標題化合物 (6.1 g、18.33 mmol、収率 38.1%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 277.0 [M+H-tBu]⁺.

30

40

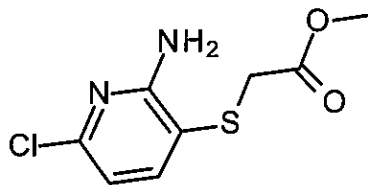
【0 7 4 6】

工程 2 :

メチル 2 - [(2 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - ピリジル) スルファニル] アセテート

50

【化 3 7 6】



【0 7 4 7】

DCM (40 mL) 中のメチル 2-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロ-3-ピリジル]スルファニル]アセテート (6.0 g、18.03 mmol、1 当量) の混合物を、トリフルオロ酢酸 (40.0 mL、519.19 mmol、28.8 当量) の存在下、25℃で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗標題化合物 (9 g、38.68 mmol) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 233.1 [M+H]^+$.

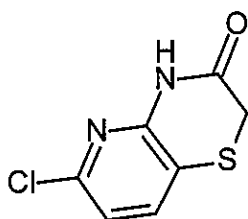
10

【0 7 4 8】

工程 3 :

6-クロロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3-オン

【化 3 7 7】



20

【0 7 4 9】

エタノール (112.5 mL) 中のメチル 2-[(2-アミノ-6-クロロ-3-ピリジル)スルファニル]アセテート (9000.0 mg、19.34 mmol、1 当量) の混合物を 80℃で48時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し溶液を飽和 Na_2CO_3 で洗浄し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA : DCM = 2 : 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (1.5 g、7.48 mmol、収率 33.6%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 201.5 [M+H]^+$.

30

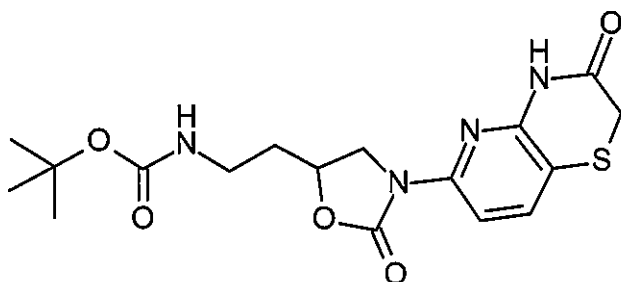
【0 7 5 0】

工程 4 :

tert-ブチル N-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

【化 3 7 8】

40



50

【0751】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)エチル]カルバメート (中間体 26、114.76 mg、0.500 mmol、1 当量) 及び 6-クロロ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-3-オン (100.0 mg、0.500 mmol、1 当量) の溶液に、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (115.35 mg、0.200 mmol、0.400 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (91.28 mg、0.100 mmol、0.200 当量) 及び炭酸カリウム (206.64 mg、1.5 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (60% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製すると、標題化合物 (90 mg、0.230 mmol、収率 44.4%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 339.4$ [M+H-tBu]⁺.

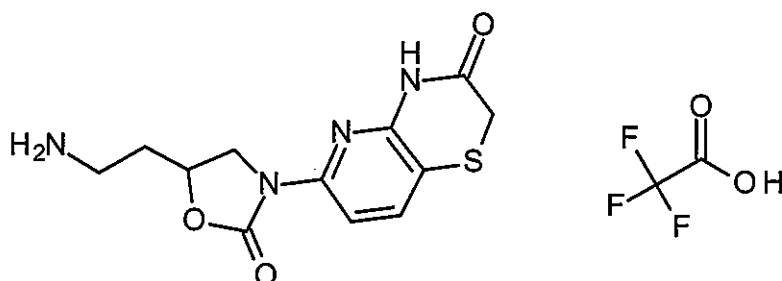
10

【0752】

工程 5 :

5-(2-アミノエチル)-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

【化 379】



20

【0753】

DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] チアジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (190.0 mg、0.480 mmol、1 当量) の溶液にトリフルオロ酢酸 (4.0 mL、51.92 mmol、107.79 当量) を加えた。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮すると、標題化合物 (300 mg、0.730 mmol、収率 99.1%) が黄色固体として得られた。

30

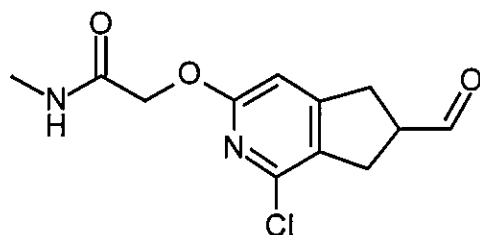
【0754】

中間体 49

2-[(1-クロロ-6-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

40

【化 380】



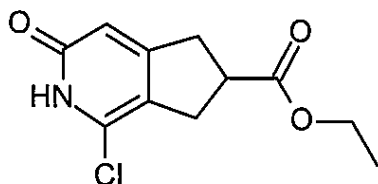
50

【0755】

工程1:

エチル1-クロロ-3-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化381】



10

【0756】

HCl/H₂O (8.0 mL、96 mmol、72 当量) 中のジメチル1-クロロ-3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体37、工程5、400.0 mg、1.33 mmol、1 当量) の混合物を100℃で16時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣が得られ、これをエタノール (8 mL) に再溶解し、硫酸 (0.5 mL、98.3%) を添加し、混合物を80℃で2時間撹拌した。2時間後、混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液 (15 mL) を添加し、混合物をEtOAc (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、標題化合物 (300 mg、1.24 mmol、収率78.0%) を白色固体として得た。MS (ESP): m/z = 242.1 [M+H]⁺.

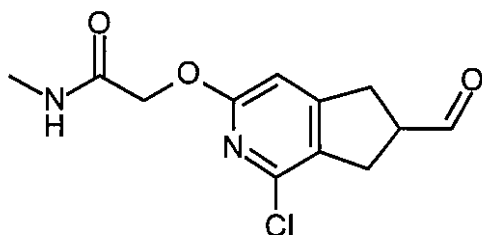
20

【0757】

工程2~4:

2-[(1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化382】



30

【0758】

標題化合物を、tert-ブチル2-(p-トリルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに2-クロロ-N-メチルアセトアミド、エチル4-ブロモ-5-ヒドロキシーインダン-2-カルボキシレートの代わりにエチル1-クロロ-3-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレートを用いて、2-ホルミル-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体38、工程1、2及び6) と同様に調製し、淡黄色の半固体として得た。

40

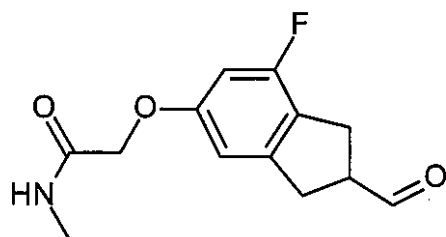
【0759】

中間体50

2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

50

【化 3 8 3】



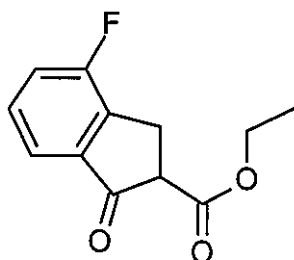
10

【0 7 6 0】

工程 1：

エチル 4-フルオロ-1-オキソインダン-2-カルボキシレート

【化 3 8 4】



20

【0 7 6 1】

冷却器及び磁気攪拌機を備えた乾燥三口フラスコに、油中 60% の水素化ナトリウム (3995.6 mg、99.9 mmol、3 当量)、ジエチルカーボネート (8.89 g、75.26 mmol、2.26 当量) 及びトルエン (55 mL) を添加した。混合物を加熱還流した (約 110℃)。トルエン (55 mL) 中の 4-フルオロインダン-1-オン (5.0 g、33.3 mmol、1 当量) の溶液を 1 時間にわたって滴下した。添加後、混合物を同じ温度で 2 時間維持した。反応物を室温に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) に注ぎ、AcOH (約 15 g) で処理した。得られた混合物をトルエン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (22% PE/EA) によって精製すると、標題化合物 (5.8 g、26.1 mmol、収率 78.4%) が赤色油状物として得られた。MS (ESP) : m/z = 223.1 [M+H]⁺.

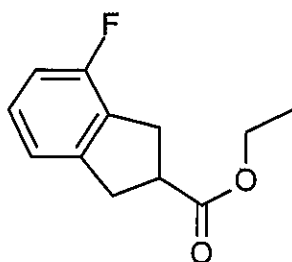
30

【0 7 6 2】

工程 2：

エチル 4-フルオロインダン-2-カルボキシレート

【化 3 8 5】



40

【0 7 6 3】

エチル 4-フルオロ-1-オキソインダン-2-カルボキシレート (5.8 g、26.1 mmol、1 当量) を含むトリフルオロ酢酸 (100.0 mL) の混合物に、0℃で

50

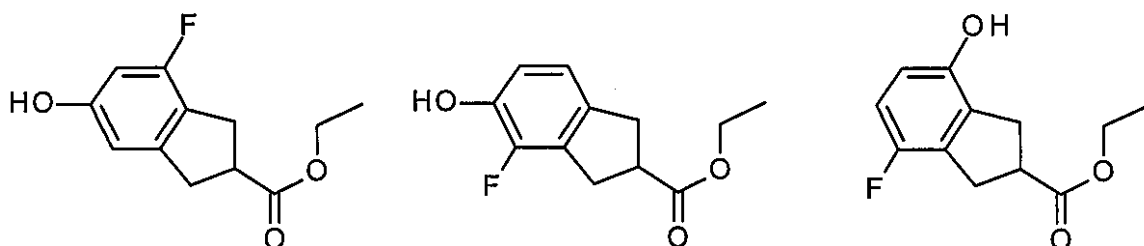
トリエチルシラン（20.85 mL、130.51 mmol、5 当量）を添加した。次いで、混合物を25℃に加熱し、20時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAc（300 mL）で希釈した。溶液を水（200 mL）、飽和NaHCO₃水溶液（200 mL）で洗浄し、ブライン（200 mL）を添加し、これをNa₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た（15 g）。これをフラッシュクロマトグラフィー（8% PE：EA）によって精製すると、標題化合物（4.7 g、22.57 mmol、収率86.5%）が淡黄色油状物として得られた。MS（ESP）： $m/z = 209.0$ [M+H]⁺。

【0764】

工程3：

エチル4-フルオロ-6-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート；エチル4-フルオロ-5-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート；エチル4-フルオロ-7-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート

【化386】



【0765】

4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（11984.59 mg、93.65 mmol、1.5 当量）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下でメトキシ（シクロオクタジエン）イリジウム（I）二量体（1655.32 mg、2.5 mmol、0.040 当量）及び4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジニル（669.73 mg、2.5 mmol、0.040 当量）を添加し、溶液を更に5分間攪拌した。次いで、エチル4-フルオロインダン-2-カルボキシレート（13 g、62.45 mmol、1 当量）を添加し、溶液を150℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、過ホウ酸ナトリウム-水和物（18691.8 mg、187.29 mmol、3 当量）の水20 mL中溶液を添加し、反応物を更に30分間攪拌した。溶液を50 mLのブラインに注ぎ、混合物をEtOAc（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EA=5：1）によって精製すると、標題化合物が2：1：1（7000 mg、31.22 mmol、収率25%）の比で得られた。

【0766】

工程4：

エチル6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルボキシレート；エチル5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルボキシレート；エチル7-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルボキシレート

10

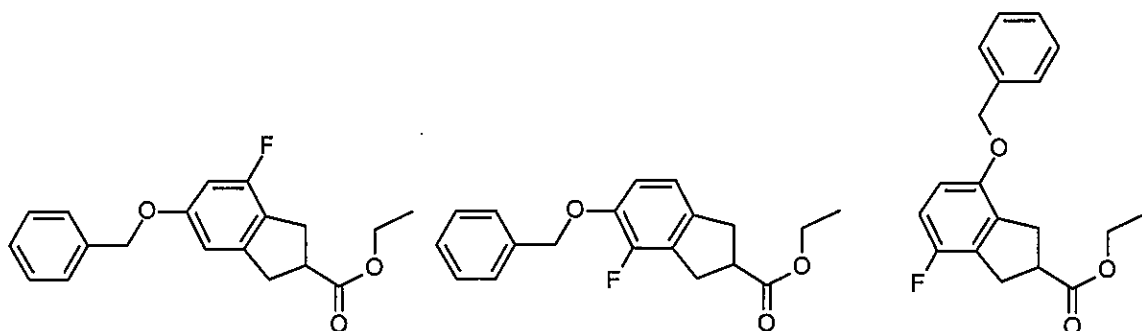
20

30

40

50

【化 3 8 7】



10

【0 7 6 7】

MeCN (133.3 mL) 中のエチル 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート、エチル 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート及びエチル 4-フルオロ-7-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート (6000.0 mg、26.76 mmol、1 当量)、並びに炭酸カリウム (7390.6 mg、53.52 mmol、2 当量) の混合物に、臭化ベンジル (3.82 mL、32.11 mmol、1.2 当量) を添加し、溶液を 80℃ で 16 時間攪拌した。白色沈殿を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) によって精製すると、標題化合物混合物 (6500 mg、20.68 mmol、収率 77.4%) が無色油状物として得られた。

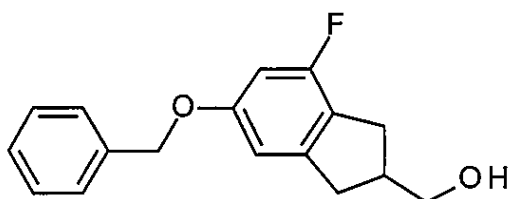
20

【0 7 6 8】

工程 5 :

(6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル) メタノール

【化 3 8 8】



30

【0 7 6 9】

THF (30 mL) 中のエチル 6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルボキシレート、エチル 5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルボキシレート及びエチル 7-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルボキシレート (1500.0 mg、4.77 mmol、1 当量) の溶液に、THF 中の水素化アルミニウムリチウム (7.16 mL、7.16 mmol、1.5 当量) の溶液を 0℃ で添加し、溶液を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。数滴の水を添加し、次いで、ガス発生が停止するまで EtOAc をゆっくり添加した。次いで、5 g の Na₂SO₄ を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。固体を濾別し、濾過ケーキを EtOAc 20 mL で洗浄し、濾液を蒸発させて粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 1) によって精製すると、標題化合物 (600 mg、2.2 mmol、収率 46.2%) が白色固体として得られた。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.39 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.58 (m, 2H)。

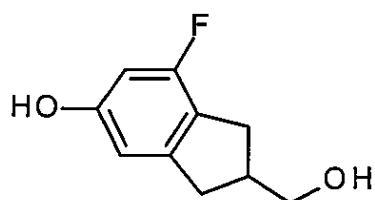
40

【0 7 7 0】

工程 6 :

50

7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-オール
【化389】



10

【0771】

メタノール (50 mL) 中の (6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル) メタノール (600.0 mg、2.2 mmol、1 当量) の溶液に Pd/C (100 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気下にて 25℃ で 16 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮すると、粗標題化合物 (400 mg、2.2 mmol、収率 99.6%) が無色油状物として得られた。

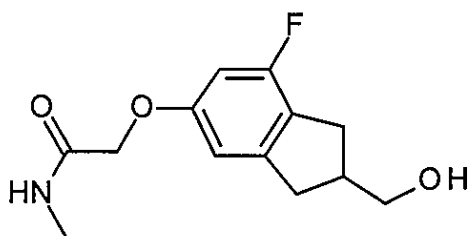
【0772】

工程 7:

2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル] オキシ-N-メチルアセトアミド

20

【化390】



30

【0773】

MeCN (15 mL) 中の 2-クロロ-N-メチルアセトアミド (177.08 mg、1.65 mmol、2 当量)、炭酸カリウム (227.57 mg、1.65 mmol、2 当量) 及び 7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-オール (150.0 mg、0.820 mmol、1 当量) の混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して残渣を得、これを分取 TLC (PE:EA=1:3) によって精製して、標題化合物 (150 mg、0.590 mmol、収率 66.2%) を灰白色の固体として得た。MS (ESP): m/z = 254.6 [M+H]⁺.

【0774】

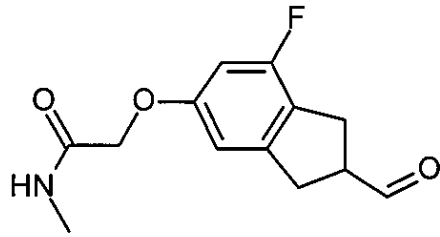
工程 8:

2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ]-N-メチルアセトアミド

40

50

【化 3 9 1】



10

【0 7 7 5】

DCM (4 mL) 中の 2-〔7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル〕オキシ-N-メチル-アセトアミド (90.0 mg、0.360 mmol、1 当量) の混合物にデス・マーチン・ペルヨージナン (226.08 mg、0.530 mmol、1.5 当量) を加え、次いで、この混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、標題化合物 (65 mg、0.260 mmol、収率 72.8%) を淡黄色半固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.2 (m, 5H), 2.84 (s, 3H)。

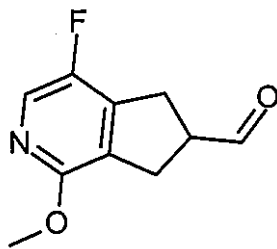
20

【0 7 7 6】

中間体 5 1

4-フルオロ-1-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 3 9 2】



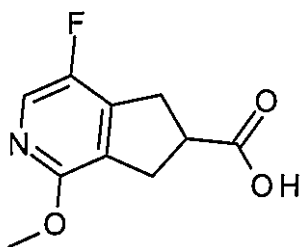
30

【0 7 7 7】

工程 1 :

4-フルオロ-1-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルボン酸

【化 3 9 3】



40

【0 7 7 8】

メタノール (10 mL) / トルエン (10 mL) 中の 1-ブロモ-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルボン酸エチル (中間体 2 7

50

、工程 7、1000.0 mg、3.47 mmol、1 当量)、酢酸パラジウム (II) (77.93 mg、0.350 mmol、0.100 当量) 及び 5-(tert-butylphosphino)-1,3,5-triphenyl-1H-[1,4]bipirazole (351.7 mg、0.690 mmol、0.200 当量) の混合物に、炭酸セシウム (1696.33 mg、5.21 mmol、1.5 当量) を 20℃ で添加した。反応混合物を N₂ 下、80℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc=10:1~1:1 (PE:EtOAc=1:1)) によって精製すると、標題化合物 (420 mg、1.99 mmol、収率 57.3%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 212.1 [M+H]⁺.

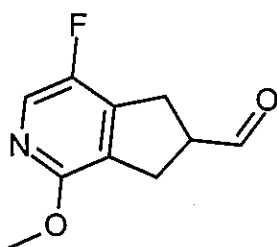
10

【0779】

工程 2~4:

4-フルオロ-1-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 394】



20

【0780】

標題化合物を、1-ブロモ-4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボン酸の代わりに 4-フルオロ-1-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボン酸を用いて、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 27、工程 7、9 及び 10) と同様にして調製し、黄色油状物として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。MS (ESP): m/z = 214.2 [M+H]⁺.

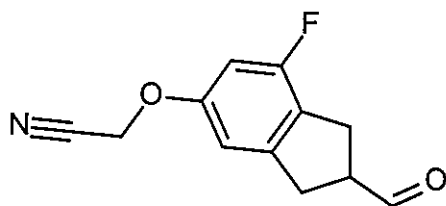
30

【0781】

中間体 52

2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アセトニトリル

【化 395】



40

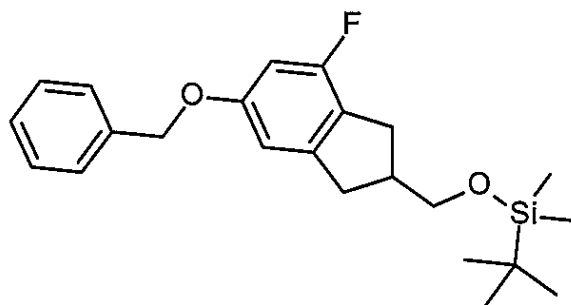
【0782】

工程 1:

tert-butyl-[(4-fluoro-6-phenylmethoxy-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メトキシ]-ジメチルシラン

50

【化 3 9 6】



10

【0 7 8 3】

DMF (4 mL) 中の (6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル) メタノール (中間体 50、工程 5、400.0 mg、1.47 mmol、1 当量) 及びイミダゾール (200.0 mg、2.94 mmol、2 当量) の溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.33 g、2.2 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加し、溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶液を水 50 mL に注ぎ、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) によって精製すると、標題化合物 (550 mg、1.42 mmol、収率 96.9%) が無色油状物として得られた。

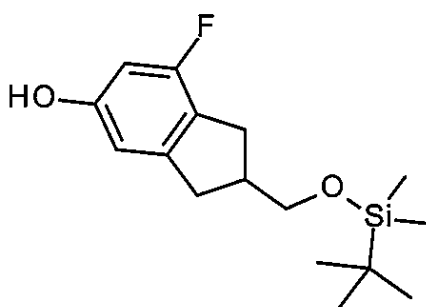
20

【0 7 8 4】

工程 2 :

2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール

【化 3 9 7】



30

【0 7 8 5】

メタノール (30 mL) 中の tert-ブチル-[(4-フルオロ-6-フェニルメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メトキシ]-ジメチルシラン (550.0 mg、1.42 mmol、1 当量) の溶液に Pd/C (100 mg) を添加し、次いで、混合物を水素雰囲気下にて 25℃ で 16 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1) によって精製すると、標題化合物 (120 mg、0.400 mmol、収率 27.0%) が白色固体として得られた。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.50 (d, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

40

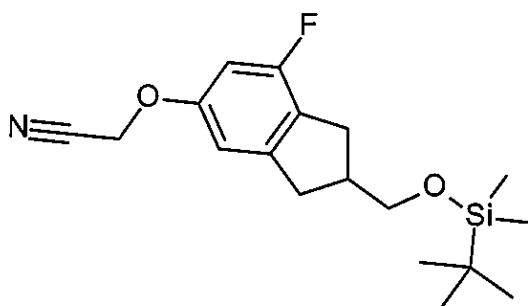
【0 7 8 6】

工程 3 :

2-[[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオ

50

ロー 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトニトリル
【化 3 9 8】



10

【0 7 8 7】

MeCN (5 mL) 中の炭酸カリウム (46.58 mg、0.340 mmol、2 当量) 及びブromoアセトニトリル (30.35 mg、0.250 mmol、1.5 当量) の混合物に、2-[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル]-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (50.0 mg、0.170 mmol、1 当量) を添加し、溶液を 80 °C で 16 時間攪拌した。白色沈殿を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) によって精製すると、標題化合物混合物 (55 mg、0.160 mmol、収率 97.2%) が無色油状物として得られた。

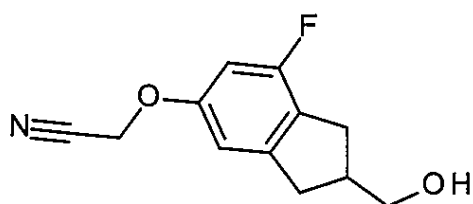
20

【0 7 8 8】

工程 4 :

2-[[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトニトリル

【化 3 9 9】



30

【0 7 8 9】

THF (10 mL) 中の 2-[[2-[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル]-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトニトリル (55.0 mg、0.160 mmol、1 当量) の溶液に、THF (0.33 mL、0.330 mmol、2 当量) 中の TBAF を加え、この溶液を 25 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得て、これを分取 TLC (PE : EA = 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (35 mg、0.160 mmol、収率 96.5%) を無色油状物として得た。

40

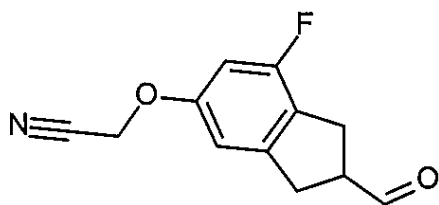
【0 7 9 0】

工程 5 :

2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] アセトニトリル

50

【化 4 0 0】



【0 7 9 1】

10

DCM (5 mL) 中のデスーマーチン・ペルヨージナン (100.18 mg、0.240 mmol、1.5 当量) の溶液に、2-[[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトニトリル (35.0 mg、0.160 mmol、1 当量) を添加し、溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。反応物を 10 mL 10% NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、混合物を DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を除去すると、粗標題化合物 (30 mg、0.140 mmol、収率 86.5%) が無色油状物として得られた。

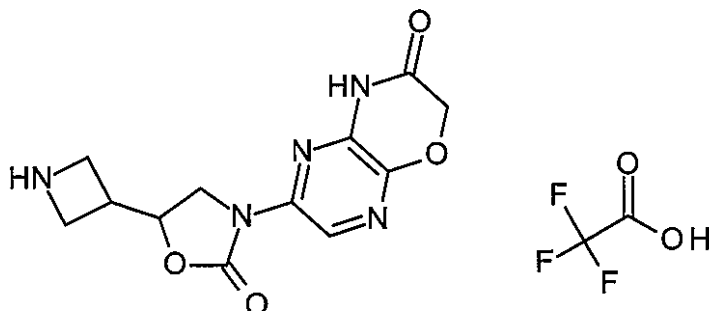
【0 7 9 2】

中間体 53

6-[5-(アゼチジン-3-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

20

【化 4 0 1】



30

【0 7 9 3】

標題化合物を、tert-ブチル N-[トランス-3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)シクロブチル]カルバメートの代わりに tert-ブチル 3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに 6-ブロモ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体 25、工程 1) を用いて、6-[5-(トランス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体 7、工程 4 及び 5) と同様にして調製し、褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP): m/z = 292.0 [M+H]⁺。

40

【0 7 9 4】

出発物質として使用した tert-ブチル 3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを、tert-ブチル N-(トランス-3-ホルミルシクロブチル)カルバメートの代わりに tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート (CAS 番号 177947-96-5) を用いて、tert-ブチル N-[トランス-3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)]

50

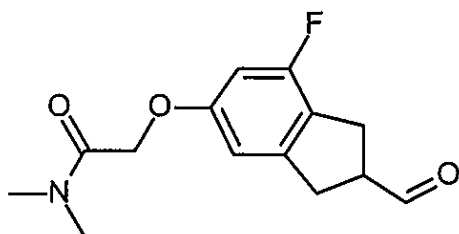
シクロブチル] カルバメート (中間体 7、工程 1～3) と同様にして調製し、白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33 (br s, 1H), 4.79 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

【0795】

中間体 54

2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド

【化402】



【0796】

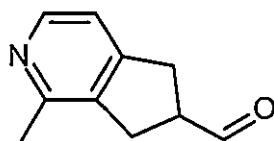
標題化合物をブromoアセトニトリルの代わりに2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドを用いて、2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アセトニトリル (中間体 52、工程 3～5) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得て、これを更に精製することなく直接使用した。

【0797】

中間体 55

1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化403】

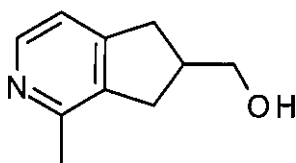


【0798】

工程 1:

(1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール

【化404】



【0799】

アルゴン下、ジオキサン (13.6 mL) 中 (1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール (中間体 19、工程 5) (500 mg、2.7 mmol、1当量) に、Pd(dppf)ジクロロメタン付加物 (222 mg、272 μmol、0.1当量) を添加し、続いてトルエン (6.8 mL、8.2 mmol、3当量) 中 1.2 M Me₂Zn を滴下し、混合物を 80℃ で 2 時間加熱した。混合

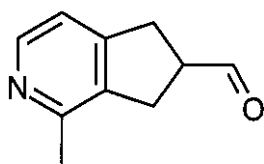
物を慎重に水に注ぎ、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、残渣をSiO₂（ヘプタン中0から20% EtOAc）上で精製して、標題化合物（215mg、1.3mmol、収率48%）を淡褐色固体として得た。MS（ESP）： m/z = 164.0 [M+H]⁺.

【0800】

工程2：

1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化405】



10

【0801】

（1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メタノール（200mg、1.2mmol、1当量）を周囲温度でジクロロメタン（12mL）に溶解した。ヨードベンゼンジアセテート（407mg、1.3mmol、式：1.0）を添加し、溶解後、反応混合物を0℃に冷却した。TEMPO（9.6mg、61μmol、0.05当量）を添加し、氷浴を除去した。16時間後、TEMPO（9.6mg、61μmol、0.05当量）を再び添加し、反応物を更に3時間撹拌した。反応混合物にEt₃N（248mg、342μL、2.45mmol）を添加し、混合物を蒸発させた。粗残渣をSiO₂で精製し、ジクロロメタン～5% MeOHで溶出すると、標題化合物（100mg、620μmol、収率51%）が淡褐色液体として得られた。¹H-NMR（CDCl₃, 300MHz）：δ ppm 2.43–2.56（m, 3H）3.11–3.41（m, 5H）7.06（d, J = 5.44Hz, 1H）8.32（d, J = 5.04Hz, 1H）9.79（d, J = 1.21Hz, 1H）

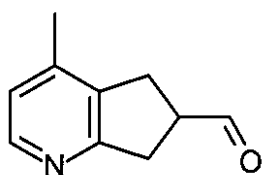
20

【0802】

中間体56

4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化406】



30

40

【0803】

標題化合物を、[2-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）-4-ピリジル]メタノールの代わりに[2-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-3-ピリジル]メタノール（中間体15、工程2）を用い、1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体19）と同様にして調製し、褐色油状物として得た。MS（ESP）： m/z = 180.1 [M+H+H₂O]⁺.

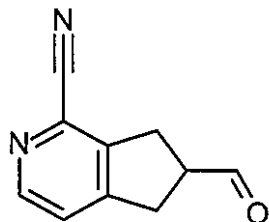
【0804】

中間体57

6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル

50

【化 4 0 7】



【0 8 0 5】

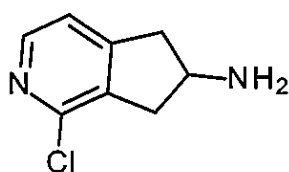
N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の (1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (中間体 19、工程 5) (500 mg、2.73 mmol、1 当量) をシアン化亜鉛 (640 mg、5.45 mmol、2 当量) と合わせ、160℃に加熱した。混合物をアルゴンで5分間脱気し、次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (157 mg、136 μmol、0.05 当量) を添加した。混合物を160℃で60分間攪拌した。シアン化亜鉛 (640 mg、5.45 mmol、2 当量) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (157 mg、136 μmol、0.05 当量) を添加し、得られた混合物を160℃で4時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、固体を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をSiO₂で精製し、ヘプタン中0～50%酢酸エチルで溶出すると、6-(ヒドロキシメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル (500 mg、1.23 mmol、収率45%、¹H-NMRによる純度43%) とトリフェニルホスフィンオキシドの混合物が淡橙色油状物として得られた。更に精製することなく、この混合物を周囲温度でジクロロメタン (29 mL) に溶解した。ヨードベンゼンジアセテート (952 mg、2.96 mmol、2.4 当量) を添加し、溶解後、反応混合物を0℃に冷却した。TEMPO (22 mg、144 μmol、0.1 当量) を添加し、氷浴を除去した。16時間後、TEMPO (22 mg、144 μmol、0.1 当量) を再び添加し、反応混合物を更に3時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃で洗浄し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をSiO₂上で精製し、ヘプタン中0%～30%酢酸エチルで溶出すると、標題化合物 (90 mg、523 μmol、収率42%) が淡褐色液体として得られた。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 9.81 (s, 1H) 8.51 (d, J=5.04 Hz, 1H) 7.40 (d, J=5.04 Hz, 1H) 3.38-3.63 (m, 4H) 3.16-3.33 (m, 1H) .

【0 8 0 6】

中間体 58

1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-アミン

【化 4 0 8】

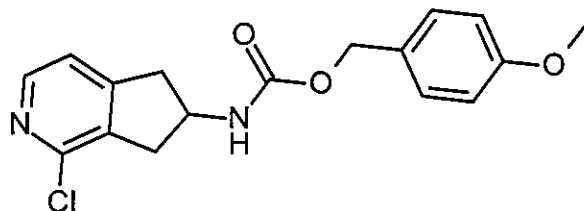


【0 8 0 7】

工程 1 :

(4-メトキシフェニル) メチル N-(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) カルバメート

【化 4 0 9】



【0 8 0 8】

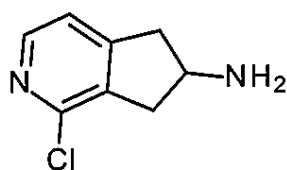
トルエン（30 mL）中の1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸（中間体19、工程3、1 g、5.06 mmol、1当量）の溶液に、トリエチルアミン（870 mg、1.2 mL、8.6 mmol、1.7当量）を加え、この混合物を10分間攪拌した。次いで、ジフェニルホスホリルアジド（1.46 g、1.15 mL、5.31 mmol、1.05当量）を添加し、混合物を100℃で2時間攪拌した。（4-メトキシフェニル）メタノール（1.19 g、1.07 mL、8.6 mmol、1.7当量）を添加し、混合物を100℃で1日間攪拌した。水を添加し、混合物をCH₂Cl₂（2回）で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をシリカカートリッジクロマトグラフィー（ISCO：ヘプタン～50% EtOAc／ヘプタン 70 g）によって精製して、標題化合物（1.02 g、3.07 mmol、収率60.6%）を淡黄色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 333.1 [M+H]⁺.

【0 8 0 9】

工程2：

1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-アミン

【化 4 1 0】



【0 8 1 0】

（4-メトキシフェニル）メチルN-（1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート（1.02 g、3.07 mmol、1当量）をジクロロメタン（27.6 mL）に溶解し、TFAを添加し（6.29 g、4.25 mL、55.2 mmol、18当量）、混合物を2時間攪拌した。混合物を蒸発させ、水を添加し、混合物をEtOAcで2回洗浄した。水層を2M NaOHで塩基性化し、CH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させると、標題化合物（408 mg、2.42 mmol、収率78.9%）が黄色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z = 169.0 [M+H]⁺.

【0 8 1 1】

中間体59

1,3,4-トリメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

10

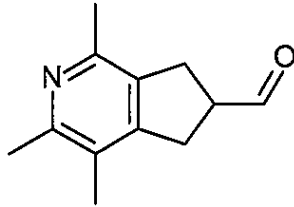
20

30

40

50

【化 4 1 1】



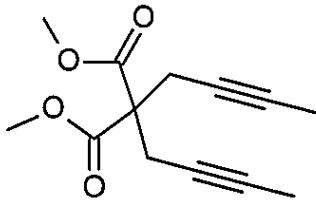
【0 8 1 2】

10

工程 1 :

ジメチル 2, 2-ビス (ブター 2-イニル) プロパンジオエート

【化 4 1 2】



20

【0 8 1 3】

マロン酸ジメチル (3.96 g、3.43 mL、30 mmol) を、水素化ナトリウム (3.27 g、75 mmol、鉱油中 55%) を含む THF (75 mL) の懸濁液に 0°C で滴下し、混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した。1-ブロモブター 2-イン (9.97 g、6.57 mL、75 mmol) を滴下し、懸濁液を室温で 2.5 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液を添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 98:2~90:10) によって精製して、標題化合物 (6.533 g) を淡黄色固体として得た。MS (ESP): m/z = 237.1 [M+H]⁺.

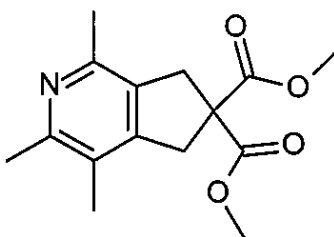
30

【0 8 1 4】

工程 2 :

ジメチル 1, 3, 4-トリメチル-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

【化 4 1 3】



40

【0 8 1 5】

ベンゼン (17 mL) 中のクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) イリジウム (I) 二量体 (22.7 mg、0.0339 mmol) 及び 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (37.5 mg、0.0677 mmol) の混合物に、アセトニトリル (1.39 g、1.77 mL、33.9 mmol) 及びジメチル 2, 2-ビス (ブター 2-イニル) プロパンジオエート (800 mg、3.39 mmol) を添加し、反応容器を排気

50

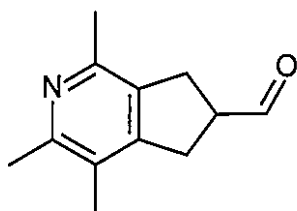
し、アルゴンを再充填した。黄色溶液を2.5時間加熱還流した。揮発性物質を除去し、得られた残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル；ヘプタン／EtOAc 90：10～50：50）によって精製して、標題化合物（731mg）を淡褐色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 278.2 [M+H]^+$ 。

【0816】

工程3～6：

1, 3, 4-トリメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化414】



10

【0817】

標題化合物を、ジメチル1, 3, 4トリメチル-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレートから1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体37、工程6～8）と同様に調製し、褐色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 190.2 [M+H]^+$ 。

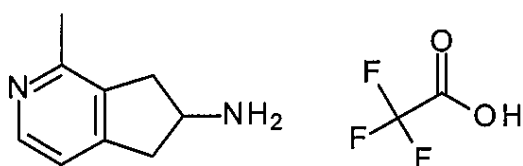
20

【0818】

中間体60

1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-アミン；2, 2-トリフルオロ酢酸

【化415】



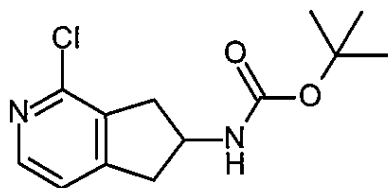
30

【0819】

工程1：

tert-ブチル N-(1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) カルバメート

【化416】



40

【0820】

1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-アミン（中間体58、230mg、1.36mmol、1当量）をジクロロメタン（5mL）に懸濁

50

し、トリエチルアミン（207mg、285 μ l、2.05mmol、1.5当量）、続いてBoc₂O（313mg、333 μ l、1.43mmol、1.05当量）を0℃で添加した。氷浴を除去し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカカートリッジクロマトグラフィー（ISCO：20g CH₂Cl₂～30% EtOAc / CH₂Cl₂）によって精製して、標題化合物（340mg、1.27mmol、収率92.8%）を灰白色の固体として得た。MS（ESP）：m/z = 269.2 [M+H]⁺。

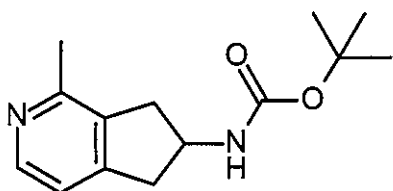
【0821】

工程2：

tert-ブチルN-（1-メチル-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート

10

【化417】



【0822】

20

圧力管中のジオキサン（3mL）中のtert-ブチル（1-クロロ-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート（75mg、279 μ mol、1当量）の溶液にトリメチルボロキシ（59.6mg、66.3 μ l、474 μ mol、1.7当量）及びK₂CO₃（116mg、837 μ mol、3当量）を加えた。アルゴンをこの混合物に流してバブリングさせ、1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）クロリドジクロロメタン錯体（22.8mg、27.9 μ mol、0.1当量）を加えた。この混合物を100℃で3時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を分取HPLCによって精製して、標題化合物（56mg、226 μ mol、収率80.8%）を淡褐色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 249.2 [M+H]⁺。

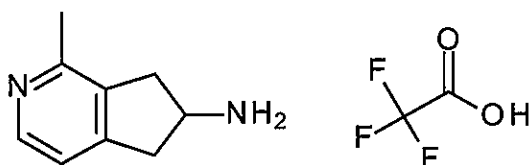
30

【0823】

工程3：

1-メチル-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-アミン；2，2，2-トリフルオロ酢酸

【化418】



40

【0824】

tert-ブチルN-（1-メチル-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート（56mg、226 μ mol、1当量）をジクロロメタン（2mL）に溶解し、TFA（514mg、347 μ l、4.51mmol、20当量）を添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を蒸発させ、ジエチルエーテルを添加し、2回デカントした。残渣から、トルエンとの共沸蒸留（3回）によって水を除去すると、標題化合物（73mg、194 μ mol、収率86%）が淡褐色固体として得られ、これ

50

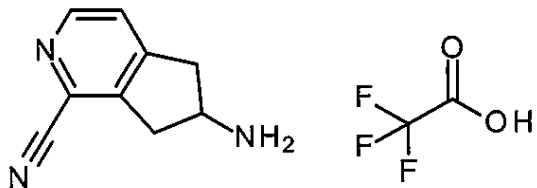
を精製することなく次の反応に直接使用した。

【0825】

中間体61

6-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化419】



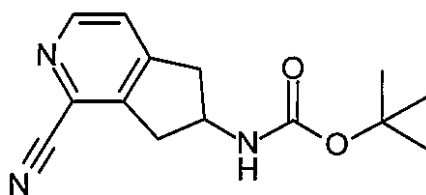
10

【0826】

工程1:

tert-ブチル N-(1-シアノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート

【化420】



20

【0827】

tert-ブチル (1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート (中間体60、工程1、75 mg、279 μmol、1当量) を N,N-ジメチルアセトアミド (2 ml) に溶解し、シアン化亜鉛 (45.9 mg、391 μmol、1.4当量) 及び tBuX-PHOS (23.7 mg、55.8 μmol、0.2当量) を添加した。アルゴン溶液に流してバブリングさせ、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (25.6 mg、27.9 μmol、0.1当量) を加え、混合物を 120 °C で 1 時間攪拌し、次いで、水に注いだ。混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出し、抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (54 mg、208 μmol、収率 74.6%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP): m/z = 260.2 [M+H]⁺.

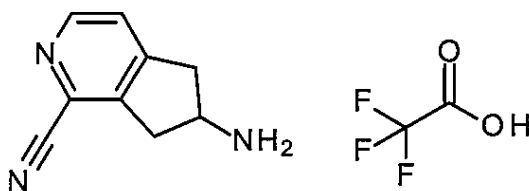
30

【0828】

工程2:

6-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化421】



40

【0829】

tert-ブチル N-(1-シアノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピ

50

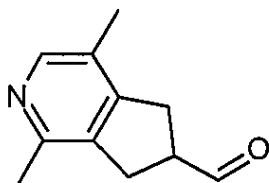
リジン-6-イル)カルバメート(54mg、208 μ mol、1当量)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、TFA(475mg、321 μ L、4.16mmol、20当量)を添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を蒸発させ、ジエチルエーテルを添加し、2回デカントした。残留から、トルエン(3回)との共沸蒸留により水を除去して、標題化合物(62mg、160 μ mol、収率76.9%)を無色油状物として得、これを精製することなく次の反応で直接使用した。

【0830】

中間体62

1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化422】

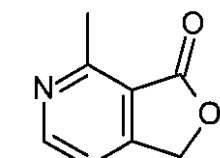


【0831】

工程1:

7-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-furo[3,4-c]ピリジン-3-オン;塩酸塩

【化423】



HCl

【0832】

エチル6-メチル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-7-カルボキシレート(30g、143.4mmol、CAS番号92757-50-1、Hel.Chim.Acta 1984, 67, 1274-82)及びKOH(9.6g、145.4mmol、85%)を含むEtOH(120mL)の混合物を、1.5時間で165℃まで加熱した。混合物を室温に冷却し、2N HCl(78.8mL)を添加し、反応混合物を再び20時間165℃に加熱した。次いで、混合物を蒸発させ、得られた残渣にEtOH(800mL)及び木炭を添加した。得られた混合物を55℃に加熱し、次いで、室温に冷却し、フィルタにかけ、濾液を蒸発させた。残りの材料15gをMeOH(70mL)に溶解し、25% HCl(24.79mL)を添加し、混合物を0.5時間60℃に加熱した。次いで、混合物を0℃に冷却し、沈殿を濾別すると、標題化合物(11.1g)が灰白色結晶として得られた。融点206℃。

【0833】

工程2:

7-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-4-メチル-1H-furo[3,4-c]ピリジン-3-オン

10

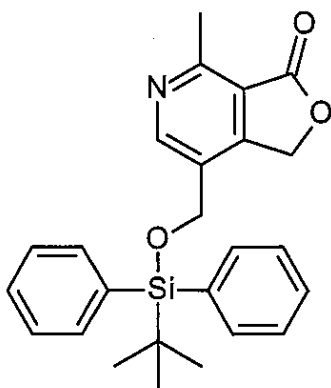
20

30

40

50

【化 4 2 4】



10

【0 8 3 4】

7-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-1H-フロ[3,4-c]ピリジン-3-オンの混合物に；DMF（40ml）中塩酸塩（4.48g、20.8mmol）及びイミダゾール（7.07g、104mmol）にtert-ブチルククロジフェニルシラン（6.85g、6.26ml、24.9mmol）を0℃で添加した。添加後、溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水（Na₂CO₃で塩基性化）及びブライン（Na₂CO₃で塩基性化）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル；ヘプタン／EtOAc 90：10～75：25）によって精製して、標題化合物（8.82g）を無色ガム状物として得た。MS（ESP）：m/z = 418.1 [M+H]⁺.

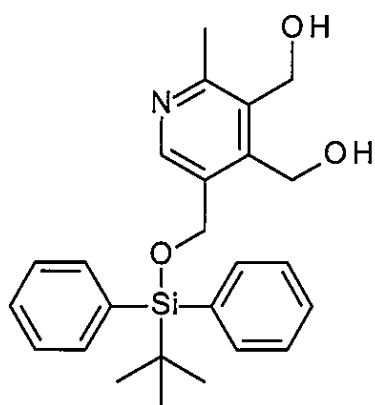
20

【0 8 3 5】

工程3：

[5-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]-4-（ヒドロキシメチル）-2-メチル-3-ピリジル]メタノール

【化 4 2 5】



30

【0 8 3 6】

水素化ホウ素ナトリウム（1.76g、46.5mmol）を、EtOH（55ml）中の7-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]-4-メチル-1H-furo[3,4-c]ピリジン-3-オン（8.82g、21.1mmol）の溶液に35～40℃で添加した。添加後、溶液を室温で6時間攪拌した。溶液を冷蔵庫に一晩保存した。水を添加し、2N HClの添加によってpHを3に調整した。次いで、飽和Na₂CO₃溶液を、pHが10に調整されるまで添加し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水（Na₂CO₃で塩基性化）及びブライン（Na₂CO₃で塩基

40

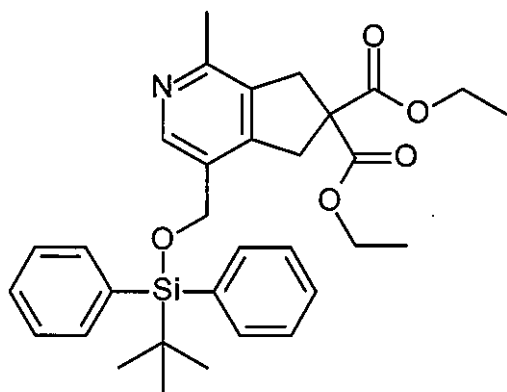
50

性化)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH 98:2~90:10)によって精製して、標題化合物(7.057 g)を白色固体として得た。MS(ESP): $m/z=422.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0837】

工程4~5:

ジエチル4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート
【化426】



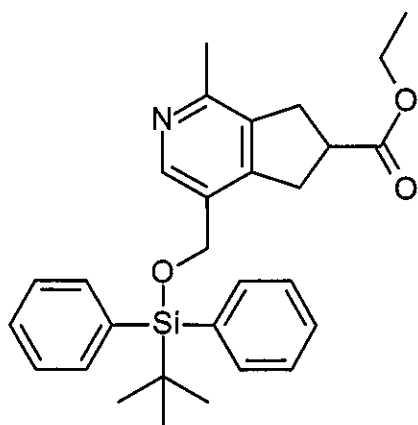
【0838】

標題化合物を、[2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メタノールの代わりに[5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-4-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-3-ピリジル]メタノールを用いて、ジエチル4-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート(中間体15、工程3及び4)と同様にして調製し、黄色油状物として得た。MS(ESP): $m/z=546.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0839】

工程6:

エチル4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート
【化427】



【0840】

DMSO(20 mL)及び水(0.5 mL)中のジエチル4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート(7.943 g、14.6 mmol、1当量)

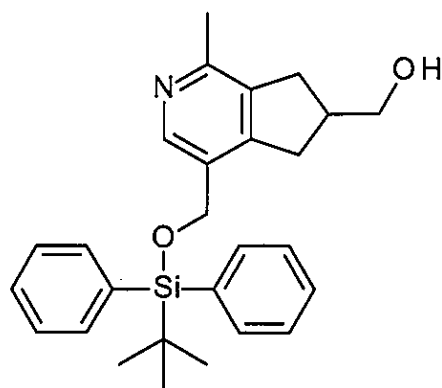
及び塩化リチウム（617mg、14.6mmol、1当量）の混合物を170℃で10時間攪拌した。黒色混合物を一晩室温に冷却し、水（Na₂CO₃で塩基性化）で希釈し、EtOAc（3×）で抽出した。有機層を水（塩基性、3×）及びブライン（塩基性）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（50gシリカゲル；ヘプタン／EtOAc 90：10～75：25）によって精製すると、標題化合物（4.48g、9.46mmol、収率65%）が褐色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z = 474.5 [M+H]⁺。

【0841】

工程7：

〔4-〔〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシメチル〕-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メタノール

【化428】



【0842】

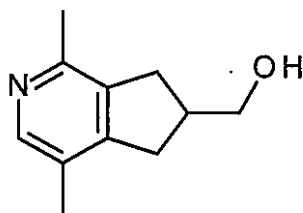
標題化合物を、ジエチル1-クロロ-5,7-ジヒドロシクロペンタ〔c〕ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにエチル4-〔〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシメチル〕-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルボキシレートを用いて、1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルボン酸（中間体19、工程3）と同様に調製し、黄色ガム状物として得た。MS（ESP）：m/z = 432.4 [M+H]⁺。

【0843】

工程8：

〔1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メタノール

【化429】



【0844】

水素雰囲気下、MeOH（16mL）中の〔4-〔〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシメチル〕-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メタノール（300mg、0.695mmol）及び10%パラジウム炭素（120mg）の混合物に、シリンジを介してジオキサン中4N HCl（1.74mL、6.95mmol）を添加し、黒色懸濁液を室温で5時間激しく攪拌した。更な

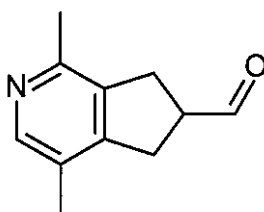
るジオキサン中4 N H C L (8 6 9 μ l、3 . 4 8 m m o l) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドでフィルタにかけ、これをM e O Hでよく洗浄した。濾液を濃縮し、飽和N a ₂ C O ₃ 溶液をられた残渣に添加し、混合物をD C Mで抽出した。合わせた有機層を少量のブライン (N a ₂ C O ₃ で塩基性化) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H 9 8 : 2 ~ 9 5 : 5) によって精製して、標題化合物 (1 0 5 m g) を白色固体として得た。M S (E S P) : m / z = 1 7 8 . 1 [M + H] ⁺ .

【 0 8 4 5 】

工程 9 :

1 , 4 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - カルバルデヒド

【 化 4 3 0 】



【 0 8 4 6 】

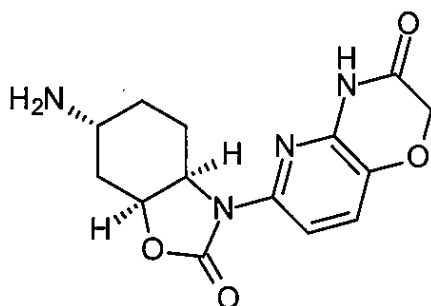
標題化合物を、1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - カルバルデヒド (中間体 1 9、工程 4) と同様に (1 , 4 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メタノール (1 3 7 m g、0 . 7 7 3 m m o l) から暗褐色油状物 (9 3 m g) として得た。M S (E S P) : m / z = 1 7 6 . 1 [M + H] ⁺ .

【 0 8 4 7 】

中間体 6 3

6 - [r a c - 7 a - シス - 3 a , 6 - トランス - 6 - アミノ - 2 - オキソ - 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

【 化 4 3 1 】



【 0 8 4 8 】

工程 1 :

ベンジル N - [r a c - 1 , 3 - トランス - 3 , 4 - シス - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] シクロヘキシル] カルバメート

10

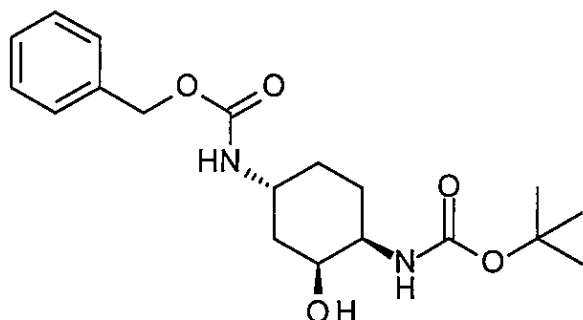
20

30

40

50

【化 4 3 2】



10

【0 8 4 9】

1, 4-ジオキサン (50 mL) 及び水 (20 mL) 中のベンジル N- [rac-1, 3-シス-1, 4-トランス-4-アミノ-3-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバメート (中間体 20、工程 2、3300.0 mg、12.48 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸水素ナトリウム (2097.62 mg、24.97 mmol、2 当量) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (3542.27 mg、16.23 mmol、1.3 当量) を添加した。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (5000 mg、13.72 mmol、収率 109.9%) を黄色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 265.1 [M+H-BOC]⁺.

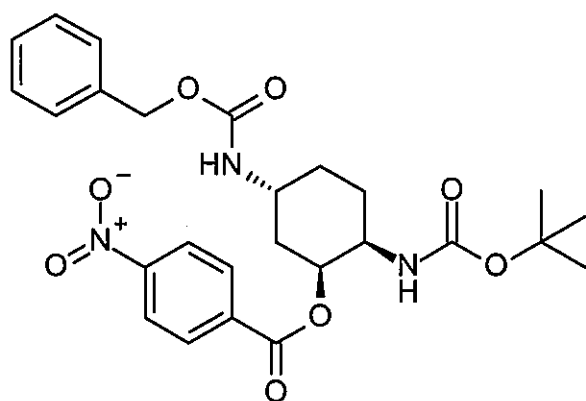
20

【0 8 5 0】

工程 2 :

[rac-1, 2-シス-1, 5-トランス-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ] -5-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル] 4-ニトロベンゾエート

【化 4 3 3】



30

【0 8 5 1】

THF (10 mL) 中のトリフェニルホスフィン (3958.31 mg、15.09 mmol、1.1 当量) の THF (10 mL) 溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (2.97 mL、15.09 mmol、1.1 当量) の溶液を N₂ 下、0℃ で滴下し、得られた混合物を 10 分間攪拌した。4-ニトロ安息香酸 (2522.12 mg、15.09 mmol、1.1 当量) を 0℃ で数回に分けて添加し、次いで、THF (10 mL) 中のベンジル N- [rac-1, 3-トランス-3, 4-シス-3-ヒドロキシ-4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロヘキシル] カルバメート (5.0 g、13.72 mmol、1 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 20℃ で 3 時間攪拌した。混合物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して残渣を得、これを MeOH でトリチュレートして、標題化合物 (3500 mg、6

40

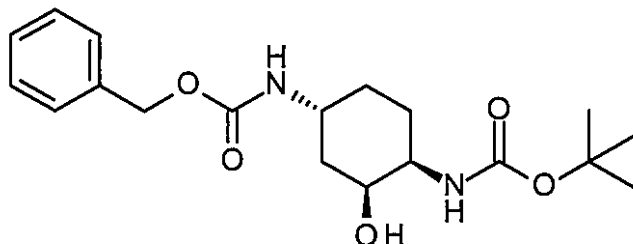
50

・ 82 mmol、収率 49.7%) を白色固体として得た。

【0852】

工程 3:

ベンジル N- [rac-3, 4-シス-1, 3-トランス-3-ヒドロキシ-4- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロヘキシル] カルバメート
【化 434】



10

【0853】

メタノール (15 mL)、THF (15 mL) 及び水 (10 mL) 中の [rac-1, 2-シス-1, 5-トランス-2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] -5- (フェニルメトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] 4-ニトロベンゾエート (3.5 g、6.82 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (1883.87 mg、13.63 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 30°C で 3 時間撹拌した。水 (30 mL) 及び石油エーテル (30 mL) を添加し、沈殿した白色固体を濾別すると、標題化合物 (1700 mg、4.66 mmol、収率 68.4%) が得られた。MS (ESP): m/z = 365.3 [M+H]⁺.

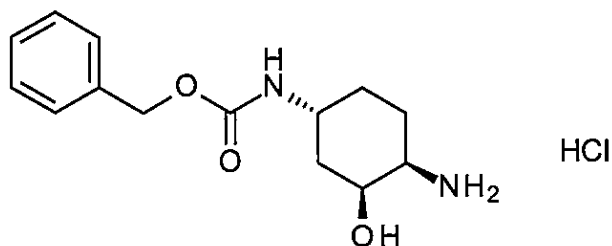
20

【0854】

工程 4:

ベンジル N- [rac-3, 4-シス-1, 3-トランス-4-アミノ-3-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバメート塩酸塩

【化 435】



30

【0855】

1, 4-ジオキサン (10.0 mL、40 mmol、24.3 当量) 中の N- [rac-3, 4-シス-1, 3-トランス-3-ヒドロキシ-4- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロヘキシル] カルバメート (600.0 mg、1.65 mmol、1 当量) 及び HCl の混合物を 20°C で 2 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキを酢酸エチル (30 mL) で洗浄した。濾過ケーキを真空中で乾燥させると、標題化合物 (350 mg、1.16 mmol、収率 70.7%) が白色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 265.1 [M+H]⁺.

40

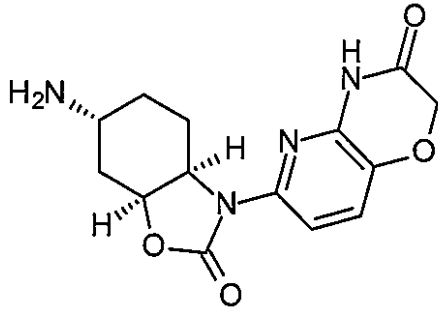
【0856】

工程 5~8:

6- [rac-7a-シス-3a, 6-トランス-6-アミノ-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-3-イル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

50

【化 4 3 6】



10

【 0 8 5 7】

標題化合物を、ベンジル N- [r a c-1, 3-シス-1, 4-トランス-4-アミノ-3-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバメートの代わりにベンジル N- [r a c-3, 4-シス-1, 3-トランス-4-アミノ-3-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバメート塩酸塩を用いて、6- [r a c-3 a, 7 a-トランス-6, 7 a-シス-6-アミノ-2-オキソ-3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-3-イル] -4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 20、工程 3~6) と同様にして調製し、白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。

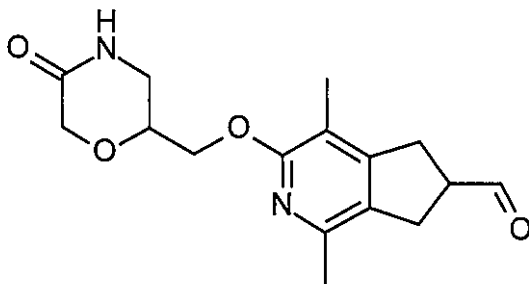
20

【 0 8 5 8】

中間体 6 4

1, 4-ジメチル-3- [(5-オキソモルホリン-2-イル) メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 4 3 7】



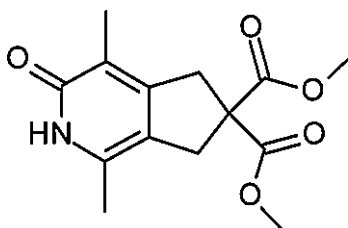
30

【 0 8 5 9】

工程 1 及び 2 :

ジメチル 1, 4-ジメチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

【化 4 3 8】



40

【 0 8 6 0】

標題化合物を、ジメチル 2, 2-ビス (プロパー 2-イニル) プロパンジオエートの代わりにジメチル 2, 2-ビス (ブター 2-イニル) プロパンジオエートを用いて、ジメチ

50

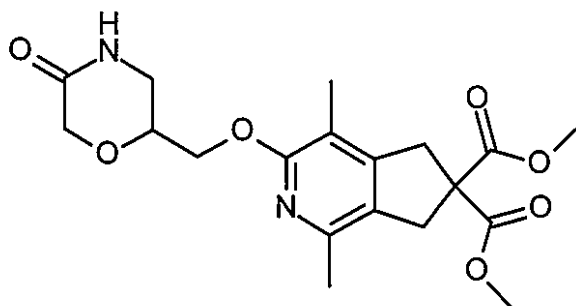
ル 3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 37、工程 1 及び 2) と同様にして調製し、灰白色の固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 280.1$ [M+H]⁺.

【0861】

工程 3 :

ジメチル 1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル) メトキシ]-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

【化 439】



10

【0862】

テトラヒドロフラン (2.5 mL) 中のジメチル 1, 4-ジメチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (50 mg、0.179 mmol、1 当量)、6-(ヒドロキシメチル) モルホリン-3-オン (23.5 mg、0.179 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (58.7 mg、0.224 mmol、1.25 当量) 及びジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (49.5 mg、0.215 mmol、1.2 当量) の黄色溶液 (70°C) を室温で 5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水を添加し、混合物を EtOAc (3×) で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; DCM/MeOH 100 : 0~95 : 5) によって精製すると、標題化合物 (31 mg、0.075 mmol、収率 41.9%) が無色ガム状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 393.3$ [M+H]⁺.

20

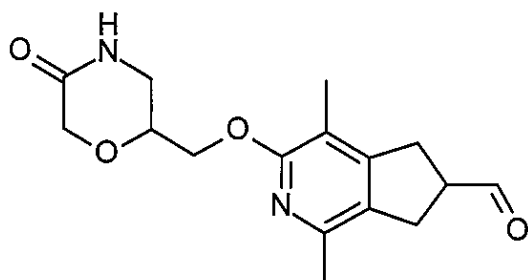
30

【0863】

工程 4~6 :

1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 440】



40

【0864】

標題化合物を、ジメチル 1-クロロ-3-メトキシ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル 1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル) メトキシ]-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレートを用いて、1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-

50

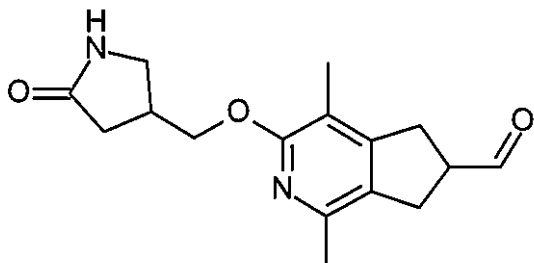
ージヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 37、工程 6～8) と同様にして調製し、白色固体として得、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 305.3$ [M+H]⁺.

【0865】

中間体 65

1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化441】



10

【0866】

標題化合物を、6-(ヒドロキシメチル)モルホリン-3-オンの代わりに4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンを用いて、1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 64、工程 3～6) と同様にして調製すると、淡褐色半固体として得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 289.3$ [M+H]⁺.

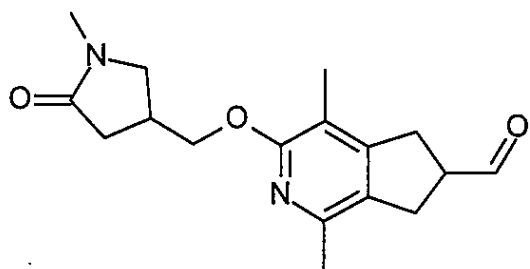
20

【0867】

中間体 66

1, 4-ジメチル-3-[(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化442】



30

【0868】

標題化合物を、6-(ヒドロキシメチル)モルホリン-3-オンの代わりに4-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-2-オンを用いて、1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 64、工程 3～6) と同様にして調製すると、無色ガム状物として得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 303.3$ [M+H]⁺.

40

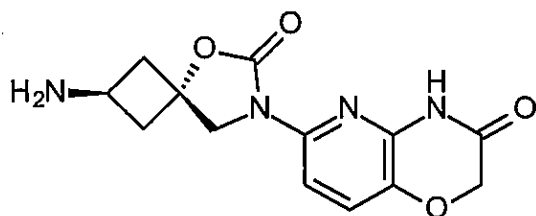
【0869】

中間体 67

6-(2, 4-トランス-2-アミノ-6-オキソ-5-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル)-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

50

【化 4 4 3】

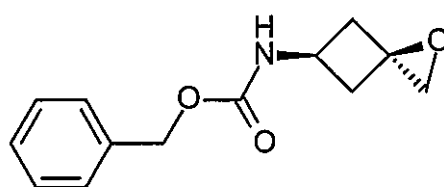
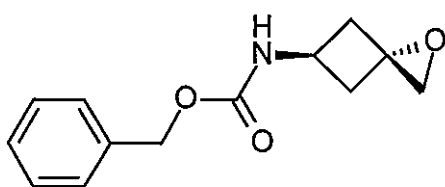


【0 8 7 0】

工程 1：

ベンジル N-（3，5-トランス-1-オキサスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）カルバメート及びベンジル N-（3，5-シス-1-オキサスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）カルバメート

【化 4 4 4】



【0 8 7 1】

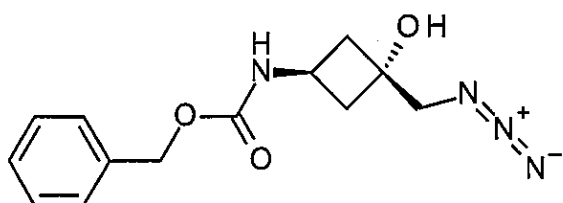
0℃のクロロホルム（85 mL）中のベンジル N-（3-メチレンシクロブチル）カルバメート（5.0 g、23.01 mmol、1 当量）の攪拌溶液に m-クロロ過安息香酸（4.17 g、24.16 mmol、1.5 当量）を添加し、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、次いで、25℃に加温し、その温度で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム（150 mL）で希釈し、10% Na₂SO₃ 水溶液（2×200 mL）、10% NaHCO₃ 水溶液（2×200 mL）及びブライン（200 mL）で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル／ヘキサン：酢酸エチル 0～25%）によって精製すると、標題化合物（4.2 g、18.01 mmol、収率 75.8%）の 1：1 混合物が灰白色固体として得られた。2つの異性体を順相分取 HPLC（カラム使用－Luna Silica-2（250×21.2）5 μ；移動相－ヘキサン／イソプロパノール：98／02；流速－21.0 mL／分；実行時間－25 分；波の長さ－210 nm）によって分離して、ベンジル N-（3，5-シス-1-オキサスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）カルバメート（1.5 g、6.43 mmol、収率 81.2%）及びベンジル N-（3，5-トランス-1-オキサスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）カルバメート（1.2 g、5.14 mmol、収率 64.9%）の両方を白色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 234.2 [M+H]⁺。

【0 8 7 2】

工程 2：

ベンジル N-〔トランス-3-（アジドメチル）-3-ヒドロキシシクロブチル〕カルバメート

【化 4 4 5】



【0873】

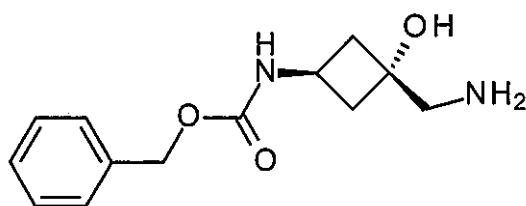
アジ化ナトリウム (331mg、5.08mmol、2当量) 及び塩化アンモニウム (272mg、5.08mmol、2当量) を、MeOH (10mL) に溶解したN-(3,5-トランス-1-オキサスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)カルバメート (593mg、2.54mmol、1当量) に添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水及び飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相を真空中で濃縮し、シリカカートリッジクロマトグラフィー (ISCO 20g、DCM中0%~10% MeOH) によって精製して、標題化合物 (689.5mg、2.5mmol、収率98.2%) を得た。MS (ESP) : m/z = 277.3 [M+H]⁺.

【0874】

工程3:

ベンジルN-[トランス-3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシシクロブチル]カルバメート

【化446】



【0875】

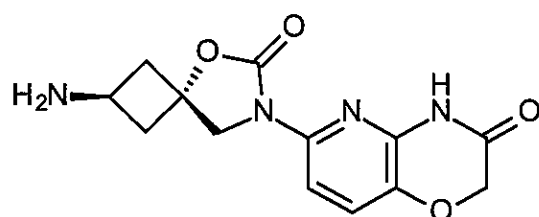
THF 1M (384μL、384μmol、2当量) 中のトリメチルホスフィン、THF (4mL) 中のN-[トランス-3-(アジドメチル)-3-ヒドロキシシクロブチル]カルバメート (53mg、192μmol、1当量) に添加し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。水 (4g、4mL、222mmol) を添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃、次いでCH₂Cl₂で3回抽出した。水相をNaClで飽和し、THFで再抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮し、逆相カートリッジクロマトグラフィー (ISCO 20g、水中10%~50% MeCN+0.1%ギ酸) によって精製して、標題化合物 (45.2mg、181μmol、収率94.1%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 251.3 [M+H]⁺.

【0876】

工程4~7:

6-(2,4-トランス-2-アミノ-6-オキソ-5-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化447】



【0877】

3-(アミノメチル)-1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オールにベンジルN-[トランス-3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシシクロブチル]カルバメートを用いて、6-(6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-

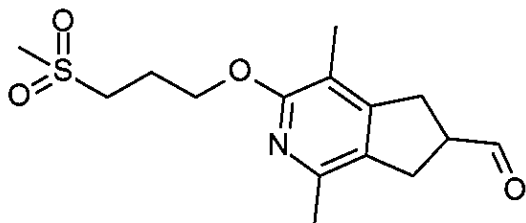
7-イル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体21、工程2~5)と同様にして、標題化合物を調製した。MS(ESP): $m/z = 291.1 [M+H]^+$ 。

【0878】

中間体68

1,4-ジメチル-3-(3-メチルスルホニルプロキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化448】



10

【0879】

標題化合物を、6-(ヒドロキシメチル)モルホリン-3-オンの代わりに3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オールを用いて、1,4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体64、工程3~6)と同様にして調製すると、淡褐色半固体として得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。MS(ESP): $m/z = 312.2 [M+H]^+$ 。

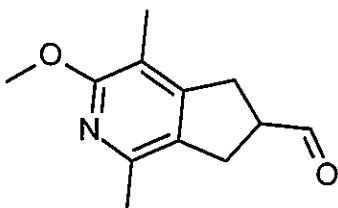
20

【0880】

中間体69

4-フルオロ-1,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化449】



30

【0881】

標題化合物を、ジメチル1,4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル3-メトキシ-1,4-ジメチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートを用いて、1,4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体64、工程4~6)と同様にして調製し、黄色ガム状物として得た。この材料を精製せずに次の工程に使用した。MS(ESP): $m/z = 206.2 [M+H]^+$ 。

40

【0882】

出発材料として使用したジメチル3-メトキシ-1,4-ジメチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートを以下のように調製した:

【0883】

ジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]

50

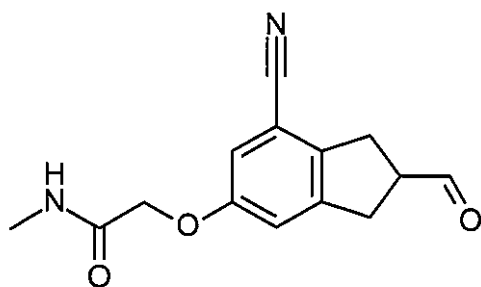
】ピリジン-6,6-ジカルボキシレート（中間体64、工程2、50mg、0.179mmol、1当量）をクロロホルム（EtOH不含）（2.5mL）に溶解した。炭酸銀（98.7mg、0.358mmol、2当量）及びヨードメタン（254mg、111μl、1.79mmol、10当量）を添加し、得られた黄色懸濁液を暗所、RTで2時間攪拌した。更なるヨードメタン（254mg、111μl、1.79mmol、10当量）を添加し、懸濁液を室温で一晩攪拌した。固体を濾別し、EtOAcで十分に洗浄した。濾液を濃縮した。粗物質を吸着剤に吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（20gシリカゲル；ヘプタン／EtOAc 98：2～90：10）によって精製すると、ジメチル3-メトキシ-1,4-ジメチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートが無色ガム状物として得られ、これはしばらくすると固化した。MS（ESP）： $m/z = 294.2$ [M+H]⁺.

【0884】

中間体70

2-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化450】

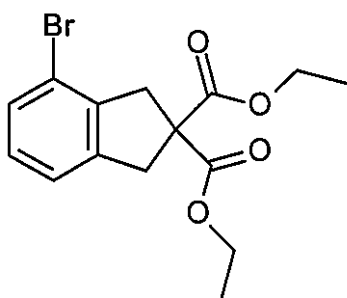


【0885】

工程1：

ジエチル4-ブロモ-1,3-ジヒドロインデン-2,2-ジカルボキシレート

【化451】



【0886】

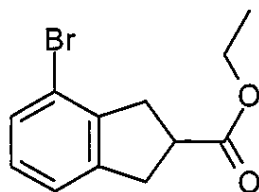
マロン酸ジエチル（11.7g、11.1ml、72.9mmol、1当量）をテトラヒドロフラン（438mL）に溶解し、次いで、NaH（5.83g、146mmol、2当量）を0℃で少しずつ添加し、混合物（溶液1）を0℃で1時間攪拌した。1-ブロモ-2,3-ビス（ブロモメチル）ベンゼン（25g、72.9mmol、1当量）をテトラヒドロフラン（292mL）に溶解し、0℃に冷却した。溶液1をカニューレによって添加し、混合物を一晩室温に加温した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで2回抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ヘプタン～10% EtOAc／ヘプタン）によって精製して、標題化合物（14.2g、41.6mmol、収率57.1%）を淡黄色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 343.2$ [M+H]⁺.

【0887】

工程2：

エチル4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化452】



10

【0888】

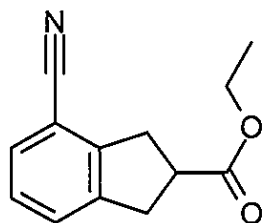
標題化合物を、ジメチル1-クロロ-3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジエチル4-ブromo-1,3-ジヒドロインデン-2,2-ジカルボキシレートを用いて、メチル1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (中間体37、工程6) と同様に調製し、淡黄色液体として得た。MS (ESP) : $m/z = 271.1$ [M+H]⁺.

【0889】

工程3：

エチル4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化453】



20

30

【0890】

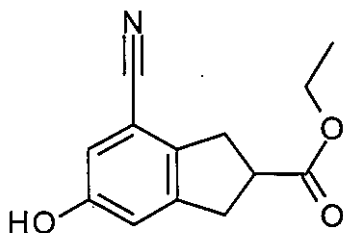
標題化合物を、(4-ブromoインダン-2-イル) メタノールの代わりにエチル4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートを用いて、2-(ヒドロキシメチル) インダン-4-カルボニトリル (中間体5、工程2) と同様に調製し、淡黄色油状物として得た。

【0891】

工程4：

エチル4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化454】



40

【0892】

標題化合物を、エチル4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボ

50

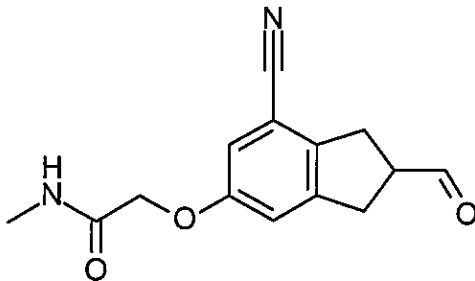
キシレート代わりにエチル 4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート（中間体 50、工程 3）と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 230.2$ [M+H]⁺。

【0893】

工程 5～7：

2-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化 455】



10

【0894】

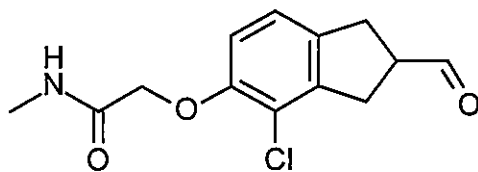
標題化合物を、エチル 4-ブromo-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートを用いて、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド（中間体 36、工程 4、5 及び 7）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 259.1$ [M+H]⁺。

【0895】

中間体 71

2-[(4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化 456】



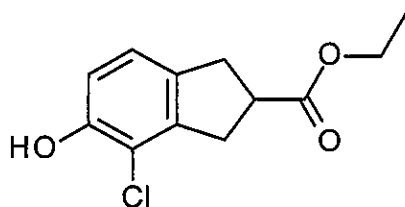
30

【0896】

工程 1～3：

エチル 4-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化 457】



40

【0897】

50

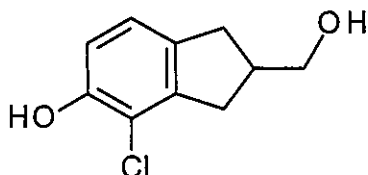
標題化合物を、4-ブromo-5-メトキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンの代わりに4-クロロ-5-メトキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (CAS 番号 944109-65-3) を用い、エチル4-ブromo-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (中間体36、工程1~3) と同様にして調製し、無色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 241.2 [M+H]^+$.

【0898】

工程4:

4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール

【化458】



【0899】

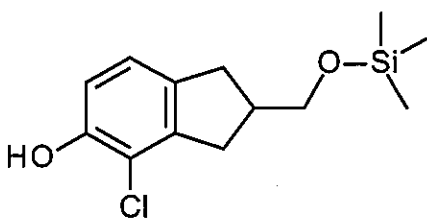
エチル4-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (619.5 mg、2.57 mmol、1当量) をTHF (10 mL) に溶解し、混合物を-78℃に冷却した後、THF中1Mの水素化リチウムアルミニウム (3.09 mL、3.09 mmol、1.2当量) を添加した。得られた溶液を-78℃で2.5時間攪拌した。ガス発生が停止するまで、飽和NH₄Cl水溶液をゆっくりと添加した。混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO 50 g、ヘプタン中0%~100% EtOAc) によって精製して、標題化合物 (456.8 mg、2.3 mmol、収率89.3%) を淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 197.2 [M+H]^+$.

【0900】

工程5:

4-クロロ-2-(トリメチルシリルオキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール

【化459】



【0901】

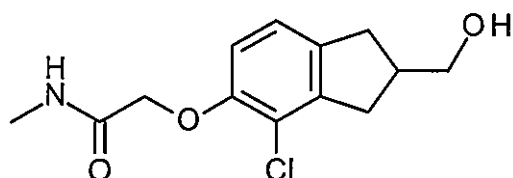
4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (456.8 mg、2.3 mmol、1当量) をDMF (10 mL) に溶解し、イミダゾール (157 mg、2.3 mmol、1当量) 及びクロロトリメチルシラン (250 mg、292 μL、2.3 mmol、1当量) を0℃で添加した。反応混合物を一晩攪拌し、室温に加温した。反応混合物をTBMEで希釈し、水で2回洗浄し、真空中で濃縮すると、標題化合物 (463 mg、収率43%) が得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。

【0902】

工程6:

2-[[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

－５－イル] オキシ] －Ｎ－メチルアセトアミド
【化４６０】



【０９０３】

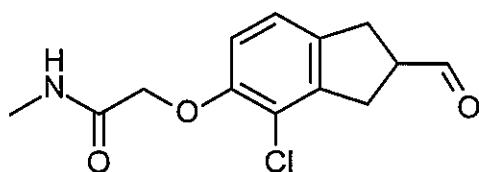
標題化合物を、エチル４－ブロモ－５－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキシレート代わりに４－クロロ－２－（トリメチルシリルオキシメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－オールを用いて、エチル４－ブロモ－５－（中間体３６、工程４）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキシレートと同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 270.2$ [M+H]⁺.

【０９０４】

工程７：

２－〔（４－クロロ－２－ホルミル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ]－Ｎ－メチルアセトアミド

【化４６１】



【０９０５】

２－〔〔４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル] オキシ] －Ｎ－メチルアセトアミド（５０mg、１８５μmol、１当量）をジクロロメタン（４mL）に溶解した。TEMPO（２．９mg、１８．５μmol、０．１当量）及びヨードベンゼンジアセテート（５９．７mg、１８５μmol、１当量）を添加し、混合物を２時間攪拌した。更なるTEMPO（２．９mg、１８．５μmol、０．１当量）及びヨードベンゼンジアセテート（５９．７mg、１８５μmol、１当量）を添加し、混合物を２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー（ISCO：２０g CH₂Cl₂～CH₂Cl₂中５％MeOH）によって精製して、標題化合物（５０mg、１７４μmol、収率９３．７％）を淡赤色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 268.2$ [M+H]⁺.

【０９０６】

中間体７２

２－〔（６－ホルミル－１，４－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピリジン－３－イル）オキシ] －Ｎ－メチルアセトアミド

10

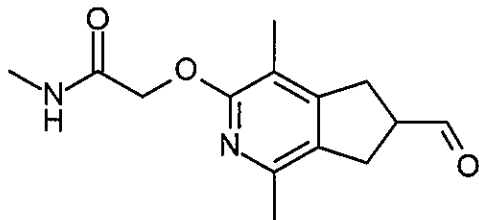
20

30

40

50

【化 4 6 2】

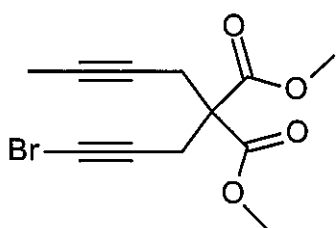


【 0 9 0 7 】

工程 1：

ジメチル 2 - (3 - ブロモプロパ - 2 - イニル) - 2 - ブタ - 2 - イニルプロパンジオ
エート

【化 4 6 3】



【 0 9 0 8 】

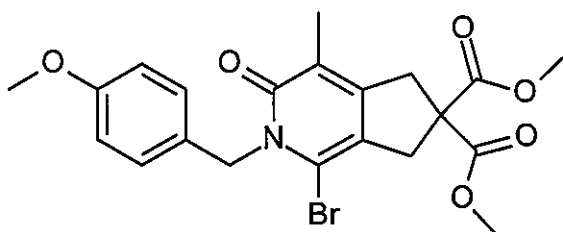
ジメチル 2-ブタ-2-イニル-2-プロパ-2-イニルプロパンジオエート (CAS 番号 188025-73-2、5 g、22.5 mmol、1 当量) をアセトン (100 mL) に溶解した。N-ブロムスクシンイミド (6.01 g、33.7 mmol、1.5 当量) 及び AgNO_3 (573 mg、3.37 mmol、0.15 当量) を添加し、得られた混合物を暗所中室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 30 mL の H_2O で処理し、 EtOAc (2×200 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、ヘプタン中 2% ~ 30% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (6.76 g、収率 97.8%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP) : m/z = 301.1 及び 303.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 9 0 9 】

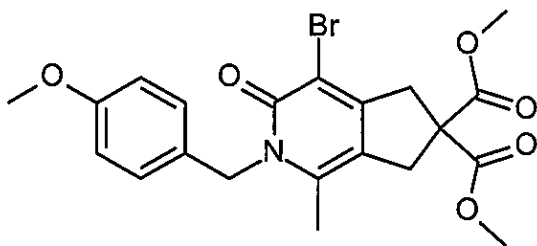
工程 2：

ジメチル 1-ブromo-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート及びジメチル 4-ブromo-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化 4 6 4】



【化 4 6 5】



【0 9 1 0】

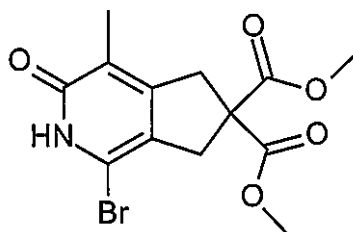
脱気した1, 2-ジクロロエタン (35 mL) 中のクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) (ペンタメチルシクロペンタジエニル) ルテニウム (II) (214 mg、562 μ mol、0.05 当量) 及び4-メトキシベンジルイソシアネート (3.67 g、3.21 mL、22.5 mmol、2 当量) の溶液に、1, 2-ジクロロエタン (132 mL) 中のジメチル2-(3-ブロモプロパー-2-イニル)-2-ブター-2-イニルプロパンジオエート (3.385 g、11.2 mmol、1 当量) の溶液を90℃で滴下した。溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物を蒸発させ、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、ヘプタン中5%~100% EtOAc) によって2回に分けて精製すると、標題化合物の混合物 (4.99 g、収率96%) が淡褐色固体として得られた。化合物をSFCによって分離すると、ジメチル1-ブロモ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (2.544 g) が淡褐色固体として得られ、ジメチル4-ブロモ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (2.048 g) が淡褐色泡状物として得られた。両生成物について、MS (ESP) : m/z = 464.3 及び 466.3 $[M+H]^+$ 。

【0 9 1 1】

工程3:

ジメチル1-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

【化 4 6 6】



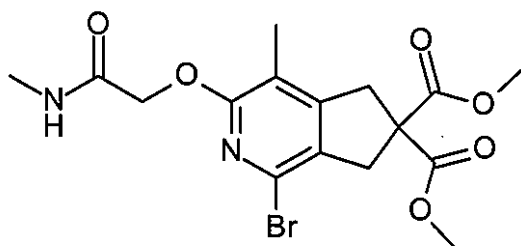
【0 9 1 2】

ジメチル1-ブロモ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (1.335 g、2.88 mmol、1 当量) をTFA (13.1 mL) と組み合わせて、暗褐色の溶液を得た。反応混合物を100℃に1.5時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMで希釈し、再び蒸発させた (4×)。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、ヘプタン中10%~100% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (1.123 g、収率99.9%) が淡黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 344.2 及び 346.2 $[M+H]^+$ 。

【0 9 1 3】

工程 4 :

ジメチル 1-ブロモ-4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート
【化 4 6 7】



10

【0914】

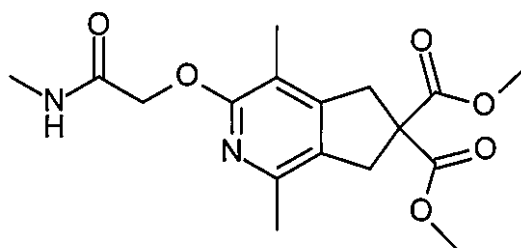
N,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中のジメチル 1-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (150 mg、0.436 mmol、1 当量)、2-クロロ-N-メチルアセトアミド (56.2 mg、0.523 mmol、1.2 当量)、ヨウ化ナトリウム (16.3 mg、0.109 mmol、0.25 当量) 及び炭酸カリウム (108 mg、0.785 mmol、1.8 当量) の混合物を 50℃で1時間45分間撹拌した。更なる2-クロロ-N-メチルアセトアミド (23.4 mg、0.218 mmol、0.5 当量) 及び炭酸カリウム (54.2 mg、0.392 mmol、0.9 当量) を添加し、混合物を 50℃で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を水 (2×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; DCM/MeOH 100:0~90:10) によって精製すると、標題化合物 (90 mg、収率 49.7%) が淡褐色半固体として得られた。MS (ESP): m/z = 415.2 [M+H]⁺.

20

【0915】

工程 5 :

ジメチル 1,4-ジメチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート
【化 4 6 8】



30

【0916】

標題化合物を、1-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリルの代わりにジメチル 1-ブロモ-4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートを用い、6-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル (中間体 35、工程 10) と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESP): m/z = 351.2 [M+H]⁺.

40

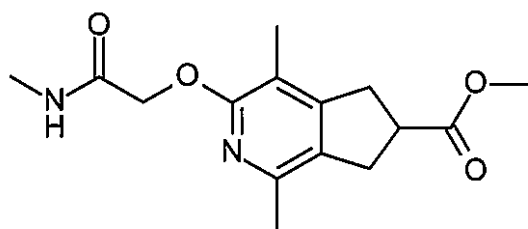
【0917】

工程 6 :

メチル 1,4-ジメチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6,

50

7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート
【化469】



10

【0918】

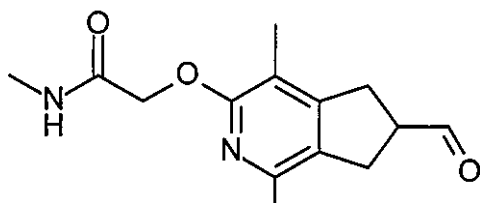
標題化合物を、ジメチル1-クロロ-3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル1,4-ジメチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレートを用い、メチル1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (中間体37、工程6) と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 293.2 [M+H]^+$.

【0919】

工程7:

2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ]-N-メチルアセトアミド
【化470】

20



【0920】

メチル1,4-ジメチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (127 mg、0.413 mmol、1当量) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解した。-78℃で、THF中1Mの水素化アルミニウムリチウム (495 μ L、0.495 mmol、1.2当量) を添加した。得られた溶液を-78℃で1時間攪拌した。Et₂O及びTHFを添加した。Na₂SO₄飽和溶液をガス発生が止まるまで滴下した。固体Na₂SO₄を添加し、混合物をフィルタにかけた。固体をTHF及びEt₂Oで十分に洗浄した。濾液を濃縮した。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (20 gシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 80:20~5:95) によって精製すると、標題化合物 (55 mg、収率45.7%) が無色ガム状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 263.2 [M+H]^+$.

30

【0921】

中間体73

2-[(2-ホルミル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ]-N-メチルアセトアミド

40

50

CC(=O)NCCOC1=C(C)C2=C(C1)C(=O)CC2

10

ジメチル 4, 7-ジメチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキササボラン-2-イル)-1, 3-ジヒドロインデン-2, 2-ジカルボキシレート

CC(C)(C)OC(=O)C1(C)C(=O)OC1C2=C(C)C(B3OC(C)(C)C(C)(C)C3)=C(C)C=C2C

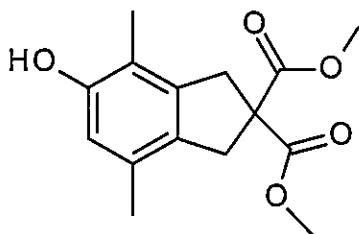
20

30

40

ジメチル 5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-1,3-ジヒドロインデン-2,2-ジカルボキシレート

【化 4 7 3】



【0 9 2 5】

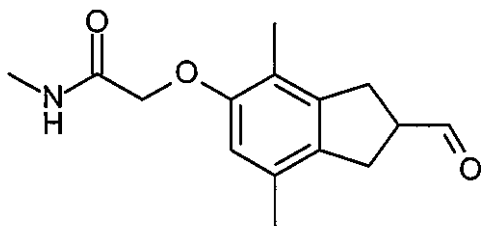
過ホウ酸ナトリウム水和物（118mg、1.18mmol、3当量）を、THF（3mL）及び水（3mL）中のジメチル4,7-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロインデン-2,2-ジカルボキシレート（153mg、0.394mmol、1当量）の溶液に添加し、混合物を35分間攪拌した。3mL飽和NH₄Cl溶液を褐色溶液に添加した。得られた混合物を3分間攪拌し、次いで、水とEtOAcの混合物に注ぎ、10分間攪拌した。混合物をセライトパッドでフィルタにかけ、これをEtOAcでよく洗浄した。水層のpHを0.1N HClで3に調整した。層を分離し、水層をEtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機層を水（pH3）及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（20gシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 90:10~80:20）によって精製すると、標題化合物（32mg、収率29.2%）が白色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 279.2 [M+H]⁺.

【0 9 2 6】

工程3~5：

2-[(2-ホルミル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化 4 7 4】



【0 9 2 7】

標題化合物を、ジメチル1-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-1,3-ジヒドロインデン-2,2-ジカルボキシレートを用いて、2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド（中間体72、工程4、6及び7）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 262.2 [M+H]⁺.

【0 9 2 8】

中間体74

tert-ブチルN-[2-[(4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート

10

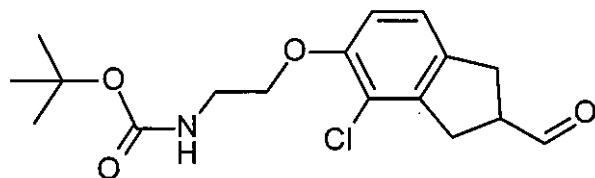
20

30

40

50

【化 4 7 5】

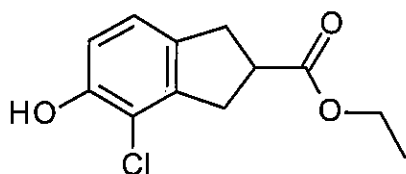


【0 9 2 9】

工程 1～3：

エチル 4-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化 4 7 6】



【0 9 3 0】

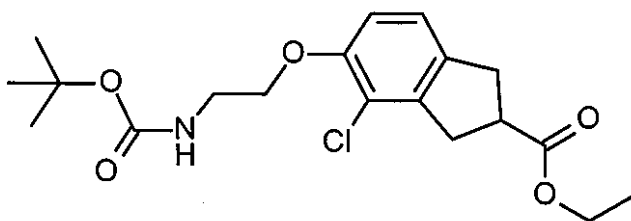
標題化合物を、4-ブromo-5-メトキシ-インダン-1-オンの代わりに4-フルオロ-5-メトキシ-インダン-1-オンを用い、エチル 4-ブromo-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート（中間体 36、工程 1～3）と同様にして調製し、淡褐色油状物として得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.00（d, 1H）, 6.84（d, 1H）, 5.38（s, 1H）, 4.20（q, 2H）, 3.38（m, 1H）, 3.25（m, 4H）, 1.30（t, 3H）.

【0 9 3 1】

工程 4：

エチル 4-クロロ-5-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化 4 7 7】



【0 9 3 2】

THF（5 mL）中のエチル 4-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート（150.0 mg、0.620 mmol、1 当量）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.25 mL、1.25 mmol、2 当量）及び tert-ブチル N-（2-ヒドロキシエチル）カルバメート（100.47 mg、0.620 mmol、1 当量）の溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン（189.14 mg、0.930 mmol、1.5 当量）を 0℃で滴下した。添加後、混合物を 20℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc（25 mL）で希釈し、フィルタにかけた。濾液を蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 50 / 1～10 / 1）によって精製すると、標題化合物（120 mg、0.310 mmol、収率 50.2%）が白色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 284.1 [M+

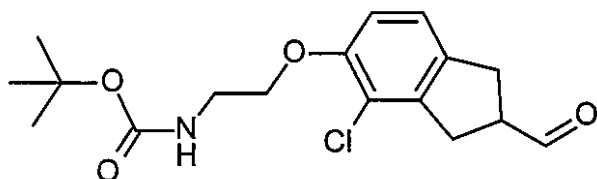
H-BOC]⁺.

【0933】

工程5及び工程6:

tert-ブチルN-[2-[(4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート

【化478】



10

【0934】

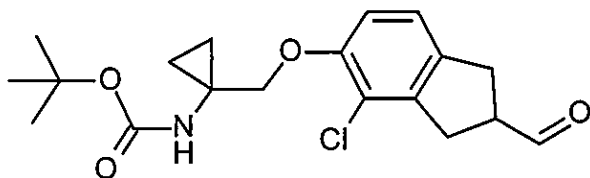
標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体27、工程9及び10)と同様にして調製し、白色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESP): m/z = 362.1 [M+Na]⁺.

【0935】

中間体75

tert-ブチルN-[1-[(4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化479】



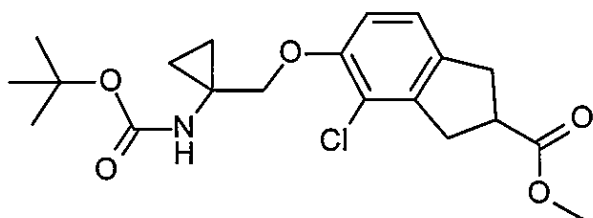
20

【0936】

工程1:

メチル4-クロロ-5-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化480】



30

40

【0937】

アセトニトリル(25 mL)中の4-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸エチル(中間体74、工程3、500.0 mg、2.08 mmol、1当量)及びtert-ブチルN-[1-(プロモメチル)シクロプロピル]カルバメート(CAS番号387845-49-0、623.56 mg、2.49 mmol、1.2当量)の溶液に、炭酸カリウム(574.23 mg、4.15 mmol、2当量)を添加した。添加後、混合物を50℃で16時間攪拌した。tert-ブチルN-[

50

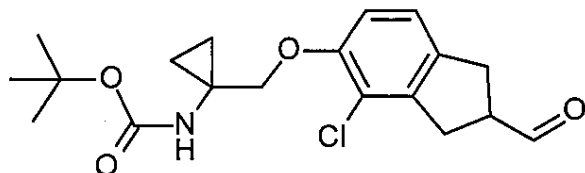
1-（ブロモメチル）シクロプロピル] カルバメート（155.87mg、0.620mmol、0.3当量）を添加し、反応物を80℃に加熱し、更に6時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（50mL）で希釈し、フィルタにかけた。濾液を蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（PE：EA＝50／1～10／1）によって精製すると、標題化合物（780mg、1.9mmol、収率91.6%）が無色油状物として得られた。MS（ESP）： m/z ＝432.2 [M+Na]⁺。

【0938】

工程2～3：

tert-ブチルN-〔1-〔（4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）オキシメチル〕シクロプロピル〕カルバメート

【化481】



【0939】

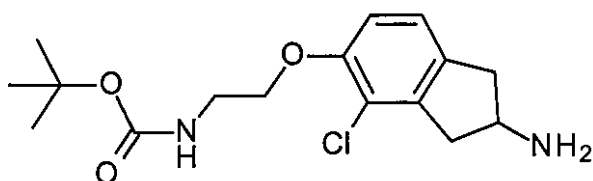
標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[*c*]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体27、工程9及び10）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： m/z ＝388.2 [M+Na]⁺。

【0940】

中間体76

tert-ブチルN-〔2-〔（2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）オキシ〕エチル〕カルバメート

【化482】

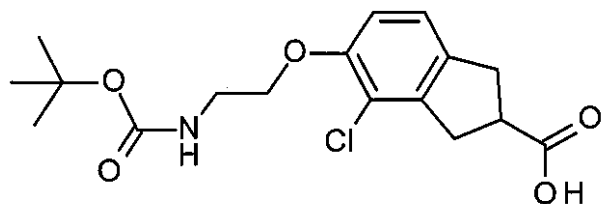


【0941】

工程1：

4-クロロ-5-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕エトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸

【化483】



【0942】

THF（5mL）及び水（5mL）中のエチル4-クロロ-5-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕エトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

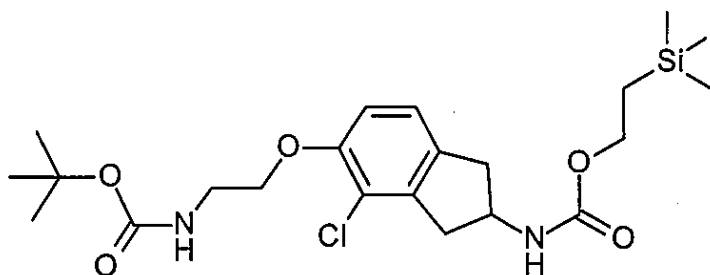
インデン-2-カルボキシレート（中間体74、工程4、350.0mg、0.910mmol、1当量）の溶液に、水酸化リチウム（109.2mg、4.56mmol、5当量）を0℃で添加した。添加後、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（25mL）で希釈し、フィルタにかけた。濾液を濃縮し、次いで、HCl（1M）の添加によってpHを2に調整した。沈殿をフィルタにかけ、真空下で乾燥させて、標題化合物（220mg、0.620mmol、収率67.8%）を白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 378.1 [M+Na]^+$ 。

【0943】

工程2：

2-トリメチルシリルエチルN-[4-クロロ-5-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]カルバメート

【化484】



【0944】

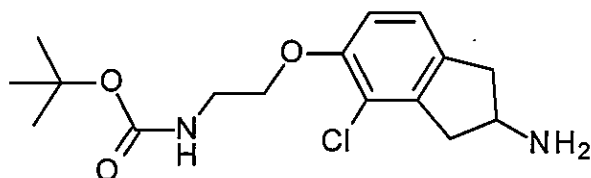
標題化合物を、4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルボン酸の代わりに4-クロロ-5-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸を用い、2-トリメチルシリルエチルN-(4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-イル)カルバメート（中間体15、工程6）と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 471.2 [M+H]^+$ 。

【0945】

工程3：

tert-ブチルN-[2-[(2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート

【化485】



【0946】

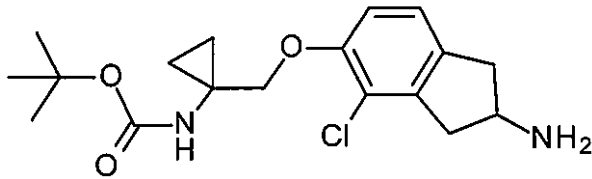
THF（10mL）中の2-トリメチルシリルエチルN-[4-クロロ-5-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]カルバメート（150.0mg、0.320mmol、1当量）の溶液にTBAF（0.96mL、0.960mmol、3当量）を添加し、溶液を50℃で16時間攪拌した。溶媒を除去して残渣を得て、これを水（10mL）に溶解し、次いで、DCM（3×15mL）で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗標題化合物（450mg）を淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【0947】

中間体77

tert-ブチルN-[1-[(2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化486】



10

【0948】

標題化合物を、エチル4-クロロ-5-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートの代わりにエチル4-クロロ-5-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体75、工程1)を用い、*tert*-ブチルN-[2-[(2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート(中間体76)と同様にして調製し、淡褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 353.2 [M+H]^+$ 。

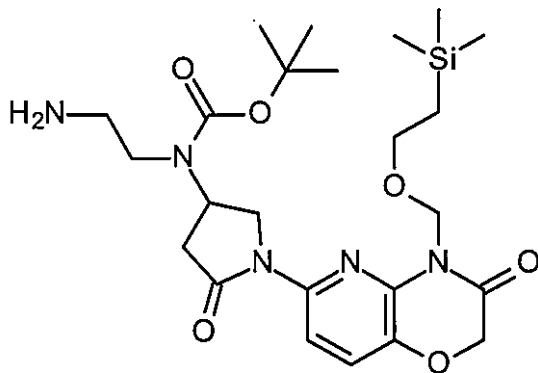
20

【0949】

中間体78

tert-ブチルN-(2-アミノエチル)-N-[5-オキソ-1-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート

【化487】



30

【0950】

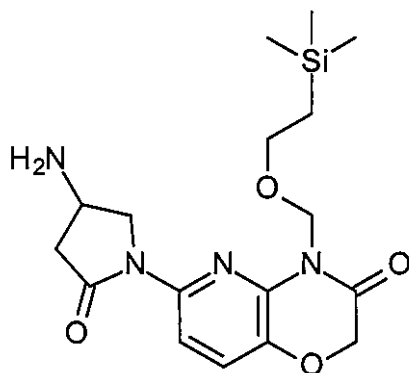
工程1及び2:

6-(4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

40

50

【化 4 8 8】



10

【0 9 5 1】

標題化合物を、tert-ブチルN-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチルN-(5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート(CAS番号1245648-84-3)を用いて、6-[(4R)-4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体13、工程1及び2)と同様にすることによって調製し、褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 379.2 [M+H]^+$.

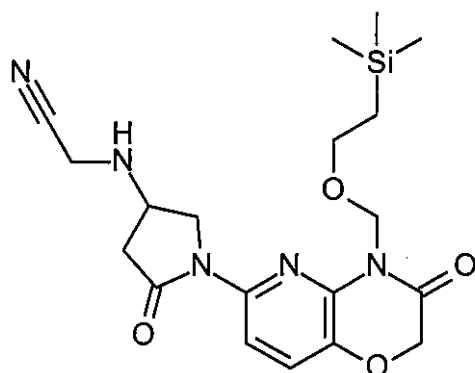
20

【0 9 5 2】

工程3:

2-[[5-オキソ-1-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル]ピロリジン-3-イル]アミノ]アセトニトリル

【化 4 8 9】



30

【0 9 5 3】

N-メチル-2-ピロリジノン(149 mL)中の6-(4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(5.15 g、13.6 mmol、1当量)の溶液に、2-クロロアセトニトリル(1.03 g、859 μ L、13.6 mmol、1当量)を添加した。次いで、この溶液を100℃で1.5時間攪拌した。次いで、温度を135℃に45分間上昇させた。更に2-クロロアセトニトリル(514 mg、429 μ L、6.8 mmol、0.5当量)を添加し、混合物を1時間攪拌した。炭酸カリウム(940 mg、6.8 mmol、0.5当量)を添加した。反応混合物を水に注ぎ入れ、混合物をTBME(2回)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、蒸発させた。得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM~DCM中5% MeOH)によって精

40

50

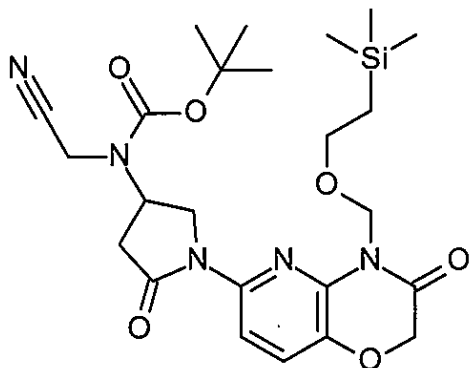
製して、標題化合物（1.13 g、2.71 mmol、収率19.9%）を褐色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 418.0$ [M+H]⁺。

【0954】

工程4：

tert-ブチルN-（シアノメチル）-N- [5-オキソ-1- [3-オキソ-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] ピロリジン-3-イル] カルバメート

【化490】



10

【0955】

2- [[5-オキソ-1- [3-オキソ-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] ピロリジン-3-イル] アミノ] アセトニトリル（1.02 g、2.44 mmol、1当量）をTHF（12.2 mL）に溶解した。Boc無水物（800 mg、851 μ l、3.66 mmol、1.5当量）及びEt₃N（247 mg、340 μ l、2.44 mmol、1当量）を添加し、混合物を50℃で16時間攪拌した。更なるBoc無水物（800 mg、851 μ l、3.66 mmol、1.5当量）を添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、蒸発させた。粗生成物をシリカカートリッジクロマトグラフィー（ISCO 70 g、ヘプタン～50% EtOAc／ヘプタン）によって精製して、標題化合物（670 mg、1.29 mmol、収率53%）を橙色泡状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 518.2$ [M+H]⁺。

20

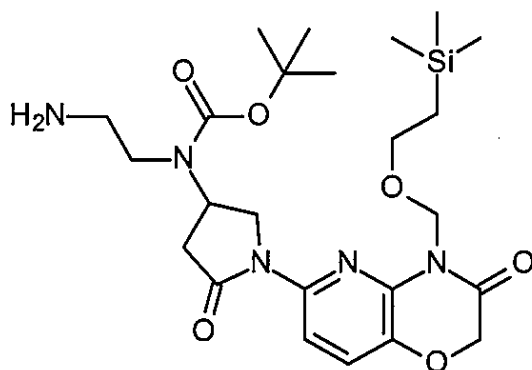
30

【0956】

工程5：

tert-ブチルN-（2-アミノエチル）-N- [5-オキソ-1- [3-オキソ-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] ピロリジン-3-イル] カルバメート

【化491】



40

【0957】

メタノール（12 mL）中のtert-ブチルN-（シアノメチル）-N- [5-オキ

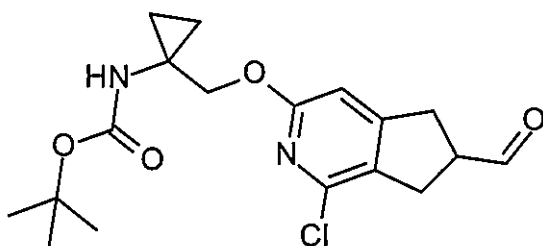
50

ソー１－〔３－オキソー４－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピリド〔３，２－
 ｂ〕〔１，４〕オキサジン－６－イル〕ピロリジン－３－イル〕カルバメート（１００ｍ
 ｇ、１９３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩化ニッケル（Ⅱ）（１．２５ｍｇ、９．６
 ６μｍｏｌ、０．０５当量）を０℃で添加した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム（２７
 ．８ｍｇ、７３４μｍｏｌ、３．８当量）を少しずつ添加し（５分に３回）、混合物を０
 ℃で２時間攪拌した。更なる水素化ホウ素ナトリウム（２７．８ｍｇ、７３４μｍｏｌ、
 ３．８当量）を再び３回に分けて添加し、混合物を０℃で２時間攪拌した。水を添加し、
 混合物をＣＨ₂Ｃｌ₂で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾
 燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて１１０ｍｇの褐色固体を得て、これをＣＨ₂Ｃｌ₂
 （５ｍＬ）に溶解し、シリンジフィルターでフィルタにかけた。濾液を蒸発させると、標
 題化合物（９６ｍｇ、１８４μｍｏｌ、収率９５．３％）が淡緑色泡状物として得られた
 。ＭＳ（ＥＳＰ）：ｍ／ｚ＝５２２．４〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０９５８】

中間体７９

tert-ブチルＮ－〔１－〔（１－クロロ－６－ホルミル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ
 －シクロペンタ〔c〕ピリジン－３－イル）オキシメチル〕シクロプロピル〕カルバメート
 【化４９２】

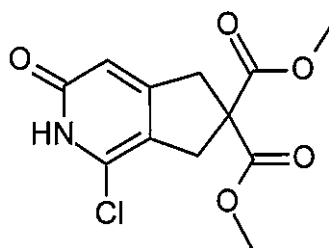


【０９５９】

工程１：

ジメチル１－クロロ－３－オキソー５，７－ジヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピリ
 ジン－６，６－ジカルボキシレート

【化４９３】



【０９６０】

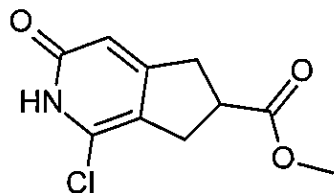
MeCN（２ｍＬ）中のジメチル１－クロロ－３－メトキシ－５，７－ジヒドロシクロ
 ペンタ〔c〕ピリジン－６，６－ジカルボキシレート（中間体３７、工程５、２０．０ｍ
 ｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリメチルクロロシラン（７２．５ｍｇ、
 ０．６７０ｍｍｏｌ、１．０当量）及びヨウ化ナトリウム（１００．０３ｍｇ、０．６７０
 ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、混合物を２５℃で１６時間攪拌した。混合物をブライン
 （１０ｍＬ）でクエンチし、次いで、DCM（２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物をＮ
 a₂ＳＯ₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗標題化合物（２０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ
 、収率１０４．９％）を淡褐色固体として得た。

【０９６１】

工程 2 :

メチル 1-クロロ-3-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート

【化 4 9 4】



10

【0 9 6 2】

HCl/H₂O (2.1 mL、25.24 mmol、45.71 当量) 中のジメチル 1-クロロ-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (150.0 mg、0.550 mmol、1 当量) の混合物を 100 °C で 5 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を HCl/MeOH (2.1 mL、8.41 mmol、15.24 当量) に溶解し、次いで、80 °C で 2 時間撹拌した。2 時間後、混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得た。NaHCO₃ 溶液 (15 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、粗生成物 (100 mg) を得た。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc = 3/1-1/2) によって精製して、標題化合物 (70 mg、0.310 mmol、収率 58.6%) を淡褐色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 228.0 [M+H]⁺.

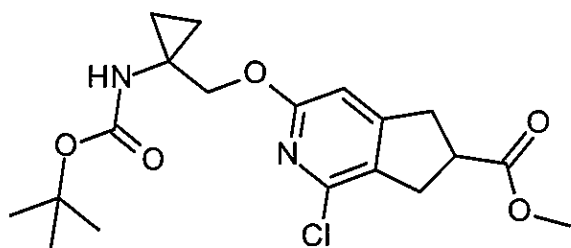
20

【0 9 6 3】

工程 3 :

メチル 1-クロロ-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート

【化 4 9 5】



30

【0 9 6 4】

MeCN (0.400 mL) 中のメチル 1-クロロ-3-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (40.0 mg、0.180 mmol、1 当量) 及び tert-ブチル N-[1-(ブロモメチル)シクロプロピル]カルバメート (2.48 mL、0.350 mmol、2 当量) の混合物に Cs₂CO₃ (114.5 mg、0.350 mmol、2 当量) を加え、次いで、この反応混合物を 70 °C で 2 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1) によって精製して、標題化合物 (30 mg、0.080 mmol、収率 43.0%) を白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 397.2 [M+H]⁺.

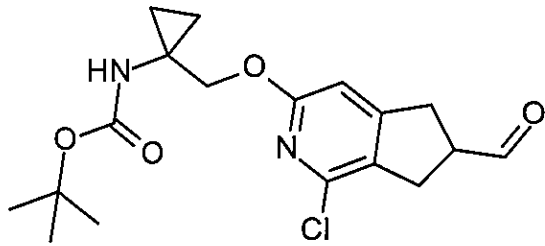
40

【0 9 6 5】

工程 4 及び工程 5 :

50

tert-ブチル N- [1- [(1-クロロ-6-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート
【化 4 9 6】



10

【0 9 6 6】

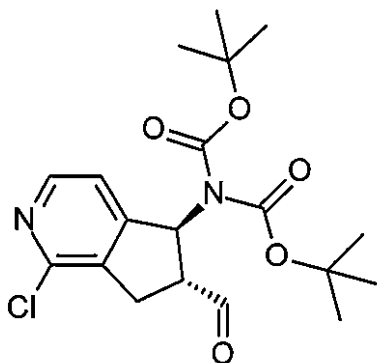
標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 27、工程 9 及び 10) と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 367.2$ [M+H]⁺.

【0 9 6 7】

中間体 80

tert-ブチル N- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] -N- [rac-5, 6-トランス-1-クロロ-6-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-イル] カルバメート
【化 4 9 7】

20



30

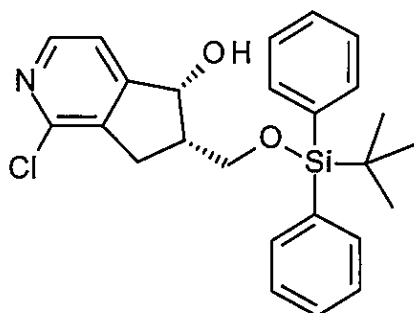
【0 9 6 8】

工程 1 :

rac-5, 6-シス-6- [[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-オール
及び rac-5, 6-トランス-6- [[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-オール

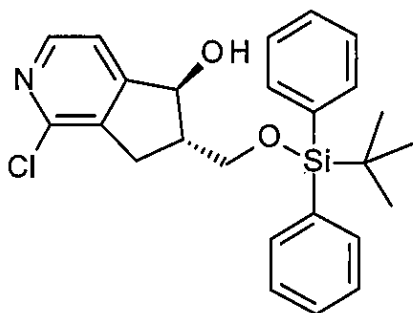
40

【化 4 9 8】



50

【化 4 9 9】



10

【0 9 6 9】

THF (10 mL) 及び水 (10 mL) 中の [6-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-イル] アセテート (中間体 30、工程 3、500.0 mg、1.04 mmol、1 当量) の溶液に、LiOH・H₂O (218.51 mg、5.21 mmol、5 当量) を 0℃ で添加し、次いで、反応物を 25℃ で 3 時間撹拌した。混合物に EtOAc (30 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、次いで、有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1) によって精製すると、rac-5, 6-トランス-6-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-オール (130 mg、0.300 mmol、収率 18.6%) 及び rac-5, 6-シス-6-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-オール (200 mg、0.460 mmol、収率 43.8%) がいずれも白色固体として得られた。両生成物について、MS (ESP) : m/z = 438.1 [M+H]⁺.

20

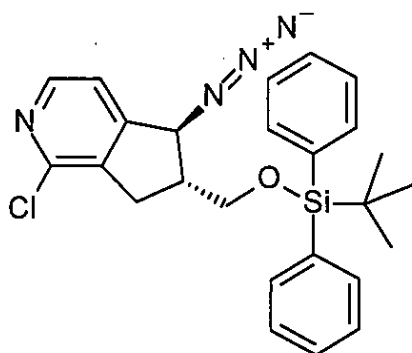
【0 9 7 0】

工程 2 :

tert-ブチル-ジフェニル-[(rac)-5, 6-トランス-5-アジド-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メトキシ] シラン

30

【化 5 0 0】



40

【0 9 7 1】

トルエン (13.33 mL) 中の rac-5, 6-シス-6-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-オール (200.0 mg、0.460 mmol、1 当量) の混合物に、ジフェニルホスホン酸アジド (0.3 mL、1.37 mmol、3 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 5 分間撹拌した。1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (0.2 mL、1.37 mmol、3 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 10

50

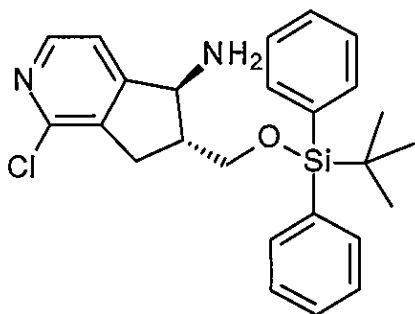
分間攪拌し、次いで、70℃に16時間加熱した。混合物をブライン(20mL)でクエンチし、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物(110mg、0.240mmol、収率52.0%)を無色油状物として得た。MS(ESP): m/z = 463.2 [M+H]⁺.

【0972】

工程3:

rac-5,6-トランス-6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-アミン

【化501】



【0973】

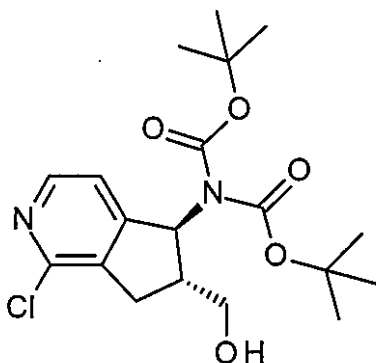
酢酸エチル(10mL)中のtert-ブチルジフェニル-[(rac-5,6-トランス-5-アジド-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メトキシ]シラン(130.0mg、0.280mmol、1当量)、ZnBr₂(62.26mg、0.280mmol、1当量)及びPd/C(mg、0.420mmol、1.5当量)の混合物を水素雰囲気下にて25℃で16時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、粗標題化合物(100mg、0.230mmol、収率81.5%)を白色固体として得た。MS(ESP): m/z = 437.2 [M+H]⁺.

【0974】

工程4:

tert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-[rac-5,6-トランス-1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

【化502】



【0975】

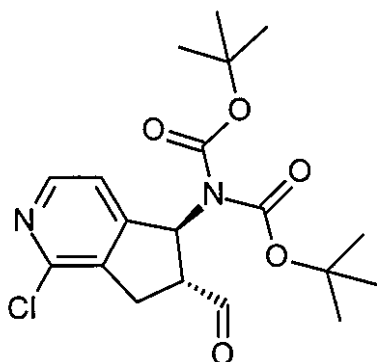
DCM(3mL)中のrac-5,6-トランス-6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-アミン(60.0mg、0.140mmol、1当量)、4-ジメチ

ルアミノピリジン（4.0 mg、0.030 mmol、0.240 当量）及びトリエチルアミン（0.1 mL、0.690 mmol、5 当量）の混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（89.89 mg、0.410 mmol、3 当量）を添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をDCM（20 mL）で希釈し、次いで、NaHCO₃ 溶液（2×15 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をTHF（3 mL）に溶解し、THF中のTBAF（0.37 mL、0.370 mmol、2 当量）を添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をブライン（10 mL）でクエンチし、次いで、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取TLC（PE/EtOAc=1/1）によって精製して、標題化合物（30 mg、0.080 mmol、収率40.4%）を白色固体として得た。MS（ESP）：m/z=399.1 [M+H]⁺.
【0976】

工程5：

tert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-[rac-5,6-トランス-1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

【化503】



【0977】

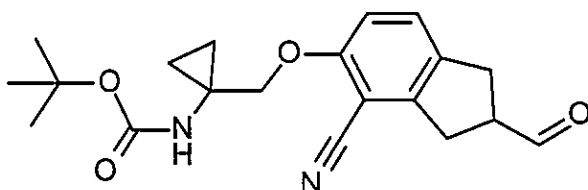
標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体27、工程10）と同様にして調製した。MS（ESP）：m/z=397.2 [M+H]⁺.

【0978】

中間体81

tert-ブチルN-[1-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化504】



【0979】

工程1及び2：

tert-ブチルN-[1-[[4-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

10

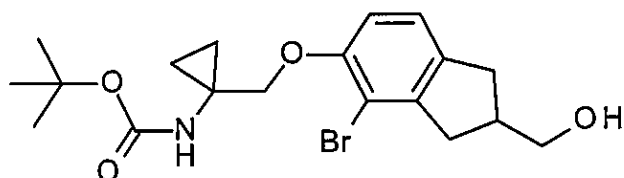
20

30

40

50

【化505】



【0980】

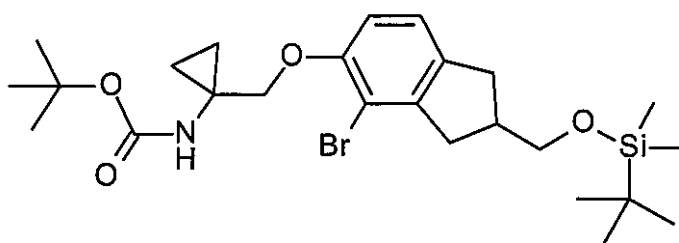
標題化合物を、エチル4-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートに代りにエチル4-ブromo-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート（中間体36、工程3）を用いて、tert-ブチルN-[1-[[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート（中間体75、工程1及び2）と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【0981】

工程3：

tert-ブチルN-[1-[[4-ブromo-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化506】



【0982】

DCM（150mL）中のtert-ブチルN-[1-[[4-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート（67.47mL、1.09mmol、1当量）の溶液に0℃でトリエチルアミン（0.21mL、1.52mmol、1.39当量）を加えた。混合物をこの温度で15分間攪拌した。次いで、DCM（50mL）中のtert-ブチルジメチルシリルクロリド（0.33g、2.18mmol、2当量）及び4-ジメチルアミノピリジン（1.88mg、0.020mmol、0.010当量）をゆっくり添加した。混合物を25℃で24時間攪拌した。白色沈殿を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE）によって精製すると、標題化合物（450mg、0.850mmol、収率78.3%）が無色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z=548.2 [M+Na]⁺。

【0983】

工程4：

tert-ブチルN-[1-[[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

10

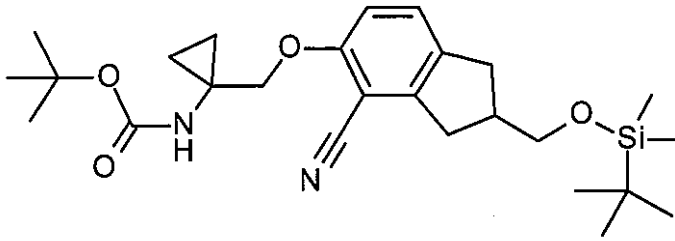
20

30

40

50

【化 5 0 7】



【0 9 8 4】

10

標題化合物を、tert-ブチル 2-[[4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレート (中間体 38、工程 3) と同様にして調製し、黄色の油状物として得た。MS (ESP): $m/z = 495.2 [M+N]^+$ 。

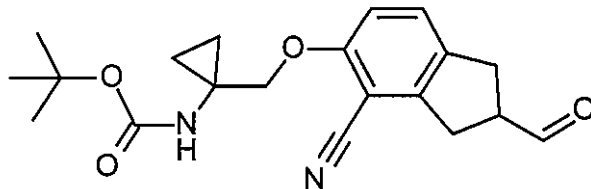
【0 9 8 5】

工程 5 及び工程 6:

tert-ブチル N-[1-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

【化 5 0 8】

20



【0 9 8 6】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 43、工程 3 及び 4) と同様にして調製し、黄色油状物として得た。

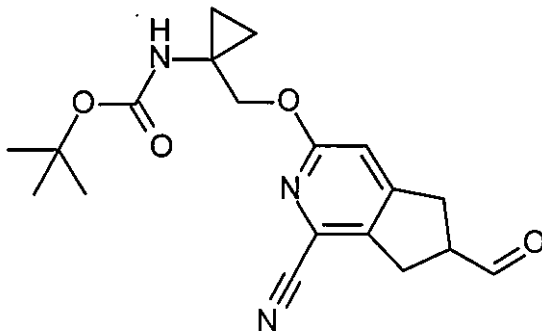
30

【0 9 8 7】

中間体 82

tert-ブチル N-[1-[(1-シアノ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

【化 5 0 9】



40

【0 9 8 8】

工程 1:

標題化合物を、tert-ブチル 2-[[4-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル) インダン-5-イル] オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル N-[1-[[1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5

50

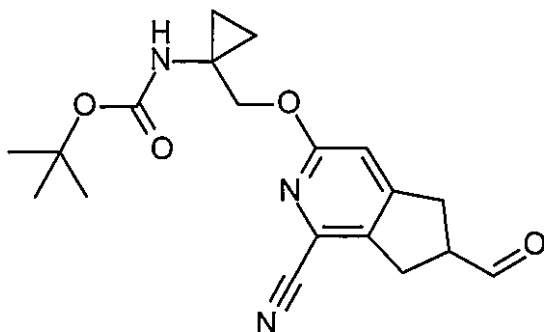
H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体 79、工程 4) を用いて、tert-ブチル 2-[[4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレート (中間体 37、工程 3) と同様に調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 382.2$ [M+H]⁺.

【0989】

工程 2 :

tert-ブチル N-[1-[(1-シアノ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート
【化 510】

10



20

【0990】

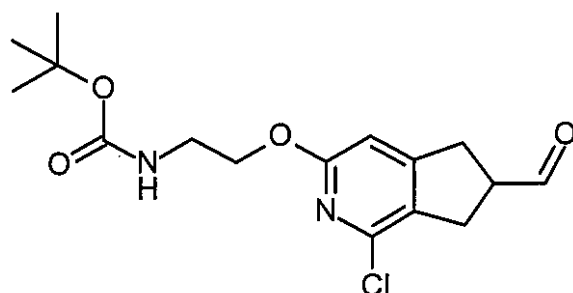
標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 27、工程 10) と同様にして調製し、白色固体として得た。

【0991】

中間体 83

tert-ブチル N-[2-[(1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル] カルバメート
【化 511】

30



【0992】

標題化合物を、工程 3 において、tert-ブチル N-[1-(ブロモメチル) シクロプロピル] カルバメートの代わりに tert-ブチル N-(2-ブromoエチル) カルバメートを用いて、tert-ブチル N-[1-[(1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体 79) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 363.1$ [M+Na]⁺.

40

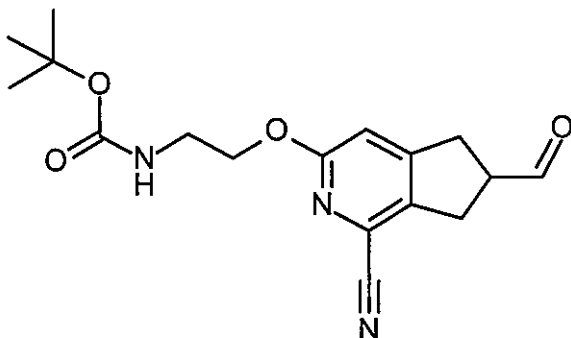
【0993】

中間体 84

tert-ブチル N-[2-[(1-シアノ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル] カルバメート

50

【化 5 1 2】



10

【0 9 9 4】

標題化合物を、tert-ブチルN-〔1-〔〔1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル〕オキシメチル〕シクロプロピル〕カルバメートの代わりにtert-ブチルN-〔2-〔〔1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル〕オキシ〕エチル〕カルバメート(中間体83、工程4)を用いて、tert-ブチルN-〔1-〔(1-シアノ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル)オキシメチル〕シクロプロピル〕カルバメート(中間体82)と同様にして調製し、淡褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 276.1$ [M+H-tBu]⁺.

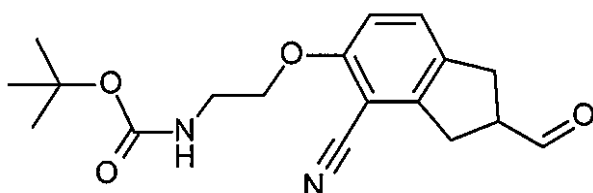
20

【0 9 9 5】

中間体85

tert-ブチルN-〔2-〔(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ〕エチル〕カルバメート

【化 5 1 3】



30

【0 9 9 6】

標題化合物を、第1工程において、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりにtert-ブチルN-(2-ブロモエチル)カルバメートを用いて、2-〔(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ〕-N-メチルアセトアミド(中間体36、工程4~7)と同様にして調製し、黄色油状物として得た。

【0 9 9 7】

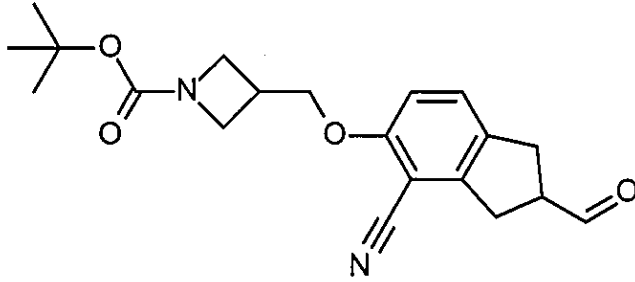
中間体86

tert-ブチル3-〔(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート

40

50

【化 5 1 4】



10

【0 9 9 8】

標題化合物を、第 4 工程において、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに tert-ブチル 3-(プロモメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (CAS 番号 253176-93-1) を用いて、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド (中間体 36、工程 4~7) と同様にして調製し、黄色油状物として得た。

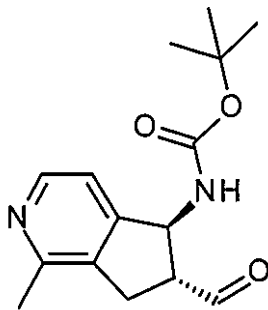
【0 9 9 9】

中間体 87

tert-ブチル N-[rac-5,6-トランス-6-ホルミル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

20

【化 5 1 5】



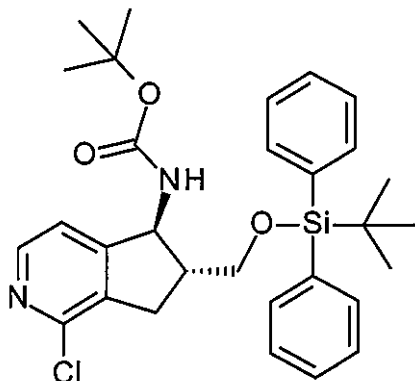
30

【1 0 0 0】

工程 1:

tert-ブチル N-[rac-5,6-トランス-6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

【化 5 1 6】



40

50

【1001】

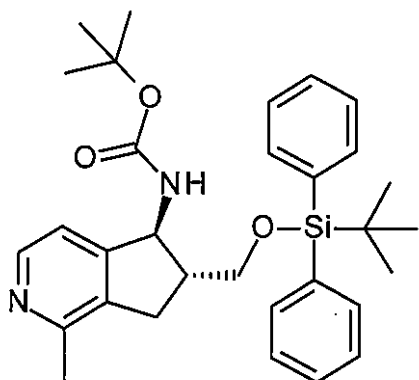
DCM (5 mL) 中の *rac*-5, 6-トランス-6-[[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-アミン(中間体80、工程3、180.0 mg、0.410 mmol、1当量)及びトリエチルアミン(0.11 mL、0.820 mmol、2当量)の混合物に、*tert*-ブチルジカーボネート(179.77 mg、0.820 mmol、2当量)を添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をDCM(20 mL)で希釈し、次いで、NaHCO₃(2×10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗標題化合物(150 mg、0.280 mmol、収率67.8%)を淡黄色ワックス状固体として得た。MS(ESP): *m/z* = 537.3 [M+H]⁺.

10

【1002】

工程2:

tert-ブチル N-*rac*-5, 6-トランス-6-[[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート
【化517】



20

【1003】

1, 4-ジオキサン(4 mL)及び水(0.200 mL)中の *tert*-ブチル N-*rac*-5, 6-トランス-6-[[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート(100.0 mg、0.190 mmol、1当量)の溶液に、K₂CO₃(77.07 mg、0.560 mmol、3当量)、トリメチルボロキシシン(467.38 mg、3.72 mmol、20当量)及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(13.62 mg、0.020 mmol、0.100当量)を添加した。混合物をN₂下、100℃で16時間攪拌した。反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(20 mL)に溶解し、混合物を飽和食塩水溶液(2×20 mL)で洗浄した。次いで、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮乾固した。次いで、粗生成物を分取TLC(PE/EtOAc=1/1)によって精製して、標題化合物(60 mg、0.120 mmol、収率55.5%)を白色固体として得た。MS(ESP): *m/z* = 517.4 [M+H]⁺.

30

40

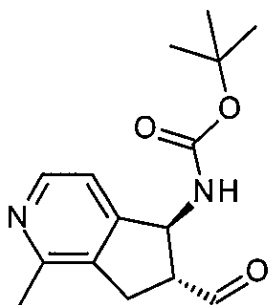
【1004】

工程3及び4:

tert-ブチル N-*rac*-5, 6-トランス-6-ホルミル-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

50

【化 5 1 8】



10

【1 0 0 5】

標題化合物を [rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル] アセテート (中間体 30、工程 4 及び 5) と同様に調製し、淡褐色固体として得た。

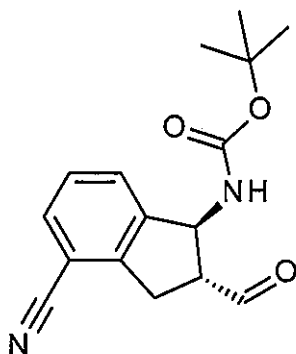
【1 0 0 6】

中間体 88

tert-ブチル N-[rac-1,2-トランス-4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート

【化 5 1 9】

20



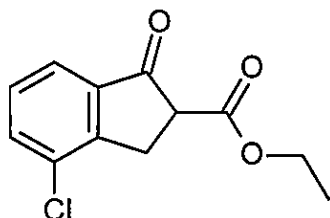
30

【1 0 0 7】

工程 1:

エチル 7-クロロ-3-オキソ-1,2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート

【化 5 2 0】



40

【1 0 0 8】

標題化合物を、4-クロロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (CAS 番号 15115-59-0) から中間体 50、工程 1 と同様に調製し、白色固体として得た。

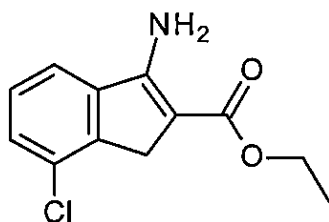
【1 0 0 9】

工程 2:

エチル 3-アミノ-7-クロロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

50

【化 5 2 1】



【1 0 1 0】

エタノール（600 mL）中のエチル 4-クロロ-1-オキソインデン-2-カルボキシレート（10,000.0 mg、41.9 mmol、1 当量）及び酢酸アンモニウム（32296.5 mg、419.0 mmol、10 当量）の混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl（1500 mL）に注ぎ、酢酸エチル（600 mL×3）で抽出した。抽出物をブライン（500 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、残っている残渣をフラッシュクロマトグラフィー（25% 酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、標題化合物（9 g、37.87 mmol、収率 81.3%）を灰色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 238.5 [M+H]⁺.

10

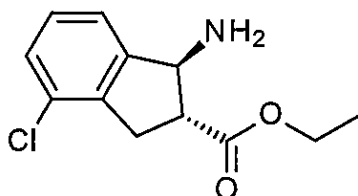
【1 0 1 1】

工程 3：

エチル rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

20

【化 5 2 2】



30

【1 0 1 2】

THF（250 mL）中のエチル 3-アミノ-7-クロロ-1H-インデン-2-カルボキシレート（9000.0 mg、37.87 mmol、1 当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（50.0 mL、649.0 mmol、17.1 当量）を 0℃で 30 分間にわたって小分けにして添加した。10 分後、水素化ホウ素ナトリウム（2148.8 mg、56.8 mmol、1.5 当量）を 0℃で分割して添加し、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃（500 mL）に注ぎ、酢酸エチル（500 mL×2）で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを精製せずに次の工程に使用した。

【1 0 1 3】

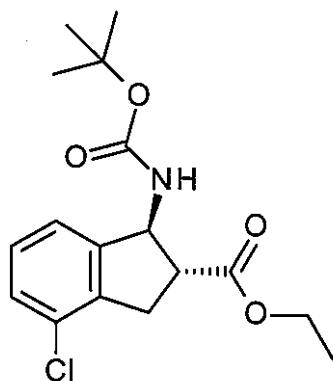
工程 4：

エチル rac-1, 2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

40

50

【化523】



10

【1014】

DCM (200 mL) 中の粗エチル *rac*-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (20, 000.0 mg、83.44 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (23.26 mL、166.88 mmol、2 当量) 及びジ-*tert*-ブチルジカーボネート (21852.0 mg、100.13 mmol、1.2 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残っている残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物 (5.2 g、15.3 mmol、収率 18.3%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 339.1$ $[M+Na]^+$.

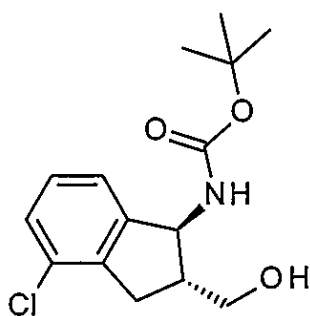
20

【1015】

工程 5 :

tert-ブチル N-[*rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート

【化524】



30

【1016】

THF (132 mL) 中のエチル *rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (5200.0 mg、15.3 mmol、1 当量) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (1163.92 mg、30.61 mmol、2 当量) を -20℃ で添加し、混合物を 2 時間攪拌した。水 (1.2 mL)、10% NaOH 水溶液 (1.2 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) を 0℃ で反応混合物に添加した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮すると、標題化合物 (4300 mg、14.4 mmol、収率 90.6%) が灰白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 320.5$ $[M+Na]^+$.

40

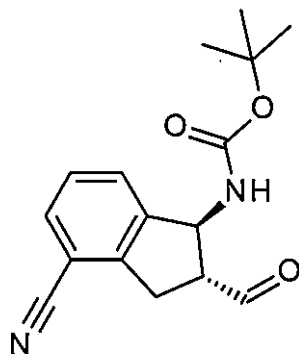
【1017】

工程 6 及び工程 7 :

tert-ブチル N-[*rac*-1, 2-トランス-4-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート

50

【化 5 2 5】



10

【1 0 1 8】

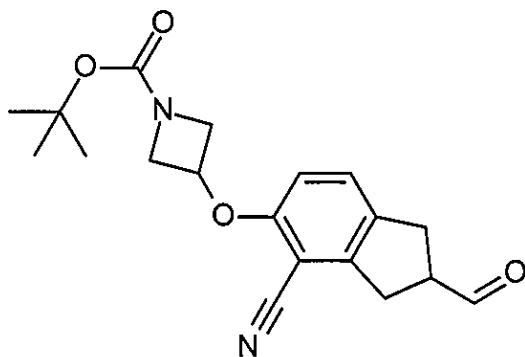
標題化合物を、淡褐色固体として2-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体22)と同様にして調製した。

【1 0 1 9】

中間体89

tert-ブチル3-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【化 5 2 6】



20

30

【1 0 2 0】

標題化合物を、第1工程において、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりにtert-ブチル3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシレート(CAS番号1064194-10-0)を用いて、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体36、工程4~7)と同様にして調製し、黄色油状物として得た。

【1 0 2 1】

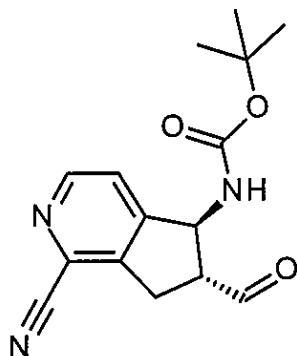
中間体90

tert-ブチルN-[rac-5,6-トランス-1-シアノ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

40

50

【化 5 2 7】



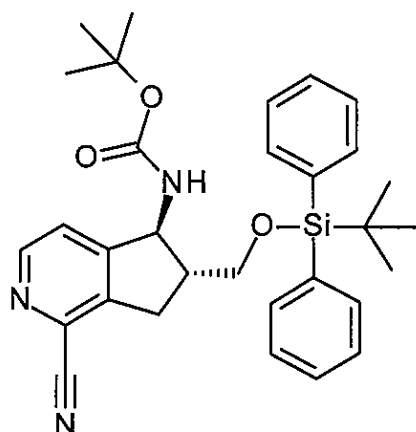
10

【1 0 2 2】

工程 1：

tert-ブチル N-[(rac)-5,6-トランス-6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-シアノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

【化 5 2 8】



20

【1 0 2 3】

標題化合物を、(1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノールの代わりに tert-ブチル N-[(rac)-5,6-トランス-6-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート(中間体 87、工程 1)を用いて、6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル(中間体 39、工程 1)と同様に調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 528.3$ [M+H]⁺。

40

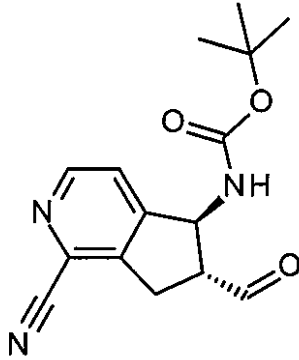
【1 0 2 4】

工程 2 及び工程 3：

tert-ブチル N-[(rac)-5,6-トランス-1-シアノ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]カルバメート

50

【化 5 2 9】



10

【1 0 2 5】

標題化合物を [rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル] アセテート (中間体 30、工程 4 及び 5) と同様に調製し、淡褐色固体として得た。

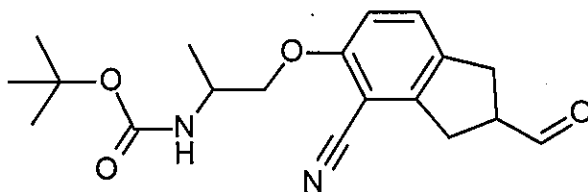
【1 0 2 6】

中間体 9 1

tert-ブチル N-[1-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]プロパン-2-イル]カルバメート

20

【化 5 3 0】



【1 0 2 7】

標題化合物を、第 1 工程において、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに 2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロピルメタンスルホネート (CAS 番号 149602-63-1) を用いて、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド (中間体 36、工程 4~7) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

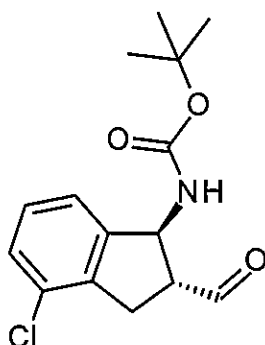
30

【1 0 2 8】

中間体 9 2

tert-ブチル N-(rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

【化 5 3 1】



40

50

【1029】

DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[*rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル] カルバメート (中間体 88、工程 5、100.0 mg、0.340 mmol、1 当量) の溶液に デスマーチン・ペルヨージナン (184.3 mg、0.440 mmol、1.3 当量) を加え、次いで、混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応物を 10% 水溶液でクエンチした。NaHCO₃ (10 mL)。混合物を DCM (10 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (100 mg、0.340 mmol、収率 100%) を黄色油状物として得た。

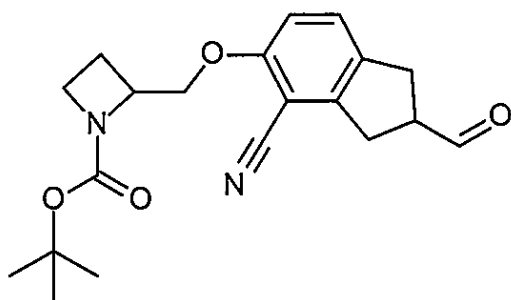
【1030】

10

中間体 93

tert-ブチル 2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル) オキシメチル] アゼチジン-1-カルボキシレート

【化532】



20

【1031】

標題化合物を、第 1 工程において、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに *tert*-ブチル 2-[(4-メチルフェニル) スルホニルオキシメチル] アゼチジン-1-カルボキシレート (CAS 番号 128542-76-7) を用い、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル) オキシ]-N-メチルアセトアミド (中間体 36、工程 4~7) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

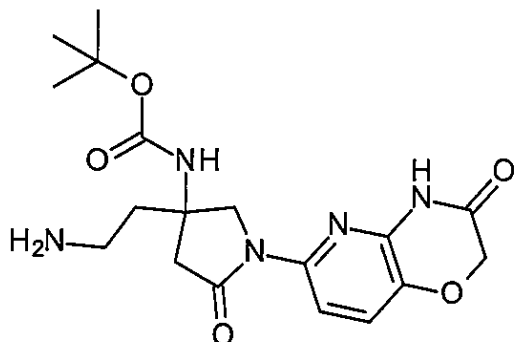
【1032】

30

中間体 94

tert-ブチル *N*-[3-(2-アミノエチル)-5-オキソ-1-(3-オキソ-4*H*-ピリド[3, 2-*b*][1, 4]オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート

【化533】



40

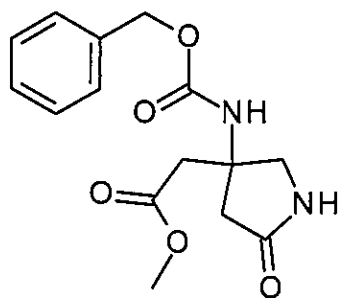
【1033】

工程 1:

メチル 2-[5-オキソ-3-(フェニルメトキシカルボニルアミノ) ピロリジン-3-イル] アセテート

50

【化 5 3 4】



10

【1 0 3 4】

トルエン（116.67mL）中の3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸（CAS番号362706-47-6、2100.0mg、10.44mmol、1当量）の溶液に、トリエチルアミン（2.18mL、15.66mmol、1.5当量）及びジフェニルホスホン酸アジド（2.47mL、11.48mmol、1.1当量）を添加した。混合物をN₂下、110℃で4時間撹拌した。ベンジルアルコール（1693.22mg、15.66mmol、1.5当量）を添加し、混合物を16時間撹拌した。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせ有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物（500mg、1.63mmol、収率15.6%）が無色油状物として得られた。

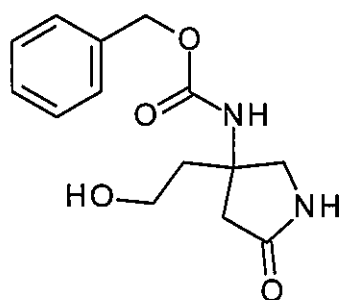
20

【1 0 3 5】

工程2：

ベンジルN-〔3-（2-ヒドロキシエチル）-5-オキソピロリジン-3-イル〕カルバメート

【化 5 3 5】



30

【1 0 3 6】

THF（50mL）中のメチル2-〔3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-5-オキソピロリジン-3-イル〕アセテート（600.0mg、1.96mmol、1当量）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（128mg、5.88mmol、3当量）を25℃で添加し、混合物を3時間撹拌した。飽和NH₄Clを添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、標題化合物（500mg、1.8mmol、収率91.7%）が無色油状物として得られた。

40

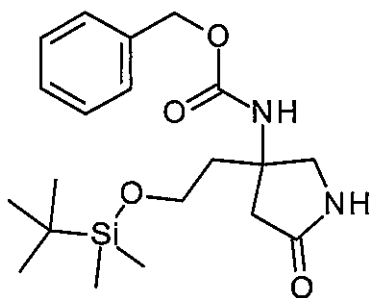
【1 0 3 7】

工程3：

ベンジルN-〔3-〔2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシエチル〕-5-オキソピロリジン-3-イル〕カルバメート

50

【化 5 3 6】



10

【1 0 3 8】

DCM (20 mL) 中のベンジル N- [3- (2-ヒドロキシエチル) -5-オキソピロリジン-3-イル] カルバメート (500.0 mg、1.8 mmol、1 当量) の溶液に、イミダゾール (244.62 mg、3.59 mmol、2 当量) 及び tert-ブチルジメチルクロロシラン (406.18 mg、2.69 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。水を添加し、混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、次いで、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物 (500 mg、1.27 mmol、収率 70.9%) が無色油状物として得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 6.32 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.33 (d, 1H), 1.95 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) .

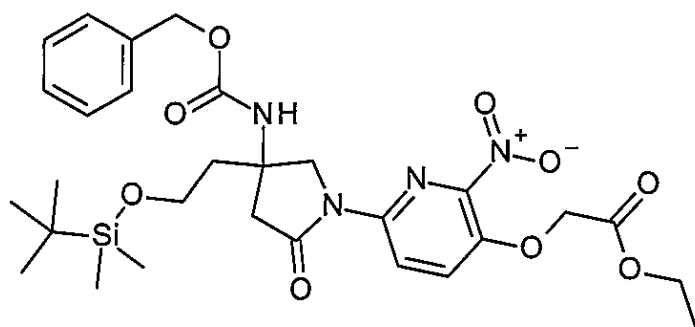
20

【1 0 3 9】

工程 4 :

エチル 2- [6- [4- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -2-オキソ-4- (フェニルメトキシカルボニルアミノ) ピロリジン-1-イル] -2-ニトロピリジン-3-イル] オキシアセテート

【化 5 3 7】



30

【1 0 4 0】

トルエン (20 mL) 中のベンジル N- [3- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -5-オキソピロリジン-3-イル] カルバメート (300.0 mg、0.760 mmol、1 当量) 及びエチル 2- [(6-ブロモ-2-ニトロ-3-ピリジル) オキシ] アセテート (233.15 mg、0.760 mmol、1 当量) の溶液に、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (176.88 mg、0.310 mmol、0.400 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (139.96 mg、0.150 mmol、0.200 当量) 及び炭酸カリウム (211.24 mg、1.53 mmol、2 当量) を加えた。混合物を N₂ 下、100℃ で 2 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物 (450 mg、0.730 mmol、収率 9

40

50

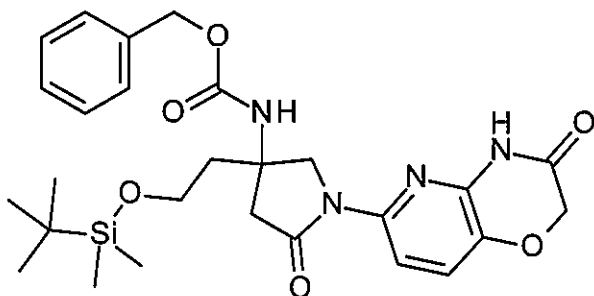
5.5%)が黄色油状物として得られた。

【1041】

工程5：

ベンジル N- [3- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート

【化538】



10

【1042】

酢酸 (20 mL) 中のエチル 2- [[6- [4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -4- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -2-オキソピロリジン-1-イル] -2-ニトロ-3-ピリジル] オキシ] アセテート (500.0 mg、0.810 mmol、1 当量) の溶液に、鉄 (452.7 mg、8.11 mmol、10 当量) を加えた。混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (200 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗標題化合物 (500 mg) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 541.2 [M+H]⁺.

20

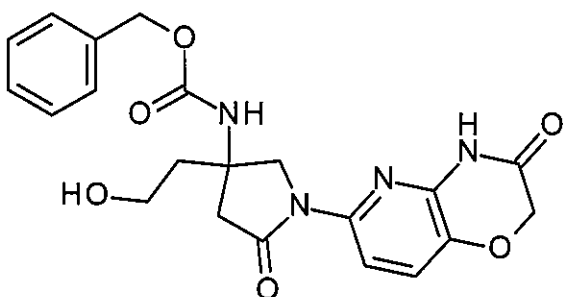
【1043】

工程6：

ベンジル N- [3- (2-ヒドロキシエチル) -5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート

30

【化539】



40

【1044】

メタノール (20 mL) 中のベンジル N- [3- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート (500.0 mg、0.920 mmol、1 当量) の溶液に HCl/MeOH (4.0 mL、16 mmol、17.3 当量) を加え、混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮すると、標題化合物 (350 mg、0.820 mmol、収率 88.8%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 427.1 [M+H]⁺.

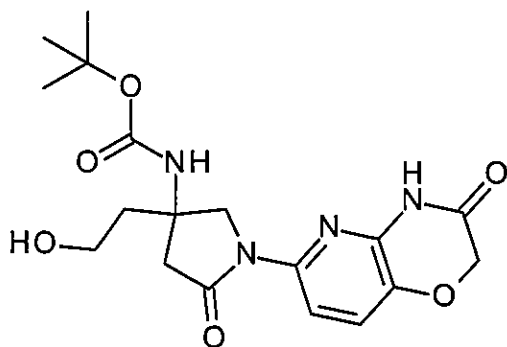
【1045】

工程7：

50

tert-ブチル N- [3- (2-ヒドロキシエチル) -5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート

【化540】



10

【1046】

DMF (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中のベンジル N- [3- (2-ヒドロキシエチル) -5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート (350.0 mg、0.820 mmol、1 当量) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (268.55 mg、1.23 mmol、1.5 当量) 及び Pd/C (100.0 mg) を添加した。混合物を水素雰囲気下にて 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物 (180 mg、0.460 mmol、収率 55.9%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP) : m/z = 393.1 [M+H]⁺.

20

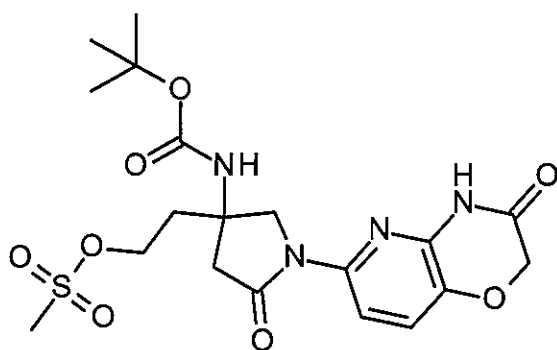
【1047】

工程 8 :

2- [3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] -5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] エチルメタンスルホネート

30

【化541】



40

【1048】

DCM (5 mL) 及び THF (5 mL) 中の tert-ブチル N- [3- (2-ヒドロキシエチル) -5-オキソ-1- (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピロリジン-3-イル] カルバメート (150.0 mg、0.380 mmol、1 当量) の溶液に、0℃ で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL、1.53 mmol、4 当量) 及びメチルスルホニルクロリド (87.12 mg、0.760 mmol、2 当量) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で

50

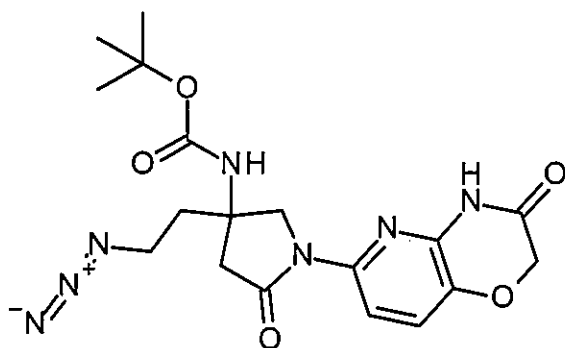
洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗標題化合物（180mg、0.380mmol、収率100%）が無色油状物として得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。MS（ESP）： $m/z = 471.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【1049】

工程9：

tert-ブチルN-[3-(2-アジドエチル)-5-オキソ-1-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

【化542】



10

【1050】

DMF（5mL）中の2-[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-5-オキソ-1-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]エチルメタンスルホネート（180.0mg、0.380mmol、1当量）の溶液にアジ化ナトリウム（0.04mL、1.15mmol、3当量）を加え、混合物を70℃で16時間攪拌した。混合物を水（20mL）に注ぎ、酢酸エチル（20mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物（120mg、0.290mmol、収率75.1%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 418.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

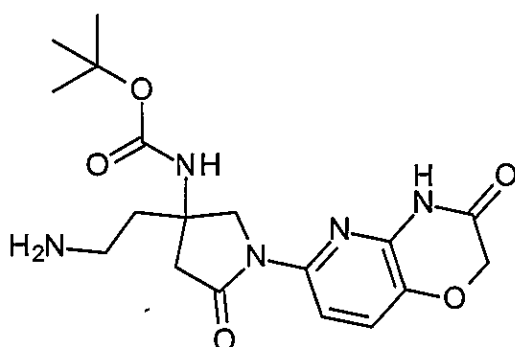
30

【1051】

工程10：

tert-ブチルN-[3-(2-アミノエチル)-5-オキソ-1-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

【化543】



40

【1052】

THF（8mL）及び水（8mL）中のtert-ブチルN-[3-(2-アジドエチル)-5-オキソ-1-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート（120.0mg、0.290mmol、1当量）の溶液にアジ化ナトリウム（0.04mL、1.15mmol、3当量）を加え、混合物を70℃で16時間攪拌した。混合物を水（20mL）に注ぎ、酢酸エチル（20mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物（120mg、0.290mmol、収率75.1%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 418.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

50

ol、1当量)の溶液に PPh_3 (113.1mg、0.430mmol、1.5当量)を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10% MeOH/DCM) によって精製すると、標題化合物 (52mg、0.130mmol、収率46.2%) が無色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 392.1$ [M+H]⁺.

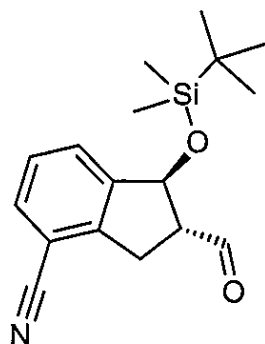
【1053】

中間体95

rac-1, 2-トランス-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化544】

10



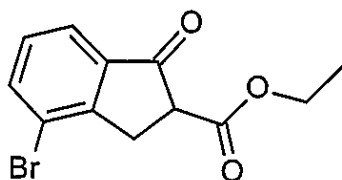
20

【1054】

工程1:

エチル7-ブロモ-3-オキソ-1, 2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート

【化545】



30

【1055】

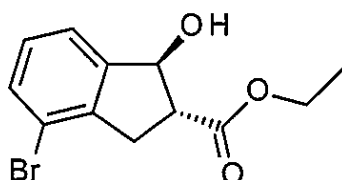
標題化合物を、4-ブロモ-5-メトキシインダン-1-オンの代わりに4-ブロモ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンを用い、エチル7-ブロモ-6-メトキシ-3-オキソ-1, 2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート (中間体36、工程1) と同様にして調製し、黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 283.0$ [M+H]⁺.

【1056】

工程2:

エチルrac-1, 2-トランス-4-ブロモ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化546】



40

50

【1057】

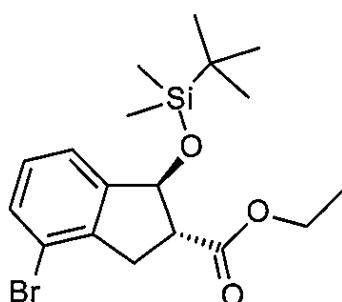
エタノール（15 mL）中のエチル 7-ブロモ-3-オキソ-1,2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート（600.0 mg、2.12 mmol、1 当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（120.3 mg、3.18 mmol、1.5 当量）を 0℃で添加した。反応混合物を 0℃で 3 時間撹拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 溶液（5.0 mL）でクエンチした。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC（ギ酸）によって精製して、標題化合物（450 mg、1.58 mmol、収率 74.5%）を黄色固体として得た。MS（ESP）： m/z = 267.0, 269.0 [M+H-H₂O]⁺.

【1058】

工程 3：

エチル *rac*-1,2-トランス-4-ブロモ-1-[*tert*-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-カルボキシレート

【化547】



【1059】

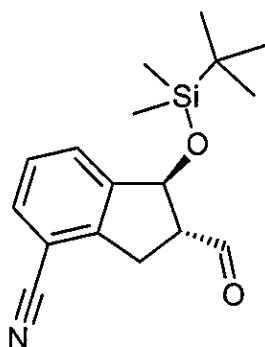
DCM（10 mL）中のエチル *rac*-1,2-トランス-4-ブロモ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-カルボキシレート（450.0 mg、1.58 mmol、1 当量）及びイミダゾール（214.88 mg、3.16 mmol、2 当量）の溶液に、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン（356.8 mg、2.37 mmol、1.5 当量）を 0℃で添加した。反応混合物を 20℃で 16 時間撹拌した。白色沈殿を濾別し、濾液を水溶液で洗浄した。NaHCO₃（20.0 mL）及びブライン（20.0 mL）、次いで、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。有機層を濃縮して、粗標題化合物（580 mg、1.45 mmol、収率 92.0%）を黄色油状物として得た。粗生成物は更に精製することなく、次の工程で使用した。MS（ESP）： m/z = 421.2 [M+Na]⁺.

【1060】

工程 4～6：

rac-1,2-トランス-1-[*tert*-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-カルボニトリル

【化548】



10

20

30

40

50

【1061】

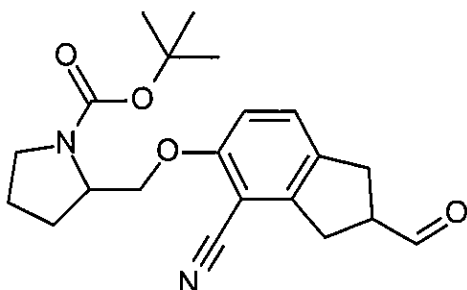
標題化合物を、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体36、工程5~7)と同様にして調製し、黄色個体として得た。

【1062】

中間体96

tert-ブチル 2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

【化549】



10

【1063】

標題化合物を、第1工程において、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに tert-ブチル 2-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシメチル]ピロリジン-1-カルボキシレート(CAS番号136235-11-5)を用い、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体36、工程4~7)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

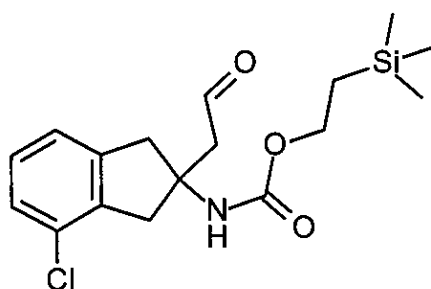
20

【1064】

中間体97

2-トリメチルシリルエチル N-[4-クロロ-2-(2-オキソエチル)-1,3-ジヒドロインデン-2-イル]カルバメート

【化550】



30

【1065】

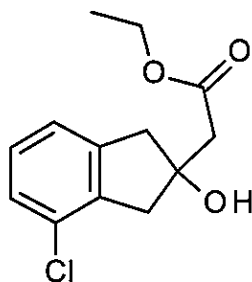
工程1:

エチル 2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインデン-2-イル)アセテート

40

50

【化 5 5 1】



10

【1 0 6 6】

THF (10 mL) を -78°C に冷却し、次いで、THF (3 mL) 中の酢酸エチル (1.6 mL、24.01 mmol、2 当量) を添加し、続いて THF (3 mL) 中のリチウムジイソプロピルアミド (12.0 mL、24.01 mmol、2 当量) を -78°C でゆっくり添加した。反応混合物を -78°C で 0.5 時間攪拌し、次いで、THF (2 mL) 中 4-クロロインダン-2-オン (2.0 g、12 mmol、1 当量) をゆっくり添加した。混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (2 g、7.85 mmol、収率 65.4%) が得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (m, 3H), 4.13 (dd, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.14 (dd, 2H), 2.95 (q, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.20 (q, 3H)。

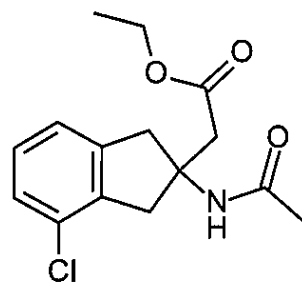
20

【1 0 6 7】

工程 2：

エチル 2- (2-アセトアミド-4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル) アセテート

【化 5 5 2】



30

【1 0 6 8】

MeCN (50 mL) 中のエチル 2- (4-クロロ-2-ヒドロキシインダン-2-イル) アセテート (2500.0 mg、9.82 mmol、1 当量) の溶液に、 0°C で ClSO_3H (2.5 mL、3.93 mmol、0.400 当量) を添加し、反応混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した。混合物を氷水 (50 mL) に注ぎ、次いで、EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルのファルシュクロマトグラフィーカラムによって精製して、標題化合物 (1500 mg、5.07 mmol、収率 47.8%) を淡褐色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 296.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$ 。

40

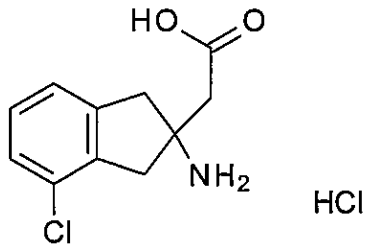
【1 0 6 9】

工程 3：

2- (2-アミノ-4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル) 酢酸塩酸塩

50

【化 5 5 3】



【1 0 7 0】

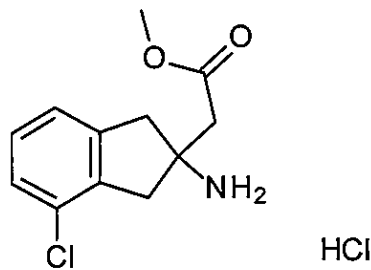
塩化水素（20.0 mL、240 mmol、101.4 当量）中のエチル 2-（2-アセトアミド-4-クロロインデン-2-イル）アセテート（700.0 mg、2.37 mmol、1 当量）の混合物を 110℃で 16 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗標題化合物を白色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS（ESP）： $m/z = 226.0$ [M+H]⁺.

【1 0 7 1】

工程 4：

メチル 2-（2-アミノ-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-イル）アセテート塩酸塩

【化 5 5 4】



【1 0 7 2】

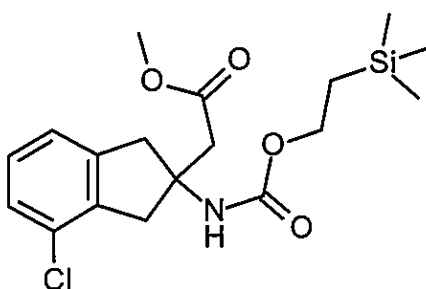
HCl/CH₃OH（10.0 mL、40 mmol、12.9 当量）中の 2-（2-アミノ-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-イル）酢酸（700.0 mg、3.1 mmol、1 当量）の混合物を 70℃で 2 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗標題化合物（540 mg、1.96 mmol、収率 63.0%）を白色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS（ESP）： $m/z = 240.1$ [M+H]⁺.

【1 0 7 3】

工程 5：

メチル 2-〔4-クロロ-2-（2-トリメチルシリルエトキシカルボニルアミノ）-1,3-ジヒドロインデン-2-イル〕アセテート

【化 5 5 5】



【1074】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (10 mL) 中のメチル 2- (2-アミノ-4-クロロ-1, 3-ジヒドロインデン-2-イル) アセテート塩酸塩 (150.0 mg、0.540 mmol、1 当量) 及びトリエチルアミン (0.23 mL、1.63 mmol、3 当量) の混合物に、2-トリメチルシリルエチル 2, 5-ジオキソピロリジン-1-カルボキシレート (264.34 mg、1.09 mmol、2 当量) を添加し、反応物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮して粗生成物 (0.3 g) を得た。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーカラム (PE/EtOAc = 100/1-20/1) によって精製して、標題化合物 (140 mg、0.360 mmol、収率 67.1%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 406.1$ [M+Na]⁺.

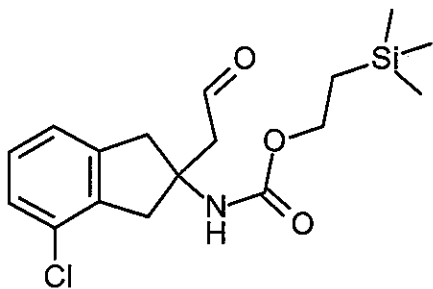
10

【1075】

工程 6 及び工程 7 :

2-トリメチルシリルエチル N- [4-クロロ-2- (2-オキソエチル) -1, 3-ジヒドロインデン-2-イル] カルバメート

【化 556】



20

【1076】

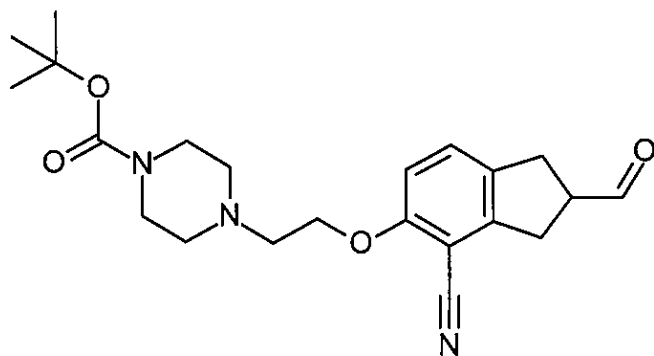
標題化合物を、2- (4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アセトアルデヒド (中間体 11、工程 4 及び 5) と同様にして調製し、褐色固体として得た。

【1077】

中間体 98

tert-ブチル 4- [2- [(4-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 557】



40

【1078】

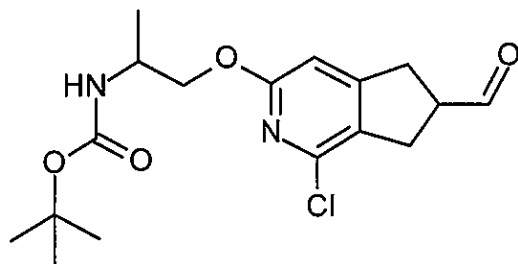
標題化合物を、第 1 工程において、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに tert-ブチル 4- (2-クロロエチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (CAS 番号 208167-83-3) を用いて、2- [(4-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -N-メチルアセトアミド (中間体 36、工程 4~7) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

50

【1079】

中間体99

tert-ブチル N- [1- [(1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] プロパン-2-イル] カルバメート
【化558】



10

【1080】

標題化合物を、第1工程において、*tert*-ブチル N- [1- (ブロモメチル) シクロプロピル] カルバメートの代わりに2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロピル 4-メチルベンゼンスルホネートを用い、*tert*-ブチル N- [1- [(1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体79、工程3~5) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

20

出発物質として使用した2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロピル 4-メチルベンゼンスルホネートを以下のように調製した：

【1081】

DCM (15 mL) 中の *tert*-ブチル N- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバメート (CAS 番号 147252-84-4、1.5 g、8.56 mmol、1当量) 及びトリエチルアミン (2.39 mL、17.12 mmol、2当量) の溶液に4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (2439.52 mg、12.84 mmol、1.5当量) を加えた。混合物を25℃で5時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (30% PE/E A) によって精製すると、2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (1680 mg、5.1 mmol、収率53.3%) が無色半固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 230.1$ [M+H-BOC]⁺。

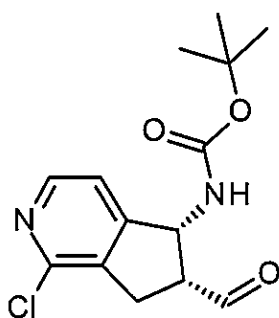
30

【1082】

中間体100

tert-ブチル N- (rac-5,6-シス-1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-イル) カルバメート

【化559】



40

【1083】

標題化合物を、rac-5,6-シス-6- [[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリ

50

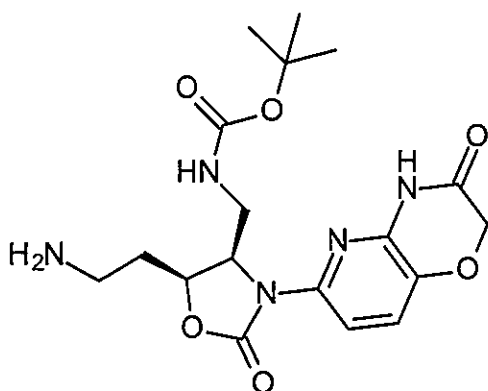
ル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-オール の代わりに rac-5, 6-トランス-6- [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-オール (中間体80、工程1) を用い、tert-ブチル N- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] -N- [rac-5, 6-トランス-1-クロロ-6-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-イル] カルバメート (中間体80、工程2~5) と同様にして調製し、淡褐色半固体として得た。

【1084】

中間体101

tert-ブチル N- [[rac-4, 5-シス-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-4-イル] メチル] カルバメート

【化560】

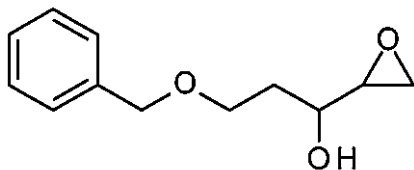


【1085】

工程1:

1-(オキシラン-2-イル)-3-フェニルメトキシプロパン-1-オール

【化561】



【1086】

DCM (180 mL) 中の5-ベンジルオキシペント-1-エン-3-オール (CAS 番号93553-66-3、12.5 g、65.02 mmol、1当量) の溶液に、3-クロロ過安息香酸 (15.7 g、78.02 mmol、1.2当量) を0℃で添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を5% NaOH水溶液 (2×50 mL) で洗浄した。有機層を濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (40% PE/EA) によって精製すると、標題化合物 (7.5 g、36.01 mmol、収率55.4%) が無色油状物として得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.79 (m, 3H), 1.94 (m, 2H)。

【1087】

工程2:

[1-(オキシラン-2-イル)-3-フェニルメトキシプロピル] N-ベンゾイルカルバメート

10

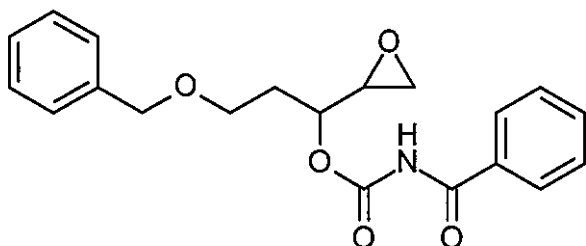
20

30

40

50

【化 5 6 2】



【1088】

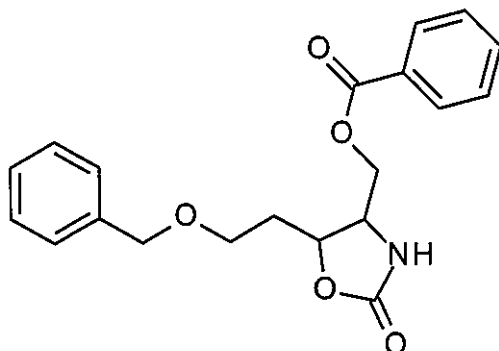
DCM (200 mL) 中のベンゾイルイソシアネート (6.36 g、43.22 mmol、1.2 当量) の溶液に、1-(オキシラン-2-イル)-3-フェニルメトキシプロパン-1-オール (7.5 g、36.01 mmol、1 当量) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 25℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (60% PE/EA) によって精製すると、標題化合物 (13 g、36.58 mmol、収率 94.5%) が無色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 356.1 [M+H]^+$.

【1089】

工程 3 :

[2-オキソ-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-4-イル] メチルベンゾエート

【化 5 6 3】



【1090】

DCM (500 mL) 中の [1-(オキシラン-2-イル)-3-フェニルメトキシプロピル] N-ベンゾイルカルバメート (13.0 g、36.58 mmol、1 当量) の溶液に 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (1.09 mL、7.32 mmol、0.200 当量) を加えた。混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (60% PE/EA) によって精製すると、標題化合物 (11 g、30.95 mmol、収率 71.9%) が淡黄色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 356.1 [M+H]^+$.

【1091】

工程 4~5 :

[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-6-イル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-4-イル] メチルベンゾエート

10

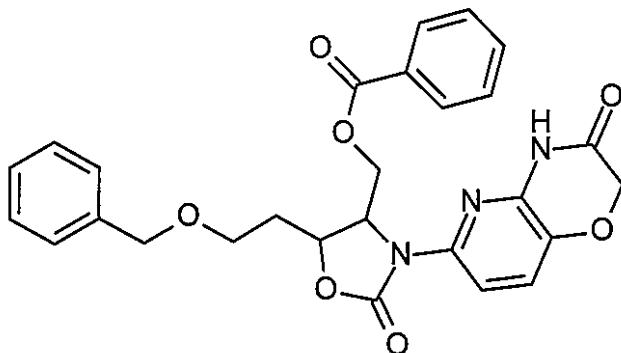
20

30

40

50

【化 5 6 4】



10

【1092】

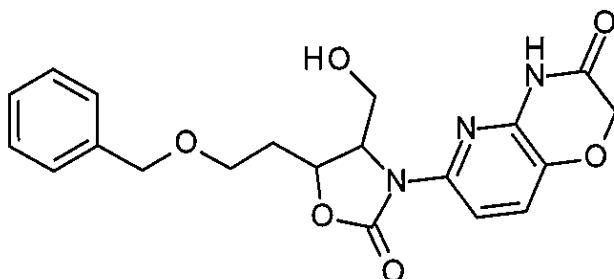
標題化合物を、6-[5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体1、工程4及び5)と同様にして調製し、黄色粘性油状物として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。MS(ESP): $m/z = 504.1$ [M+H]⁺.

【1093】

工程6:

6-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化 5 6 5】



20

30

【1094】

メタノール(52 mL)中の[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メチルベンゾエート(2600.0 mg、5.16 mmol、1当量)の溶液に、水酸化リチウム(0.1 mL、10.33 mmol、2当量)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(15 mL)で抽出し、有機抽出物を1N HCl(5 mL)及びブライン(5 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、標題化合物(2000 mg、5.01 mmol、収率90.2%)が淡黄色固体として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。MS(ESP): $m/z = 400.1$ [M+H]⁺.

40

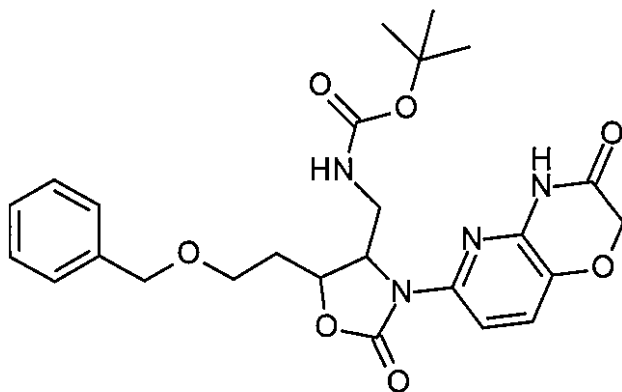
【1095】

工程7~10:

tert-ブチルN-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メチルカルバメート

50

【化566】



10

【1096】

標題化合物を、tert-ブチルN-〔2-（2-オキソ-1，3-オキサゾリジン-5-イル）エチル〕カルバメート（中間体26、工程2～5）と同様にして調製し、淡黄色の粘性油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 499.2 [M+H]^+$ 。

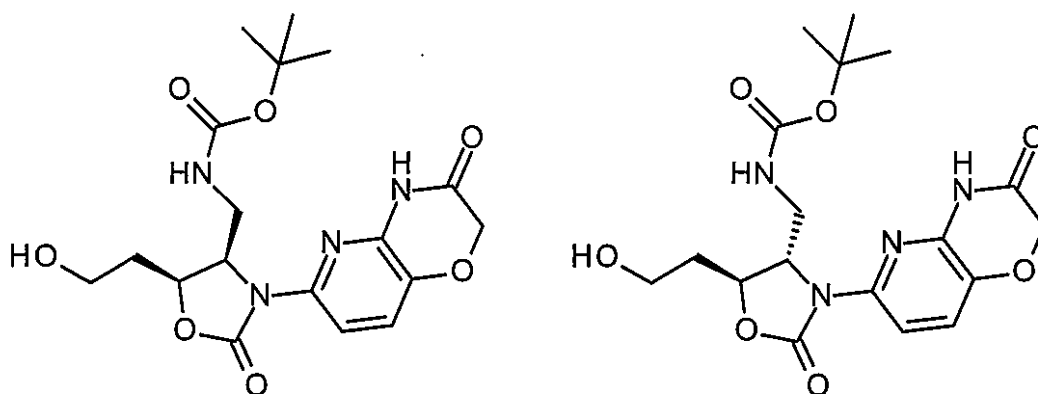
【1097】

工程11：

tert-ブチルN-〔〔rac-4，5-シス-5-（2-ヒドロキシエチル）-2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3，2-b〕〔1，4〕オキサジン-6-イル）-1，3-オキサゾリジン-4-イル〕メチル〕カルバメート及びtert-ブチルN-〔〔rac-4，5-トランス-5-（2-ヒドロキシエチル）-2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3，2-b〕〔1，4〕オキサジン-6-イル）-1，3-オキサゾリジン-4-イル〕メチル〕カルバメート

20

【化567】



30

【1098】

THF（10mL）中のtert-ブチルN-〔〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3，2-b〕〔1，4〕オキサジン-6-イル）-5-（2-フェニルメトキシエチル）-1，3-オキサゾリジン-4-イル〕メチル〕カルバメート（350.0mg、0.700mmol、1当量）の溶液にPd-C（700.0mg）を加えた。混合物を水素雰囲気下にて25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、残渣を分取TLC（PE：EA=1：3）によって精製して、tert-ブチルN-〔〔rac-4，5-トランス-5-（2-ヒドロキシエチル）-2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3，2-b〕〔1，4〕オキサジン-6-イル）-1，3-オキサゾリジン-4-イル〕メチル〕カルバメート（80mg、0.200mmol、収率23.7%）及びtert-ブチルN-〔〔rac-4，5-シス-5-（2-ヒドロキシエチル）-2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3，2-b〕〔1，4〕オキサジン-6-イル）

40

50

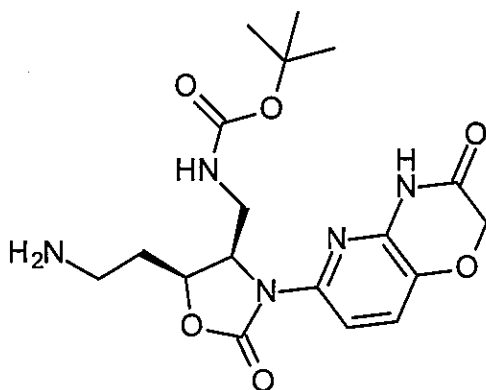
－1, 3－オキサゾリジン－4－イル] メチル] カルバメート (100 mg、0.240 mmol、収率31.4%) を無色油状物として得た。両生成物についてMS (ESP) : $m/z = 409.4$ [M+H]⁺.

【1099】

工程12～14:

tert-ブチル N-[[rac-4, 5-シス-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-4-イル] メチル] カルバメート

【化568】



10

20

【1100】

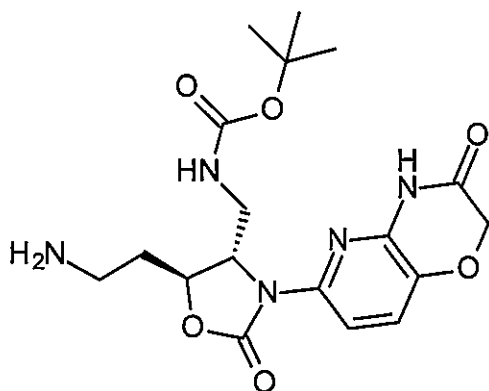
標題化合物を、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン(中間体1、工程7～9)と同様にして調製し、淡黄色半固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 408.4$ [M+H]⁺.

【1101】

中間体102

tert-ブチル N-[[rac-4, 5-トランス-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-4-イル] メチル] カルバメート

【化569】



30

40

【1102】

標題化合物を、tert-ブチル N-[[rac-4, 5-シス-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-4-イル] メチル] カルバメートの代わりにtert-ブチル N-[[rac-4, 5-トランス-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジ

50

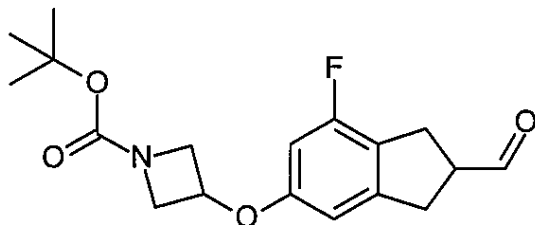
ン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メチル]カルバメート(中間体101、工程11)を用いて、tert-ブチルN-[[rac-4,5-シス-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メチル]カルバメート(中間体101、工程12~14)と同様にして調製し、淡黄色半固体として得た。MS(ESP): $m/z = 408.4 [M+H]^+$ 。

【1103】

中間体103

tert-ブチル3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【化570】

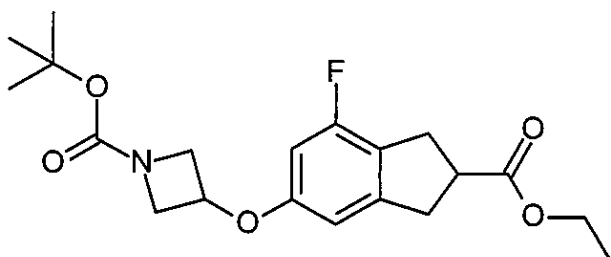


【1104】

工程1:

tert-ブチル3-[(2-エトキシカルボニル-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【化571】



【1105】

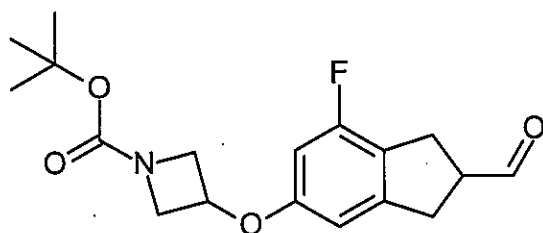
NMP(10mL)中のエチル4-フルオロ-6-ヒドロキシインダン-2-カルボキシレート;エチル4-フルオロ-5-ヒドロキシインダン-2-カルボキシレート;エチル4-フルオロ-7-ヒドロキシインダン-2-カルボキシレート(中間体50、工程4、500.0mg、2.23mmol、1当量)及び炭酸カリウム(615.89mg、4.46mmol、2当量)の混合物にtert-ブチル3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシレート(631.79mg、2.68mmol、1.2当量)を加え、混合物を80℃で16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)によって精製すると、tert-ブチル3-[(2-エトキシカルボニル-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート及びtert-ブチル3-[(2-エトキシカルボニル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート(200mg、0.550mmol、収率24.7%)の混合物が無色油状物として得られ、標題化合物(500mg、1.32mmol、収率59.2%)が無色油状物として得られた。

【1106】

工程2及び工程3:

tert-ブチル3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-イ

ンデン-5-イル) オキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート
【化572】



10

【1107】

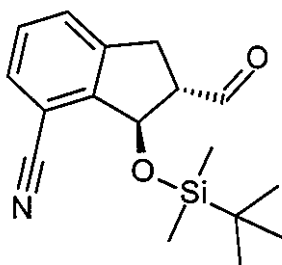
標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体27、工程3及び4) と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【1108】

中間体104

rac-2,3-トランス-3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化573】



20

【1109】

標題化合物を、第1工程において、4-ブロモ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンの代わりに7-ブロモ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンを用い、rac-1,2-トランス-1-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体95) と同様にして調製し、黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.1 (m, 3H), 0.68 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。

30

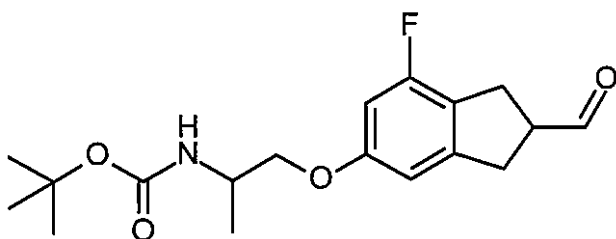
【1110】

中間体105

tert-ブチル N-[1-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] プロパン-2-イル] カルバメート

40

【化574】

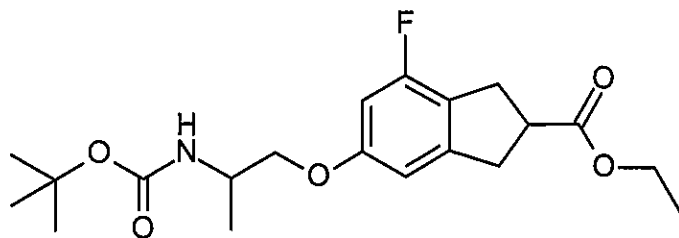


【1111】

50

工程 1 :

エチル 4-フルオロ-6-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート
【化 5 7 5】



10

【1112】

THF (20 mL) 中のエチル 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート；エチル 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート；エチル 4-フルオロ-7-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート（中間体 50 工程 2、394.13 mg、1.76 mmol、1.1 当量）、tert-ブチル N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート（280.0 mg、1.6 mmol、1 当量）及びトリフェニルホスフィン（838.21 mg、3.2 mmol、2 当量）の混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート（417.41 mg、2.4 mmol、1.5 当量）を N₂ 下、0℃で滴下し、反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、H₂O (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー（25% PE/EA）によって精製すると、標題化合物（250 mg、0.660 mmol、収率 34.0%）が無色油状物として得られた。MS (ESP) : m/z = 282.6 [M+H-BOC]⁺.

20

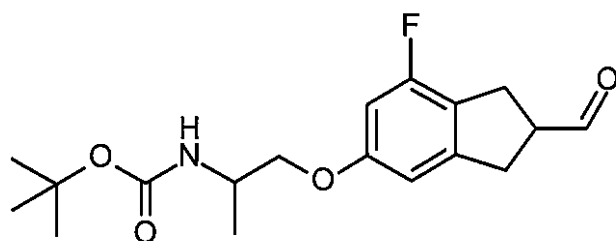
【1113】

工程 2 及び工程 3 :

tert-ブチル N-[1-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]プロパン-2-イル]カルバメート

30

【化 5 7 6】



【1114】

標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体 27、工程 3 及び 4）と同様にして調製し、淡黄色半固体として得た。

40

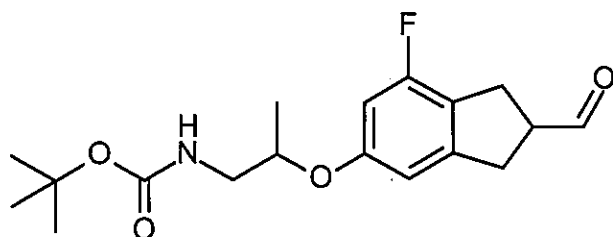
【1115】

中間体 106

tert-ブチル N-[2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]プロピル]カルバメート

50

【化 5 7 7】



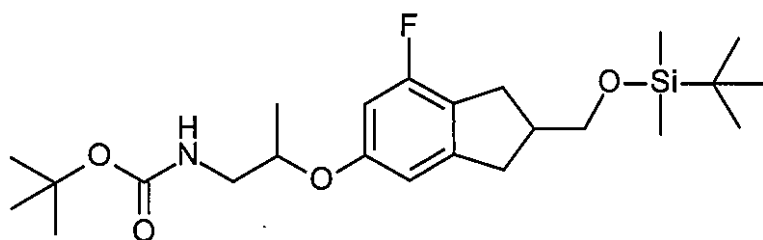
【1116】

10

工程 1 :

tert-ブチル N- [2- [[2- [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] プロピル] カルバメート

【化 5 7 8】



20

【1117】

トルエン (10 mL) 中のトリフェニルホスフィン (132.71 mg、0.510 mmol、1.5 当量)、tert-ブチル N-(2-ヒドロキシプロピル) カルバメート (70.93 mg、0.400 mmol、1.2 当量) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (88.12 mg、0.510 mmol、1.5 当量) の溶液に、2- [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (中間体 52、工程 2、100.0 mg、0.340 mmol、1 当量) を N₂ 下、0℃で滴下し、反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。混合物を 20 mL の水に注ぎ、次いで、20 mL の EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を除去して粗生成物を得て、これを最初にシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製し、次いで、分取 TLC (PE : EA = 3 : 1) によって更に精製して、標題化合物 (100 mg、0.220 mmol、収率 65.35%) を無色油状物として得た。

30

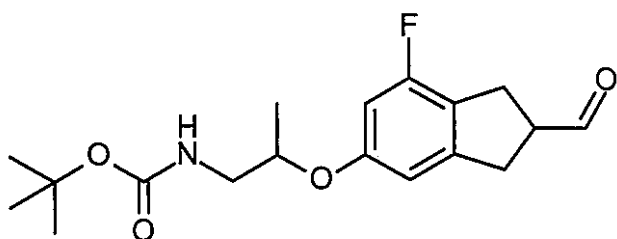
【1118】

工程 2 及び工程 3 :

tert-ブチル N- [2- [(7-フルオロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] プロピル] カルバメート

40

【化 5 7 9】



【1119】

50

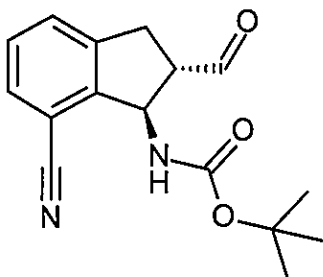
標題化合物を、2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アセトニトリル(中間体52、工程4及び5)と同様にして調製し、灰白色半固体として得た。

【1120】

中間体107

tert-ブチルN-(rac-1,2-トランス-7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

【化580】



10

【1121】

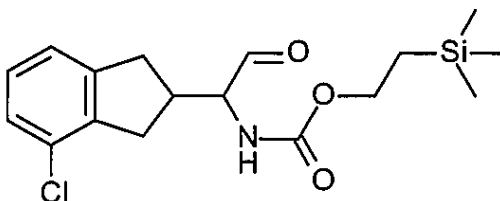
標題化合物を、4-クロロインダン-1-オンの代わりに7-ブロモ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンを用いて、tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(中間体88)と同様にして調製し、黄色油状物として得た。

【1122】

中間体108

2-トリメチルシリルエチルN-[1-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-オキソエチル]カルバメート

【化581】



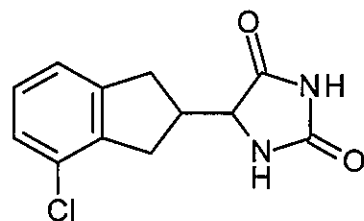
30

【1123】

工程1:

5-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化582】



40

【1124】

エタノール(40mL)及び水(40mL)中の4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド(CAS番号1823964-97-1、2800.0mg、15.5mmol、1当量)の溶液に、炭酸アンモニウム(5957.01mg、6

50

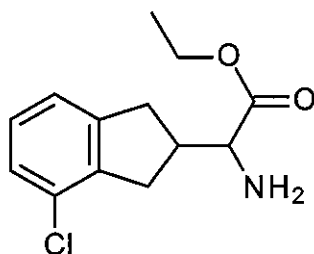
1. 99 mmol、4 当量) 及びシアン化カリウム (1549.51 mg、23.79 mmol、1.54 当量) を添加した。混合物を 50 °C に加熱し、12 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけた。濾液を酢酸エチル (50 mL × 3 回) で抽出し、合わせた抽出物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (70% EA/PE) によって精製すると、標題化合物 (1700 mg、6.78 mmol、収率 43.2%) が淡褐色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 251.0$ [M+H]⁺.

【1125】

工程 2 :

エチル 2-アミノ-2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アセテート

【化 583】



【1126】

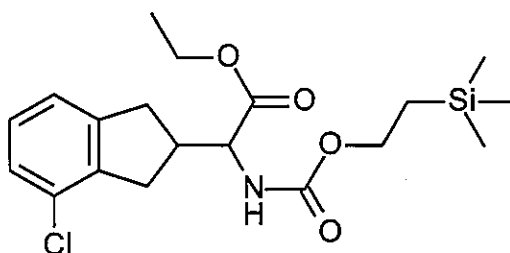
1,4-ジオキサソ (3 mL) 中の 5-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) イミダゾリジン-2,4-ジオン (300.0 mg、1.2 mmol、1 当量) を含む混合物に、3 M NaOH 水溶液 (15.0 mL、45 mmol、37.6 当量) を添加した。混合物を 90 °C で 12 時間攪拌した。混合物に、1 N HCl を添加して pH を 7 に調整した。その混合物を、酢酸エチル (80 mL × 2) で抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮すると褐色固体 (150 mg) が得られた。水相を凍結乾燥させて白色固体 (3000 mg) を得た。白色固体をエタノール (40 mL) に溶解し、98% 硫酸 (10.0 mL) を添加した。混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液の pH は、Na₂CO₃ の添加によって約 10 に調整した。混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物 (147 mg、0.580 mmol、収率 48%) を白色半固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP) : $m/z = 254.1$ [M+H]⁺.

【1127】

工程 3 :

エチル 2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシカルボニル) アセテート

【化 584】



【1128】

標題化合物を、メチル 2-[4-クロロ-2-(2-トリメチルシリルエトキシカルボ

10

20

30

40

50

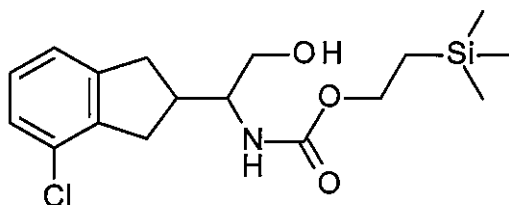
ニルアミノ) - 1, 3-ジヒドロインデン-2-イル] アセテート (中間体 97) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 420.1$ [M + Na]⁺.

【1129】

工程 4 :

2-トリメチルシリルエチル N-[1-(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] カルバメート

【化 585】



10

【1130】

THF (14 mL) 中のエチル 2-(4-クロロインダン-2-イル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシカルボニルアミノ) アセテート (200.0 mg、0.500 mmol、1 当量) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (21.89 mg、1.01 mmol、2 当量) を 0℃ で添加した。次いで、反応物を 25℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物をギ酸の添加によってクエンチした。反応混合物を真空下で濃縮して、粗標題化合物 (200 mg、0.560 mmol、収率 83.8%) を淡黄色油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESP) : $m/z = 378.0$ [M + Na]⁺.

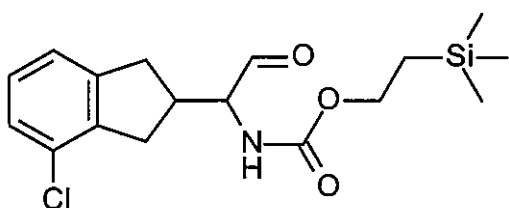
20

【1131】

工程 5 :

2-トリメチルシリルエチル N-[1-(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-オキソエチル] カルバメート

【化 586】



30

【1132】

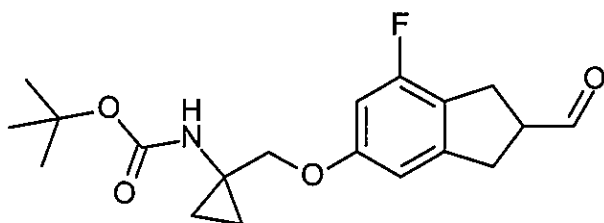
標題化合物を、2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 5、工程 3) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

【1133】

中間体 109

tert-ブチル N-[1-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

【化 587】



50

【1134】

標題化合物を、ブromoアセトニトリルの代わりに *tert*-ブチル N-[1-(ブromoメチル)シクロプロピル]カルバメートを使用して 2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アセトニトリル(中間体52、工程3~5)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

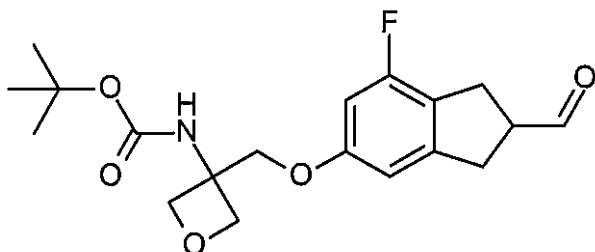
【1135】

中間体110

tert-ブチル N-[3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]オキセタン-3-イル]カルバメート

【化588】

10



【1136】

標題化合物を、ブromoアセトニトリルの代わりに [3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]オキセタン-3-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネートを用い、2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アセトニトリル(中間体52、工程3~5)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

20

【1137】

出発物質として使用した [3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]オキセタン-3-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネートを以下のように調製した：

【1138】

ピリジン(4.95 mL)中の *tert*-ブチル N-[3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル]カルバメート(CAS番号1363382-11-9、0.5 g、2.46 mmol、1当量)の溶液に4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(703.5 mg、3.69 mmol、1.5当量)を添加し、溶液を25℃で16時間攪拌した。溶液を20 mLの水に注ぎ、混合物をEtOAc(10 mL×2)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)によって精製して、標題化合物(600 mg、1.68 mmol、収率68.2%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 7.80 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.30 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。

30

【1139】

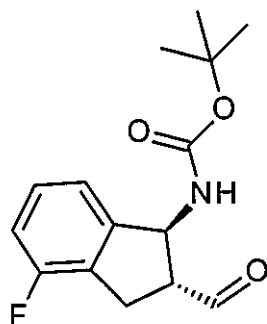
40

中間体111

tert-ブチル N-(*rac*-1,2-トランス-4-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

50

【化 5 8 9】



10

【1140】

標題化合物を、4-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (CAS 番号 699-99-0) から出発して、tert-ブチル N-(rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) カルバメート (中間体 92) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。

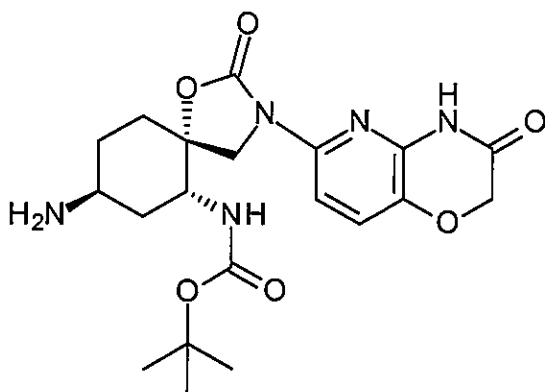
【1141】

中間体 112

tert-ブチル N-[rac-5,6-シス-5,8-トランス-8-アミノ-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-6-イル]カルバメート

20

【化 5 9 0】



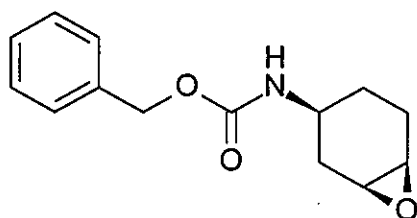
30

【1142】

工程 1:

ベンジル N-[rac-1,3-シス-1,6-シス-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル]カルバメート

【化 5 9 1】



40

【1143】

DCM (140 mL) 中のベンジルシクロヘキサ-3-エン-1-イルカルバメート (6.5 g、28.1 mmol、1 当量、CAS 番号 210574-45-1) の溶液に 0

50

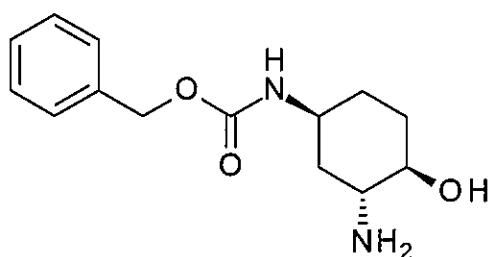
℃で70%の3-クロロ過安息香酸(7.3g、29.5mmol、1.05当量)を加えた。4時間後、反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチし、DCM(2×)で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 (2回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘプタン中0~40%EtOAcで溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、異性体の混合物を得た。ジアステレオマーを、修飾剤としてエチルピリジンを含む5%MeOHで溶出するViridisカラムを使用する非キラルSFCによって分離した。NOESYを用いて、主要な異性体を明確にシス配置を有すると割り当てた。標題化合物(3.3g、13.3mmol、収率48%)を白色固体として得た。(ESP): $m/z=378.2$ [M+H]⁺.

【1144】

工程2:

ベンジルN-[rac-1,3-トランス-1,4-シス-3-アミノ-4-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバメート

【化592】



【1145】

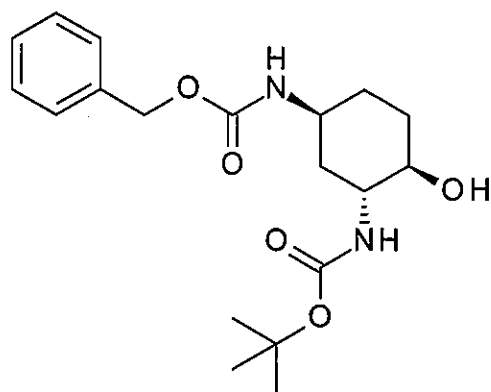
ベンジルN-[rac-1,3-シス-1,6-シス-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル]カルバメート(10g、40.4mmol、1当量)をEtOH(100mL)に溶解し、25%アンモニアの水溶液(70mL、809mmol、20当量)を添加し、混合物を45℃で一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲル(CH_2Cl_2 から CH_2Cl_2 :MeOH=10:1中10% NH_4OH)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物(7.7g、29.1mmol、収率72%)が白色固体として得られた。生成物の構造にCOSYを明確に割り当てた。(ESP): $m/z=265.2$ [M+H]⁺. 他の位置異性体も少量の生成物として単離した。

【1146】

工程3:

ベンジルN-[rac-1,3-トランス-1,4-シス-4-ヒドロキシ-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロヘキシル]カルバメート

【化593】



10

20

30

40

50

【1147】

ベンジルN- [rac-1, 3-トランス-1, 4-シス-3-アミノ-4-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバメート (7.7 g、29.1 mmol、1当量) をエタノール (44 mL) に溶解し、0℃に冷却した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (6.4 g、29.1 mmol、1当量) を添加し、氷浴を除去した。混合物を16時間攪拌した。水 (50 mL) 及び4-ジメチルアミノピリジン (1.1 g、8.7 mmol、0.3当量) を添加し、混合物を30分間攪拌した。10%クエン酸を添加し、混合物を10分間攪拌した。混合物をメチルtert-ブチルエーテル (2回) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させると、標題化合物 (11.0 g、29.1 mmol、定量的収率) が白色泡として得られた。(ESP) : m/z = 465.3 [M+H]⁺.

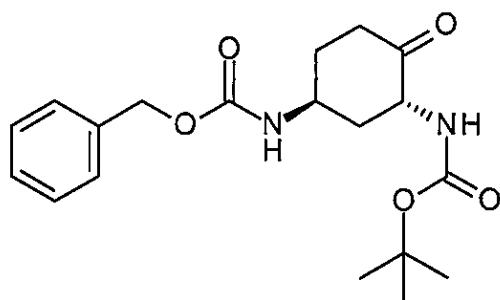
10

【1148】

工程4:

ベンジルN- [rac-1, 3-トランス-3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] -4-オキシシクロヘキシル] カルバメート

【化594】



20

【1149】

ベンジルN- [rac-1, 3-トランス-1, 4-シス-4-ヒドロキシ-3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロヘキシル] カルバメート (5.351 g、14.7 mmol、1当量) をジクロロメタン (134 mL) に溶解した。デス-マーチン・ペルヨージナン (6.85 g、16.2 mmol、1.1当量) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。更なるデス-マーチン・ペルヨージナン (3.11 g、7.34 mmol、0.5当量) を添加し、混合物を更に1時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、残渣をCH₂Cl₂で洗浄した。合わせた濾液及び洗液に10 gのSiO₂を添加し、混合物を蒸発乾固した。残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー (ISCO: 50 g、ヘプタンからEtOAc) によって精製して、標題化合物 (4.36 g、12 mmol、収率81.9%) を得た。MS (ESP) : m/z = 263.2 [M+2H-BOC]⁺.

30

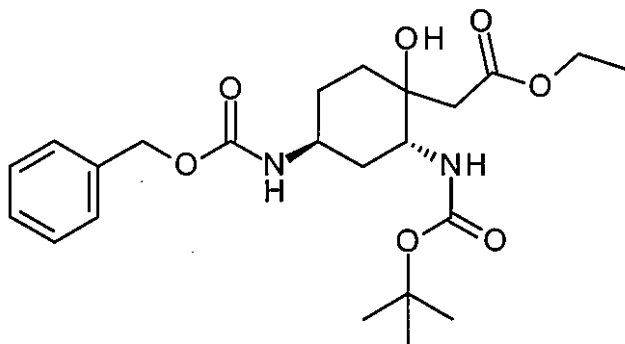
【1150】

工程5:

エチル2- [rac-2, 4-トランス-1-ヒドロキシ-2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] -4- (フェニルメトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] アセテート

40

【化595】



10

【1151】

アルゴン下のTHF（3.04mL、3.04mmol、1.1当量）中の1M LHMDSの溶液に、THF（3.04mL、3.04mmol、1.1当量）中の1M酢酸エチルを -78°C でゆっくり滴下した。 -78°C で15分間攪拌した後、THF（40mL）中のベンジルN-〔rac-1,3-トランス-3-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕-4-オキソシクロヘキシル〕カルバメート（1g、2.76mmol、1当量）（トルエンと2回共蒸発）を滴下した。反応物を -78°C で4時間攪拌した。5%クエン酸（50mL）を添加し、混合物を室温で攪拌した。混合物を水（50mL）で希釈し、酢酸エチル（ $2 \times 100\text{mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて1.43gの淡黄色油状物を得た。残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー（ISCO：ヘプタン中0~50% EtOAcで溶出する SiO_2 50g）によって精製して、標題化合物（1.07g、2.37mmol、収率86.1%）を得た。MS（ESP）： $m/z = 351.2$ [M+2H-BOC]⁺.

20

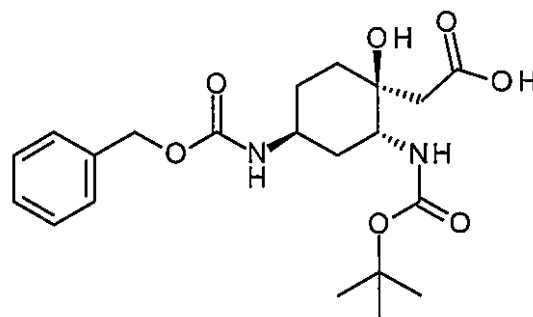
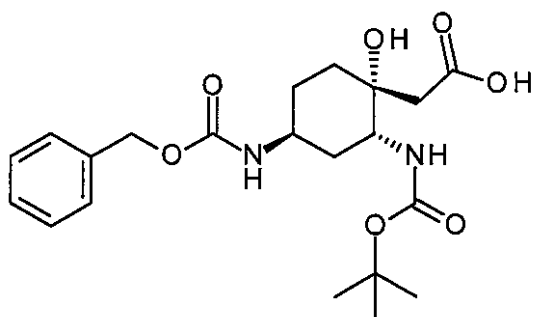
【1152】

工程6：

2-〔rac-1,2-シス-1,4-トランス-1-ヒドロキシ-2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕-4-（フェニルメトキシカルボニルアミノ）シクロヘキシル〕酢酸及び2-〔rac-1,2-トランス-1,4-シス-1-ヒドロキシ-2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕-4-（フェニルメトキシカルボニルアミノ）シクロヘキシル〕酢酸

30

【化596】



40

【1153】

室温のテトラヒドロフラン（75mL）及び水（50mL）中の2-〔rac-2,4-トランス-1-ヒドロキシ-2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕-4-（フェニルメトキシカルボニルアミノ）シクロヘキシル〕アセテート（1.07g、2.37mmol、1当量）の溶液に、LiOH（569mg、23.7mmol、10当量）を添加し、混合物を1時間攪拌した。混合物を3M HClの添加に

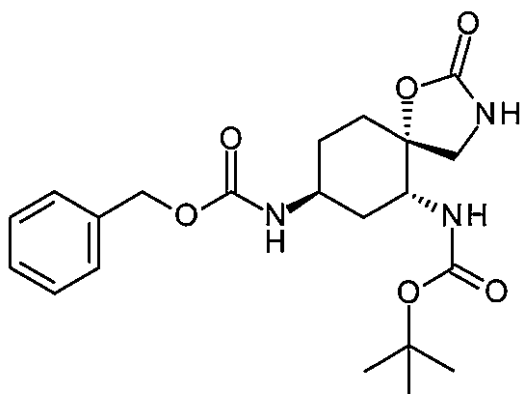
50

よってpH1に酸性化し、次いで、EtOAc（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、HV中で乾燥させて生成物の混合物を得て、これを分取HPLCによって分離すると、2-[rac-1, 2-シス-1, 4-トランス-1-ヒドロキシ-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-4-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]酢酸（450mg、1.07mmol、収率45%）及び2-[rac-1, 2-トランス-1, 4-シス-1-ヒドロキシ-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-4-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]酢酸（50mg、0.12mmol、収率5%）が白色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 323.2 [M+2H-BOC]⁺.

【1154】

工程7：

ベンジルN-[rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]カルバメート
【化597】



【1155】

トルエン（38.9mL）中の2-[rac-1, 2-シス-1, 4-トランス-1-ヒドロキシ-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-4-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]酢酸（350mg、828μmol、1当量）、Et₃N（126mg、173μL、1.24mmol、1.5当量）及びジフェニルホスホリルアジド（342mg、267μL、1.24mmol、1.5当量）の混合物を80℃で3時間攪拌した。SiO₂（3g）を添加し、混合物を蒸発乾固した。残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー（ISCO：20g、CH₂Cl₂～3%MeOH-NH₄OH 10：1/CH₂Cl₂）によって精製して、標題化合物（364mg、781μmol、収率94.3%）を白色固体として得た。MS（ESN）：m/z = 464.4 [M+HCOO]⁻.

【1156】

工程8：

エチル2-[2-ニトロ-6-[rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2-オキソ-8-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]ピリジン-3-イル]オキシアセテート

10

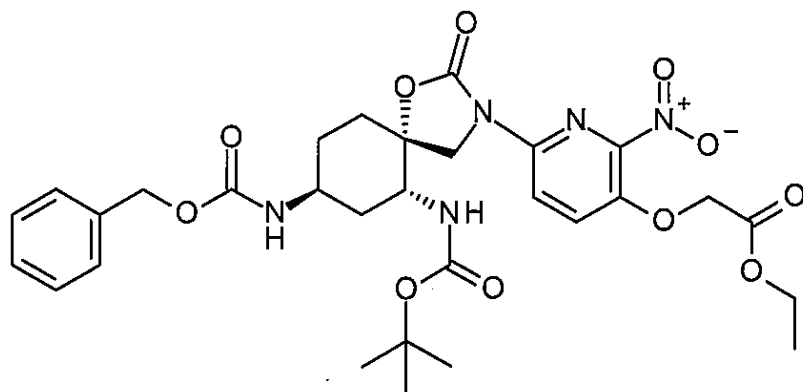
20

30

40

50

【化 5 9 8】



10

【1 1 5 7】

標題化合物を、6-ブromo-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンの代わりにエチル 2-(6-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル) オキシアセテート、tert-ブチル N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル] カルバメートの代わりにベンジル N-[rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] カルバメートを用いて、tert-ブチル N-[(3R)-5-オキソ-1-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] ピロリジン-3-イル] カルバメート (中間体 13、工程 1) と同様に調製し、灰白色の固体として得た。MS (ESN) : $m/z = 688.54$ [$M + HCOO$]⁻.

20

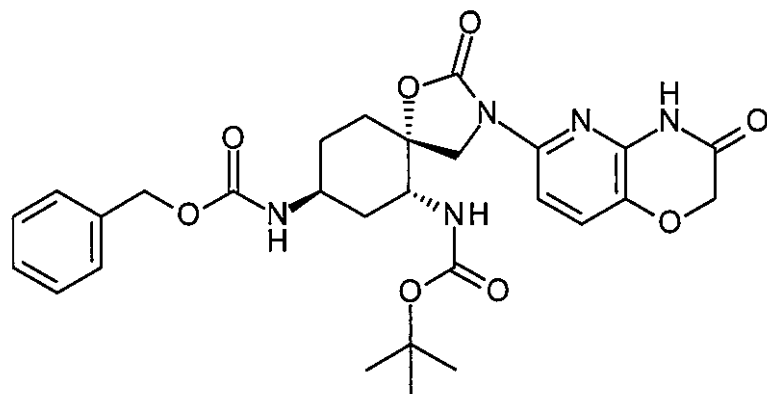
【1 1 5 8】

工程 9 :

ベンジル N-[rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] カルバメート

30

【化 5 9 9】



40

【1 1 5 9】

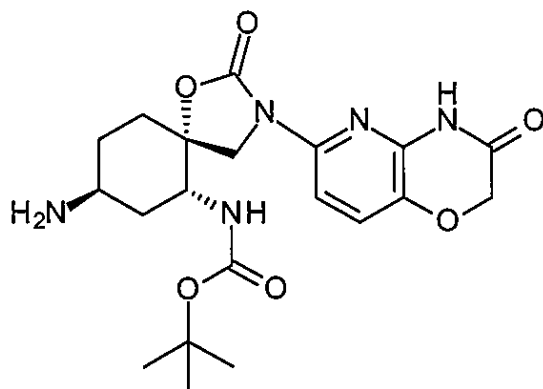
標題化合物を、6-[5-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 1、工程 5) と同様に調製し、灰白色固体として得た。MS (ESN) : $m/z = 566.4$ [$M - H$]⁻.

【1 1 6 0】

50

工程 10 :

tert-ブチル N- [rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-8-アミノ-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-6-イル] カルバメート
【化 600】



10

【1161】

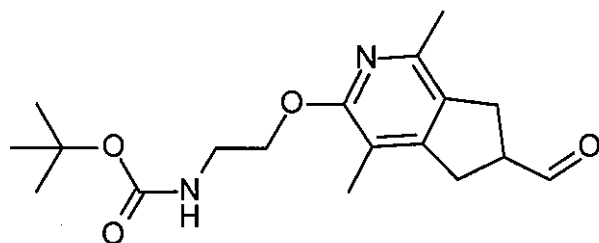
アルゴン下、THF (82.9 mL) 及び水 (829 μ L) 中の N- [rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-6-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル アミノ]-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] カルバメート (361 mg、636 μ mol、1 当量) の溶液に、Pd/C 10% (67.7 mg) を添加した。混合物を水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を蒸発させて残渣を得て、これをジエチルエーテルを用いてトリチュエートし、フィルタにかけ、乾燥させると、標題化合物 (195 mg、450 μ mol、収率 70.7%) が灰白色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 434.3 [M+H]⁺.

20

【1162】

中間体 113

tert-ブチル N- [2-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル] カルバメート
【化 601】



40

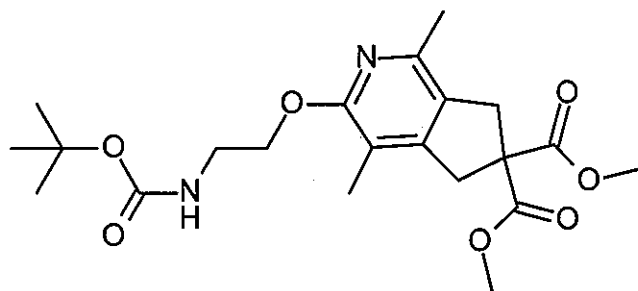
【1163】

工程 1 :

ジメチル 1, 4-ジメチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル アミノ] エトキシ]-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

50

【化 6 0 2】



10

【1164】

ジメチル 1, 4-ジメチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 64、工程 2、610 mg、2.18 mmol、1 当量) をジクロロメタン (30 mL) 及びジオキサン (30 mL) に溶解した。ジクロロメタン (2 mL) 中溶液としての tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (528 mg、3.28 mmol、1.5 当量)、トリ-n-ブチルホスフィン (663 mg、808 μ L、3.28 mmol、1.5 当量) 及びアゾジカルボン酸ジピペリジド (827 mg、3.28 mmol、1.5 当量) を添加した。得られた溶液を室温で 18 時間撹拌した。ジクロロメタン (3 mL) 中の tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (352 mg、2.18 mmol、1 当量)、トリ-n-ブチルホスフィン (442 mg、539 μ L、2.18 mmol、1 当量) 及びアゾジカルボン酸ジピペリジド (551 mg、2.18 mmol、1 当量) の溶液を、この時には黄白色の懸濁液に添加した。混合物を室温で 1 時間 45 分間撹拌し、次いで、水を添加し、混合物を EtOAc (3 回) で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を吸着剤に吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (120 g シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 90:10~80:20~DCM/MeOH 95:5) によって精製すると、標題化合物 (578 mg、1.37 mmol、収率 62.6%) が無色ガム状物として得られた。MS (ESP): m/z = 423.3 [M+H]⁺.

20

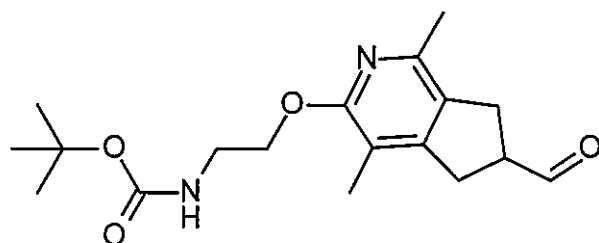
30

【1165】

工程 2~4:

tert-ブチル N-[2-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル] カルバメート

【化 6 0 3】



40

【1166】

標題化合物を、1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 37、工程 6~8) と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP): m/z = 335.2 [M+H]⁺.

【1167】

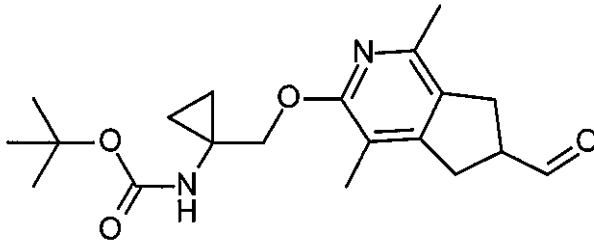
中間体 114

tert-ブチル N-[1-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ

50

－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－3－イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

【化604】



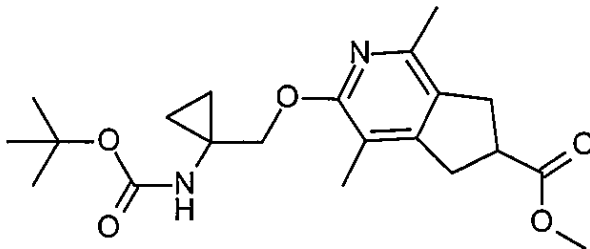
10

【1168】

工程1及び2:

メチル1, 4-ジメチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロプロピル] メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート

【化605】



20

【1169】

標題化合物を、tert-ブチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメートの代わりにtert-ブチルN-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルバメート(CAS番号107017-73-2)を用いて、tert-ブチルN-[2-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル]カルバメート(中間体113、工程1及び2)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 391.3 [M+H]^+$.

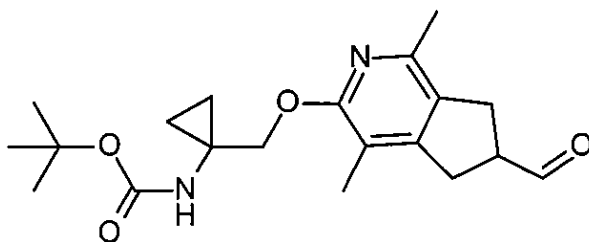
30

【1170】

工程3:

tert-ブチルN-[1-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル]カルバメート

【化606】



40

【1171】

標題化合物を、2-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体72、工程7)と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS(ESP): $m/z =$

50

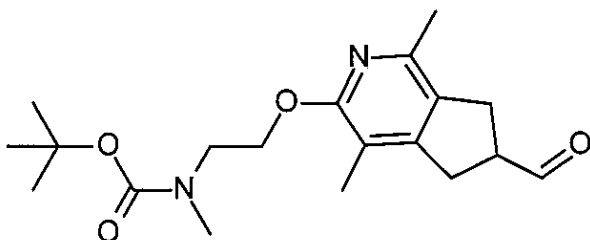
361.3 [M+H]⁺.

【1172】

中間体115

tert-ブチルN-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]-N-メチルカルバメート

【化607】



10

【1173】

標題化合物を、tert-ブチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメートの代わりにtert-ブチルN-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバメート(CAS番号57561-39-4)を用いて、tert-ブチルN-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]カルバメート(中間体113)と同様にして調製し、無色油状物として得た。
MS(ESP): m/z = 411.3 [M+H]⁺.

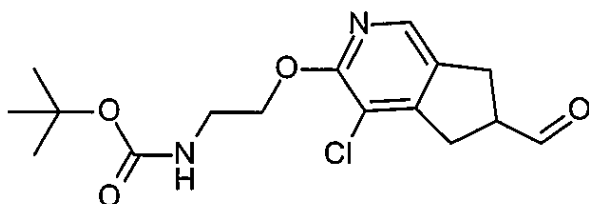
20

【1174】

中間体116

tert-ブチルN-[2-[(4-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]カルバメート

【化608】



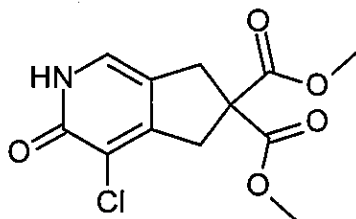
30

【1175】

工程1:

ジメチル4-クロロ-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化609】



40

【1176】

N-クロロスクシンイミド(63.8mg、0.478mmol、1.2当量)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)中のジメチル3-オキソ-5,7-ジヒドロ

50

−2H−シクロペンタ [c] ピリジン−6, 6−ジカルボキシレート (中間体 37、工程 2、100mg、0.398mmol、1当量) の溶液に 0℃で添加した。混合物を室温で 90 分間攪拌した。混合物を 40℃で 4 時間攪拌した。更なる N−クロロスクシンイミド (26.6mg、0.199mmol、0.5 当量) を添加し、溶液を 40℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を一晩室温に冷却した。水を加え、混合物を EtOAc (3×) で抽出した。有機層を水 (2×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20g シリカゲル; DCM/MeOH 100:0~97:3) によって精製すると、標題化合物 (41mg、0.144mmol、収率 36.1%) が白色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 286.1 [M+H]⁺.

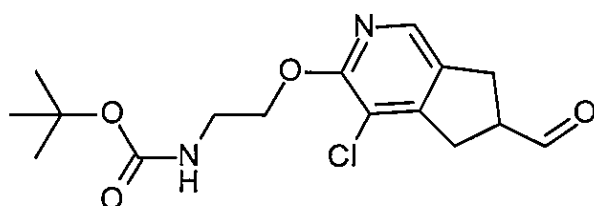
10

【1177】

工程 2~4:

tert-ブチル N-[2-[(4-クロロ-6-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル] カルバメート

【化 610】



20

【1178】

標題化合物を、ジメチル 1, 4-ジメチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル 4-クロロ-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート、tert-ブチル N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルバメートの代わりに tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメートを用い、tert-ブチル N-[1-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート (中間体 114) と同様に調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP): m/z = 341.1 [M+H]⁺.

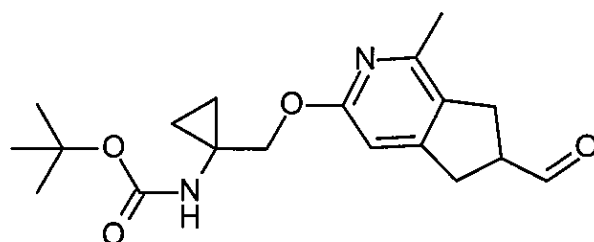
30

【1179】

中間体 117

tert-ブチル N-[1-[(6-ホルミル-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化 611】



40

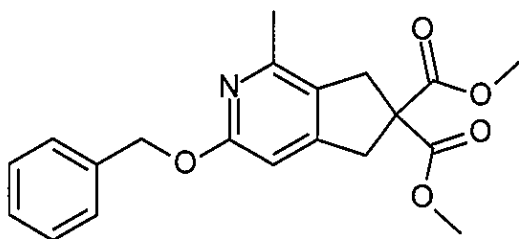
【1180】

工程 1:

ジメチル 1-メチル-3-フェニルメトキシ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

50

【化 6 1 2】



【1 1 8 1】

10

標題化合物を、4-メトキシベンジルイソシアネートの代わりにベンジルイソシアネート、ジメチル2-(3-ブロモプロパ-2-イニル)-2-ブタ-2-イニルプロパンジオエートの代わりにジメチル2-ブタ-2-イニル-2-プロパ-2-イニルプロパンジオエート(CAS番号188025-73-2)を用いて、ジメチル1-ブromo-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート(中間体72、工程1)と同様にして調製し、淡黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 356.3 [M+H]^+$ 。

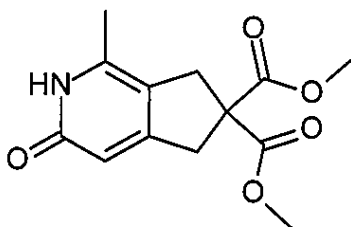
【1 1 8 2】

工程2:

1-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

20

【化 6 1 3】



30

【1 1 8 3】

標題化合物を、ジメチル3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート(中間体37、工程2)と同様にして調製し、灰白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 266.2 [M+H]^+$ 。

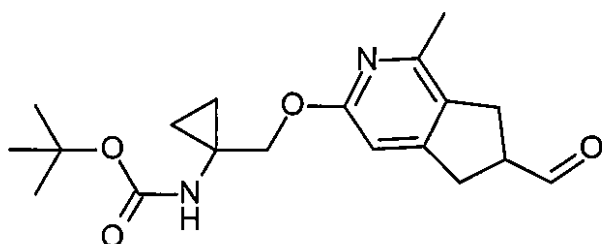
【1 1 8 4】

工程3~5:

tert-ブチルN-[1-[(6-ホルミル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化 6 1 4】

40



【1 1 8 5】

標題化合物を、ジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル4-クロロ

50

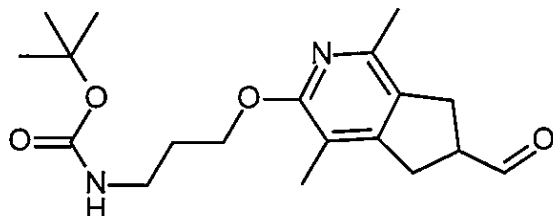
－3－オキソ－5，7－ジヒドロ－2H－シクロペンタ [c] ピリジン－6，6－ジカルボキシレートを用いて、tert-ブチルN- [1- [(6-ホルミル-1，4-ジメチル-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体114) と同様に調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 347.3$ [M+H]⁺。

【1186】

中間体118

tert-ブチルN- [3- [(6-ホルミル-1，4-ジメチル-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] プロピル] カルバメート

【化615】

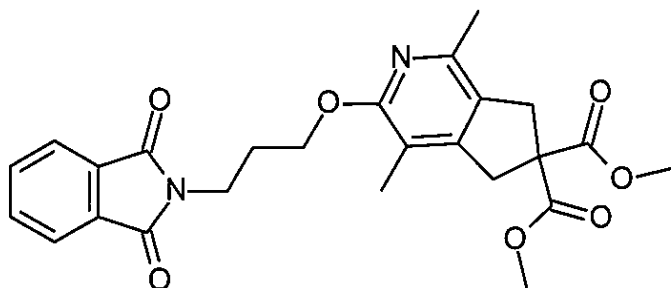


【1187】

工程1:

ジメチル3- [3- (1，3-ジオキサソインドール-2-イル) プロポキシ] -1，4-ジメチル-5，7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6，6-ジカルボキシレート

【化616】



【1188】

tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメートの代わりに2- (3-ヒドロキシプロピル) イソインドール-1，3-ジオン (CAS番号883-44-3) を用いて、ジメチル1，4-ジメチル-3- [2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] エトキシ] -5，7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6，6-ジカルボキシレート (中間体113、工程1) と同様にして、標題化合物を調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 467.2$ [M+H]⁺。

【1189】

工程2:

ジメチル3- (3-アミノプロポキシ) -1，4-ジメチル-5，7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6，6-ジカルボキシレート

10

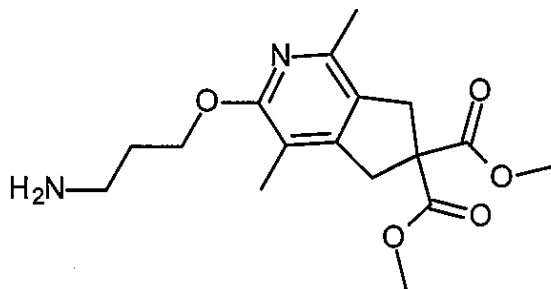
20

30

40

50

【化 6 1 7】



10

【1190】

ジメチル 3- [3- (1, 3-ジオキソイソインドール-2-イル) プロポキシ] -1, 4-ジメチル-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (378 mg, 0.810 mmol, 1 当量) 及びヒドラジン水和物 (42.6 mg, 41.3 μ l, 0.851 mmol, 1.05 当量) の懸濁液を還流で 5 時間撹拌した。更なるヒドラジン水和物 (12.2 mg, 11.8 μ l, 0.243 mmol, 0.3 当量) を添加し、ここで無色の溶液を 18 時間撹拌しながら還流した。白色固体が沈殿し、これを濾別し、DCM/MeOH 95:5 で洗浄し、乾燥させると、標題化合物 (127 mg) が白色固体として得られた。母液を濃縮して、標題化合物 (234 mg) を白色固体として得た。2 つの粗生成物を合わせ、精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP): $m/z = 337.2$ [M+H]⁺.

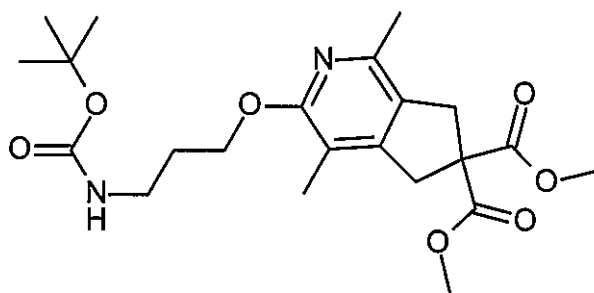
20

【1191】

工程 3:

ジメチル 1, 4-ジメチル-3- [3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロポキシ] -5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

【化 6 1 8】



30

【1192】

ジメチル 3- (3-アミノプロポキシ) -1, 4-ジメチル-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (356 mg, 0.688 mmol, 1 当量) をジクロロメタン (8 mL) とテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物に懸濁した。ジ-tert-ブチル-ジカーボネート (165 mg, 0.757 mmol, 1.1 当量) を添加し、白色懸濁液を室温で 2 時間撹拌した。水を加え、混合物を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (50 g シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 95:5~80:20) によって精製すると、不純な標題化合物が得られた。物質を分取 HPLC によって精製すると、依然としていくらかの不純物を含む標題化合物が得られた。材料を水に溶解し、EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、標題化合物 (282 mg

40

50

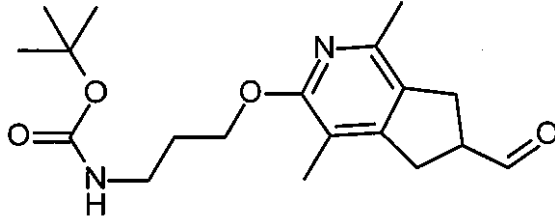
) を無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 437.3 [M+H]^+$.

【1193】

工程4～5:

tert-ブチル N-[3-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]プロピル]カルバメート

【化619】



10

【1194】

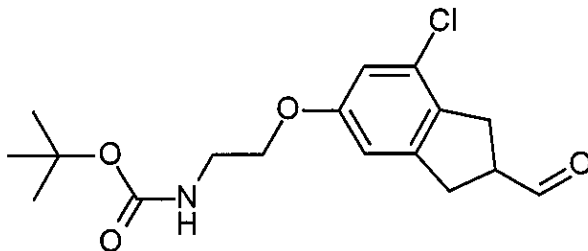
標題化合物を、*tert*-ブチル N-[1-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート (中間体114、工程2及び3) と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 349.2 [M+H]^+$.

【1195】

中間体119

tert-ブチル N-[2-[(7-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート

【化620】



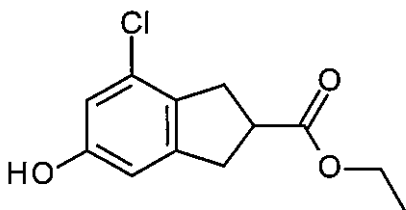
30

【1196】

工程1～3:

エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化621】



40

【1197】

標題化合物を、4-ブromo-5-メトキシインダン-1-オンの代わりに4-クロロ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (CAS番号1092347-56-2) を用い、エチル 4-ブromo-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (中間体36、工程1～3) と同様にして調製し、灰白色固体

50

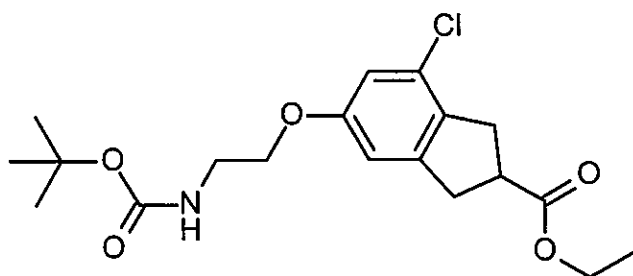
として得た。MS (ESI) : $m/z = 239.1 [M-H]^-$.

【1198】

工程4:

エチル 4-クロロ-6-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化622】



10

【1199】

標題化合物を、ジメチル 1,4-ジメチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体113、工程1)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 328.1 [M+H-tBu]^+$.

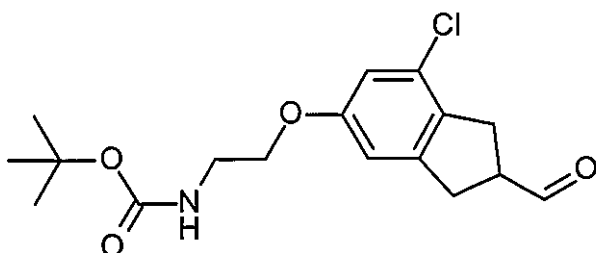
20

【1200】

工程5及び工程6.

tert-ブチル N-[2-[(7-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート

【化623】



30

【1201】

標題化合物を、1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体19、工程3及び4)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 284.1 [M+H-tBu]^+$.

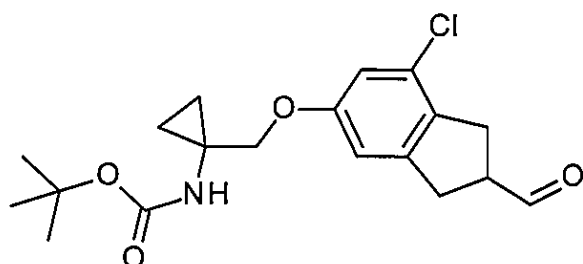
【1202】

中間体120

tert-ブチル N-[1-[(7-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

40

【化624】



50

【1203】

標題化合物を、*tert*-ブチル（2-ヒドロキシエチル）カルバメートの代わりに *tert*-ブチル N-〔1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピル〕カルバメートを用いて、*tert*-ブチル N-〔2-〔（7-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）オキシ〕エチル〕カルバメート（中間体119、工程4～6）と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 310.2$ [M+H-tBu]⁺。

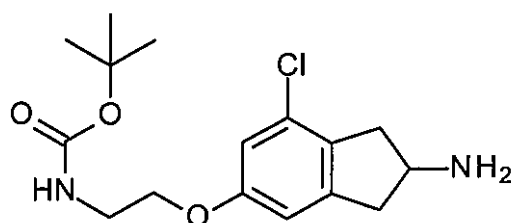
【1204】

中間体121

tert-ブチル N-〔2-〔（2-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）オキシ〕エチル〕カルバメート

10

【化625】



【1205】

20

標題化合物を、エチル 4-クロロ-5-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕エトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 4-クロロ-6-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕エトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート（中間体119、工程4）を用い、*tert*-ブチル N-〔2-〔（2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）オキシ〕エチル〕カルバメート（中間体76）と同様にして調製し、褐色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 327.2$ [M+H]⁺。

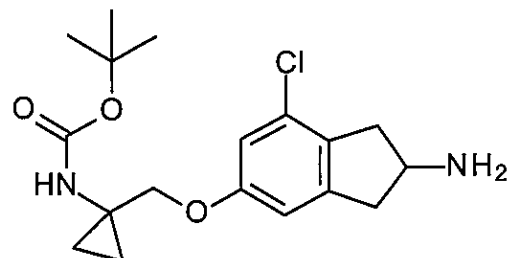
【1206】

中間体122

30

tert-ブチル N-〔1-〔（2-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）オキシメチル〕シクロプロピル〕カルバメート

【化626】



40

【1207】

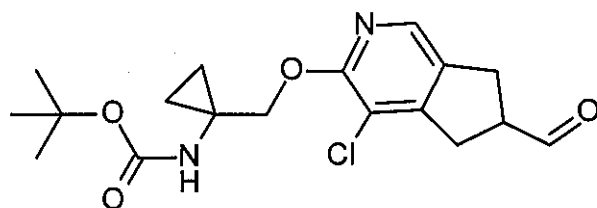
標題化合物を、*tert*-ブチル N-（2-ヒドロキシエチル）カルバメートの代わりに *tert*-ブチル N-〔1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピル〕カルバメートを用い、*tert*-ブチル N-〔2-〔（2-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）オキシ〕エチル〕カルバメート（中間体121）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 353.2$ [M+H]⁺。

【1208】

中間体123

50

tert-ブチル N- [1- [(4-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート
【化 6 2 7】



10

【1 2 0 9】

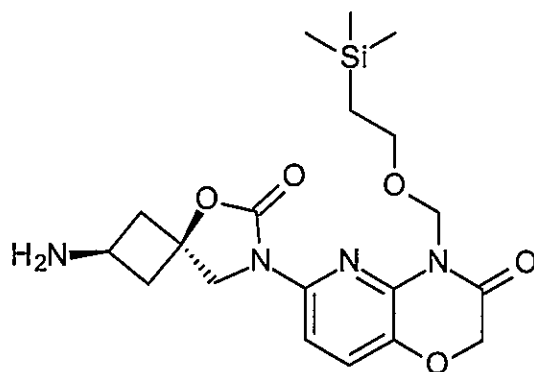
標題化合物を、*tert*-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル) カルバメートの代わりに *tert*-ブチル N-[1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] カルバメートを用い、*tert*-ブチル N-[2-[(4-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル] カルバメート (中間体 1 1 6、工程 2~4) と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 367.2 [M+H]^+$.

【1 2 1 0】

中間体 1 2 4

6-(2,4-トランス-2-アミノ-6-オキソ-5-オキサー-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル)-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン
【化 6 2 8】

20



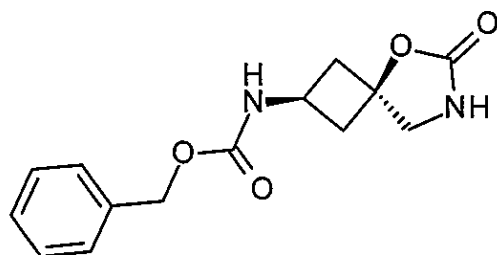
30

【1 2 1 1】

工程 1~3 :

ベンジル N-(2,4-シス-6-オキソ-5-オキサー-7-アザスピロ [3.4] オクタン-2-イル) カルバメート
【化 6 2 9】

40



【1 2 1 2】

50

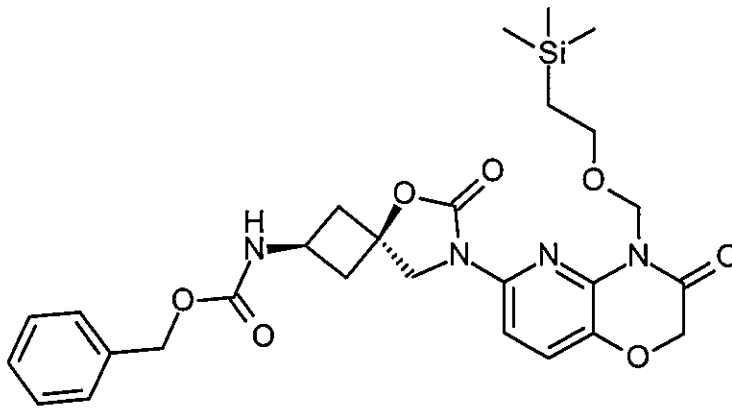
標題化合物を、ベンジル N- (3, 5-トランス-1-オキサスピロ [2.3] ヘキサン-5-イル) カルバメートの代わりにベンジル N- (3, 5-シス-1-オキサスピロ [2.3] ヘキサン-5-イル) カルバメート (中間体 67、工程 1) を用いて、ベンジル N- (2, 4-トランス-6-オキソ-5-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-2-イル) カルバメート (中間体 67、工程 2~4) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 277.1$ [M+H]⁺.

【1213】

工程 4 :

ベンジル N- [6-オキソ-7- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] -5-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-2-イル] カルバメート

【化 630】



【1214】

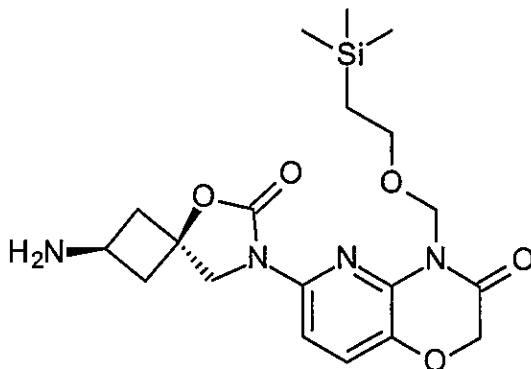
標題化合物を、tert-ブチル N- [(3R)-5-オキソ-1- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] ピロリジン-3-イル] カルバメート (中間体 13、工程 1) と同様にして調製し、白色ワックス状固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 555.3$ [M+H]⁺.

【1215】

工程 5 :

6- (2, 4-トランス-2-アミノ-6-オキソ-5-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル) -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化 631】



【1216】

標題化合物を、6- [rac-3a, 7a-トランス-3a, 6-シス-6-アミノ-2-オキソ-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-

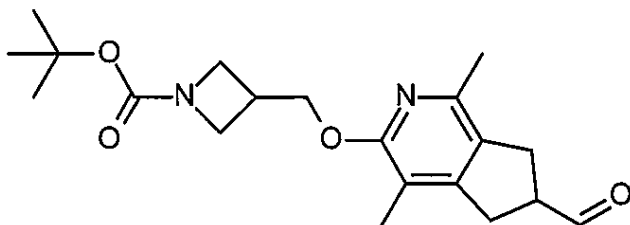
3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体20、工程6)と同様にして調製し、暗褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 421.2 [M+H]^+$ 。

【1217】

中間体125

tert-ブチル3-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【化632】



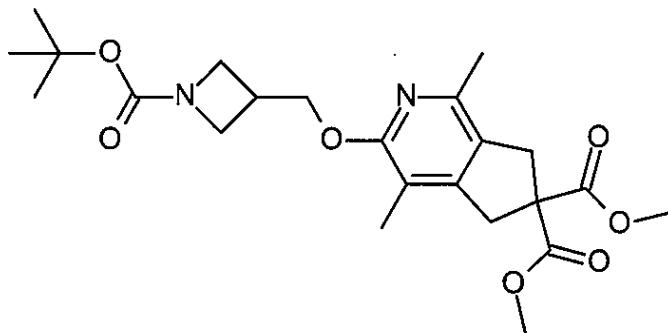
10

【1218】

工程1:

ジメチル1,4-ジメチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アゼチジン-3-イル]メトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化633】



30

【1219】

DMF(13.33 mL)中のジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート(中間体64、工程2、400.0 mg、1.43 mmol、1当量)及びtert-ブチル3-(ブロモメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(CAS番号253176-93-1、540 mg、2.2 mmol、1.51当量)の混合物に、炭酸カゼイン(1170.0 mg、3.59 mmol、2.51当量)を添加した。反応混合物を50℃に加熱し、12時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾過ケーキを酢酸エチル(30 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~1:1)によって精製して、標題化合物(400 mg、0.890 mmol、収率62.3%)を無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 449.1 [M+H]^+$ 。

40

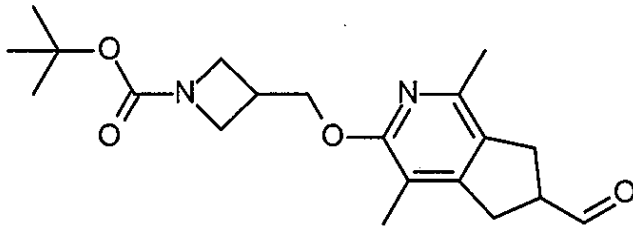
【1220】

工程2~4:

tert-ブチル3-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

50

【化 6 3 4】



【1 2 2 1】

10

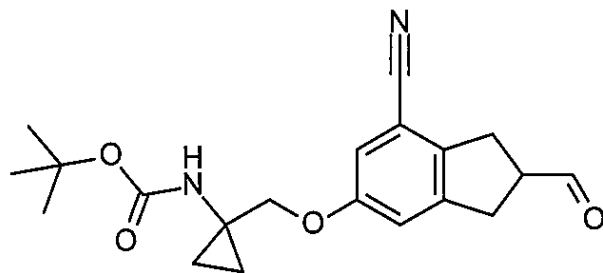
標題化合物を、1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 37、工程 6~8) と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 361.1$ [M+H]⁺.

【1 2 2 2】

中間体 1 2 6

tert-ブチル N-[1-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

【化 6 3 5】



20

【1 2 2 3】

標題化合物を、エチル 4-クロロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (中間体 70、工程 4) を用いて、tert-ブチル N-[1-[(7-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体 120) と同様にして調製し、白色泡状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 301.2$ [M+H-t Bu]⁺.

30

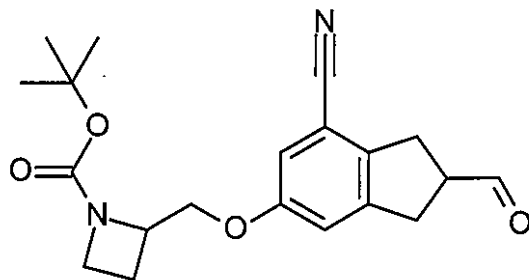
【1 2 2 4】

中間体 1 2 7

tert-ブチル 2-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] アゼチジン-1-カルボキシレート

【化 6 3 6】

40



50

【1225】

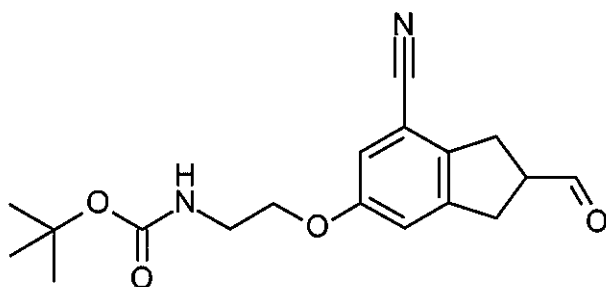
標題化合物を、*tert*-ブチル*N*-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルバメートの代わりに*tert*-ブチル2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(CAS番号174346-82-8)を用いて、*tert*-ブチル*N*-[1-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート(中間体126)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 301.2 [M+H-tBu]^+$.

【1226】

中間体128

tert-ブチル*N*-[2-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート

【化637】



【1227】

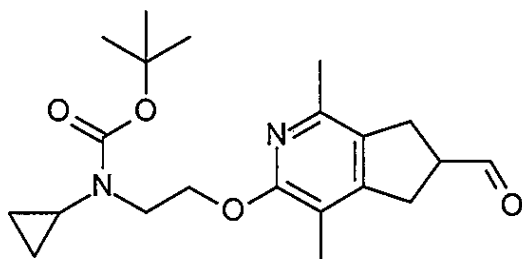
標題化合物を、*tert*-ブチル*N*-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルバメートの代わりに*tert*-ブチル*N*-(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを用い、*tert*-ブチル*N*-[1-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート(中間体126)と同様にして調製し、白色泡状物として得た。MS(ESP): $m/z = 275.2 [M+H-tBu]^+$.

【1228】

中間体129

tert-ブチル*N*-シクロプロピル-*N*-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]カルバメート

【化638】



【1229】

工程1:

ジメチル3-[2-[シクロプロピル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]-1,4-ジメチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

10

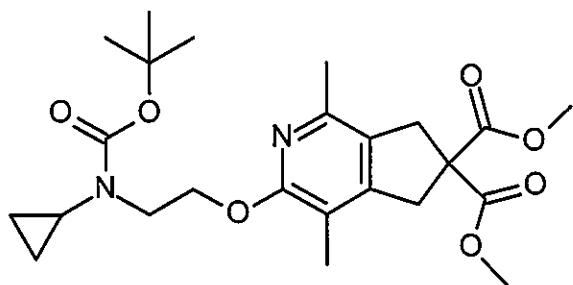
20

30

40

50

【化 6 3 9】



10

【1 2 3 0】

標題化合物を、6-(ヒドロキシメチル)モルホリン-3-オンの代わりに *tert*-ブチル *N*-シクロプロピル-*N*-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート (CAS 番号 1153134-59-8) を用いて、ジメチル 1,4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[*c*]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体 64、工程 3) と同様に調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 463.4$ [M+H]⁺.

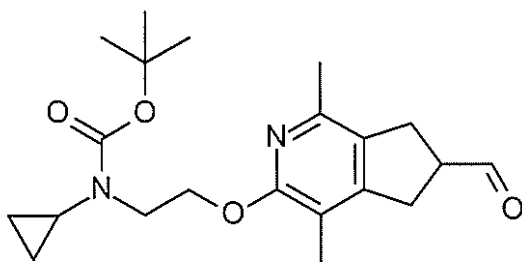
【1 2 3 1】

工程 2 及び工程 3 :

tert-ブチル *N*-シクロプロピル-*N*-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[*c*]ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]カルバメート

20

【化 6 4 0】



30

【1 2 3 2】

標題化合物を、*tert*-ブチル *N*-[1-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[*c*]ピリジン-3-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート (中間体 114、工程 2 及び 3) と同様に調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 375.4$ [M+H]⁺.

【1 2 3 3】

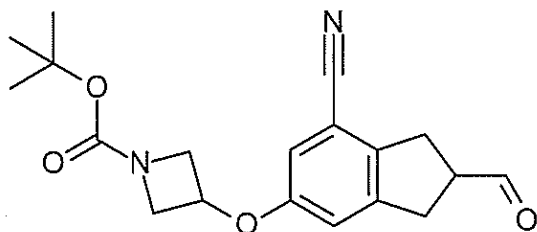
中間体 130

tert-ブチル 3-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

40

50

【化 6 4 1】



10

【1 2 3 4】

標題化合物を、エチル 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (中間体 70、工程 4) を用いて、tert-ブチル 3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート (中間体 103) と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 287.2$ $[M+H-tBu]^+$.

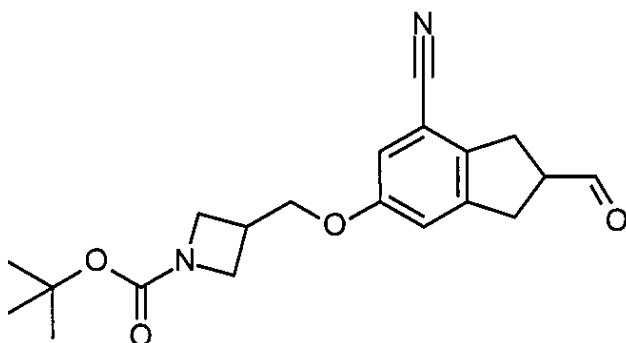
【1 2 3 5】

中間体 131

tert-ブチル 3-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

20

【化 6 4 2】



30

【1 2 3 6】

標題化合物を、tert-ブチル 3-ブロモアゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 3-(ブロモメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (CAS 番号 253176-93-1) を用いて、tert-ブチル 3-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート (中間体 130) と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 301.2$ $[M+H-tBu]^+$.

40

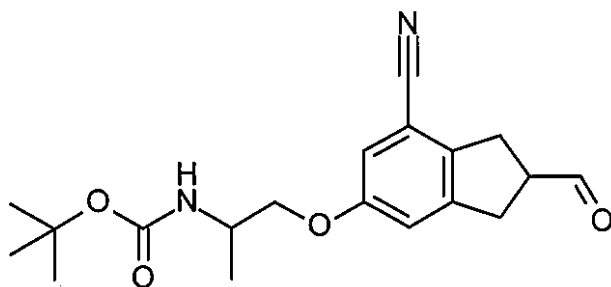
【1 2 3 7】

中間体 132

tert-ブチル N-[1-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]プロパン-2-イル]カルバメート

50

【化 6 4 3】



10

【1 2 3 8】

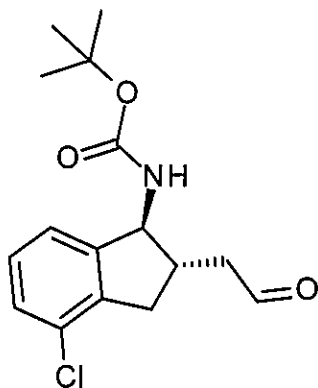
標題化合物を、tert-ブチル3-ブロモアゼチジン-1-カルボキシレートにtert-ブチルN-(1-ブロモプロパン-2-イル)カルバメート(CAS番号1391026-59-7)を用いて、tert-ブチル3-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート(中間体130)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 289.2 [M+H-tBu]^+$ 。

【1 2 3 9】

中間体133

tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【化 6 4 4】



30

【1 2 4 0】

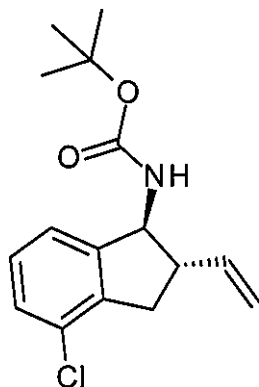
工程1:

tert-ブチルN-(rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-エテニル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

40

50

【化 6 4 5】



10

【1 2 4 1】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (264 mg、738 μmol 、2.4 当量) をトルエンと3回共蒸発させた後、アルゴン下、室温でTHF (2.5 mL) に懸濁した。カリウム *tert*-ブトキシド (1 M 溶液、615 μL 、615 μmol 、2 当量) を滴下し、溶液を45分間攪拌した後、THF (2.5 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-(*rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル) カルバメート (中間体92、91 mg、308 μmol 、1 当量) を滴下し、更に18時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで、混合物をDCMで3回抽出した後、真空中で濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (ISCO 10 g、ヘプタン中0%~30% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (76.7 mg、261 μmol 、収率84.9%) が白色固体として得られた。MS (ESI): $m/z = 238.1$ [$M + \text{HCOO}$] $^-$.

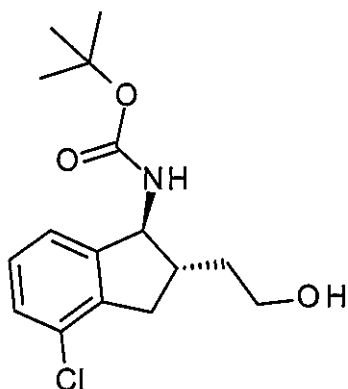
20

【1 2 4 2】

工程2:

tert-ブチル *N*-(*rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル) カルバメート

【化 6 4 6】



30

40

【1 2 4 3】

THF (4 mL) に溶解した *tert*-ブチル *N*-(*rac*-1, 2-トランス-4-クロロ-2-エチニル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル) カルバメート (76.7 mg、261 μmol 、1 当量) に、ボランテトラヒドロフラン錯体 (287 μL 、287 μmol 、1.1 当量) をアルゴン下-10℃で添加した。混合物を室温に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を-10℃に冷却した後、NaOH (300 μL 、600 μmol 、2.3 当量) 及び過酸化水素 (78.7 mg、70.9 μL 、809 μmol 、3.1 当量) を添加した。混合物を72時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、

50

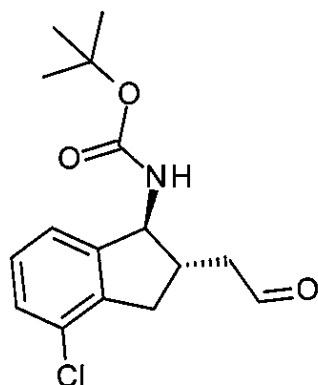
DCMで3回抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO 10 g、ヘプタン中0%～60% EtOAc）によって精製すると、標題化合物（48 mg、154 μmol 、収率59%）がワックス状無色固体として得られた。MS（ESN）： $m/z = 356.3$ $[\text{M} + \text{HCOO}]^-$ 。

【1244】

工程3：

tert-ブチルN- $[\text{rac}-1, 2\text{-トランス-}4\text{-クロロ-}2\text{-(2-オキソエチル)-}2, 3\text{-ジヒドロ-}1\text{H-インデン-}1\text{-イル}]$ カルバメート

【化647】



10

20

【1245】

0℃のDCM（2 mL）中の*tert*-ブチルN- $[\text{rac}-1, 2\text{-トランス-}4\text{-クロロ-}2\text{-(2-ヒドロキシエチル)-}2, 3\text{-ジヒドロ-}1\text{H-インデン-}1\text{-イル}]$ カルバメート（48 mg、154 μmol 、1当量）の懸濁液にデスマーチン・ペルヨージナン（68.6 mg、162 μmol 、1.05当量）及びピリジン（24.4 mg、24.9 μL 、308 μmol 、2当量）を加えた。反応混合物を6時間攪拌し、室温に加温した。反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /飽和でクエンチした。 NaHCO_3 （1：5）及び水（50%）を添加した後、DCMで3回抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残っている残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO 10 g、ヘプタン中0%～100% EtOAc）によって精製して、標題化合物（40.8 mg、132 μmol 、収率85.6%）を白色粉末として得た。MS（ESN）： $m/z = 354.3$ $[\text{M} + \text{HCOO}]^-$ 。

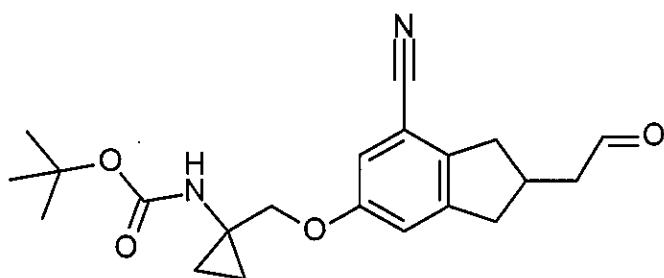
30

【1246】

中間体134

tert-ブチルN- $[\text{1-}[[7\text{-シアノ-}2\text{-(2-オキソエチル)-}2, 3\text{-ジヒドロ-}1\text{H-インデン-}5\text{-イル}] \text{オキシメチル}] \text{シクロプロピル}]$ カルバメート

【化648】



40

【1247】

標題化合物を、*tert*-ブチルN- $(\text{rac}-1, 2\text{-トランス-}4\text{-クロロ-}2\text{-}$

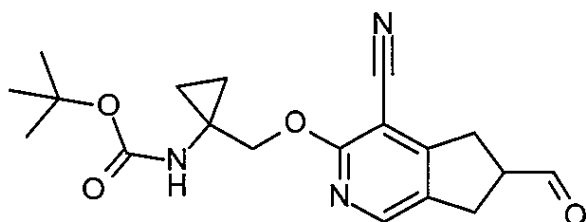
50

ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) カルバメート代わりに *tert*-ブチルN-[1-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体126) を用いて、*tert*-ブチルN-[*rac*-1,2-トランス-4-クロロ-2-(2-オキソエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート (中間体133) と同様にするることによって調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 315.2$ [$M+HCOO$]⁻。

【1248】

中間体135

tert-ブチルN-[1-[(4-シアノ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート
【化649】

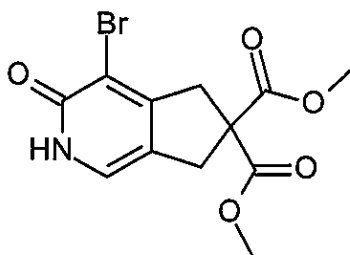


【1249】

工程1:

ジメチル4-ブロモ-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化650】



【1250】

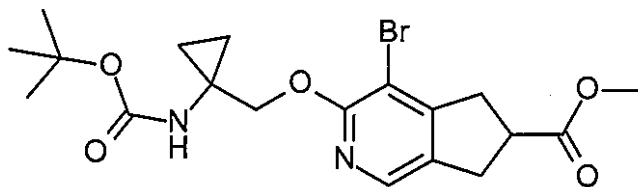
テトラヒドロフラン (48 mL) 中のジメチル3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体37、工程2、1.259 g、5.01 mmol、1当量) 及びN-ブロモスクシンイミド (1.16 g、6.51 mmol、1.3当量) の混合物を暗所で60℃で1時間攪拌した。この混合物を約20℃まで冷却した。水を加え、混合物をEtOAc (3×) で抽出した。有機層を水 (2×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (120 g シリカゲル; DCM/MeOH 100:0~98:2) によって精製すると、標題化合物 (1.192 g、3.61 mmol、収率72.1%) が白色固体として得られた。MS (ESI) : $m/z = 330.0$ [$M+H$]⁺。

【1251】

工程2及び工程3:

メチル4-ブロモ-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロプロピル] メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化 6 5 1】



【1 2 5 2】

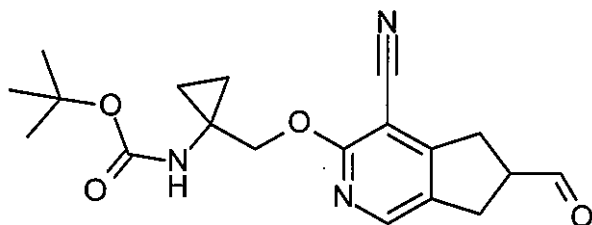
ジメチル 1, 4-ジメチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート、6-ジカルボキシレート、6-(ヒドロキシメチル) モルホリン-3-オンの代わりに tert-ブチル N-[1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] カルバメートを用いて、メチル 1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル) メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (中間体 64、工程 3 及び 4) と同様に調製し、白色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 441.3$ 及び 443.3 [M+H]⁺.

【1 2 5 3】

工程 4~6 :

tert-ブチル N-[1-[(4-シアノ-6-ホルミル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

【化 6 5 2】



【1 2 5 4】

標題化合物を、エチル 4-ブromo-5-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートの代わりにメチル 4-ブromo-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロプロピル] メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ]-N-メチルアセトアミド (中間体 36、工程 5~7) と同様に調製し、黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 302.3$ [M+H-t Bu]⁺.

【1 2 5 5】

中間体 136

tert-ブチル 3-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] モルホリン-4-カルボキシレート

10

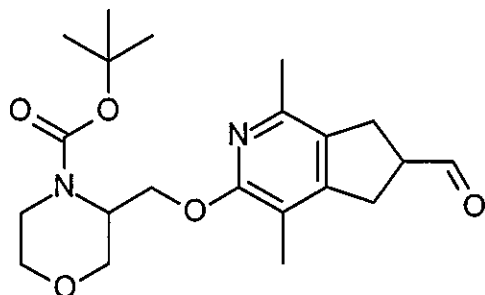
20

30

40

50

【化 6 5 3】



10

【1 2 5 6】

標題化合物を、6-(ヒドロキシメチル)モルホリン-3-オンの代わりにtert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(CAS番号473923-56-7)を用いて、1,4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体64、工程3~6)と同様にして調製し、淡黄色ガム状物として得た。MS(ESP): $m/z = 391.4$ [M+H]⁺。

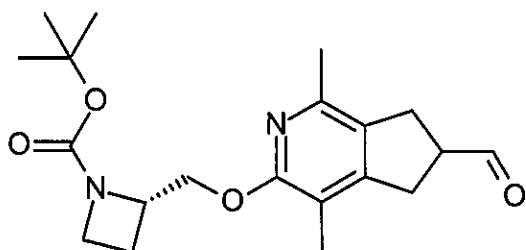
【1 2 5 7】

中間体137

tert-ブチル(2S)-2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

20

【化 6 5 4】



30

【1 2 5 8】

標題化合物を、tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(2S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(CAS番号161511-85-9)を用いて、tert-ブチル3-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]モルホリン-4-カルボキシレート(中間体136)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 361.4$ [M+H]⁺。

40

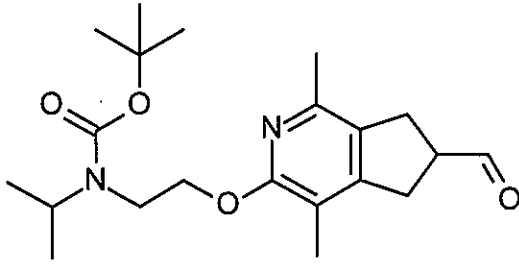
【1 2 5 9】

中間体138

tert-ブチルN-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]-N-プロパン-2-イルカルバメート

50

【化 6 5 5】



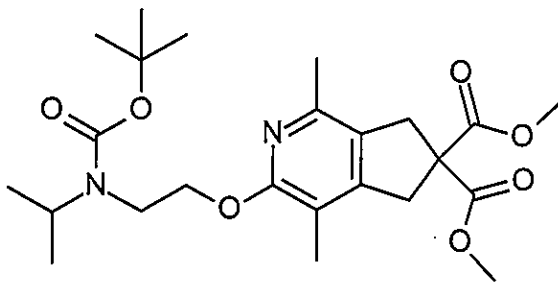
10

【1 2 6 0】

工程 1：

ジメチル 1, 4-ジメチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]エトキシ]-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

【化 6 5 6】



20

【1 2 6 1】

標題化合物を、6-(ヒドロキシメチル)モルホリン-3-オンの代わりに tert-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル)-N-プロパン-2-イルカルバメート (CAS 番号 610309-73-4) を用いて、ジメチル 1, 4-ジメチル-3-[(5-オキソモルホリン-2-イル)メトキシ]-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 54、工程 3) と同様に調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 465.5 [M+H]^+$ 。

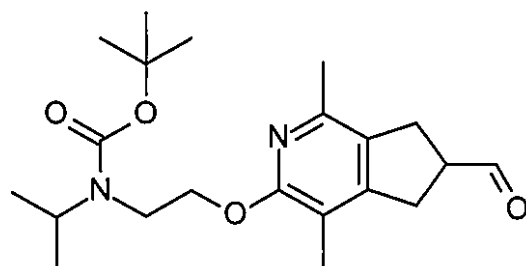
30

【1 2 6 2】

工程 2 及び工程 3：

tert-ブチル N-[2-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]-N-プロパン-2-イルカルバメート

【化 6 5 7】



40

【1 2 6 3】

標題化合物を、tert-ブチル N-[1-[(6-ホルミル-1, 4-ジメチル-6

50

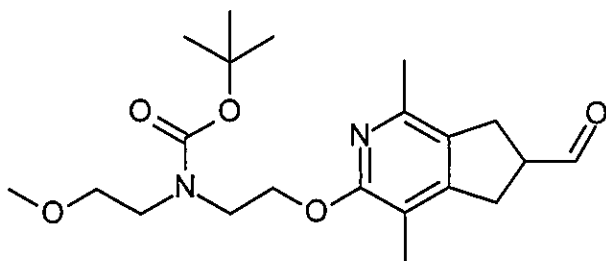
， 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体 114、工程 2 及び 3) と同様に調製し、無色半固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 377.4$ [M+H]⁺。

【1264】

中間体 139

tert-ブチル N-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル]-N-(2-メトキシエチル) カルバメート

【化 658】



10

【1265】

標題化合物を、tert-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル)-N-プロパン-2-イルカルバメートの代わりに tert-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル) カルバメート (CAS 番号 1596688-68-4) を用い、tert-ブチル N-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシ] エチル]-N-プロパン-2-イルカルバメート (中間体 138) と同様に調製し、無色ガム状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 393.4$ [M+H]⁺。

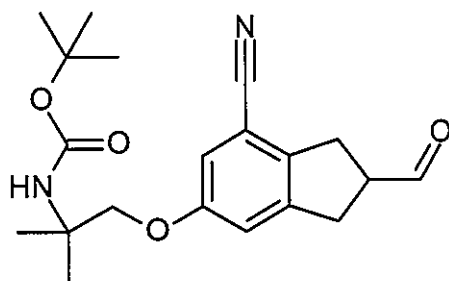
20

【1266】

中間体 140

tert-ブチル N-[1-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ]-2-メチルプロパン-2-イル] カルバメート

【化 659】



30

40

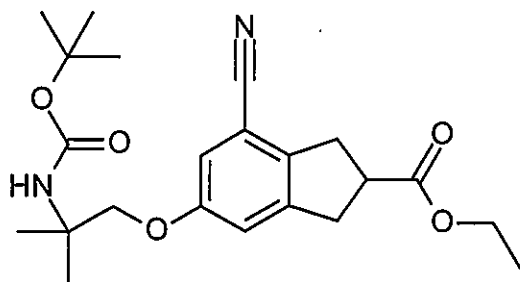
【1267】

工程 1 :

エチル 4-シアノ-6-[2-メチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

50

【化 6 6 0】



10

【1 2 6 8】

N, N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 中のエチル 4-シアノ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (中間体 70、工程 4、50 mg、0.216 mmol、1 当量)、tert-ブチル 4, 4-ジメチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキド (CAS 番号 454248-55-6、65.2 mg、0.259 mmol、1.2 当量) 及び炭酸カリウム (89.6 mg、0.649 mmol、3 当量) の混合物を 80 °C で 20 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、NH₄Cl 飽和溶液で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出した。有機層を水 (2 ×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗物質を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; ヘプタン/DCM 70:30 ~ 0:100、次いで EtOAc 100%) によって精製すると、標題化合物 (63 mg) が無色ガム状物として得られた。MS (ESP): m/z = 303.1 [M+H-BOC]⁺.

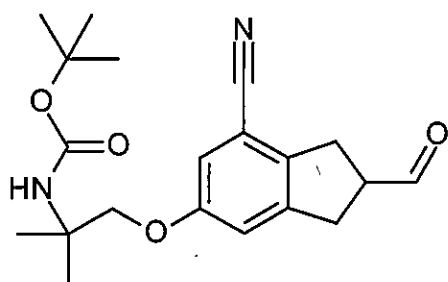
20

【1 2 6 9】

工程 2:

tert-ブチル N-[1-[(7-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -2-メチルプロパン-2-イル] カルバメート

【化 6 6 1】



30

【1 2 7 0】

エチル 4-シアノ-6-[2-メチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロポキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (61 mg、0.144 mmol、1 当量) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) に溶解した。-78 °C で、THF 中 1 M の水素化アルミニウムリチウム (173 µL、0.173 mmol、1.2 当量) を添加した。得られた溶液を -78 °C で 1 時間撹拌した。Et₂O 及び THF を添加した。Na₂SO₄ 飽和溶液をガス発生が止まるまで滴下した。固体 Na₂SO₄ を添加し、混合物をフィルタにかけた。固体を THF 及び Et₂O で十分に洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (10 g シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 90:10 ~ 50:50) によって精製すると、標題化合物 (41 mg) が無色ガム状物として得られた。MS (ESP)

40

50

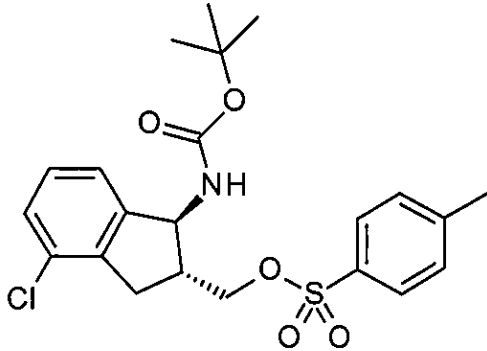
: $m/z = 259.2$ $[M+H-BOC]^+$.

【1271】

中間体141

〔(1, 2-トランス)-4-クロロ-1-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマーA

【化662】



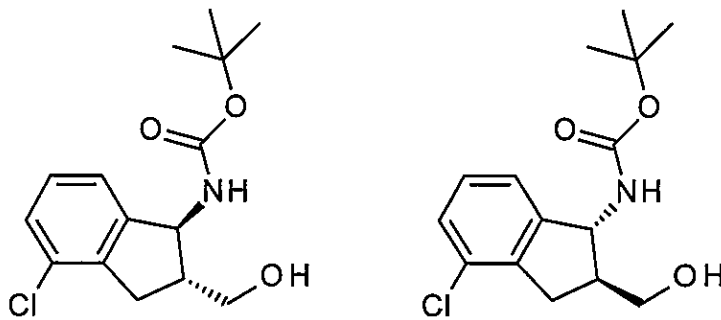
10

【1272】

工程1:

tert-ブチルN-〔1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート、エナンチオマーA及びtert-ブチルN-〔1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート、エナンチオマーB

【化663】



30

【1273】

tert-ブチルN-〔rac-1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート (中間体88、工程5、500mg) をキラルHPLC (Chiralpak AD) によって分離すると、tert-ブチルN-〔1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート、エナンチオマーA (215mg) が白色固体 (100% ee) として得られ、tert-ブチルN-〔1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート、エナンチオマーB (232mg) が白色固体 (97.86% ee) として得られた。両生成物について、MS (ESP): $m/z = 242.1$ $[M+H-tBu]^+$.

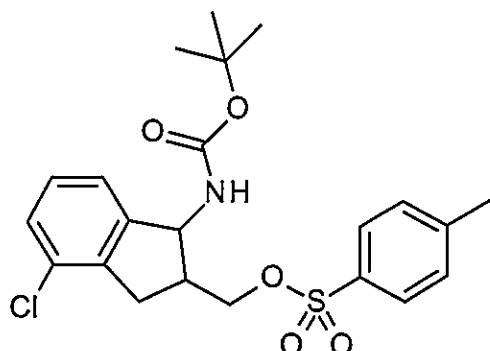
【1274】

50

工程 2 :

〔(1, 2-トランス) - 4-クロロ-1-〔(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ〕 - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマー A

【化 6 6 4】



10

【1 2 7 5】

DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル N-〔(1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート、エナンチオマー A (50 mg、168 μ mol、1 当量) の溶液に、p-トルエンシルホニルクロリド (128 mg、672 μ mol、4 当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (109 mg、144 μ l、840 μ mol、5 当量) 及び DMAP (82.1 mg、672 μ mol、4 当量) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 $\times$ 5 mL) で処理し、DCM (2 $\times$ 15 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 5 g、10% ~ 70% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (68.7 mg、収率 88.7%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 352.1 [M+H-BOC]⁺.

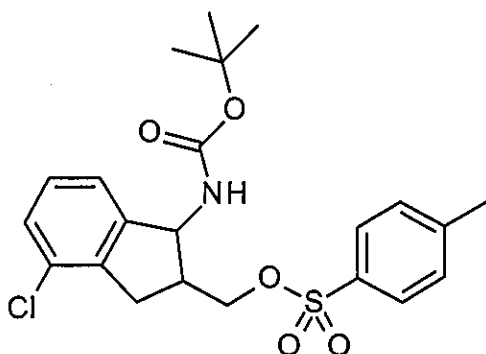
20

【1 2 7 6】

中間体 1 4 2

〔(1, 2-トランス) - 4-クロロ-1-〔(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ〕 - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマー B

【化 6 6 5】



40

【1 2 7 7】

標題化合物を、*tert*-ブチル N-〔(1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート、エナンチオマー A の代わりに *tert*-ブチル N-〔(1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート、エナン

50

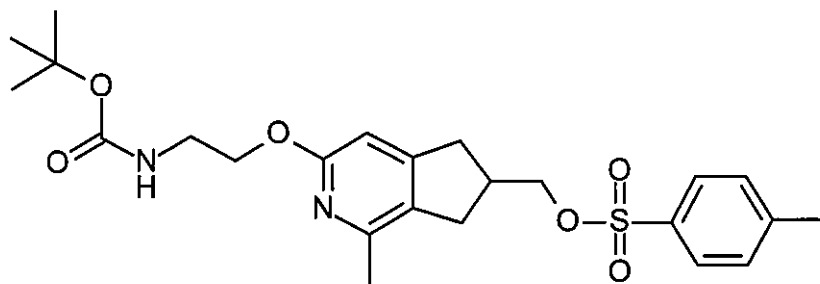
チオマー B（中間体 141、工程 1）を用いて、〔（1，2-トランス）-4-クロロ-1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマー A（中間体 141、工程 2）と同様に調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 352.1$ $[M+H-BOC]^+$ 。

【1278】

中間体 143

〔1-メチル-3-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕エトキシ〕-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化666】

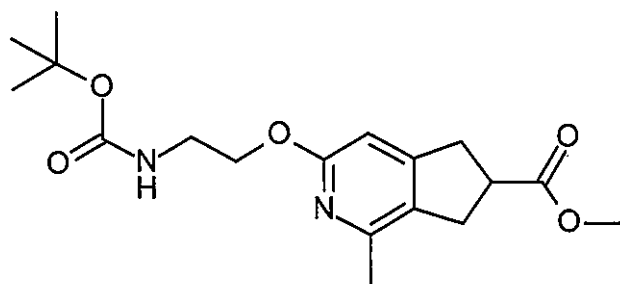


【1279】

工程 1 及び 2：

メチル 1-メチル-3-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕エトキシ〕-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルボキシレート

【化667】



【1280】

標題化合物を、tert-ブチル N-〔1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピル〕カルバメートの代わりに tert-ブチル（2-ヒドロキシエチル）カルバメートを用いて、メチル 1-メチル-3-〔〔1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕シクロプロピル〕メトキシ〕-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルボキシレート（中間体 117、工程 3 及び 4）と同様にして調製し、淡黄色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 351.2$ $[M+H]^+$ 。

【1281】

工程 3：

tert-ブチル N-〔2-〔〔6-（ヒドロキシメチル）-1-メチル-6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル〕オキシ〕エチル〕カルバメート

10

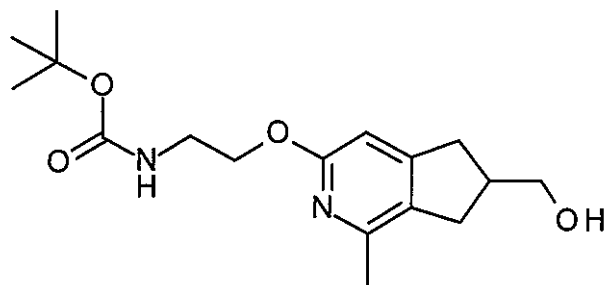
20

30

40

50

【化 6 6 8】



10

【1 2 8 2】

THF中水素化アルミニウムリチウム（1.04 mL、1.04 mmol、1.2当量）を、 -78°C で、テトラヒドロフラン（5.4 mL）中のメチル1-メチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート（303.7 mg、867 μmol 、1当量）の溶液に添加した。得られた溶液を -40°C で1時間攪拌した。 Na_2SO_4 飽和溶液をガス発生が止まるまで滴下した。固体 Na_2SO_4 を添加した。混合物をフィルタにかけ、固体を Et_2O 及びTHFで非常によく洗浄した。濾液を濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中5 g、10%~55% EtOAc ）によって精製すると、標題化合物（310 mg、収率99.8%）が無色ワックス状固体として得られた。MS（ESP）： $m/z = 323.3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$.

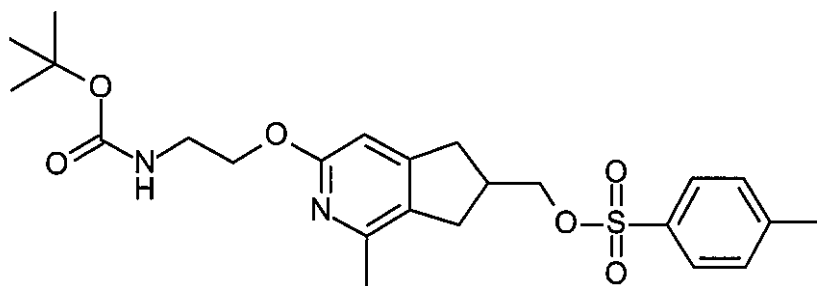
20

【1 2 8 3】

工程 4：

[1-メチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化 6 6 9】



30

【1 2 8 4】

標題化合物を、[(1,2-トランス)-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマーA（中間体141、工程2）と同様にして調製し、淡黄色ワックス状固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 477.3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$.

40

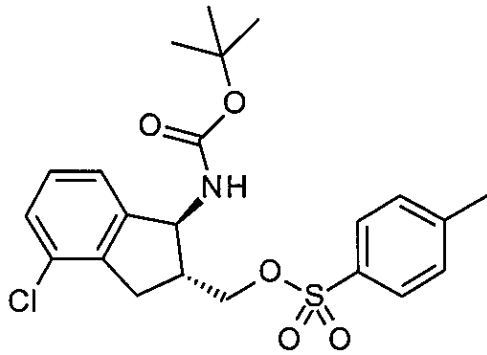
【1 2 8 5】

中間体 1 4 4

[rac-1,2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

50

【化 6 7 0】



10

【1 2 8 6】

標題化合物を、tert-ブチル N- [1, 2-トランス-4-クロロ-2- (ヒドロキシメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート、エナンチオマー A の代わりに tert-ブチル N- [rac-1, 2-トランス-4-クロロ-2- (ヒドロキシメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート (中間体 88、工程 5) を用いて、[(1, 2-トランス) -4-クロロ-1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマー A (中間体 141、工程 2) と同様に調製した。

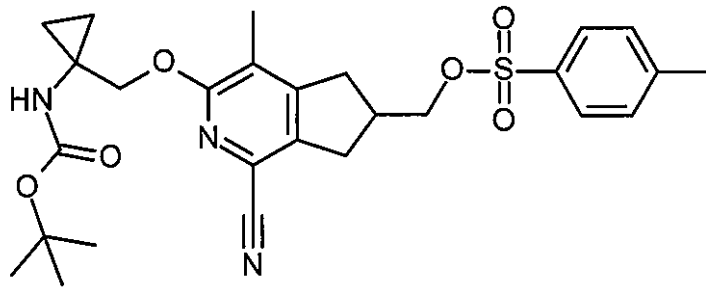
20

【1 2 8 7】

中間体 145

[1-シアノ-4-メチル-3- [[1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロプロピル] メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 6 7 1】



30

【1 2 8 8】

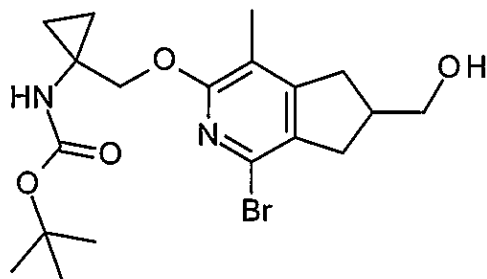
工程 1 ~ 3 :

tert-ブチル N- [1- [[1-ブromo-6- (ヒドロキシメチル) -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

40

50

【化 6 7 2】



10

【1 2 8 9】

標題化合物を、tert-ブチル（2-ヒドロキシエチル）カルバメートの代わりにtert-ブチルN-〔1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピル〕カルバメート（CAS番号107017-73-2）、ジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにtert-ブチル（2-ヒドロキシエチル）カルバメート及びジメチル1-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6,6-ジカルボキシレート（中間体72、工程3）を用いて、tert-ブチルN-〔2-〔〔6-（ヒドロキシメチル）-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル〕オキシ〕エチル〕カルバメート（中間体113、工程1～3）と同様にして調製し、無色ワックス状固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 427.2$ 及び 429.2 $[M+H]^+$ 。

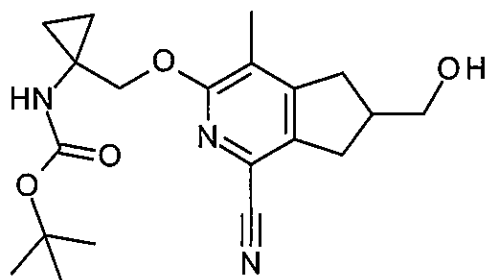
20

【1 2 9 0】

工程4：

tert-ブチルN-〔1-〔〔1-シアノ-6-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル〕オキシメチル〕シクロプロピル〕カルバメート

【化 6 7 3】



30

【1 2 9 1】

標題化合物を、2-（2-ヒドロキシエチル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体22、工程1）と同様にして調製すると、淡褐色ワックス状固体として得られた。MS（ESP）： $m/z = 318.2$ $[M+H-tBu]^+$ 。

40

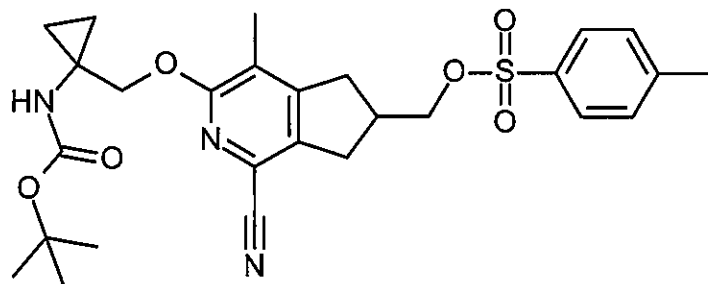
【1 2 9 2】

工程5：

〔1-シアノ-4-メチル-3-〔〔1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕シクロプロピル〕メトキシ〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メチル4-メチルベンゼンスルホネート

50

【化 6 7 4】



10

【1 2 9 3】

標題化合物を、〔（１，２－トランス）－４－クロロ－１－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル〕メチル４－メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマーＡ（中間体１４１、工程２）と同様にして調製し、淡褐色泡状体として得た。MS（ESP）： $m/z = 472.3$ 〔M + H - tBu〕⁺。

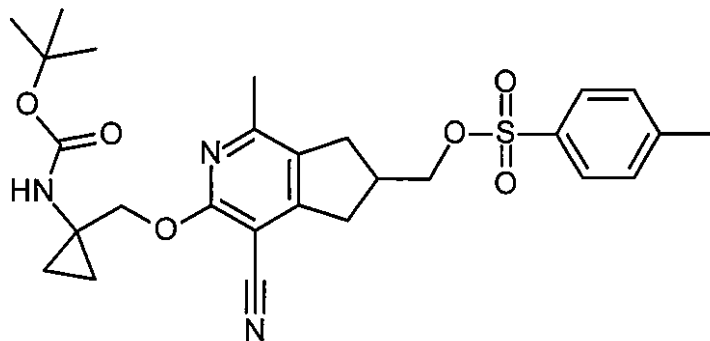
【1 2 9 4】

中間体 1 4 6

〔４－シアノ－１－メチル－３－〔〔１－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕シクロプロピル〕メトキシ〕－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピリジン－６－イル〕メチル４－メチルベンゼンスルホネート

20

【化 6 7 5】



30

【1 2 9 5】

標題化合物を、ジメチル１－ブロモ－４－メチル－３－オキソ－５，７－ジヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピリジン－６，６－ジカルボキシレートの代わりにジメチル４－ブロモ－１－メチル－３－オキソ－５，７－ジヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピリジン－６，６－ジカルボキシレートを用いて、〔１－シアノ－４－メチル－３－〔〔１－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕シクロプロピル〕メトキシ〕－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピリジン－６－イル〕メチル４－メチルベンゼンスルホネート（中間体１４５）と同様にして調製し、淡褐色泡状体として得た。MS（ESP）： $m/z = 528.3$ 〔M + H〕⁺。

40

【1 2 9 6】

出発原料として用いたジメチル４－ブロモ－１－メチル－３－オキソ－５，７－ジヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピリジン－６，６－ジカルボキシレートは、ジメチル１－ブロモ－２－〔（４－メトキシフェニル）メチル〕－４－メチル－３－オキソ－５，７－ジヒドロシクロペンタ〔c〕ピリジン－６，６－ジカルボキシレート代わりにジメチル４－ブロモ－２－〔（４－メトキシフェニル）メチル〕－１－メチル－３－オキソ－５，７－ジヒドロシクロペンタ〔c〕ピリジン－６，６－ジカルボキシレート（中間体 7 2、工

50

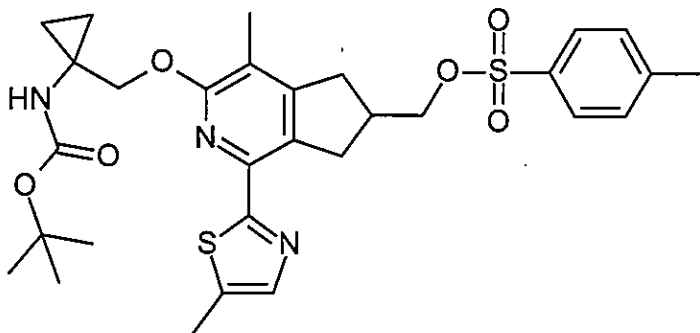
程 2) を用いて、ジメチル 1-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2 H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 72、工程 3) と同様に調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 344.1, 346.1$ [M+H]⁺.

【1297】

中間体 147

[4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-1-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 676】

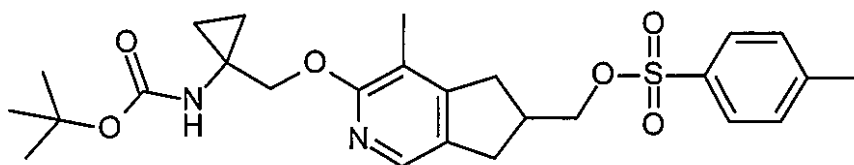


及び

中間体 148

[4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 677】



【1298】

工程 1 :

tert-ブチル N-[1-[[6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート及び tert-ブチル N-[1-[[6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル]オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

10

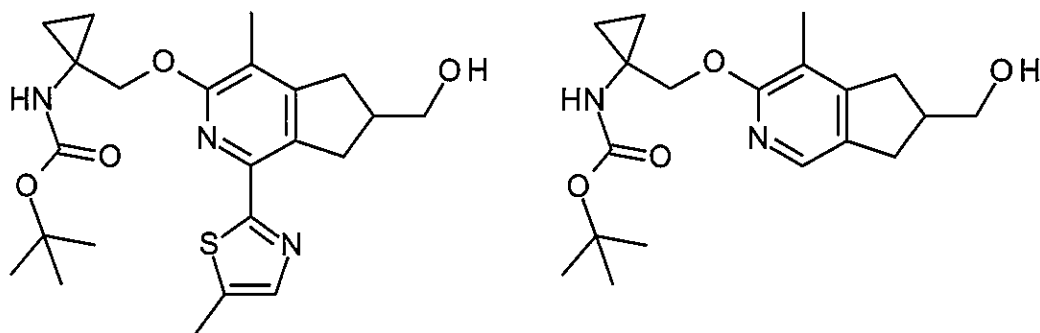
20

30

40

50

【化 6 7 8】



10

【1 2 9 9】

マイクロ波管において、tert-ブチル N- [1- [[1-ブromo-6- (ヒドロキシメチル) -4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート (中間体 145、工程 3、40 mg、93.6 μmol 、1 当量) を DMF (1 mL) に溶解した。5-メチル-2- (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -1,3-チアゾール (42.1 mg、187 μmol 、2 当量)、Pd (OAc)₂ (1.05 mg、4.68 μmol 、0.05 当量)、DPPF (5.19 mg、9.36 μmol 、0.1 当量)、塩化銅 (I) (9.27 mg、93.6 μmol 、1 当量) 及び Cs₂CO₃ (61 mg、187 μmol 、2 当量) を加えた。アルゴン溶液に流してバブリングさせた (2~3 分)。反応混合物を 100℃ に加熱し、6 時間攪拌した。反応混合物を 5 mL の H₂O で処理し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を 5 mL の H₂O で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 5 g、0%~80% EtOAc) によって精製すると、標題化合物の混合物 (24 mg) が褐色ワックス状固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 446.3 及び 349.2 [M+H]⁺.

20

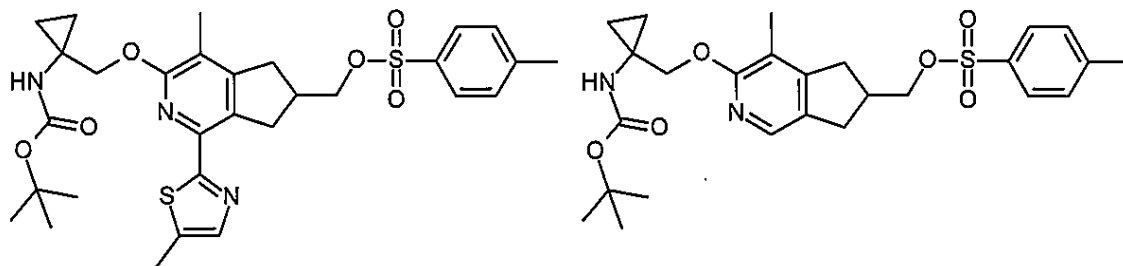
【1 3 0 0】

工程 2 :

[4-メチル-3- [[1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロプロピル] メトキシ] -1- (5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル) -6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート及び [4-メチル-3- [[1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] シクロプロピル] メトキシ] -6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

30

【化 6 7 9】



40

【1 3 0 1】

標題化合物の混合物を、[(1,2-トランス) -4-クロロ-1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマー A (中間体 141、工

50

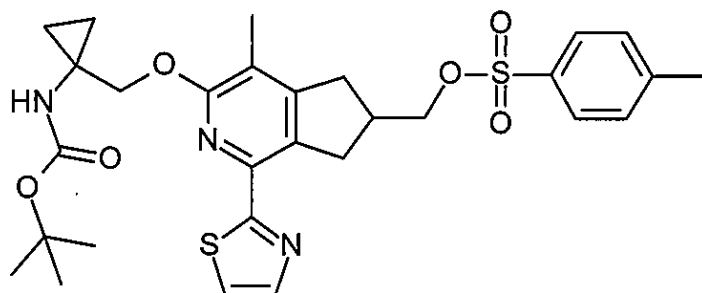
程 2) と同様にして調製した。混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって分離すると、[4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-1-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネートが白色固体として得られ; MS (ESP): $m/z = 600.4$ [M+H]⁺、[4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネートが灰白色のワックス状固体として得られた; MS (ESP): $m/z = 503.4$ [M+H]⁺。

【1302】

中間体 149

[4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化680】

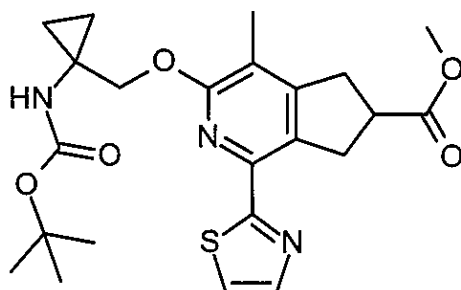


【1303】

工程 1:

メチル4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-1-(1,3-チアゾール-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化681】



【1304】

10 mL マイクロ波管中、2-(トリブチルスタンニル)チアゾール (24.7 mg、65.9 μmol 、1当量) 及びメチル1-ブromo-4-メチル-3-(中間体145、工程2、30 mg、65.9 μmol 、1当量)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレートをトルエン (1.5 mL) と合わせて無色溶液を得た。Ar を反応混合物に10分間吹き込んだ。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3.81 mg、3.29 μmol 、0.05当量) を添加した。再びAr を混合物に3分間吹き込んだ。反応混合物を100℃に加熱し、4.5時間攪拌し

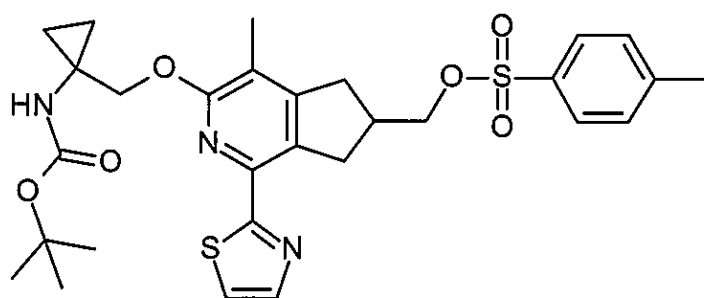
た。粗反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をDCM（2 mL）及び飽和フッ化カリウム溶液（2 mL）に溶解した。この混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をDCM（5 mL）及び飽和フッ化カリウム溶液（2 mL）で希釈し、DCM（2×7 mL）で抽出した。有機層を飽和フッ化カリウム溶液（5 mL）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中5 g、0%～40% EtOAc）によって精製すると、粗生成物が得られた。物質を逆相カラムHPLCによって精製して、標題化合物（14.1 mg、収率45.6%）を白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 460.3$ [M+H]⁺。

【1305】

工程2及び工程3：

〔4-メチル-3-〔〔1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕シクロプロピル〕メトキシ〕-1-（1,3-チアゾール-2-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化682】



【1306】

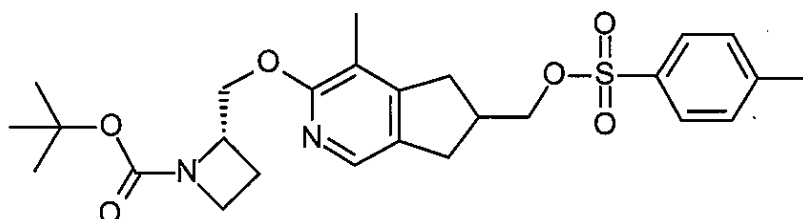
標題化合物を、〔1-シアノ-4-メチル-3-〔〔1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕シクロプロピル〕メトキシ〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル〕メチル4-メチルベンゼンスルホネート（中間体145、工程4及び5）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 586.4$ [M+H]⁺。

【1307】

中間体150

tert-ブチル（2S）-2-〔〔4-メチル-6-〔（4-メチルフェニル）スルホニルオキシメチル〕-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-3-イル〕オキシメチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート

【化683】

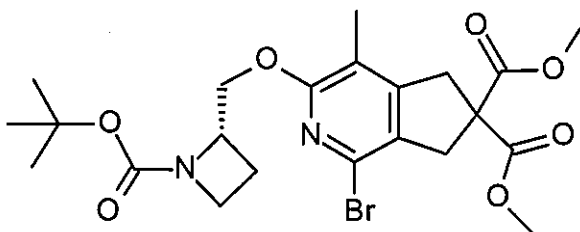


【1308】

工程1：

ジメチル1-ブロモ-4-メチル-3-〔〔（2S）-1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アゼチジン-2-イル〕メトキシ〕-5,7-ジヒドロシクロペンタ〔c〕ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化 6 8 4】



【1309】

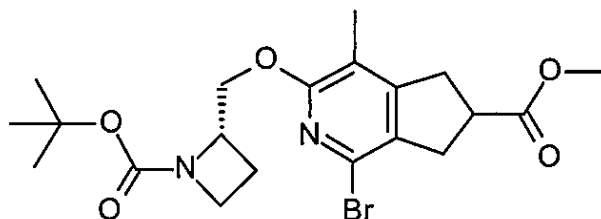
テトラヒドロフラン（18 mL）中のジメチル1-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート（中間体72、工程3、300 mg、655 μmol 、1当量）、tert-ブチル（2S）-2-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-1-カルボキシレート（CAS番号161511-85-9、123 mg、655 μmol 、1当量）、トリフェニルホスフィン（215 mg、818 μmol 、1.25当量）及びジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート（181 mg、786 μmol 、1.2当量）の溶液を70℃で5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、H₂Oを添加し、混合物をEtOAc（3×）で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄乾燥させ、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、50 g；ヘプタン中2%～60% EtOAc）によって精製すると、不純な標題化合物が得られ、これをSFCによって更に精製すると、標題化合物（336 mg、収率73.8%）が無色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z = 513.5, 517.5 [M+H]⁺.

【1310】

工程2：

メチル1-ブロモ-4-メチル-3-[[（2S）-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アゼチジン-2-イル]メトキシ]-5,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化 6 8 5】



【1311】

ジメチルスルホキシド（5 mL）中のジメチル1-ブロモ-4-メチル-3-[[（2S）-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アゼチジン-2-イル]メトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート（336 mg、654 μmol 、1当量）の溶液に、塩化リチウム（27.7 mg、654 μmol 、1当量）及び水（1 mL）を添加し、得られた混合物を170℃で2.5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、H₂O（15 mL）で希釈し、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。有機層をH₂O（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、10 g、ヘプタン中0%～50% EtOAc）によって精製すると、標題化合物（213 g、収率66.8%）が無色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z = 455.3, 457.

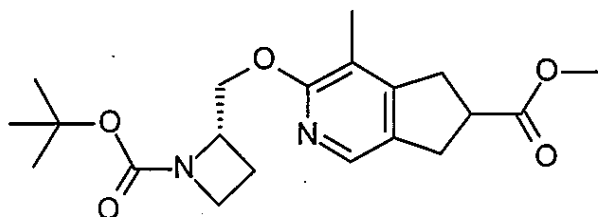
3 [M+H]⁺.

【1312】

工程3:

メチル4-メチル-3-[[(2S)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アゼチジン-2-イル] メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート

【化686】



10

【1313】

メチル1-ブromo-4-メチル-3-[[(2S)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アゼチジン-2-イル] メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (153 mg、336 μmol、1当量) を MeOH (5 mL) と合わせて無色溶液を得た。反応フラスコを真空ポンプによって排気し、アルゴン (バルーン) を再充填した。これを3回繰り返した。パラジウム活性炭10% (7.15 mg、67.2 μmol、0.2当量) を添加した。フラスコを真空ポンプによって排気し、水素 (バルーン) を再充填した。これを3回繰り返した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で5日間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、MeOH (30 mL) で十分に洗浄し、次いで、濾液を室温で真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中5 g、0%~60% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (103 mg) が無色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 377.3 [M+H]⁺.

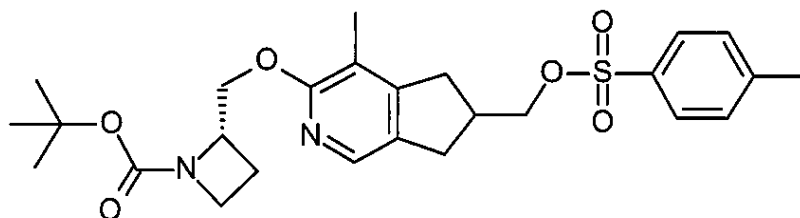
20

【1314】

工程4と工程5.

tert-ブチル (2S)-2-[[4-メチル-6-[(4-メチルフェニル) スルホニルオキシメチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシメチル] アゼチジン-1-カルボキシレート

【化687】



40

【1315】

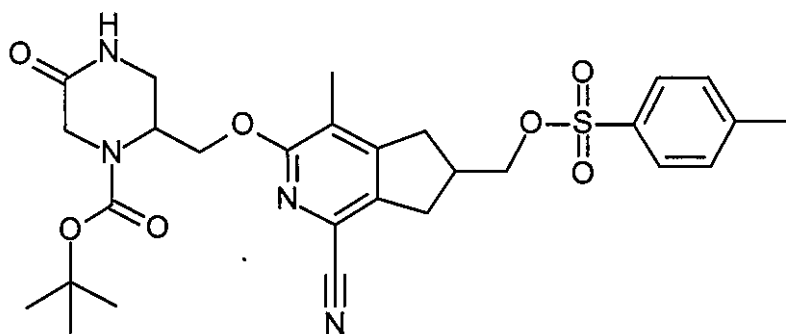
標題化合物を、[1-メチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] エトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル4-メチルベンゼンスルホネート (中間体143、工程3及び4) と同様にして調製し、無色粘性油状物として得た。MS (ESP): m/z = 503.4 [M+H]⁺.

【1316】

中間体151

50

tert-ブチル 2-[[1-シアノ-4-メチル-6-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシメチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシメチル]-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート
【化688】



10

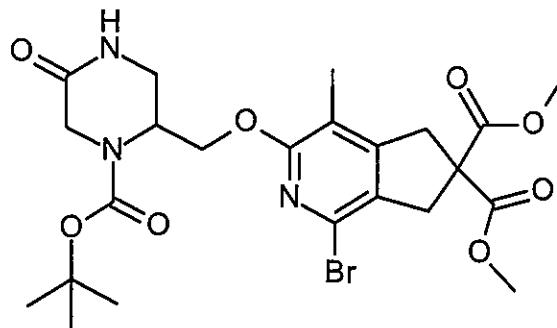
【1317】

工程1:

ジメチル 1-ブロモ-4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-5-オキソピペラジン-2-イル]メトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

20

【化689】



30

【1318】

標題化合物を、*tert*-ブチル (2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを用いて、ジメチル 1-ブロモ-4-メチル-3-[[(2*S*)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アゼチジン-2-イル]メトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体150、工程1)と同様にして調製し、白色泡状物として得た。MS (ESP): $m/z = 556.3, 558.3 [M+H]^+$.

40

【1319】

出発物質として使用した *tert*-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを以下のように調製した:

【1320】

THF (6 mL) 中 1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-5-オキソピペラジン-2-カルボン酸 (1.00 g, 4.09 mmol, 1当量) の溶液に、0℃でイソブチルクロロホルメート (559 mg, 536 μ L, 4.09 mmol, 1当量) 及び *N*-メチルモルホリン (414 mg, 450 μ L, 4.09 mmol, 1当量) を滴下した。混合物を 0℃で 1.5 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけた。濾液を再び 0℃まで冷却した。H₂O (3 mL) に溶解した水素化ホウ素ナトリウム (232

50

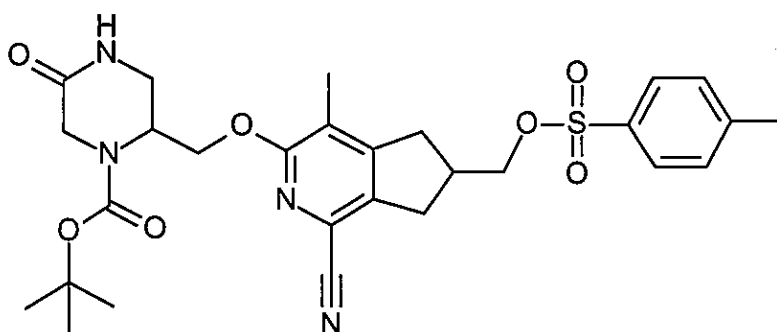
mg、6.14 mmol、1.5 当量) を滴下した (強いバブリング)。0℃で10分後、反応物を室温まで加温した。反応物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を2 mL の H₂O で処理し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g; DCM 中 2%~15% MeOH) によって精製すると、標題化合物 (548 mg、収率 63.5%) が白色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 175.1 [M+H-tBu]⁺。

【1321】

工程 2~5:

tert-ブチル 2-[[1-シアノ-4-メチル-6-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシメチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシメチル]-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

【化690】



【1322】

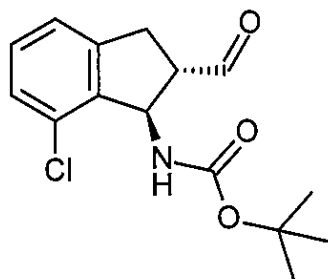
標題化合物を、[1-シアノ-4-メチル-3-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (中間体 145、工程 2~5) と同様にして調製し、黄色泡状体として得た。MS (ESP): m/z = 515.3 [M+H-tBu]⁺。

【1323】

中間体 152

tert-ブチル N-[rac-1,2-トランス-7-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【化691】



【1324】

標題化合物を、4-クロロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンの代わりに 7-クロロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (CAS 番号 34911-25-6) を用いて、tert-ブチル N-(rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート (中間体 92) と同様にして調

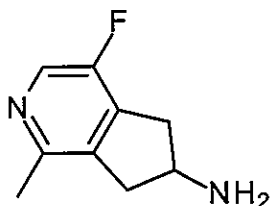
製し、淡黄色油状物として得た。

【1325】

中間体153

4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-アミン

【化692】



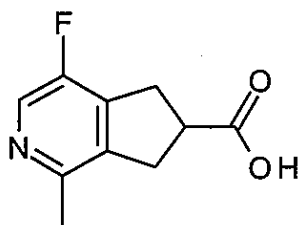
10

【1326】

工程1:

4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸

【化693】



20

【1327】

THF (3 mL)、メタノール (3 mL) 及び水 (1 mL) 中のエチル 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート (中間体27、工程8、450.0 mg、2.02 mmol、1当量) の溶液に、水酸化リチウム (0.04 mL、4.03 mmol、2当量) を20℃で添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物 (330 mg、1.69 mmol、収率83.9%) を黄色油状物として得た。粗生成物は更に精製することなく、次の工程で使用した。MS (ESP): $m/z = 196.1 [M+H]^+$ 。

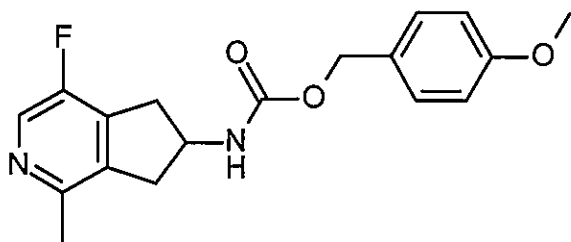
30

【1328】

工程2:

(4-メトキシフェニル)メチル N-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート

【化694】



40

【1329】

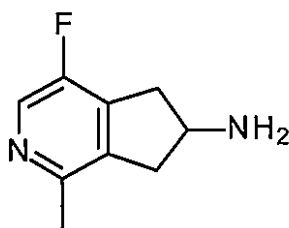
標題化合物を(4-メトキシフェニル)メチル N-(1-クロロ-6,7-ジヒドロ-

50

5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) カルバメート (中間体 58、工程 1) と同様に調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 331.4$ [M+H]⁺.
【1330】

工程 3 :

4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-アミン
【化695】



10

【1331】

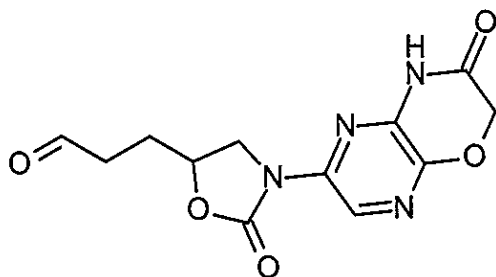
THF (10 mL) 中の (4-メトキシフェニル) メチル N-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) カルバメート (62.66 mg, 0.190 mmol, 1 当量) の溶液に Pd/C 触媒 (60 mg) を添加し、次いで、混合物を水素雰囲気下にて 25 °C で 3 時間攪拌した。触媒を濾別し、次いで、濾液を濃縮すると、粗標題化合物 (30 mg, 0.180 mmol, 収率 95.2 %) が灰白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 167.1$ [M+H]⁺.

20

【1332】

中間体 154

3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル] プロパナール
【化696】



30

【1333】

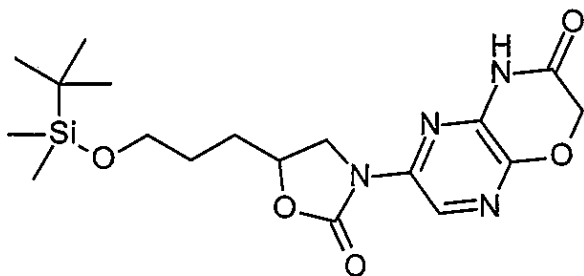
工程 1 :

6-[5-[3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシプロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン

40

50

【化 6 9 7】



10

【1 3 3 4】

トルエン（16 mL）中 5-〔3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシプロピル〕-1,3-オキサゾリジン-2-オン（中間体 16、工程 5、400.0 mg、1.54 mmol、1 当量）及び 6-ブロモ-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン（中間体 25、工程 1、529.41 mg、2.31 mmol、1.5 当量）の溶液に、ヨウ化銅（I）（0.05 mL、1.54 mmol、1 当量）、炭酸カリウム（639.3 mg、4.63 mmol、3 当量）及び トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（219.3 mg、1.54 mmol、1 当量）を添加した。混合物を 100℃で 3 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュカラム（50% PE/EA）により精製して、標題化合物（200 mg、0.490 mmol、収率 31.7%）を得た。MS（ESP）：m/z = 409.2 [M+H]⁺.

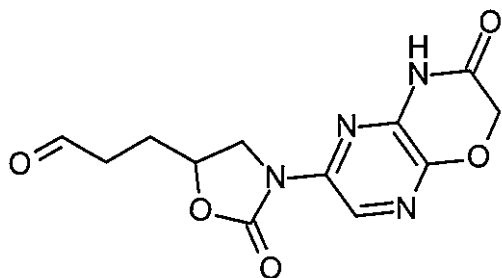
20

【1 3 3 5】

工程 2 及び工程 3：

3-〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル）-1,3-オキサゾリジン-5-イル〕プロパナール

【化 6 9 8】



30

【1 3 3 6】

標題化合物を 3-〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピリド〔3,2-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル）-1,3-オキサゾリジン-5-イル〕プロパナール（中間体 16、工程 8 及び 9）と同様にして調製し、白色固体として得た。

40

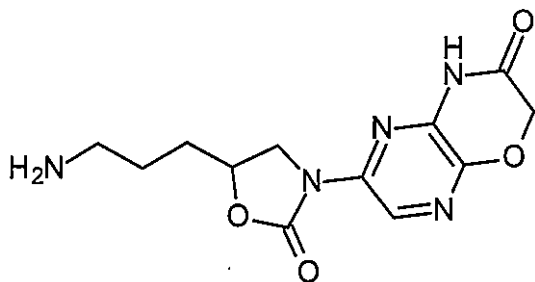
【1 3 3 7】

中間体 155

6-〔5-（3-アミノプロピル）-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン

50

【化 6 9 9】



10

【1 3 3 8】

標題化合物を、6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに6-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体154、工程2)を用いて、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体1、工程7~9)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 294.2$ [M+H]⁺.

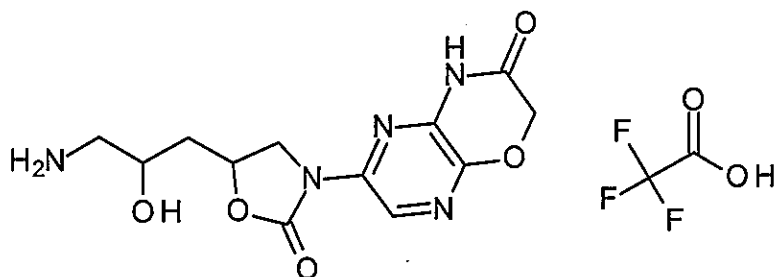
20

【1 3 3 9】

中間体156

6-[2-オキソ-5-[3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、異性体A 2,2,2-トリフルオロアセテート

【化 7 0 0】



30

【1 3 4 0】

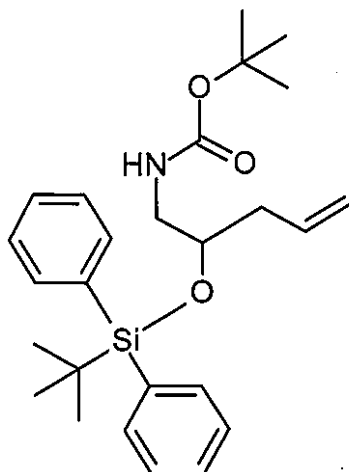
工程1:

tert-ブチルN-[2-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシペント-4-エニル]カルバメート

40

50

【化 7 0 1】



10

【1 3 4 1】

DCM (150 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-〔2-ヒドロキシペント-4-エニル〕カルバメート (CAS 番号 113525-94-3、67.47 mL、26.83 mmol、1 当量) の溶液にイミダゾール (3653.2 mg、53.66 mmol、2 当量) を 0℃ で添加し、混合物をこの温度で 15 分間攪拌した。次いで、DCM (50 mL) 中のメタノール (20 mL) 中 *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (11062 mg、40.25 mmol、1.5 当量) をゆっくり添加した。混合物を 25℃ で 24 時間攪拌した。白色沈殿を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE) によって精製すると、標題化合物 (9 g、20.47 mmol、収率 76%) が無色油状物として得られた。

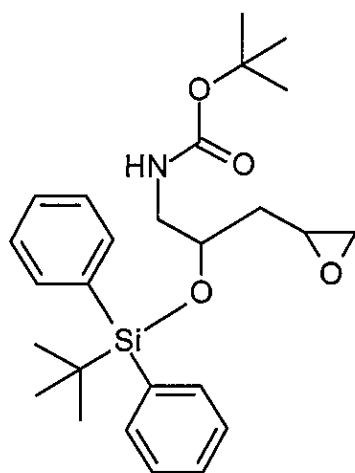
20

【1 3 4 2】

工程 2：

tert-ブチル *N*-〔2-〔*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル〕オキシ-3-(オキシラン-2-イル) プロピル〕カルバメート

【化 7 0 2】



30

40

【1 3 4 3】

DCM (50 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-〔2-〔*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル〕オキシペント-4-エニル〕カルバメート (4.6 g、10.46 mmol、1 当量) の溶液に 0℃ で 3-クロロ過安息香酸 (2761.4 mg、13.6 mmol、1.3 当量) を加え、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。沈殿を濾別し、10% Na₂

50

S₂O₃ 溶液を添加した。混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層を 10% NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、濃縮して粗生成物を得、これをシリカでのクロマトグラフィー（PE：EA＝10：1）によって精製して、標題化合物（3.6 g、7.9 mmol、収率 75.5%）を無色油状物として得た。

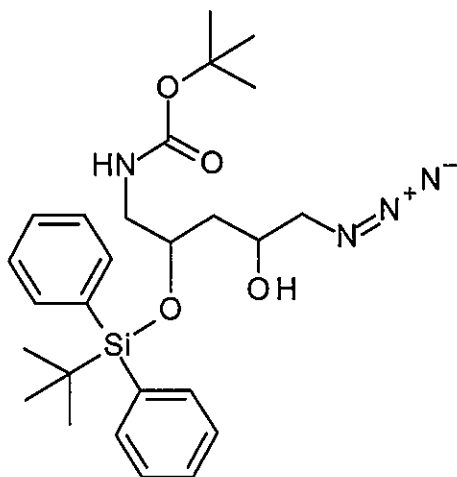
【1344】

工程 3：

tert-ブチル N- [5-アジド-2- [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ-4-ヒドロキシペンチル] カルバメート

【化 703】

10



20

【1345】

メタノール（20 mL）中の tert-ブチル N- [2- [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ-3- (オキシラン-2-イル) プロピル] カルバメート（1.0 g、2.19 mmol、1 当量）の溶液に、アジ化ナトリウム（0.23 mL、6.58 mmol、3 当量）及び塩化アンモニウム（0.35 g、6.58 mmol、3 当量）を添加し、次いで、混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を EtOAc 200 mL と水 100 mL との間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗標題化合物（1 g、2.01 mmol、収率 91.4%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）：m/z = 399.1 [M+H-BOC]⁺。

30

【1346】

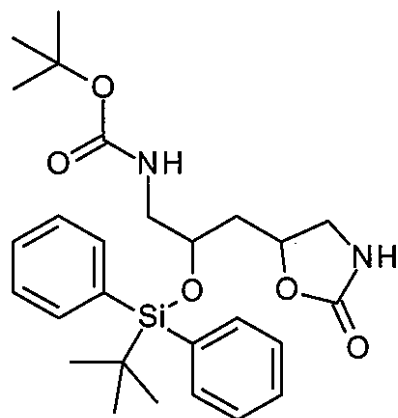
工程 4：

tert-ブチル N- [2- [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ-3- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル) プロピル] カルバメート

40

50

【化 7 0 4】



10

【1 3 4 7】

トルエン（50 mL）中のtert-ブチルN-〔5-アジド-2-〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシ-4-ヒドロキシペンチル〕カルバメート（1.0 g、2.01 mmol、1当量）の溶液に、トリフェニルホスフィン（578.5 mg、2.21 mmol、1.1当量）を0℃、二酸化炭素雰囲気下で30分間添加した。次いで、溶液を110℃に16時間加熱した。溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EA＝1：1）によって精製して、標題化合物（700 mg、1.4 mmol、収率70%）を無色油状物として得た。MS（ESP）：m/z＝399.2〔M+H-BOC〕⁺。

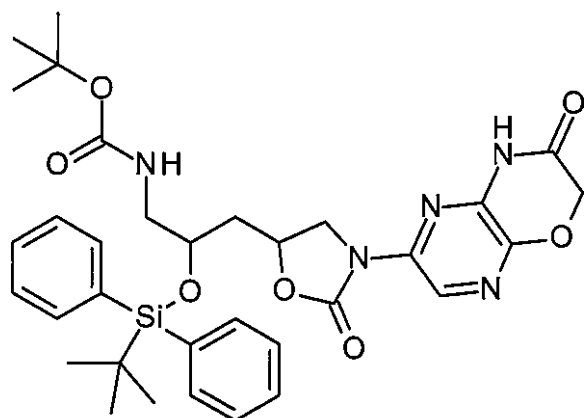
20

【1 3 4 8】

工程5：

tert-ブチルN-〔2-〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシ-3-〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル）-1,3-オキサゾリジン-5-イル〕プロピル〕カルバメート

【化 7 0 5】



30

40

【1 3 4 9】

標題化合物を、6-〔5-〔3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシプロピル〕-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン（中間体154、工程5）と同様にして調製し、灰白色固体として得た。MS（ESP）：m/z＝548.1〔M+H-BOC〕⁺。

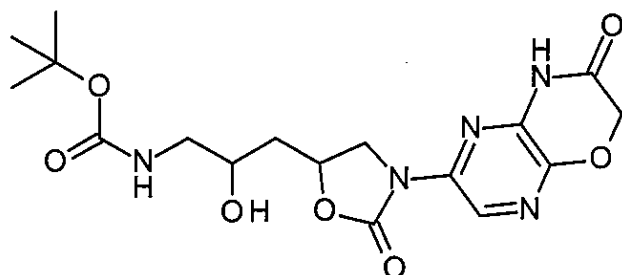
【1 3 5 0】

工程6：

tert-ブチルN-〔2-ヒドロキシ-3-〔2-オキソ-3-（3-オキソ-4H

50

ーピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] カルバメート、異性体 A 及び *tert*-ブチル N-[2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] カルバメート、異性体 B
 【化 706】



10

【1351】

THF (20 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] カルバメート (100.0 mg、0.150 mmol、1 当量) の溶液に、THF (0.31 mL、0.310 mmol、2 当量) 中 TBAF を添加し、溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) によって精製して異性体の混合物 50 mg を得た。異性体をキラル SFC によって分離すると、ピーク 1、標題化合物異性体 A (20 mg、0.050 mmol、収率 31.6%) が白色固体として得られ、ピーク 2、標題化合物異性体 B (20 mg、0.050 mmol、収率 31.6%) が白色固体として得られた。両生成物について、MS (ESP) : $m/z = 310.1$ [M+H-BOC]⁺.

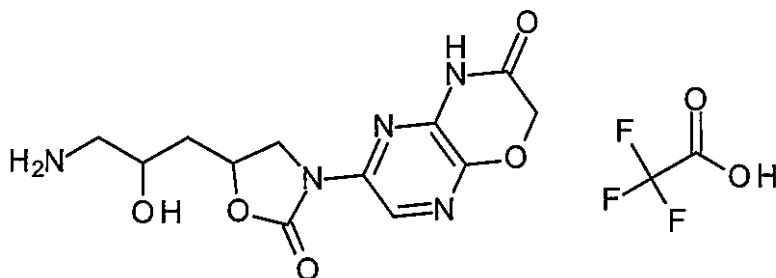
20

【1352】

工程 7 :

6-[2-オキソ-5-[3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体 A 2, 2, 2-トリフルオロアセテート
 【化 707】

30



40

【1353】

DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] カルバメート、異性体 A (20.0 mg、0.050 mmol、1 当量) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL、6.49 mmol) を添加し、溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗標題化合物 (20

50

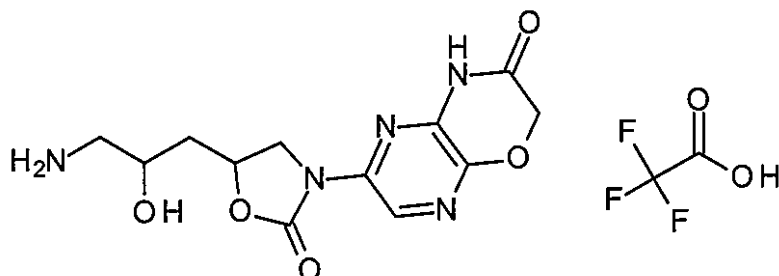
mg、0.050mmol、収率96.7%)を褐色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 310.1 [M+H]^+$.

【1354】

中間体157

6-[2-オキソ-5-[3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、異性体B 2,2,2-トリフルオロアセテート

【化708】



10

【1355】

標題化合物を、tert-ブチルN-[2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]プロピル]カルバメート、異性体Aの代わりにtert-ブチルN-[2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]プロピル]カルバメート、異性体B(中間体156、工程6)を用いて、6-[2-オキソ-5-[3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、異性体A 2,2,2-トリフルオロアセテート(中間体156、工程7)と同様にして調製し、褐色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 310.1 [M+H]^+$.

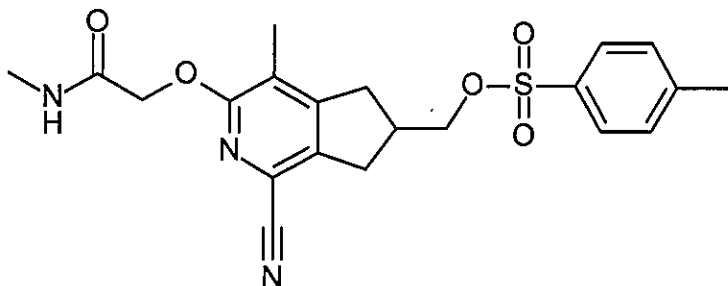
20

【1356】

中間体158

[1-シアノ-4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化709】



40

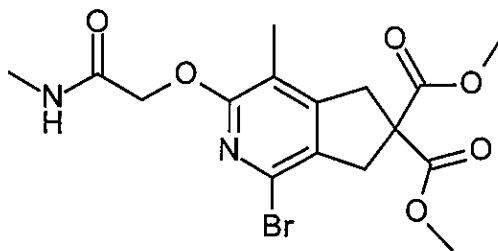
【1357】

工程1:

ジメチル1-ブロモ-4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

50

【化 7 1 0】



10

【1 3 5 8】

ジメチル 1-ブromo-4-メチル-3-オキソ-2, 3, 5, 7-テトラヒドロ-6H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 145、工程 2、50 mg、109 μmol 、1 当量)、2-クロロ-N-メチルアセトアミド (18 mg、167 μmol 、1.53 当量)、ヨウ化ナトリウム (4.18 mg、27.9 μmol 、0.256 当量) 及び炭酸カリウム (28 mg、203 μmol 、1.86 当量) を DMA (1 mL) と合わせた。反応混合物を 50℃ で 5.5 時間攪拌した。更なる 2-クロロ-N-メチルアセトアミド (5.87 mg、54.6 μmol 、0.5 当量) 及び炭酸カリウム (15.1 mg、109 μmol 、1 当量) を混合物に添加した。反応混合物を 50℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 5 mL で処理し、EtOAc (2×15 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 g、ヘプタン中 0%~100% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (38.4 mg、収率 72%) が淡褐色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 415.2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

20

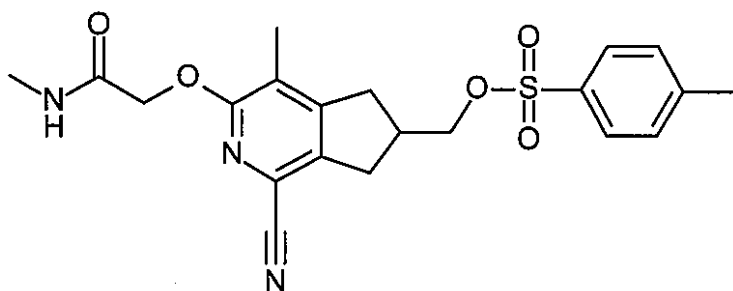
【1 3 5 9】

工程 2~5 :

[1-シアノ-4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 7 1 1】

30



40

【1 3 6 0】

標題化合物を、[1-シアノ-4-メチル-3-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (中間体 145、工程 2~5) と同様にして調製し、黄色泡状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 430.3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

【1 3 6 1】

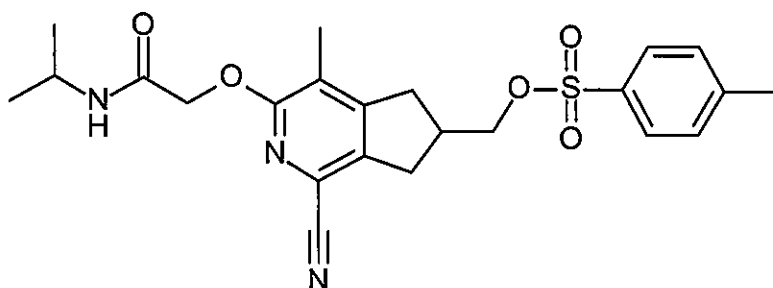
中間体 159

[1-シアノ-4-メチル-3-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル 4

50

ーメチルベンゼンスルホネート

【化 7 1 2】



10

【1 3 6 2】

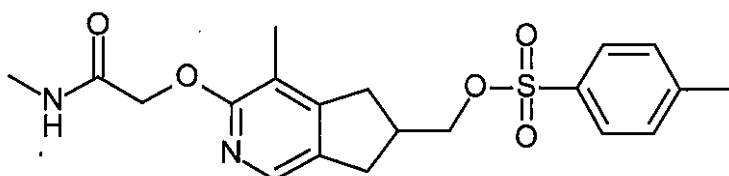
標題化合物を、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに2-クロロ-N-イソプロピルアセトアミドを用いて、[1-シアノ-4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(中間体158)と同様にして調製し、灰白色の泡として得た。MS(ESP): $m/z = 458.3 [M+H]^+$.

【1 3 6 3】

中間体160

[4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化 7 1 3】



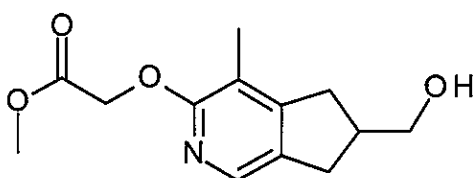
30

【1 3 6 4】

工程1:

メチル2-[[6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシ]アセテート

【化 7 1 4】



40

【1 3 6 5】

標題化合物を、メチル1-ブromo-4-メチル-3-[[(2S) -1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アゼチジン-2-イル]メトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレートの代わりに2-[[1-ブromo-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体158、工程3)を用いて、メチル4-メチル-3-[[(2S) -1-[(2-メチルプロ

50

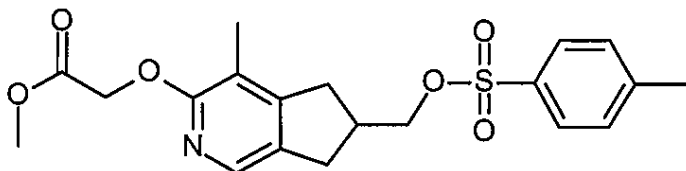
パン-2-イル) オキシカルボニル] アゼチジン-2-イル] メトキシ] -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (中間体150、工程3) と同様にして調製すると、2-[[6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミドも含む淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 252.2$ [M+H]⁺.

【1366】

工程2:

メチル 2-[[4-メチル-6-[(4-メチルフェニル) スルホニルオキシメチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] アセテート
【化715】

10



【1367】

標題化合物を、[(1, 2-トランス)-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマーA (中間体141、工程2) と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 406.1$ [M+H]⁺.

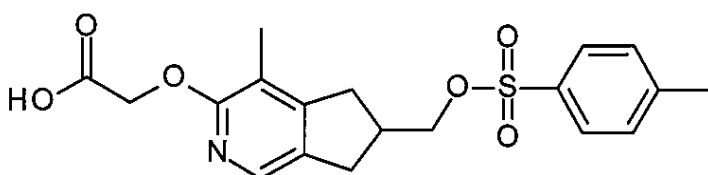
20

【1368】

工程3:

2-[[4-メチル-6-[(4-メチルフェニル) スルホニルオキシメチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] 酢酸
【化716】

30



【1369】

メチル 2-[[4-メチル-6-[(4-メチルフェニル) スルホニルオキシメチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル] オキシ] アセテート (55 mg、136 μmol 、1当量) の MeOH (1 mL) 溶液に、H₂O 中の LiOH 1N (407 μL 、407 μmol 、3当量) 溶液を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮した。反応混合物を3 mLの1M HClで処理し、EtOAc (3×7 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、発させると、標題化合物 (45 mg、収率60%) が灰白色泡として得られた。MS (ESP) : $m/z = 392.2$ [M+H]⁺.

40

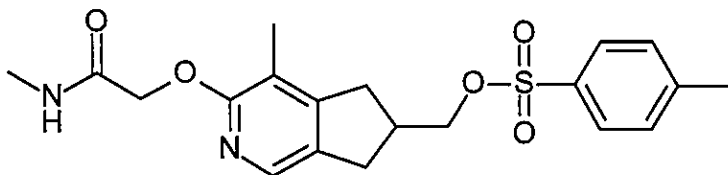
【1370】

工程4:

[4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

50

【化 7 1 7】



【1 3 7 1】

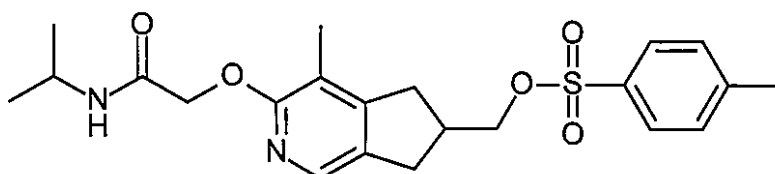
DMF (1 mL) 中の 2-[[4-メチル-6-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシメチル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシ]酢酸 (45 mg、115 μmol 、1 当量) の溶液に、メタンアミン塩酸塩 (9.31 mg、138 μmol 、1.2 当量)、HATU (52.5 mg、138 μmol 、1.2 当量) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (44.6 mg、59 μL 、345 μmol 、3 当量) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 2 mL の H_2O で処理し、EtOAc (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機層を 2 mL の H_2O で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 g; ヘプタン中 20% ~ 100% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (16.3 mg、収率 28.7%) が灰白色泡として得られた。MS (ESP) : $m/z = 405.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【1 3 7 2】

中間体 161

[4-メチル-3-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 7 1 8】

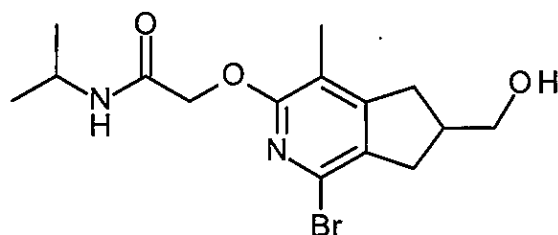


【1 3 7 3】

工程 1 ~ 3 :

2-[[1-ブromo-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシ]-N-プロパン-2-イルアセトアミド

【化 7 1 9】



【1 3 7 4】

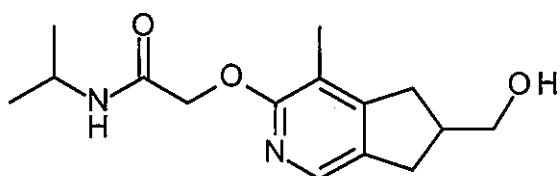
標題化合物を、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに 2-クロロ-N-イソブ

ロピルアセトアミドを用いて、2-[[1-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体158、工程1~3)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 357.1, 359.1 [M+H]^+$.

【1375】

工程4:

2-[[6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシ]-N-プロパン-2-イルアセトアミド
【化720】



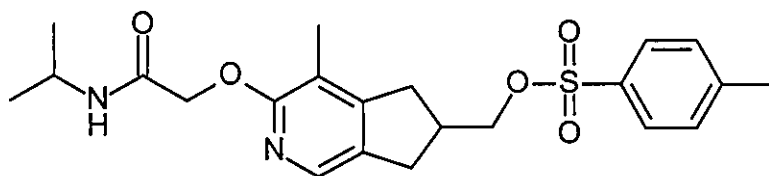
【1376】

THF(2mL)及びH₂O(0.2mL)中の2-[[1-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル]オキシ]-N-プロパン-2-イルアセトアミド(97mg、272μmol、1当量)の溶液に、Ar下で10%パラジウム炭素(8.67mg)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で3.5間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキをMeOH(10mL)で十分に洗浄した。濾液を室温で真空中で濃縮し、残りの物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5g;DCM中2%~15%MeOH)によって精製すると、標題化合物(34mg、収率31.5%)が無色ワックス状固体として得られた。MS(ESP): $m/z = 279.2 [M+H]^+$.

【1377】

工程5:

[4-メチル-3-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート
【化721】



【1378】

標題化合物を、[4-メチル-3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(中間体160、工程4)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 433.2 [M+H]^+$.

【1379】

中間体162

[rac-1,2-トランス-4-シアノ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

10

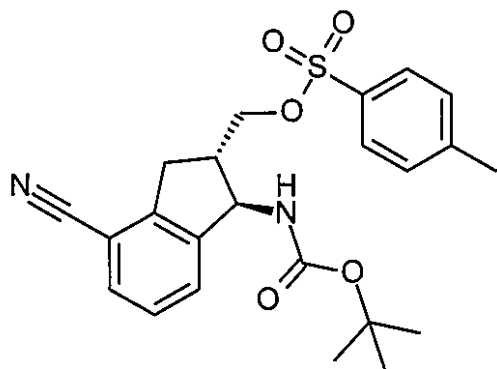
20

30

40

50

【化 7 2 2】



10

【1 3 8 0】

標題化合物を、tert-ブチルN-[1,2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート、エナンチオマーAの代わりにtert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(中間体88、工程6)を用いて、[(1,2-トランス)-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマーA(中間体141、工程2)と同様に調製し、白色泡状物として得た。MS(ESP): $m/z = 343.1$ [M+H-BOC]⁺.

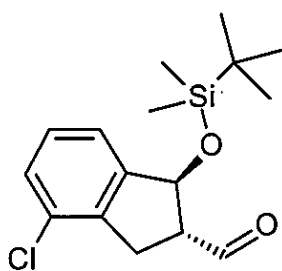
20

【1 3 8 1】

中間体163

rac-1,2-トランス-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド

【化 7 2 3】



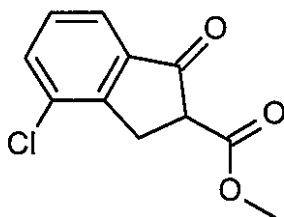
30

【1 3 8 2】

工程1:

メチル7-クロロ-3-オキソ-1,2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート

【化 7 2 4】



40

【1 3 8 3】

50

トルエン（10 mL）中の4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（2 g、12 mmol、1当量）の溶液を、鉱油（1.47 g、33.6 mmol、2.8当量）中の水素化ナトリウム55%及びトルエン（10 mL）中のジメチルカーボネート（2.16 g、2.02 mL、24 mmol、2当量）の還流混合物にゆっくり滴下した。混合物を還流で1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、酢酸（2.88 g、2.75 mL、48 mmol、4当量）をゆっくり添加した。混合物を氷水に注ぎ、EtOAc（3×）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（70 g シリカゲル；ヘプタン／EtOAc 98：2～90：10）によって精製すると、標題化合物（1.14 g）が淡褐色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 225.1 [M+H]⁺.

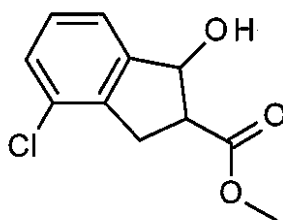
10

【1384】

工程2：

メチル4-クロロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化725】



20

【1385】

メタノール（90 mL）中のメチル7-クロロ-3-オキソ-1,2-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート（1.14 g、5.07 mmol、1当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（384 mg、10.1 mmol、2当量）を0℃で少しずつ添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を部分的に濃縮し、1N HClでクエンチし、NaHCO₃でpHを8に調整した。混合物をEtOAc（3回）で抽出し、合わせた有機層をブライン（いくらかのNaHCO₃を含む）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残っている残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（50 g シリカゲル；ヘプタン／EtOAc 90：10～70：30）によって精製して、標題化合物（917 mg）を白色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 209.1 [M+H-H₂O]⁺.

30

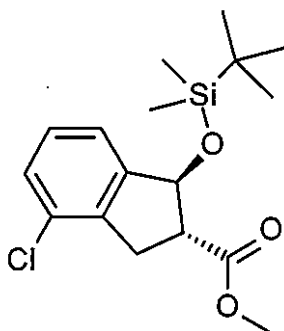
【1386】

工程3：

メチルrac-1,2-トランス-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート及びメチルrac-1,2-シス-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

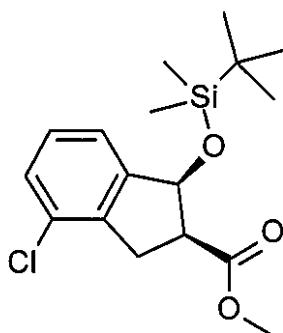
40

【化 7 2 6】



10

【化 7 2 7】



20

【1 3 8 7】

ジクロロメタン (15 mL) 中の *tert*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (1.76 g、6.64 mmol、2 当量) を、メチル 4-クロロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (シス及びトランス異性体の混合物) (753 mg、3.32 mmol、1 当量) 及び 2,6-ジメチルピリジン (783 mg、7.31 mmol、2.2 当量) の無色溶液に 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。混合物を 40 mL の水に注ぎ、0.1 N HCl で pH を 5 に調整した。混合物を EtOAc で抽出し (3 回)、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 98:2 ~ 95:5) によって精製すると、メチル *rac*-1,2-トランス-1-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (401 mg) が無色油状物として得られ、メチル *rac*-1,2-シス-1-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートが白色固体 (516 mg) として得られた。両生成物について、MS (ESP): *m/z* = 209.1 [M+H-TBSOH]⁺.

30

【1 3 8 8】

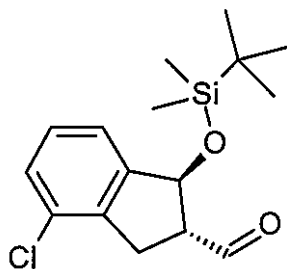
工程 4:

rac-1,2-トランス-1-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド

40

50

【化 7 2 8】



10

【1 3 8 9】

標題化合物を、2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体72、工程7)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 179.0$ [M+H-TBSOH]⁺。

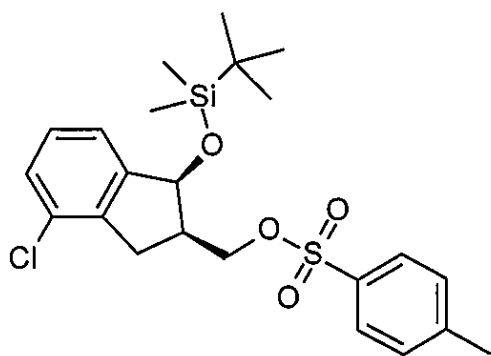
【1 3 9 0】

中間体 1 6 4

[rac-1,2-シス-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

20

【化 7 2 9】



30

【1 3 9 1】

標題化合物を、[1-メチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(中間体143、工程3及び4)と同様にして、rac-1,2-シス-1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体164、工程3)から調製し、無色粘性油状物として得た。

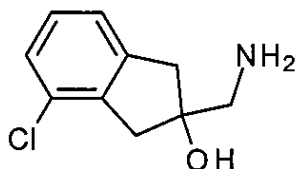
40

【1 3 9 2】

中間体 1 6 5

2-(アミノメチル)-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-オール

【化 7 3 0】



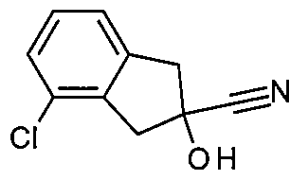
50

【1393】

工程1:

4-クロロ-2-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインデン-2-カルボニトリル

【化731】



10

【1394】

4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-オン (200.0 mg、1.2 mmol、1当量) 及びトリメチルシリルシアニド (119.1 mg、1.2 mmol、1当量) を含むDCM (2 mL) の混合物を25℃で2時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (0.1 mL) でクエンチし、セライト (100 mg) を添加し、混合物をフィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 50/1 ~ 10/1) によって精製することにより、標題化合物 (55 mg、0.280 mmol、収率23.7%) を無色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (m, 3H), 3.68 (dd, 2H), 3.44 (dd, 2H)。

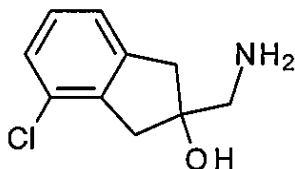
20

【1395】

工程2:

2-(アミノメチル)-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-オール

【化732】



30

【1396】

THF (2 mL) 中の4-クロロ-2-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインデン-2-カルボニトリル (55.0 mg、0.280 mmol、1当量) 及び水素化アルミニウムリチウム1M (0.31 mL、0.310 mmol、1.1当量) の混合物を0℃で0.5時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (0.1 mL) でクエンチし、セライト (100 mg) を添加し、混合物をフィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、粗標題化合物 (30 mg、0.150 mmol、収率53.4%) を淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

40

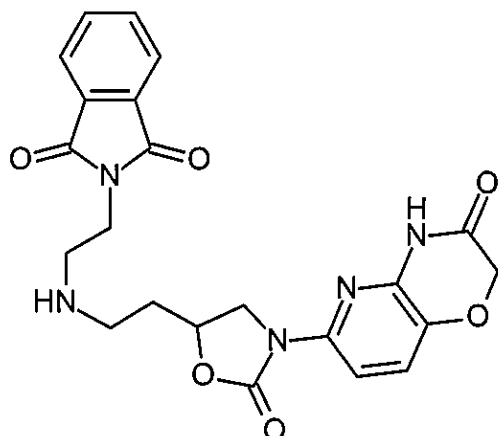
【1397】

中間体166

2-[2-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]エチル]イソインドール-1,3-ジオン

50

【化 7 3 3】



10

【1 3 9 8】

メタノール（5 mL）中の N-（2-オキソエチル）phthalimide ド（C A S 番号 2 9 1 3 - 9 7 - 5、6 7 . 9 8 m g、0 . 3 6 0 m m o l、1 当量）及び 6 - [5 - （2-アミノエチル）- 2-オキソ- 1, 3-オキサゾリジン- 3-イル] - 4 H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン- 3-オン（中間体 1、1 0 0 . 0 m g、0 . 3 6 0 m m o l、1 当量）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（9 0 . 3 m g、1 . 4 4 m m o l、4 当量）を 0 °C で添加した。次いで、溶液を 2 5 °C で 1 6 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残っている残渣を分取 H P L C（ギ酸系）によって精製し、引き続いて凍結乾燥すると、標題化合物（2 0 m g、0 . 0 4 0 m m o l、収率 1 1 . 8 %）が灰白色固体として得られた。M S（E S P）：m / z = 4 5 2 . 2 [M + H]⁺。

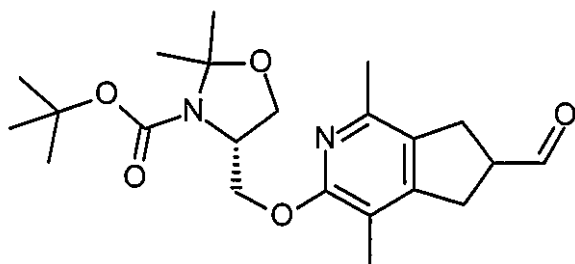
20

【1 3 9 9】

中間体 1 6 7

t e r t -ブチル（4 R）- 4 - [（6-ホルミル- 1, 4-ジメチル- 6, 7-ジヒドロ- 5 H-シクロペンタ [c] ピリジン- 3-イル）オキシメチル] - 2, 2-ジメチル- 1, 3-オキサゾリジン- 3-カルボキシレート

【化 7 3 4】



30

【1 4 0 0】

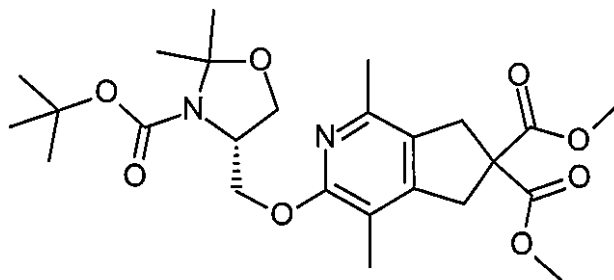
工程 1：

ジメチル 3 - [[（4 R）- 2, 2-ジメチル- 3 - [（2-メチルプロパン- 2-イル）オキシカルボニル] - 1, 3-オキサゾリジン- 4-イル] メトキシ] - 1, 4-ジメチル- 5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン- 6, 6-ジカルボキシレート

40

50

【化 7 3 5】



10

【1 4 0 1】

標題化合物を、6-（ヒドロキシメチル）モルホリン-3-オンの代わりに *tert*-ブチル（4*S*）-4-（ヒドロキシメチル）-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（CAS 番号 108149-65-1）を用いて、ジメチル1,4-ジメチル-3-〔（5-オキソモルホリン-2-イル）メトキシ〕-5,7-ジヒドロシクロペンタ〔*c*〕ピリジン-6,6-ジカルボキシレート（中間体 64、工程 3）と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 493.3$ [M+H]⁺.

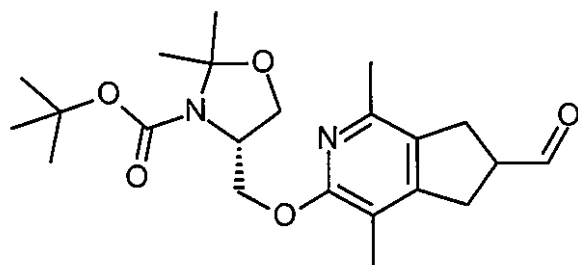
【1 4 0 2】

20

工程 2 及び工程 3：

tert-ブチル（4*R*）-4-〔（6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ〔*c*〕ピリジン-3-イル）オキシメチル〕-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化 7 3 6】



30

【1 4 0 3】

標題化合物を、2-〔（6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ〔*c*〕ピリジン-3-イル）オキシ〕-*N*-メチルアセトアミド（中間体 72、工程 6 及び 7）と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 405.4$ [M+H]⁺.

【1 4 0 4】

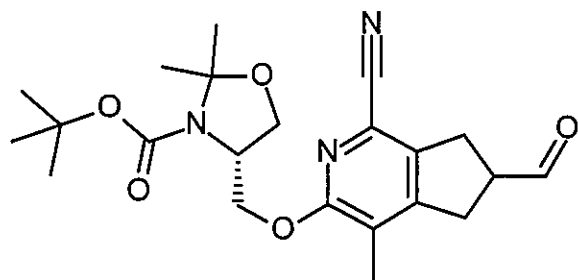
40

中間体 168

tert-ブチル（4*R*）-4-〔（1-シアノ-6-ホルミル-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ〔*c*〕ピリジン-3-イル）オキシメチル〕-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

50

【化 7 3 7】



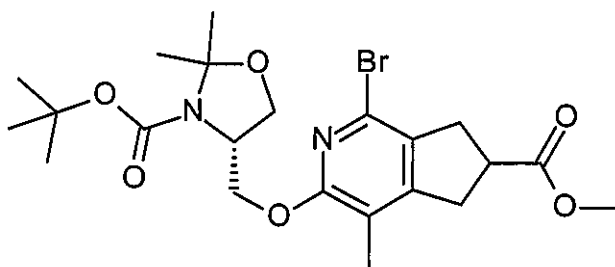
10

【1 4 0 5】

工程 1 及び 2 :

tert-ブチル (4R) - 4 - [(1-ブロモ-6-メトキシカルボニル-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化 7 3 8】



20

【1 4 0 6】

標題化合物を、ジメチル 1, 4-ジメチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル 1-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-5, 7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 7 2、工程 3) を用いて、tert-ブチル (4R) - 4 - [(6-メトキシカルボニル-1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート中間体 1 6 7、工程 1 及び 2) と同様にして調製し、無色ワックス状固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 499.3, 501.3$ [M + H]⁺.

30

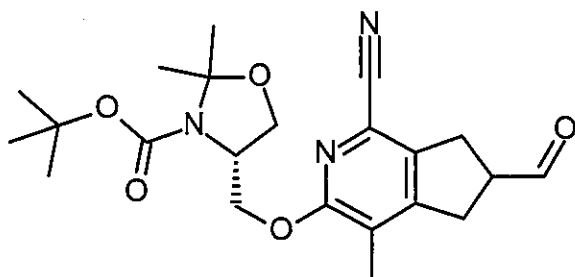
【1 4 0 7】

工程 3 ~ 5 :

tert-ブチル (4R) - 4 - [(1-シアノ-6-ホルミル-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

40

【化 7 3 9】



50

【1408】

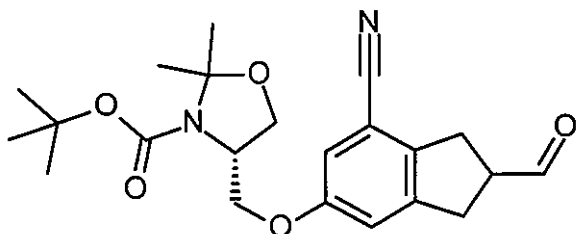
標題化合物を、2-[(4-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド(中間体36、工程5~7)と同様にして調製し、無色のワックス状固体として得た。MS(ESP): $m/z = 316.3$ [M+H-BOC]⁺。

【1409】

中間体169

tert-ブチル(4R)-4-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化740】



10

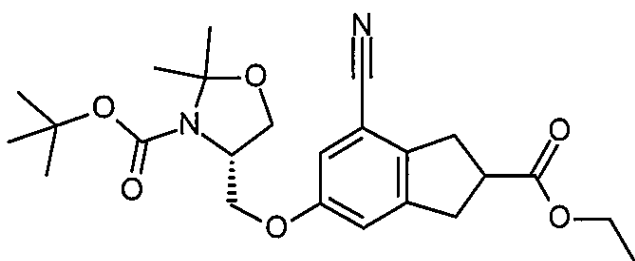
20

【1410】

工程1:

tert-ブチル(4R)-4-[(7-シアノ-2-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化741】



30

【1411】

標題化合物を、ジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにエチル4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体70、工程4)を用いて、ジメチル3-[[(4R)-2,2-ジメチル-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メトキシ]-1,4-ジメチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート(中間体167、工程1)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 389.3$ [M+H-tBu]⁺。

40

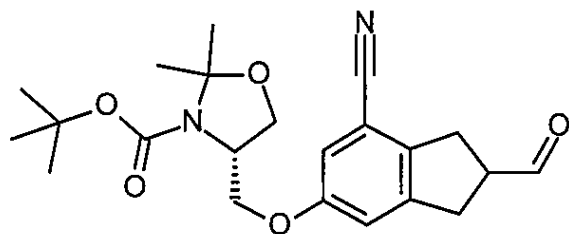
【1412】

工程2及び工程3:

tert-ブチル(4R)-4-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

50

【化 7 4 2】



10

【1 4 1 3】

標題化合物を、1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体19、工程3及び4）と同様にして調製し、白色泡状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 345.2$ [M+H-tBu]⁺。

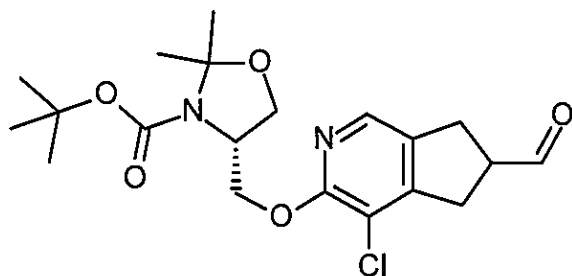
【1 4 1 4】

中間体170

tert-ブチル（4R）-4-[(4-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化 7 4 3】

20



30

【1 4 1 5】

標題化合物を、ジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル4-クロロ-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート（中間体116、工程1）を用いて、tert-ブチル（4R）-4-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)オキシメチル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（中間体167）と同様に調製し、無色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 411.3$ [M+H]⁺。

【1 4 1 6】

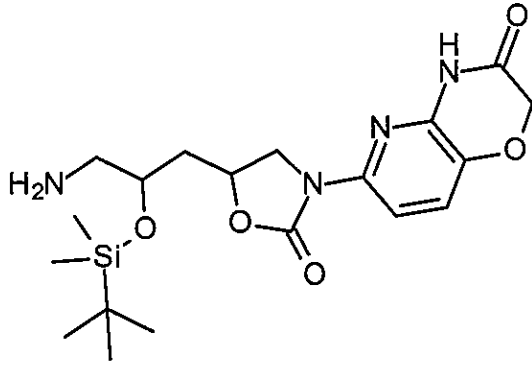
40

中間体171

6-[5-[3-アミノ-2-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシプロピル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

50

【化 7 4 4】



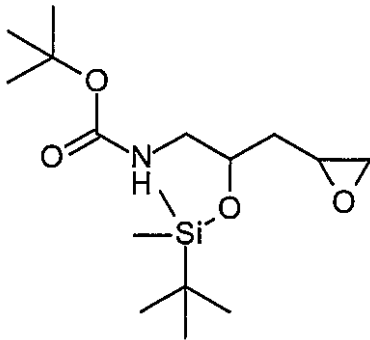
10

【1 4 1 7】

工程 1 及び 2 :

tert-ブチル N- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-3- (オキシラン-2-イル) プロピル] カルバメート

【化 7 4 5】



20

【1 4 1 8】

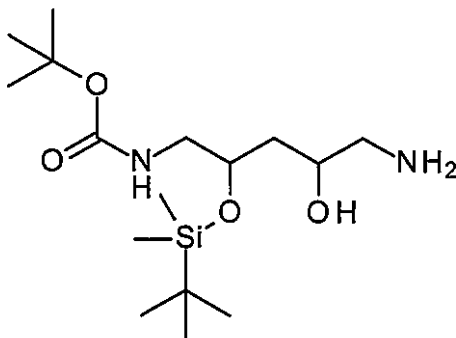
標題化合物を、tert-ブチルクロロジフェニルシランの代わりにtert-ブチルクロロジメチルシランを用いて、tert-ブチル N- [2- [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ-3- (オキシラン-2-イル) プロピル] カルバメート (中間体 1 5 6、工程 1 及び 2) と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【1 4 1 9】

工程 3 :

tert-ブチル N- [5-アミノ-2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4-ヒドロキシペンチル] カルバメート

【化 7 4 6】



40

50

【1420】

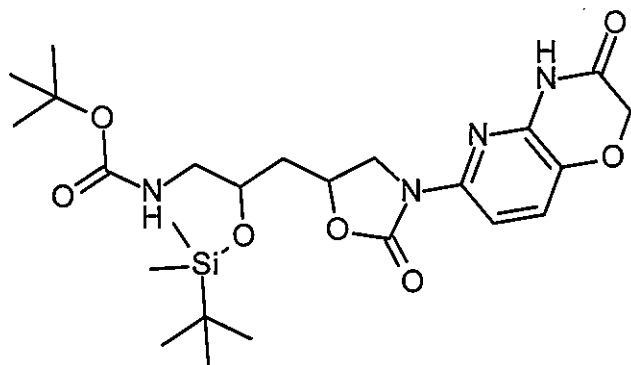
THF (30 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-3-(オキシラン-2-イル) プロピル] カルバメート (2.0 g、6.03 mmol、1 当量) の溶液に水酸化アンモニウム、28% 溶液 (20.0 mL、6.03 mmol、1 当量) を添加し、溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶液を濃縮して、粗標題化合物 (2 g、5.74 mmol、収率 95.1%) を淡黄色油状物として得た。

【1421】

工程 4～6：

tert-ブチル N-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] カルバメート

【化747】



【1422】

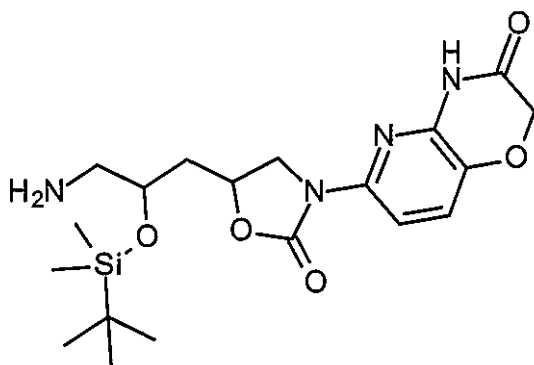
標題化合物を、ベンジル N-[*rac*-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル] カルバメート (中間体 20、工程 3～5) と同様にして調製し、黄色固体として得た。MS (ESP) : m/z 545.3 $[M+Na]^+$ 。

【1423】

工程 7：

6-[5-[3-アミノ-2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシプロピル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化748】



【1424】

DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル)

シリル] オキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]プロピル]カルバメート(140.0mg、0.270mmol、1当量)の溶液にトリフルオロ酢酸(0.41mL、5.36mmol、20当量)を加え、この溶液を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去して、粗標題化合物(110mg、0.260mmol、収率97.2%)を褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 423.2 [M+H]^+$ 。

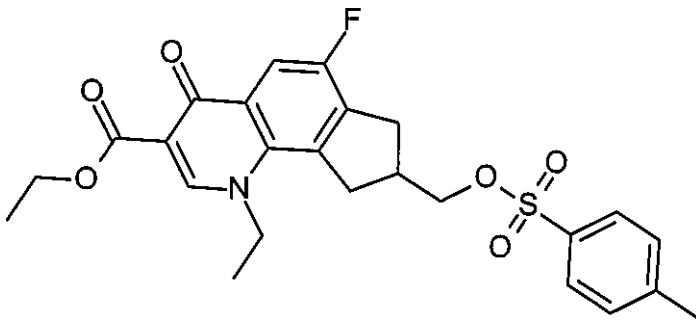
【1425】

中間体172

エチル1-エチル-6-フルオロ-8-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシメチル]-4-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート

10

【化749】



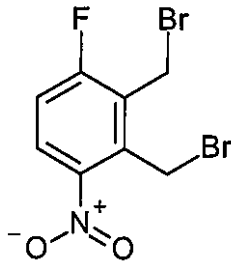
20

【1426】

工程1:

2,3-ビス(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン

【化750】



30

【1427】

標題化合物を、2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-4-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン(中間体27、工程4)と同様にして1-フルオロ-2,3-ジメチル-4-ニトロベンゼン(CAS番号1736-87-4)から調製し、淡黄色固体として得た。

40

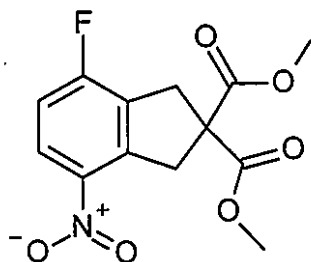
【1428】

工程2:

ジメチル4-フルオロ-7-ニトロ-1,3-ジヒドロインデン-2,2-ジカルボキシレート

50

【化 7 5 1】



10

【1 4 2 9】

THF (100.0 mL) 及びメタノール (44.4 mL) 中のマロン酸ジメチル (35.56 g、269.15 mmol、1.1 当量) の溶液にナトリウムメトキシド (39.66 g、734.06 mmol、3 当量) を 16℃ で添加し、混合物を 16℃ で 30 分間攪拌した。次いで、THF (50.0 mL) に溶解した 2,3-ビス(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (80.0 g、244.69 mmol、1 当量) を 16℃ で迅速に添加し、得られた混合物を 16℃ で 15.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM (30.0 mL) で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 50:1 ~ 30:1) によって精製すると、標題化合物 (50 g、168.21 mmol、収率 60.3%) が白色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 298.1 [M+H]⁺.

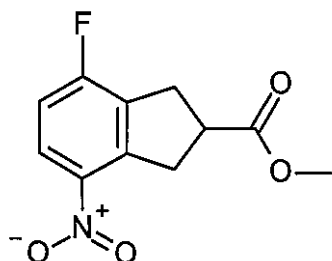
20

【1 4 3 0】

工程 3:

メチル 4-フルオロ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化 7 5 2】



30

【1 4 3 1】

標題化合物を、メチル 1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (中間体 36、工程 6) と同様にして調製し、灰白色固体として得た。MS (ESP): m/z = 240.1 [M+H]⁺.

40

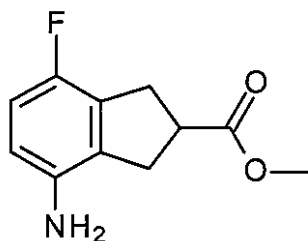
【1 4 3 2】

工程 4:

メチル 4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

50

【化 7 5 3】



10

【1 4 3 3】

メチル 4-フルオロ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (9.0 g、37.63 mmol、1 当量) を含む EtOAc (4.18 mL) の溶液に、Pd/C (2.5 g) を 15℃ で添加し、混合物を水素 (30 psi) 下、30℃ で 16 時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮し、残りの残渣をシリカカラム (PE:EtOAc=10:1~3:1) によって精製して、標題化合物 (8 g) を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 210.1$ [M+H]⁺.

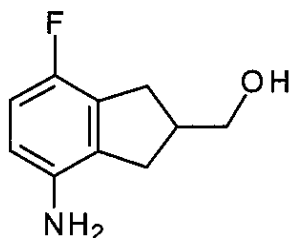
【1 4 3 4】

工程 5:

(4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メタノール

20

【化 7 5 4】



30

【1 4 3 5】

メチル 4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (7.9 g、37.76 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (100.08 mL) 中溶液に、水素化リチウムアルミニウム (2.87 g、75.52 mmol、2 当量) を 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。水 0.76 mL、10% NaOH 水溶液 0.76 mL 及び水 2.28 mL を添加して反応をクエンチした。30 分後、100 mL の EtOAc 及び過剰の無水 Na₂SO₄ を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮し、残りの残渣をシリカカラム (PE:EtOAc=5:1~1:1) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6.62 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.66 (br m, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.5 (m, 3H).

40

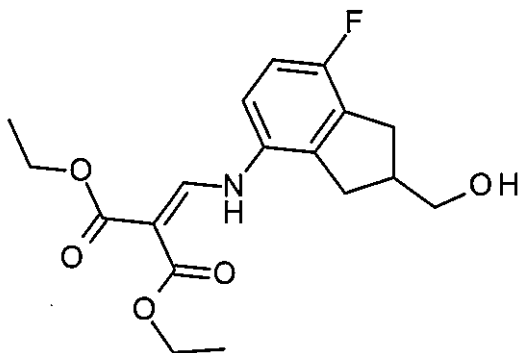
【1 4 3 6】

工程 6:

ジエチル 2-[[[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル] アミノ] メチリデン] プロパンジオエート

50

【化 7 5 5】



10

【1 4 3 7】

エタノール（50 mL）中の（4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）メタノール（3.0 g、16.56 mmol、1当量）の溶液に、ジエチル2-（メトキシメチレン）プロパンジオエート（4.35 g、21.52 mmol、1.3当量）を15℃で添加し、混合物を85℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残っている残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc=5：1～2：1）によって精製して、標題化合物（5 g、14.23 mmol、収率86.0%）を白色固体として得た。

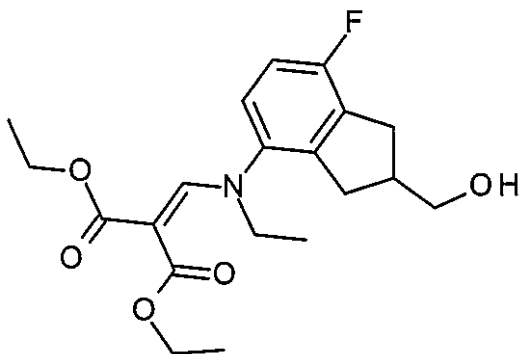
20

【1 4 3 8】

工程 7：

ジエチル2-[[エチル-〔7-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル〕アミノ〕メチリデン〕プロパンジオエート

【化 7 5 6】



30

【1 4 3 9】

MeCN（80 mL）中のジエチル2-[[〔7-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル〕アミノ〕メチリデン〕プロパンジオエート（1.0 g、2.85 mmol、1当量）の溶液に、ヨードエタン（2.3 mL、28.46 mmol、10当量）及び炭酸カリウム（1573.3 mg、11.38 mmol、4当量）を添加した。混合物を90℃で12時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濃縮して、標題化合物（1.1 g）を淡黄色固体として得た。MS（ESP）：m/z=380.1 [M+H]⁺.

40

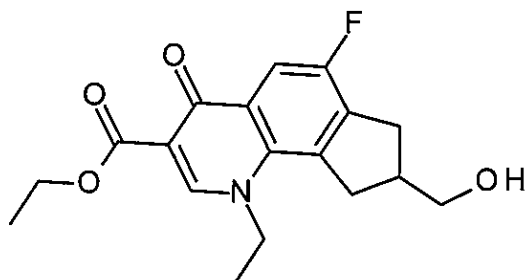
【1 4 4 0】

工程 8：

エチル1-エチル-6-フルオロ-8-（ヒドロキシメチル）-4-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート

50

【化 7 5 7】



10

【1 4 4 1】

イートンの試薬 (Eaton's reagent) (12.0 mL、2.11 mmol、1 当量) 中のジエチル 2-[[エチル-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]アミノ]メチリデン]プロパンジオエート (800.0 mg、2.11 mmol、1 当量) の溶液を 7.7 50℃で 0.5 時間撹拌した。混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液 (pH=7) を添加し、混合物を EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残りの残渣を分取 HPLC (ギ酸系) によって精製して、標題化合物 (114.7 mg、0.340 mmol、収率 15.6%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP): m/z = 334.1 [M+H]⁺.

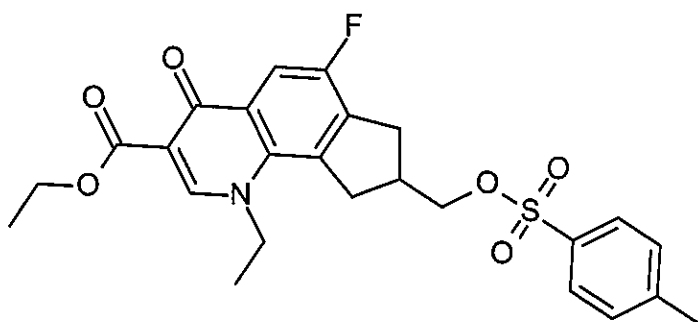
20

【1 4 4 2】

工程 9:

エチル 1-エチル-6-フルオロ-8-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシメチル]-4-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート

【化 7 5 8】



30

【1 4 4 3】

DCM (2 mL) 中のエチル 1-エチル-6-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4,7,8,9-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート (111 mg、333 μmol、1 当量) の溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド (254 mg、1.33 mmol、4 当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (215 mg、285 μL、1.66 mmol、5 当量) 及び DMAP (163 mg、1.33 mmol、4 当量) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (5 mL) で処理し、DCM (2×5 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を最初にフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g; ヘプタン中 10%~100% EtOAc) によって精製し、次いで、更にフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10 g、DCM 中 0%~10% MeOH) によって精製すると、標題化合物 (142 mg、収率 85.7%) が淡緑色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 488.3 [M+H]⁺.

40

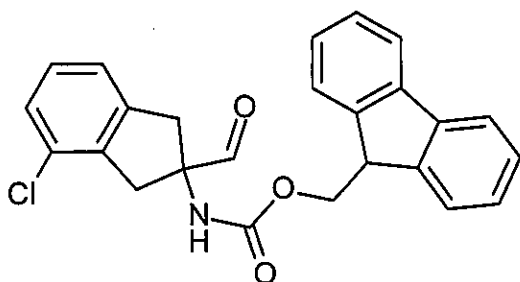
50

【1444】

中間体173

9H-フルオレン-9-イルメチルN-(4-クロロ-2-ホルミル-1,3-ジヒドロインデン-2-イル)カルバメート

【化759】



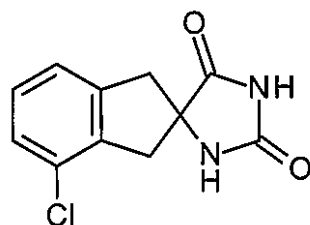
10

【1445】

工程1:

4-クロロスピロ[1,3-ジヒドロインデン-2,5'-イミダゾリジン]-2',4'-ジオン

【化760】



20

【1446】

エタノール(45 mL)及び水(45 mL)中の4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-オン(3000.0 mg、18.01 mmol、1当量)の溶液に、炭酸アンモニウム(6920.0 mg、72.02 mmol、4当量)及びシアン化カリウム(1800.0 mg、27.64 mmol、1.54当量)を添加した。混合物を50℃に加熱し、12時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を酢酸エチル(100 mL×3回)で抽出し、合わせた抽出物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をPE/EA=10:1でトリチュートし、真空中で乾燥させると、標題化合物(4000 mg、16.9 mmol、収率93.9%)が褐色固体として得られた。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESP): m/z = 237 [M+H]⁺.

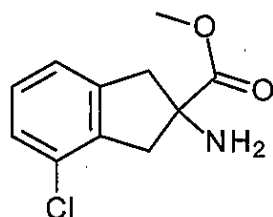
30

【1447】

工程2:

メチル2-アミノ-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート

【化761】



40

50

【1448】

NaOH (100.0 mL、300 mmol、17.75 当量) 及び 1,4-ジオキサン (20 mL) 中の 4-クロロスピロ [1,3-ジヒドロインデン-2,5'-イミダゾリジン]-2',4'-ジオン (4000.0 mg、16.9 mmol、1 当量) の混合物を 90℃ で 12 時間撹拌した。混合物に 1N HCl を添加して pH を 6~7 に調整した。混合物を酢酸エチル (150 mL × 2) で抽出した。水相を凍結乾燥させて、粗 2-アミノ-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-カルボン酸を淡黄色固体として得た。この物質をメタノール (50 mL) に溶解し、溶液を 0℃ に冷却した。混合物に 98% 硫酸 (10.0 mL、94.5 mmol、1 当量) を 0℃ でゆっくり添加した。次いで、混合物を 80℃ に加熱し、12 時間撹拌した。混合物に飽和 Na₂CO₃ 水溶液を添加して pH を 8~9 に調整した。混合物を EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、標題化合物 (700 mg) を褐色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 226 [M+H]⁺.

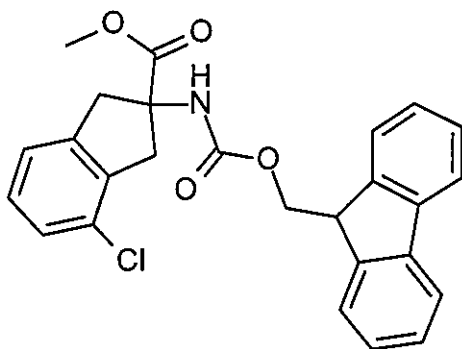
10

【1449】

工程 3 :

メチル 4-クロロ-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-1,3-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート

【化762】



20

【1450】

メタノール (33 mL) 中のメチル 2-アミノ-4-クロロ-1,3-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート (660.0 mg、2.92 mmol、1 当量) の溶液に、9H-フルオレン-9-イルメチル 2,5-ジオキソピロリジン-1-カルボキシレート (1200.0 mg、3.56 mmol、1.22 当量) 及びピリジン (0.94 mL、11.68 mmol、3.99 当量) を 25℃ で添加した。混合物を 25℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) に添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテルから石油エーテル : EtOAc = 20 : 1) によって精製すると、標題化合物 (950 mg) が淡黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 470.0 [M+Na]⁺.

30

40

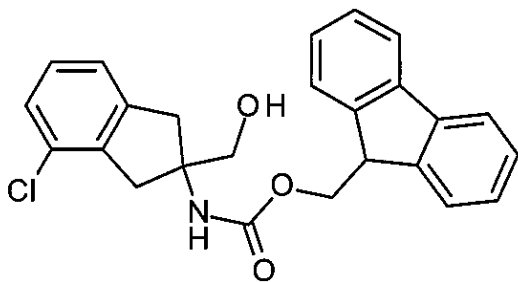
【1451】

工程 4 :

9H-フルオレン-9-イルメチル N-[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジヒドロインデン-2-イル]カルバメート

50

【化 7 6 3】



10

【1 4 5 2】

THF (5 mL) のメチル 4-クロロ-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-1,3-ジヒドロインデン-2-カルボキシレート (100.0 mg、0.220 mmol、1 当量) の溶液を 0℃ に冷却した。混合物に水素化ホウ素リチウム (0.3 mL、0.600 mmol、2.69 当量) を添加し、混合物を 20℃ で 3 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。有機抽出物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、標題化合物 (80 mg、0.190 mmol、収率 85.3%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 442.0$ $[M + Na]^+$ 。

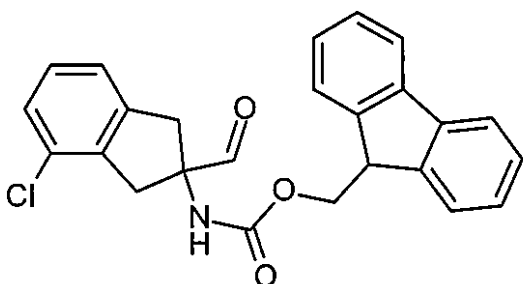
20

【1 4 5 3】

工程 5 :

9H-フルオレン-9-イルメチル N-(4-クロロ-2-ホルミル-1,3-ジヒドロインデン-2-イル) カルバメート

【化 7 6 4】



30

【1 4 5 4】

標題化合物を、1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 19、工程 4) と同様にして調製し、淡黄色固体として得た。

【1 4 5 5】

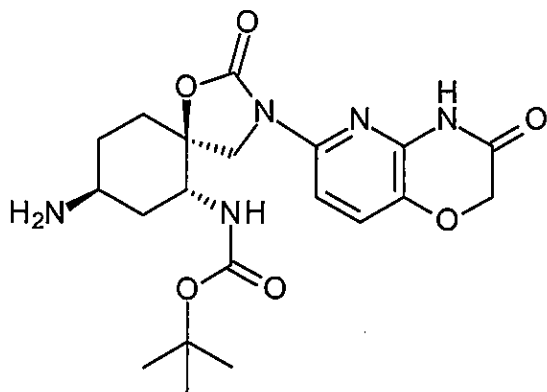
40

中間体 174

tert-ブチル N-[rac-5,6-トランス-5,8-シス-8-アミノ-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-6-イル] カルバメート

50

【化 7 6 5】



10

【1 4 5 6】

標題化合物を、tert-ブチル N- [rac-5, 6-シス-5, 8-トランス-8-アミノ-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3-アザスピロ [4.5] デカン-6-イル] カルバメート (中間体 112、工程 7~10) と同様にして 2-[rac-1, 2-トランス-1, 4-シス-1-ヒドロキシ-2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]-4-(フェニルメトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] 酢酸 (中間体 112、工程 6) から調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 432.4 [M+H]^+$ 。

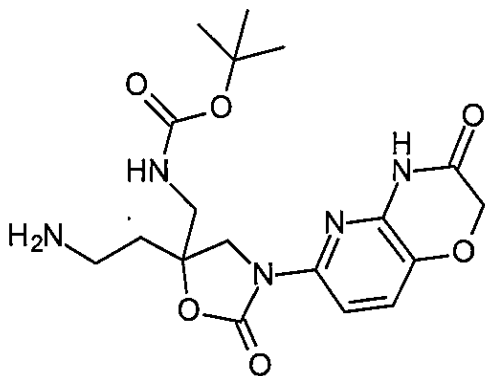
20

【1 4 5 7】

中間体 175

tert-ブチル N- [[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] メチル] カルバメート

【化 7 6 6】



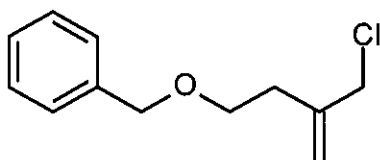
30

【1 4 5 8】

工程 1 :

3-(クロロメチル) ブター 3-エノキシメチルベンゼン

【化 7 6 7】



40

50

【1459】

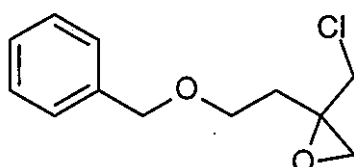
DCM (50 mL) 及び水 (50 mL) 中の3-メチルブタ-3-エノキシメチルベンゼン (CAS 番号 58558-53-5、3.0 g、17.02 mmol、1 当量) 及び塩化セリウム (III) 七水和物 (12.68 g、34.04 mmol、2 当量) の溶液に、次亜塩素酸ナトリウム (35.9 g、28.94 mmol、1.7 当量) を滴下した。混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。混合物を飽和 Na_2SO_3 に注ぎ、DCM で抽出し、有機層を真空中で濃縮して、粗標題化合物 (3800 mg、18.04 mmol、定量的収率) を無色油状物として得、これを次の工程に直接使用した。

【1460】

工程 2:

2-(クロロメチル)-2-(2-フェニルメトキシエチル)オキシラン

【化768】



【1461】

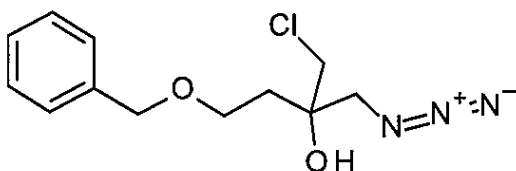
DCM (60 mL) 中の 2-(クロロメチル)-2-(2-フェニルメトキシエチル)オキシラン (3.8 g、18.04 mmol、1 当量) の溶液に、m-クロロ過安息香酸 (5835.6 mg、27.05 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残っている残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、標題化合物 (1500 mg、6.62 mmol、収率 36.7%) を無色油状物として得た。

【1462】

工程 3:

1-アジド-2-(クロロメチル)-4-フェニルメトキシブタン-2-オール

【化769】



【1463】

メタノール (100 mL) 中の 2-(クロロメチル)-2-(2-フェニルメトキシエチル)オキシラン (6.0 g、26.47 mmol、1 当量) の溶液に、アジ化ナトリウム (3.44 g、52.93 mmol、2 当量) 及び塩化アンモニウム (4.25 g、79.4 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、真空中で濃縮し、残っている残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、標題化合物 (5.1 g、18.91 mmol、収率 71.4%) を無色油状物として得た。

【1464】

工程 4:

10

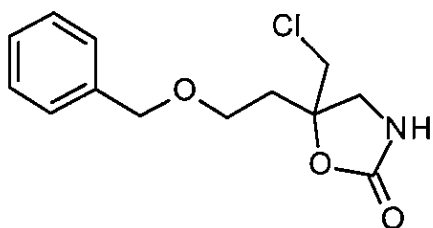
20

30

40

50

5-(クロロメチル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン
【化770】



10

【1465】

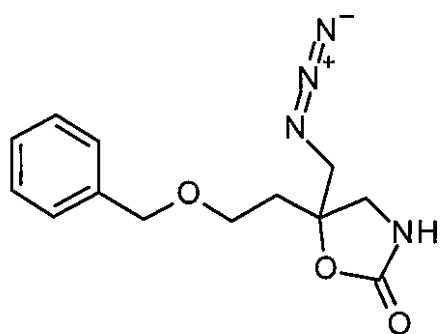
トルエン(200mL)中の1-アジド-2-(クロロメチル)-4-フェニルメトキシブタン-2-オール(5.1g、18.91mmol、1当量)及びトリフェニルホスフィン(5951.08mg、22.69mmol、1.2当量)の溶液に、ドライアイス(8319.4mg、189.1mmol、10当量)を数回に分けて添加した。混合物をCO₂下で100℃までゆっくり加熱し、更に16時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残りの残渣をフラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製すると、標題化合物(2.7g、10.01mmol、収率52.9%)が無色油状物として得られ、更に標題化合物(1.7g、6.3mmol、収率16.7%)が白色固体として得られた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.31(m, 5H), 5.13(br s, 1H), 4.50(s, 2H), 3.70(m, 4H), 3.61(s, 2H), 2.19(t, 2H).

20

【1466】

工程5:

5-(アジドメチル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン
【化771】



30

【1467】

DMF(50mL)中の5-(クロロメチル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2700.0mg、10.01mmol、1当量)の溶液に、アジ化ナトリウム(1952.32mg、30.03mmol、3当量)及び塩化テトラブチルアンモニウム(2641.6mg、10.01mmol、1当量)を添加し、混合物を122℃で72時間撹拌した。混合物を水(400mL)に注ぎ、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、残りの残渣をフラッシュクロマトグラフィー(70%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製すると、標題化合物(2600mg、9.41mmol、収率65.8%)が無色油状物として得られた。MS(ESP): m/z = 553.2 [2M+H]⁺.

40

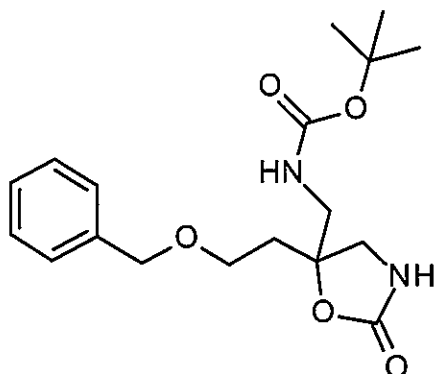
50

【1468】

工程6：

tert-ブチル N-[[2-オキソ-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチル]カルバメート

【化772】



10

【1469】

THF (30 mL) 及び水 (30 mL) 中の 5-(アジドメチル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (2600.0 mg、6.59 mmol、1 当量) の溶液に、トリフェニルホスフィン (3464.9 mg、13.17 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を 0.5 M HCl で pH = -3 に酸性化した。混合物を酢酸エチル (30 mL × 2 回) で洗浄し、水層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH = 9 に塩基性化した。次いで、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (2156.5 mg、9.88 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を 16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL × 3 回) で抽出し、合わせた抽出物を真空中で濃縮し、残っている残渣をフラッシュクロマトグラフィー (70% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製すると、標題化合物 (1.2 g、3.42 mmol、収率 52%) が無色油状物として得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 5.00 (br s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

20

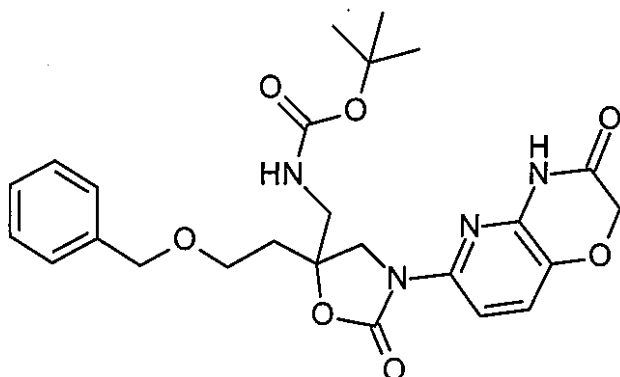
30

【1470】

工程7及び工程8：

tert-ブチル N-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチル]カルバメート

【化773】



40

50

【1471】

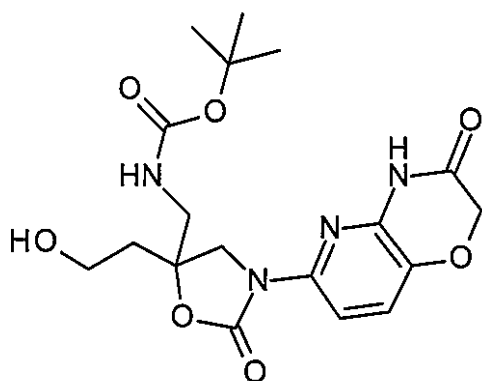
標題化合物を、ベンジルN-〔rac-3a, 7a-トランス-6, 7a-シス-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール-6-イル〕カルバメート(中間体20、工程4及び5)と同様にして調製し、黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 499.3$ [M+H]⁺.

【1472】

工程9:

tert-ブチルN-〔〔5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル〕メチル〕カルバメート

【化774】



【1473】

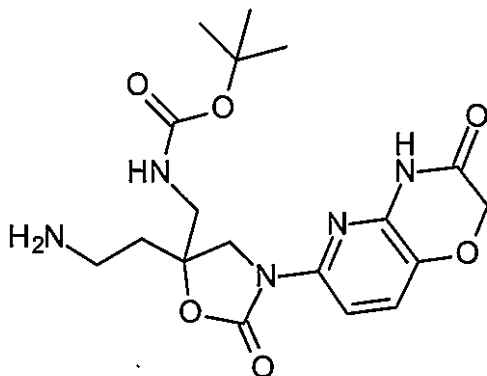
メタノール(200 mL)中のtert-ブチルN-〔〔2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-5-(2-フェニルメトキシエチル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル〕メチル〕カルバメート(1100.0 mg、2.21 mmol、1当量)の溶液に酢酸(0.5 mL)及びPd/C(1000.0 mg)を加えた。混合物を水素(2280 mmHg)下、30℃で40時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮すると、標題化合物(700 mg、1.71 mmol、収率77.7%)が白色固体として得られた。MS(ESP): $m/z = 353.3$ [M+H-tBu]⁺.

【1474】

工程10~12:

tert-ブチルN-〔〔5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル〕メチル〕カルバメート

【化775】



10

20

30

40

50

【1475】

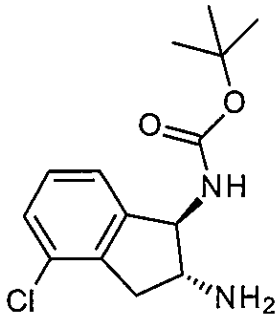
標題化合物を5-(2-アミノエチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(中間体26、工程2~4)と同様に調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 408.4 [M+H]^+$ 。

【1476】

中間体176

tert-ブチルN-(rac-1,2-トランス-2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

【化776】



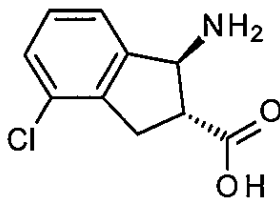
10

【1477】

工程1:

rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸

【化777】



20

30

【1478】

標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸(中間体153、工程1)と同様にして、rac-1,2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体88、工程3)から調製した。

【1479】

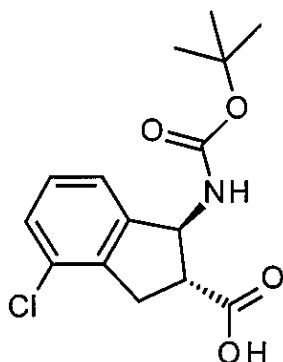
工程2:

rac-1,2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸

40

50

【化 7 7 8】



【 1 4 8 0 】

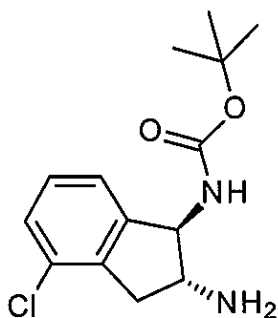
tert-ブタノール (250 mL) 及び水 (150 mL) 中の rac-1, 2-トランス-1-アミノ-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸 (22.0 g、103.95 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (103.95 mL、207.9 mmol、2 当量) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (45374 mg、207.9 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。混合物を 3 N HCl で pH = 3 に酸性化した。得られた白色沈殿をフィルタにかけ、水及び石油エーテルで洗浄し、次いで、真空中でトルエンと 3 回共蒸発させると、標題化合物 (22.7 g、72.81 mmol、収率 67.9%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 334.3 [M+Na]⁺.

【 1 4 8 1 】

工程 3 及び 4 :

tert-ブチルN-(rac-1,2-トランス-2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

【化 7 7 9】



【1 4 8 2】

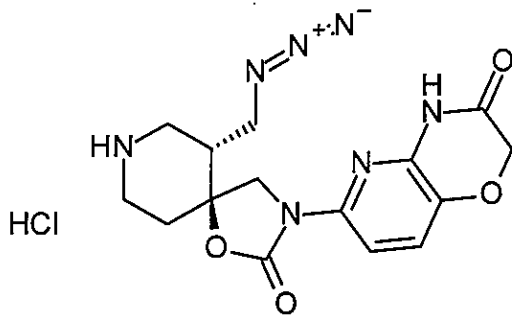
標題化合物を、4-クロロ-5-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸の代わりに *rac*-1,2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸を用いて、*tert*-ブチルN-[2-[(2-アミノ-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]カルバメート(中間体76、工程2及び3)と同様にして調製し、黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 283.5$ [$M+H$] $^{+}$.

【 1 4 8 3 】

中間体 177

6 - [r a c - 5 , 6 - トランス - 6 - (アジドメチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ -

3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン塩酸塩
【化780】



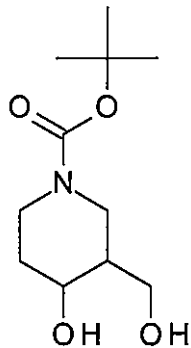
10

【1484】

工程1:

tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化781】



20

【1485】

エタノール(500mL)中のN-BOC-3-カルボエトキシ-4-ピペリドン(CAS番号98977-34-5、30,000.0mg、110.57mmol、1当量)の混合物に、NaBH₄(21025.8mg、552.87mmol、5当量)をバッチで0℃で添加し、次いで、反応物を25℃に加温し、48時間攪拌した。混合物を氷冷飽和NH₄Cl(1000mL)でクエンチし、EtOAc(600mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物(17000mg、73.5mmol、収率66.5%)を白色固体として得た。MS(ESP): m/z = 176.1 [M+H-tBu]⁺.

【1486】

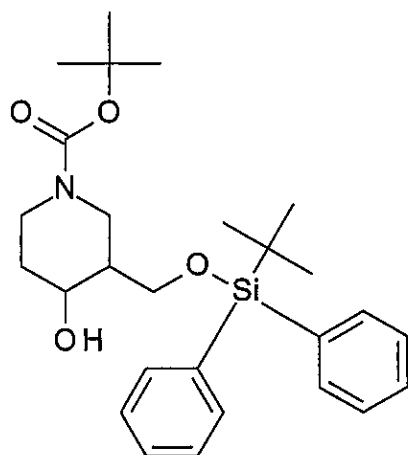
工程2:

tert-ブチル3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

40

50

【化 7 8 2】



10

【1 4 8 7】

DMF (100 mL) 中の *tert*-ブチル 3- (ヒドロキシメチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (17000.0 mg、73.5 mmol、1 当量) 及びイミダゾール (10007.5 mg、147 mmol、2 当量) の混合物に、0℃ で *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (22222.7 mg、80.85 mmol、1.1 当量) を添加し、次いで、反応物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (200 mL) でクエンチし、次いで、DCM (300 mL) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (20% EA/PE) によって精製して、標題化合物 (13000 mg、27.68 mmol、収率 37.7%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 492.3$ [M+Na]⁺.

20

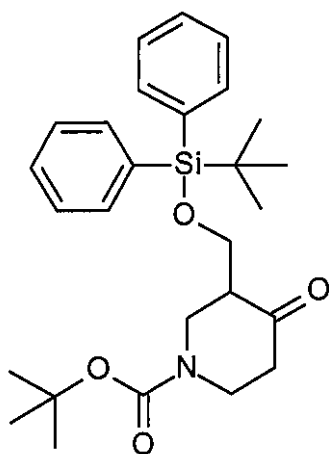
【1 4 8 8】

工程 3 :

tert-ブチル 3- [[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 7 8 3】



40

【1 4 8 9】

DCM (200 mL) 中の *tert*-ブチル 3- [[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (13000.0 mg、27.68 mmol、1 当量) の混合物に、デスマーチン・ペルヨージナン (17608.9 mg、41.52 mmol、1.5 当量) を 0℃ で加え、次いで、

50

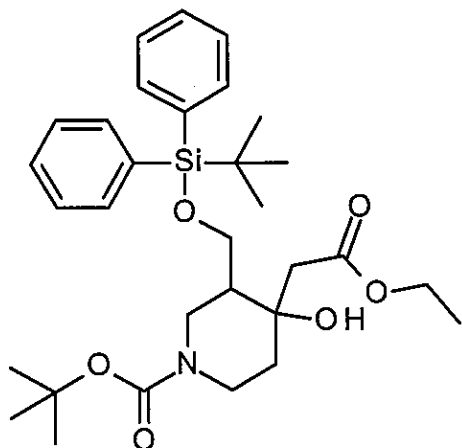
この反応物を 25℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。EtOAc (30 mL) を残渣に添加し、混合物をフィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、粗生成物 (20 g) を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーカラムによって精製して、標題化合物 (12000 mg、25.66 mmol、収率 92.7%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 490.2 [M+Na]^+$ 。

【1490】

工程 4 :

tert-ブチル 3- [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -4-(2-エトキシ-2-オキソエチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化 784】



【1491】

窒素下、-78℃の THF (300 mL) 中のリチウムジイソプロピルアミド (38.49 mL、76.98 mmol、3 当量) の混合物に、THF (60 mL) 中の酢酸エチル (3.41 mL、51.32 mmol、2 当量) を滴下した。添加後、混合物を -78℃で 30 分間攪拌した。THF (60 mL) 中 tert-ブチル 3- [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (12000.0 mg、25.66 mmol、1 当量) を単独で添加し、反応物を -78℃で更に 1.5 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 溶液 (200 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (300 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーカラムによって精製して、標題化合物 (12300 mg、22.13 mmol、収率 86.3%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 578.2 [M+Na]^+$ 。

【1492】

工程 5 :

2- [[3- [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -4-ヒドロキシ-1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-4-イル] 酢酸

10

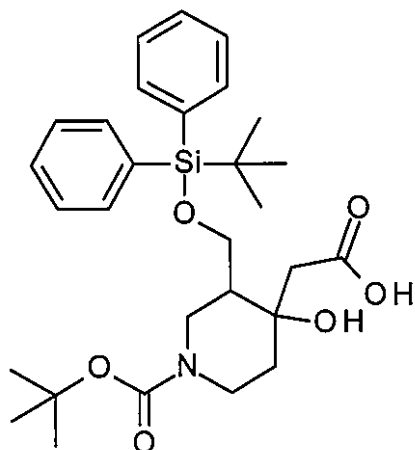
20

30

40

50

【化 7 8 5】



10

【1 4 9 3】

THF (200 mL) 中の *tert*-ブチル 3-[[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -4-(2-エトキシ-2-オキソエチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (12000.0 mg、21.59 mmol、1 当量) の混合物に、水 (100 mL) 中の LiOH (2593 mg、107.96 mmol、5 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 30℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水相を PE (100 mL) で洗浄した。次いで、水相を HCl (1 N) で pH 6~7 に中和し、EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、標題化合物 (8000 mg、15.16 mmol、収率 70.2%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 550.3 [M+Na]^+$.

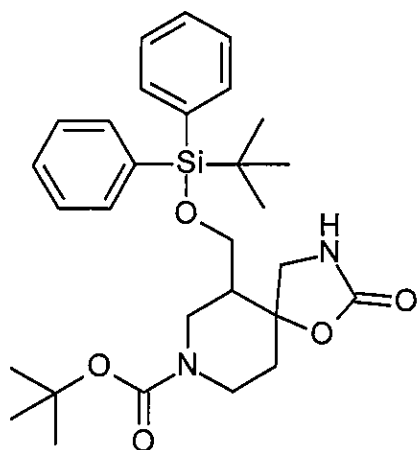
20

【1 4 9 4】

工程 6 :

tert-ブチル 6-[[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシレート
【化 7 8 6】

30



40

【1 4 9 5】

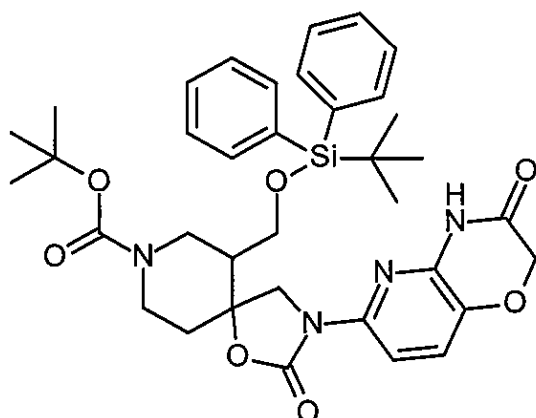
標題化合物を、*tert*-ブチル 2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシレート (中間体 17、工程 3) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 547.4 [M+Na]^+$.

【1 4 9 6】

工程 7 及び工程 8 :

50

tert-ブチル 6-[[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] -2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシレート
【化 7 8 7】



10

【1 4 9 7】

標題化合物を、6-[5-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 1、工程 4 及び 5) と同様にして調製し、淡黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 673.4$ [M+H]⁺.

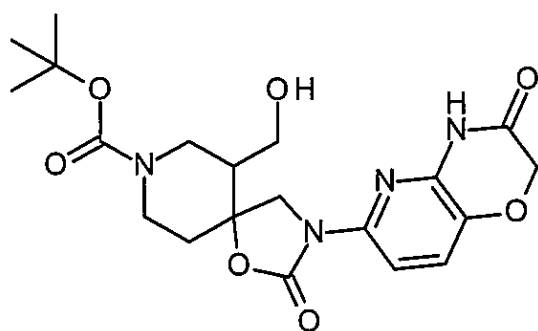
20

【1 4 9 8】

工程 9 :

tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシレート

【化 7 8 8】



30

【1 4 9 9】

標題化合物を、*tert*-ブチル N-[2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピラジノ [2, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル] プロピル] カルバメート (中間体 156、工程 6) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 457.2$ [M+Na]⁺.

40

【1 5 0 0】

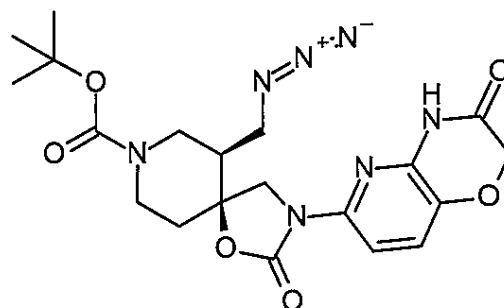
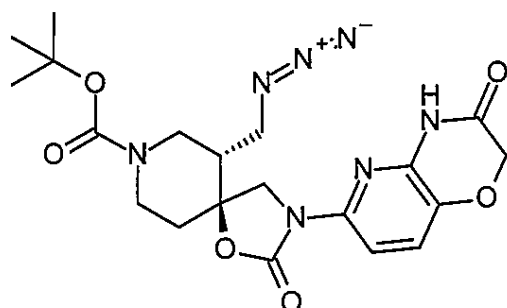
工程 10 及び 11 :

tert-ブチル *rac*-5, 6-トランス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシレート及び *tert*-

50

ブチル *rac*-5, 6-シス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート

【化789】



10

【1501】

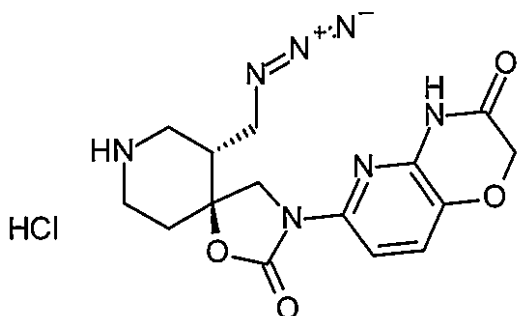
標題化合物を、6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン(中間体1、工程7及び8)と同様にして調製し、白色固体として得た。異性体を、SFCを使用して分離した。両生成物について、MS(ESP): $m/z = 460.2 [M+H]^+$.

【1502】

工程12:

6-[*rac*-5, 6-トランス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン塩酸塩

【化790】



30

【1503】

EtOAc(4mL)のtert-ブチル5, 6-トランス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(150.0mg、0.330mmol、1当量)の混合物に、HCl/EtOAc(4.0mL、0.330mmol、1当量)を0℃で添加し、次いで、反応物を25℃で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗標題化合物(120mg、0.300mmol、収率92.9%)を白色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS(ESP): $m/z = 360.2 [M+H]^+$.

40

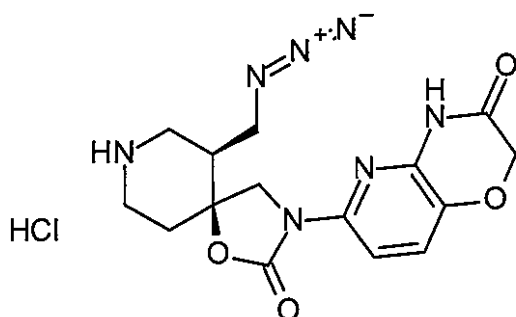
【1504】

中間体178

6-[*rac*-5, 6-シス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン塩酸塩

50

【化 7 9 1】



10

【1 5 0 5】

標題化合物を、6-*rac*-5,6-トランス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-3-オン塩酸塩(中間体177、工程12)と同様にして、*tert*-ブチル*rac*-5,6-トランス-6-(アジドメチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(中間体177、工程11)から調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 360$. $2[M+H]^+$.

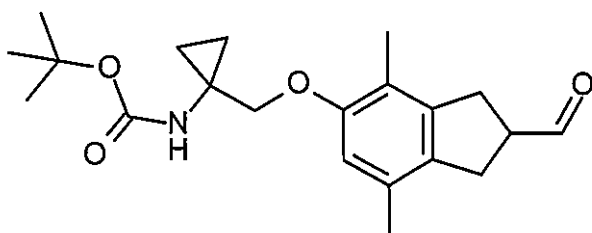
20

【1 5 0 6】

中間体179

tert-ブチル*N*-[1-[(2-ホルミル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化 7 9 2】



30

【1 5 0 7】

標題化合物を、ジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2*H*-シクロペンタ[*c*]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-1,3-ジヒドロインデン-2,2-ジカルボキシレート(中間体73、工程2)、*tert*-ブチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメートの代わりに*tert*-ブチル*N*-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルバメートを用いて、*tert*-ブチル*N*-[2-[(6-ホルミル-1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[*c*]ピリジン-3-イル)オキシ]エチル]カルバメート(中間体113)と同様にして調製し、無色ワックス状固体として得た。MS(ESP): $m/z = 304$. $2[M+H-tBu]^+$.

40

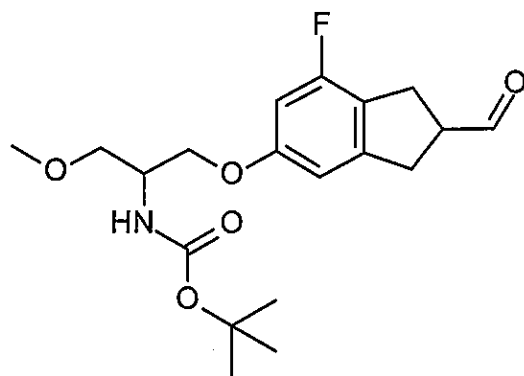
【1 5 0 8】

中間体180

tert-ブチル*N*-[1-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル)オキシ]-3-メトキシプロパン-2-イル]カルバメート

50

【化 7 9 3】



10

【1 5 0 9】

標題化合物を、tert-ブチルN-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチルN-(1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル)カルバメート(CAS番号1334171-66-2)を用いて、tert-ブチルN-[1-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]プロパン-2-イル]カルバメート(中間体105)と同様にして調製し、無色油状物として得た。

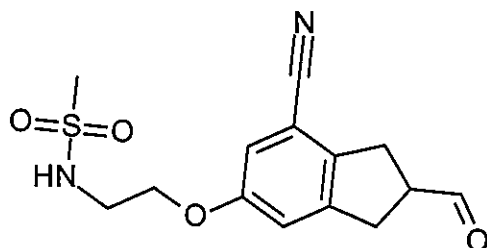
20

【1 5 1 0】

中間体 1 8 1

N-[2-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]メタンスルホンアミド

【化 7 9 4】



30

【1 5 1 1】

エチル4-フルオロ-6-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレートの代わりにエチル4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体70、工程4)、tert-ブチル3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシレートの代わりにN-(2-ブromoエチル)メタンスルホンアミド(CAS番号63132-74-1)を用いて、tert-ブチル3-[(2-エトキシカルボニル-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート(中間体103)と同様にして、標題化合物を調製し、灰色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 309.1 [M+H]^+$ 。

40

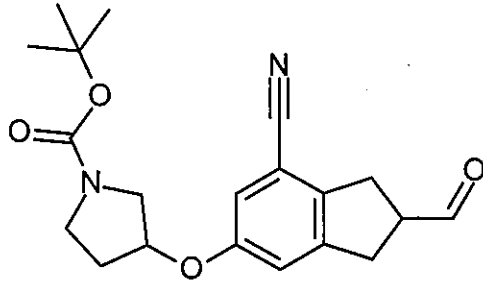
【1 5 1 2】

中間体 1 8 2

tert-ブチル3-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート

50

【化 7 9 5】



10

【1 5 1 3】

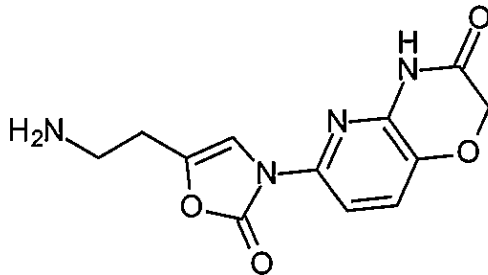
標題化合物を、N-(2-ブロモエチル)メタンスルホンアミドの代わりにtert-ブチル3-ブロモピロリジン-1-カルボキシレート(CAS番号939793-16-5)を用いて、N-[2-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]エチル]メタンスルホンアミド(中間体182)と同様にして調製し、褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 257.1$ [M+H-BOC]⁺.

【1 5 1 4】

中間体 1 8 3

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化 7 9 6】



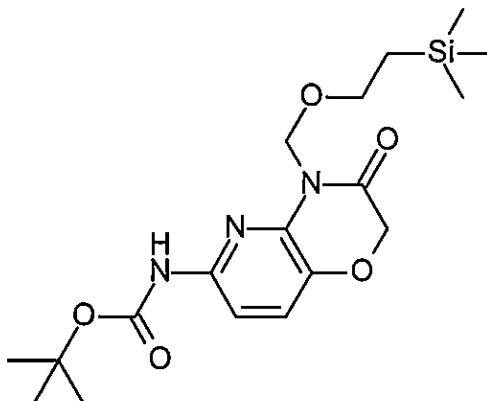
30

【1 5 1 5】

工程 1 :

tert-ブチルN-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル]カルバメート

【化 7 9 7】



40

50

【1516】

1, 4-ジオキサン (60 mL) 中の 9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (170.0 mg、0.290 mmol、0.110 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (260.0 mg、0.280 mmol、0.100 当量)、tert-ブチルカルバメート (652.0 mg、5.57 mmol、2 当量)、6-ブロモ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 8、0.06 mL、2.78 mmol、1 当量) 及び炭酸カリウム (770.0 mg、5.57 mmol、2 当量) の混合物を窒素で 3 回脱気し、混合物を 100℃ で 12 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (8% EtOAc/PE) によって精製すると、標題化合物 (1000 mg、2.53 mmol、収率 90.8%) が淡黄色固体として得られた。

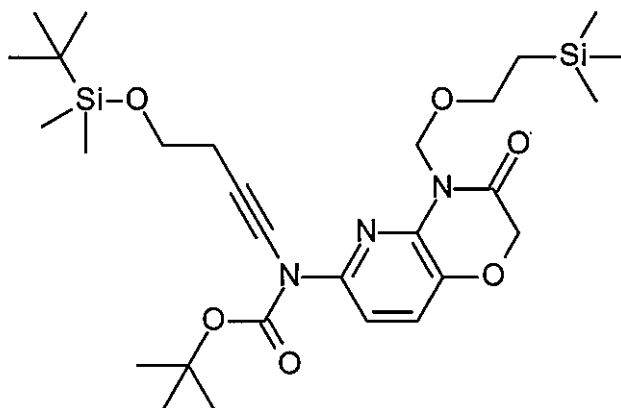
10

【1517】

工程 2:

tert-ブチル N- [4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブター 1-イニル] -N- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート

【化 798】



20

30

【1518】

トルエン (18 mL) 中の tert-ブチル N- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート (900.0 mg、2.28 mmol、1 当量) 及び 4-ブロモブター 3-イノキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン (CAS 番号 448944-55-6、1200.0 mg、4.56 mmol、2 当量) の溶液に、1, 10-フェナントロリン-水和物 (234.0 mg、1.18 mmol、0.520 当量)、硫酸銅 (II) (180.0 mg、1.13 mmol、0.500 当量) 及びリン酸カリウム塩 (972.0 mg、4.58 mmol、2.01 当量) を添加した。混合物を 85℃ で 12 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (PE: EtOAc = 3:1) によって精製すると、標題化合物 (600 mg、1.04 mmol、収率 45.6%) が無色油状物として得られた。

40

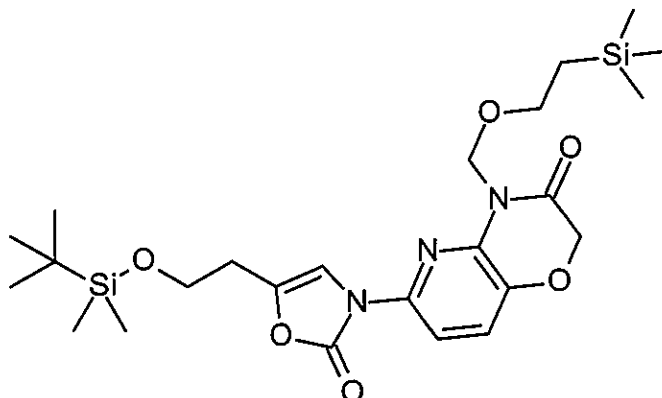
【1519】

工程 3:

6- [5- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

50

【化 7 9 9】



10

【1520】

DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブター-1-イニル]-*N*-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート (700.0 mg、1.21 mmol、1 当量) の溶液に、MeCN (2 mL) 中のヘキサフルオロアンチモネート (V) 銀 (120.0 mg、0.350 mmol、0.290 当量) 及びクロロ (トリフェニルホスフィン) 金 (I) (180 mg、0.400 mmol、0.30 当量) の混合物を加えた。混合物を 40 °C で 3 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュカラム (PE 中 10% EtOAc) によって精製して、標題化合物 (600 mg、1.15 mmol、収率 94.9%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.77 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

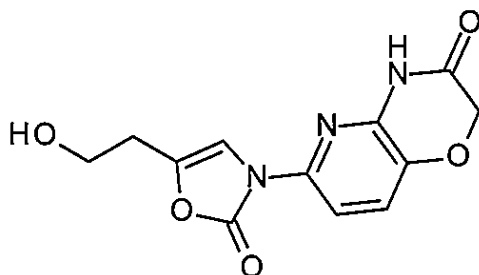
20

【1521】

工程 4:

6-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4*H*-ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化 8 0 0】



40

【1522】

TFA (10.0 mL、1.15 mmol、1 当量) 中の 6-[5-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピリド [3, 2-*b*] [1, 4] オキサジン-3-オン (600.0 mg、1.15 mmol、1 当量) の混合物を、50 °C で 4 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣に、H₂O 中の MeOH (5 mL) 及び K₂CO₃ (200 mg) を添加した。混合物を 20 °C で 1 時間攪拌

50

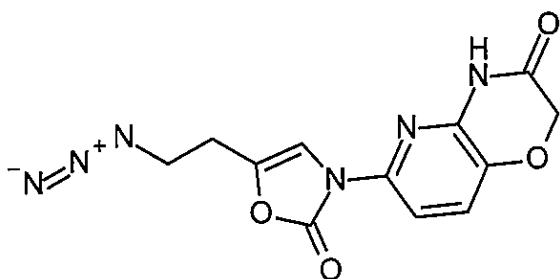
した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物にEtOAc (50 mL) を添加し、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (300 mg、1.08 mmol、収率67.7%) を黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 278.0$ [M+H]⁺.

【1523】

工程5及び6:

6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化801】



10

【1524】

標題化合物を、6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体1、工程7及び8) と同様にして調製し、黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 303.0$ [M+H]⁺.

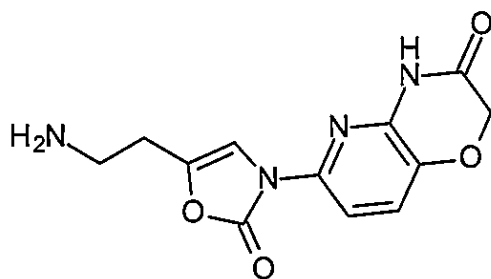
20

【1525】

工程7:

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化802】



30

【1526】

THF (3 mL) 及び水 (0.600 mL) 中の6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (60.0 mg、0.200 mmol、1当量) の混合物に、トリフェニルホスフィン (156.0 mg、0.590 mmol、3当量) を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを分取TLC (EtOAc) によって精製して、標題化合物 (40 mg、0.140 mmol、収率72.9%) を黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 277.0$ [M+H]⁺.

40

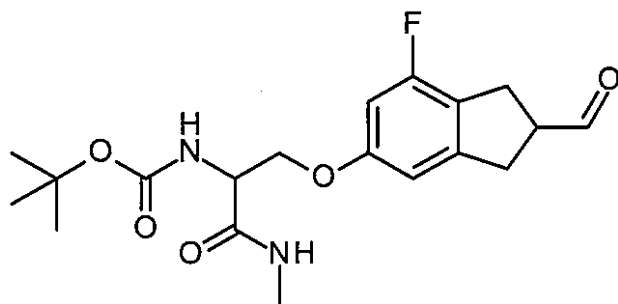
【1527】

中間体184

tert-ブチルN-[3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート

50

【化 8 0 3】



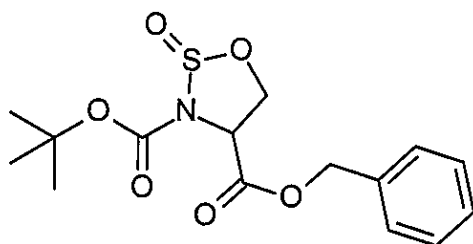
10

【1 5 2 8】

工程 1 :

4-*O*-ベンジル 3-*O*-tert-ブチル 2-オキソオキサチアゾリジン-3, 4-ジカルボキシレート

【化 8 0 4】



20

【1 5 2 9】

乾燥 DCM (50 mL) 及び塩化チオニル (3050.0 mg、25.64 mmol、2.52 当量) をアルゴン雰囲気下で丸底フラスコに入れた。次いで、DCM (100 mL) 中のベンジル 3-ヒドロキシー 2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロパノエート (CAS 番号 3850-40-6、3000.0 mg、10.16 mmol、1 当量) を -40°C で反応混合物に滴下し、攪拌を 30 分間続けた。ピリジン (4.19 mL、51.83 mmol、5.1 当量) を反応混合物に添加し、温度を 20°C までゆっくりと上げた。反応混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。反応物を氷水 (250 mL) でクエンチし、重炭酸ナトリウム (100 mL × 2) 及び食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると、粗標題化合物 (3000 mg、8.79 mmol、収率 86.5%) が淡褐色油状物として得られた。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28-7.43 (m, 5H) 4.74-5.32 (m, 5H) 1.23-1.51 (m, 9H)。

30

【1 5 3 0】

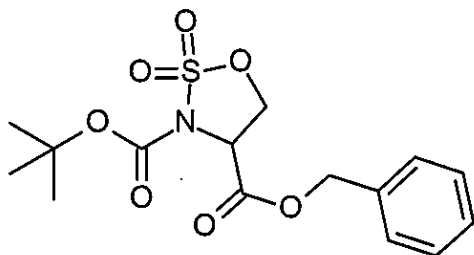
工程 2 :

4-*O*-ベンジル 3-*O*-tert-ブチル 2, 2-ジオキサソオキサチアゾリジン-3, 4-ジカルボキシレート

40

50

【化 8 0 5】



10

【1 5 3 1】

MeCN (50 mL) 中の 4-*O*-ベンジル 3-*O*-*tert*-ブチル 2-オキソオキサチアゾリジン-3, 4-ジカルボキシレート (3000.0 mg、8.79 mmol、1 当量) の溶液に、 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40.0 mg、0.180 mmol、0.020 当量)、 NaIO_4 (3000.0 mg、14.03 mmol、1.6 当量) 及び水 (50 mL) を 0°C で添加し、反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし (200 mL)、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残っている残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 3:1) によって精製して、標題化合物 (2300 mg、6.44 mmol、収率 73.2%) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25–7.49 (m, 5H), 5.23–5.36 (m, 1H), 4.86–5.19 (m, 2H), 4.72–4.83 (m, 1H), 4.44–4.57 (m, 1H), 1.26–1.49 (m, 9H)。

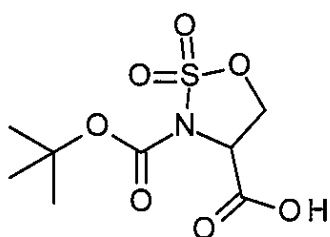
20

【1 5 3 2】

工程 3:

3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-2, 2-ジオキサソオキサチアゾリジン-4-カルボン酸

【化 8 0 6】



30

【1 5 3 3】

メタノール (6 mL) 中の 4-*O*-ベンジル 3-*O*-*tert*-ブチル 2, 2-ジオキサソオキサチアゾリジン-3, 4-ジカルボキシレート (300.0 mg、0.840 mmol、1 当量) の混合物に、 Pd/C (30.0 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気下、20°C で 0.5 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、標題化合物 (200 mg、0.750 mmol、収率 89.2%) を白色固体として得た。

40

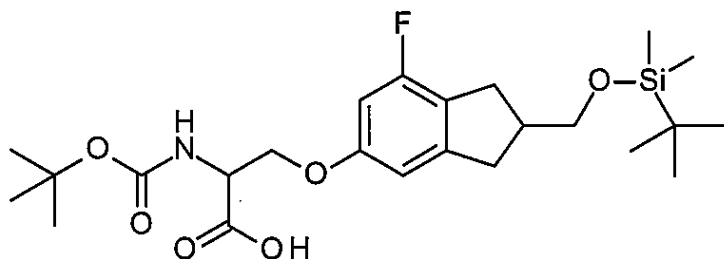
【1 5 3 4】

工程 4:

3-[[2-[[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル]-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル] オキシ]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸

50

【化 807】



【1535】

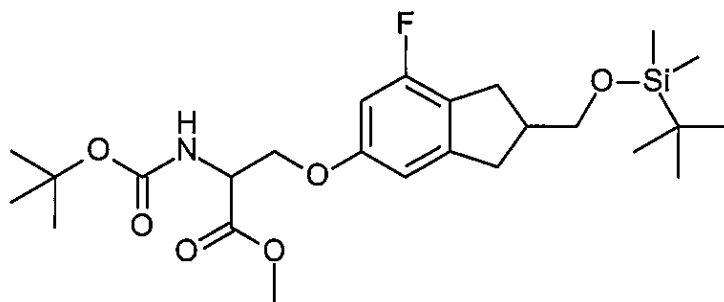
THF (8 mL) 中の 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール(中間体 52、工程 2、180.0 mg、0.610 mmol、1 当量)の懸濁液に、NaH (73.02 mg、1.83 mmol、3.01 当量)を -15°C で添加した。反応混合物を 10 分間攪拌し、THF (8 mL) 中の 3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-2,2-ジオキソオキサチアゾリジン-4-カルボン酸(194.73 mg、0.730 mmol、1.2 当量)をゆっくり添加し、反応混合物を -15°C で 4 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (20 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗標題化合物(250 mg、0.520 mmol、収率 17.0%)を無色油状物として得た。MS (ESP): $m/z = 428.2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$.

【1536】

工程 5:

メチル 3-[[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパノエート

【化 808】



【1537】

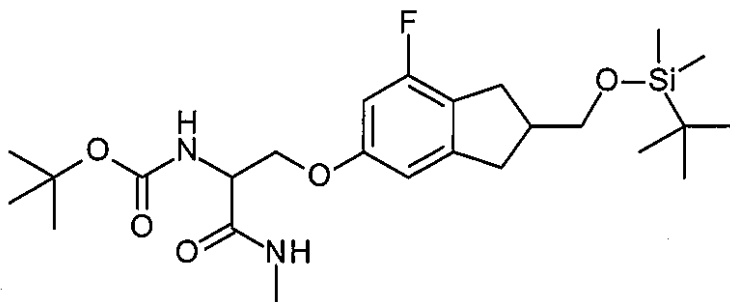
DMF (3 mL) 中の 3-[[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸(250.0 mg、0.100 mmol、1 当量)及び Na_2CO_3 (0.05 mL、0.310 mmol、3 当量)の懸濁液に、ヨードメタン(29.35 mg、0.210 mmol、2 当量)を 0°C で添加した。反応混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。混合物をブライン(20 mL)でクエンチし、EtOAc (30 mL)で抽出した。有機抽出物を食塩水(20 mL $\times$ 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮して残渣を得て、これを分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1) によって精製して、標題化合物(150 mg、0.300 mmol、収率 61.2%)を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 398.2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

【1538】

工程6:

tert-ブチル N-[3-[[2-[[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート

【化809】



10

【1539】

EtOH中モノメチルアミン (578.16mg、6.33mmol、100当量) 中のメチル 3-[[2-[[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロパノエート (150.0mg、0.060mmol、1当量) の溶液を20℃で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残渣が得られ、これを分取TLC (PE/EtOAc=1/1) によって精製して、標題化合物 (30mg、0.060mmol、収率95.4%) を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 397.4$ [M+H-BOC]⁺.

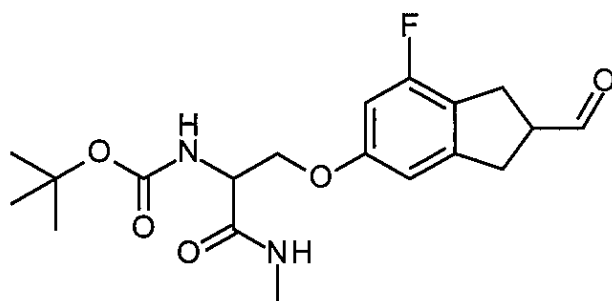
20

【1540】

工程7及び工程8:

tert-ブチル N-[3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル] カルバメート

【化810】



40

【1541】

標題化合物を [rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-イル] アセテート (中間体30、工程3及び4) と同様に調製し、淡褐色油状物として得た。MS (ESP): $m/z = 325.1$ [M+H-tBu]⁺.

【1542】

中間体185

(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

50

Cc1c(F)c2c(c1ncc2Cl)C3CC(C3)COC(=O)(=O)c4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5

【 1 5 4 3 】

D i エチル 2 - (6 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシカルボニルピリジン - 2 - イル) プロパンジオエート

CCOC(=O)C(=O)c1c(F)c(C(=O)OC)c(Cl)n1

【 1 5 4 4 】

30

工程 2：

2-クロロ-5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-カルボン酸

Cc1cc(F)c(C(=O)O)c(Cl)n1

50

【1546】

DMA (40 mL) 中のジエチル 2-(5-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシカルボニルフェニル)プロパンジオエート (7.5 g、21.6 mmol、1 当量) の溶液に、塩化マグネシウム六水和物 (8.77 g、43.1 mmol、2 当量) を室温に加えた。反応混合物を 150℃ に 20 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (250 mL) と冷却した 10% クエン酸溶液 (150 mL) との間で分割した。水層を EtOAc (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (80 g SiO₂ カートリッジ; 酢酸エチル/イソプロパノール 100:0~90:10) によって精製すると、標題化合物 (3.7 g) が灰白色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 190.1 [M+H]⁺.

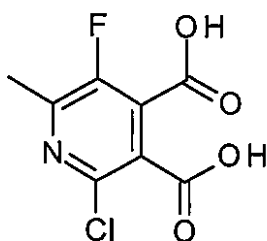
10

【1547】

工程 3:

2-クロロ-5-フルオロ-6-メチルピリジン-3,4-ジカルボン酸

【化 814】



20

【1548】

テトラヒドロフラン (30 mL) 中の N,N-ジイソプロピルアミン (3.1 g、4.3 mL、30.6 mmol、2.15 当量) の溶液に、ヘキサン中 n-ブチルリチウム 1.6 M (19.6 mL、31.3 mmol、2.2 当量) を -78℃ で添加した。反応混合物を -78~-40℃ で 20 分間攪拌した。反応混合物を -78℃ に冷却し、テトラヒドロフラン (18 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-カルボン酸 (2.7 g、14.2 mmol、1 当量) の溶液を -78℃ で滴下した。反応混合物を -78℃ で 30 分間攪拌した。二酸化炭素 (472 mg、10.7 mmol、4.5 当量) を反応混合物に -78℃ でゆっくり添加した。15 分後、反応混合物を室温に加温した。0℃ で、1 M 塩化水素水溶液 (71.2 mL、71.2 mmol、5 当量) を添加して pH 1 に調整し、混合物を室温に加温した。混合物に酢酸エチル (120 mL) を添加した。水層を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン (20 mL) 及び熱トルエン (20 mL) 中でトリチュエートし、真空中で乾燥させると、標題化合物 (2.89 g) が緑色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 234.0 [M+H]⁺.

30

40

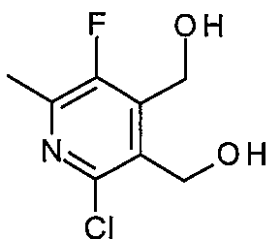
【1549】

工程 4:

[2-クロロ-5-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-4-イル]メタノール

50

【化 8 1 5】



【1 5 5 0】

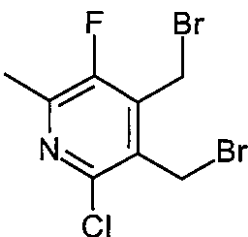
テトラヒドロフラン（20 mL）中の2-クロロ-5-フルオロ-6-メチルピリジン-3,4-ジカルボン酸（2.8 g、12 mmol、1当量）の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体THF中2 M（24 mL、47.9 mmol、4当量）を0℃で添加した。15分後、氷浴を除去し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。更なるTHF中2 Mのボランジメチルスルフィド錯体（5.99 mL、12 mmol、1当量）及びテトラヒドロフラン（20 mL）を添加し、反応混合物を6時間で50℃に加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、メタノール（100 mL）を滴下した。混合物を吸収剤に予め吸収させ、真空中で濃縮した。粗物質を最初にカートリッジクロマトグラフィー（80 g SiO₂；酢酸エチル／イソプロパノール100：0から90：10）によって精製し、得られた物質をカートリッジクロマトグラフィー（40 g SiO₂；n-ヘプタン／酢酸エチル：100：0～75：25～50：50）によって更に精製して、標題化合物を淡黄色油状物として得た。MS（ESP）：m/z = 206.1 [M+H]⁺.

【1 5 5 1】

工程5：

3,4-ビス（ブロモメチル）-2-クロロ-5-フルオロ-6-メチルピリジン

【化 8 1 6】



【1 5 5 2】

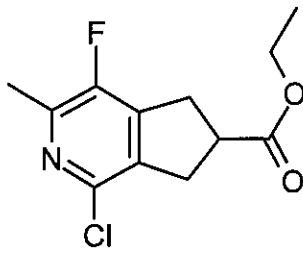
ジクロロメタン（15 mL）中の[2-クロロ-5-フルオロ-3-（ヒドロキシメチル）-6-メチルピリジン-4-イル]メタノール（698 mg、3.39 mmol、1当量）の溶液に、ジクロロメタン（7 mL）中の三臭化リン（1.1 g、384 μL、4.07 mmol、1.2当量）の溶液を0℃で滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に加熱し、攪拌を2時間続けた。反応混合物にジクロロメタン50 mLを添加し、混合物を0℃に冷却した。混合物を0℃で飽和NaHCO₃水溶液（10 mL）でクエンチし、次いで、ジクロロメタン（3×60 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、標題化合物（670 mg）を淡黄色油状物として得た。MS（ESP）：m/z = 329.9, 331.9 [M+H]⁺.

【1 5 5 3】

工程6及び工程7：

エチル1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペン

タ [c] ピリジン-6-カルボキシレート
【化 8 1 7】



10

【1 5 5 4】

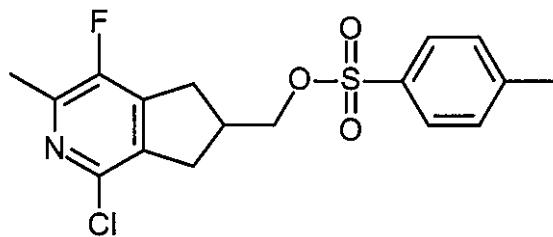
標題化合物を、エチル 4-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート（中間体 7 9、工程 1 及び 2）と同様にして調製し、淡黄色の液体として得た。
MS (ESP) : $m/z = 258.1 [M+H]^+$.

【1 5 5 5】

工程 8 及び 9 :

（1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル）メチル 4-メチルベンゼンスルホネート
【化 8 1 8】

20



【1 5 5 6】

標題化合物を、[1-メチル-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エトキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート（中間体 1 4 3、工程 3 及び 4）と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 370.1 [M+H]^+$.

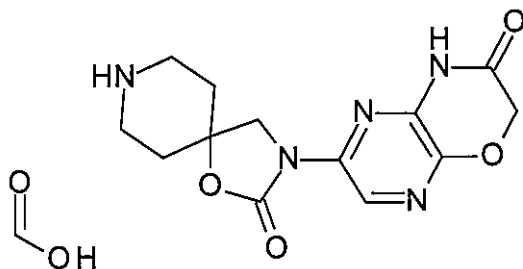
30

【1 5 5 7】

中間体 1 8 6

6-(2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル)-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸
【化 8 1 9】

40

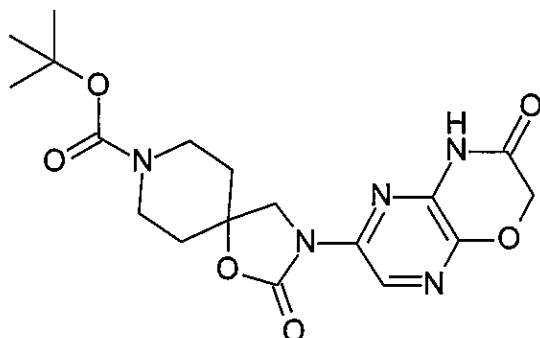


【1 5 5 8】

50

工程 1 :

tert-ブチル 2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート
【化 8 2 0】



10

【1559】

tert-ブチル *N*-[2-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)エチル]カルバメートの代わりに *tert*-ブチル 2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (中間体 17、工程 3)、6-クロロ-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]チアジン-3-オンの代わりに 6-ブロモ-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-3-オン (中間体 25、工程 1) を用い、*tert*-ブチル *N*-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]チアジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (中間体 48、工程 4) と同様にして標題化合物を調製し、黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 406.3$ [$M+H$]⁺.

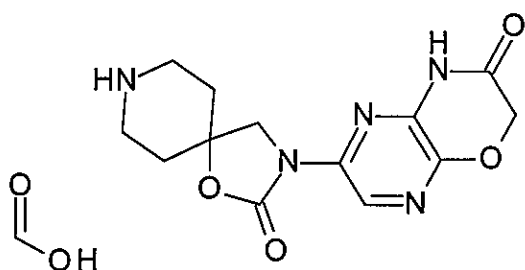
20

【1560】

工程 2 :

6-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸
【化 8 2 1】

30



40

【1561】

ギ酸 (20.0 mL、2.47 mmol、1 当量) 中の *tert*-ブチル 2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-6-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (1000.0 mg、2.47 mmol、1 当量) の溶液を 35℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗標題化合物 (700 mg、1.99 mmol、収率 93%) を黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 306.2$ [$M+H$]⁺.

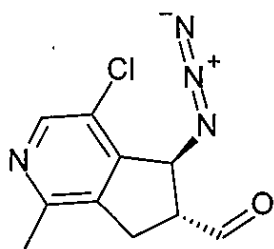
【1562】

中間体 187

rac-5,6-トランス-5-アジド-4-クロロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ

50

－5H－シクロペンタ [c] ピリジン－6－カルバルデヒド
【化 8 2 2】



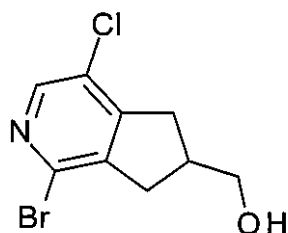
10

【1 5 6 3】

工程 1～8：

(1-ブromo-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール

【化 8 2 3】



20

【1 5 6 4】

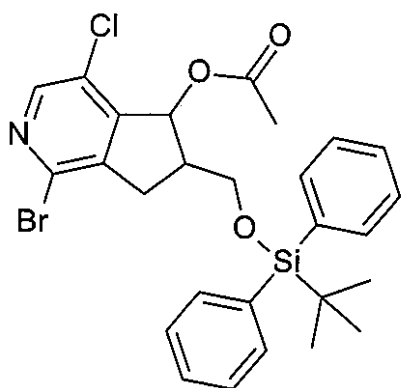
標題化合物を、2-ブromo-5-フルオロ-3-メチル-ピリジンの代わりに2-ブromo-5-クロロ-3-メチル-ピリジン (CAS 番号 65550-77-8) を用い、(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (中間体 27、工程 1～7 及び 9) と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 264.0$ [M+H]⁺.

30

【1 5 6 5】

工程 9～11：

[1-ブromo-6-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル]-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-5-イル] アセテート
【化 8 2 4】



40

【1 5 6 6】

標題化合物を、6-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル]-1

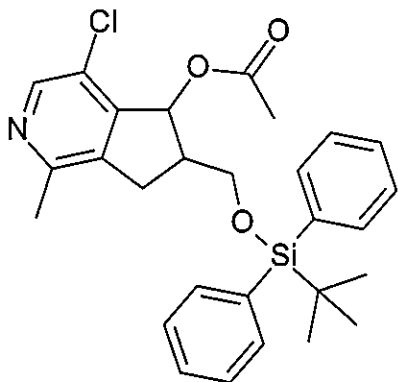
50

ークロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]アセテート(中間体30、工程1~3)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z=558.0, 560.0$ [M+H]⁺。

【1567】

工程12:

[6-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]アセテート
【化825】



10

20

【1568】

1,4-ジオキサン(100mL)中の[1-ブromo-6-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]アセテート(3000.0mg、5.37mmol、1当量)の溶液に、K₂CO₃(1481.3mg、10.73mmol、2当量)、トリメチルボロキシ(2021.2mg、8.05mmol、1.5当量)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(392.7mg、0.540mmol、0.100当量)を添加した。反応混合物をN₂下、100℃で16時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮乾固した。残渣をEtOAc(100mL)に溶解し、有機相を飽和NaHCO₃溶液(60mL×2)で洗浄した。次いで、有機物を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して乾燥させた。次いで、粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーカラム(PE/EtOAc=10/1~3/1)によって精製して、標題化合物(1500mg、3.04mmol、収率56.6%)を無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z=494.2$ [M+H]⁺。

30

【1569】

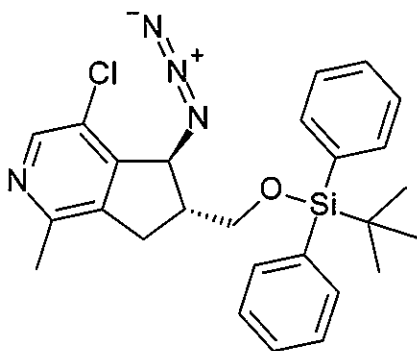
工程13及び工程14:

tert-ブチル-ジフェニル-[rac-5,6-トランス-5-アジド-4-クロロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メトキシ]シラン

40

50

【化 8 2 6】



10

【1 5 7 0】

標題化合物を、tert-ブチルジフェニル〔(rac-5, 6-トランス-5-アジド-1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル)メトキシ〕シラン(中間体80、工程1及び2)と同様にして調製し、無色の油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 477.2 [M+H]^+$ 。

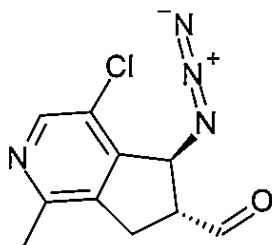
【1 5 7 1】

工程15及び工程16。

20

rac-5, 6-トランス-5-アジド-4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 8 2 7】



30

【1 5 7 2】

標題化合物を、2-〔(7-フルオロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ〕アセトニトリル(中間体52、工程4及び5)と同様にして調製し、淡褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 237.5 [M+H]^+$ 。

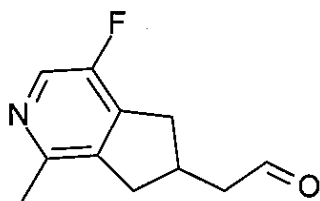
【1 5 7 3】

中間体188

2-(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-イル)アセトアルデヒド

40

【化 8 2 8】



【1 5 7 4】

50

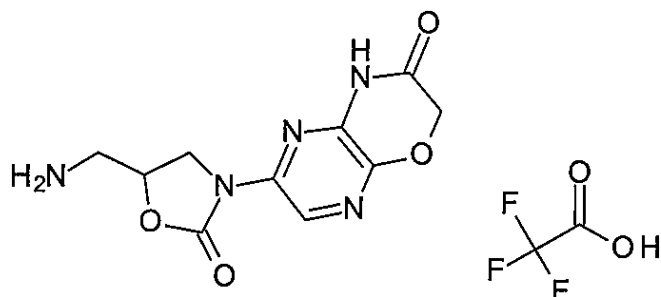
標題化合物を、（４－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）メタノールの代わりに（４－フルオロ－１－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[*c*]ピリジン－６－イル）メタノール（中間体２７、工程９）を用いて、２－（４－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）アセトアルデヒド（中間体１１）と同様にして調製し、灰白色半固体として得た。

【１５７５】

中間体１８９

６－〔５－（アミノメチル）－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル〕－４Ｈ－ピラジノ〔２，３－*b*〕〔１，４〕オキサジン－３－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸

【化８２９】



10

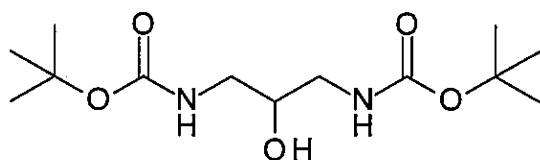
20

【１５７６】

工程１：

tert-ブチル *N*-〔２－ヒドロキシ－３－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕プロピル〕カルバメート

【化８３０】



30

【１５７７】

メタノール（１００ｍＬ）中の１，３－ジアミノ－２－プロパノール（５．０ｇ、５５．４８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート（２４．２２ｇ、１１０．９６ｍｍｏｌ、２当量）及びトリエチルアミン（５０．０ｍＬ、３５８．７３ｍｍｏｌ、６．４７当量）を加えた。反応混合物を５０℃で０．５時間、次いで、２５℃で１時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残渣が得られ、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（*PE*：*EA*＝１：１）によって精製して、標題化合物（１５ｇ、５１．６６ｍｍｏｌ、収率９３．１％）を白色固体として得た。

40

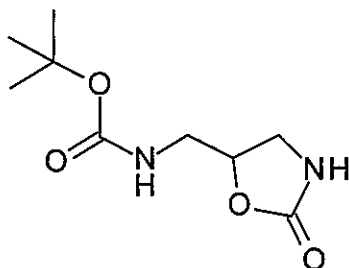
【１５７８】

工程２：

tert-ブチル *N*-〔（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル）メチル〕カルバメート

50

【化 8 3 1】



【1 5 7 9】

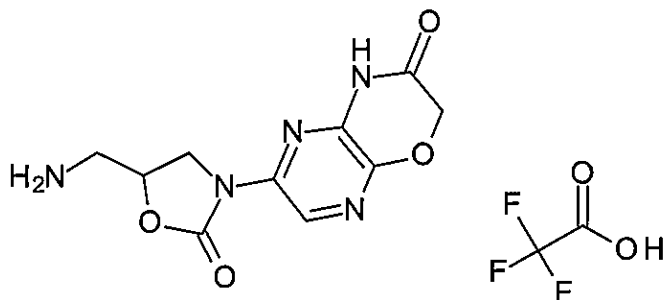
THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル N-〔2-ヒドロキシ-3-〔(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ〕プロピル〕カルバメート (1.0 g、3.44 mmol、1 当量) の溶液に NaH (413.3 mg、10.33 mmol、3 当量) を 0℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ で飽和 NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、標題化合物 (500 mg、2.31 mmol、収率 67.1%) を淡黄色固体として得た。

【1 5 8 0】

工程 3 及び 4 :

6-〔5-(アミノメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-4 H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化 8 3 2】



【1 5 8 1】

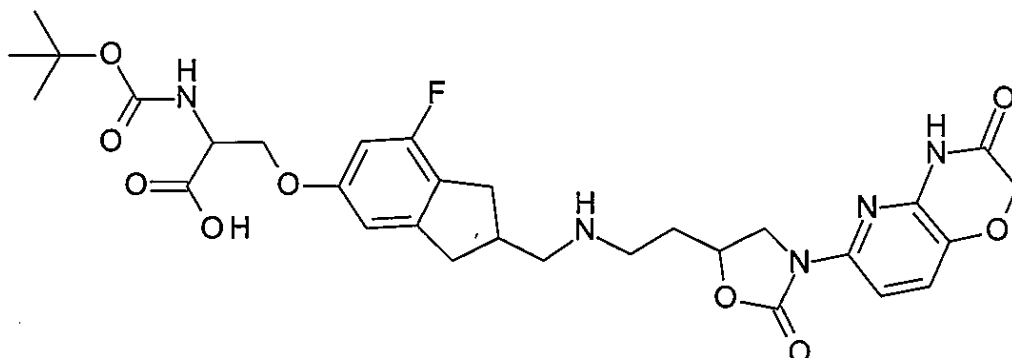
標題化合物を、*tert*-ブチル N-〔トランス-3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)シクロブチル〕カルバメートの代わりに *tert*-ブチル N-〔(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル〕カルバメート、6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド〔3,2-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オンの代わりに 6-ブロモ-4 H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン (中間体 25、工程 1) を用いて、6-〔5-(トランス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-4 H-ピリド〔3,2-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体 7、工程 4 及び 5) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 266.1 [M+H]⁺.

【1 5 8 2】

中間体 190

3-〔〔7-フルオロ-2-〔〔2-〔2-オキソ-3-(3-オキソ-4 H-ピリド〔3,2-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル〕-1,3-オキサゾリジン-5-イル〕

〕エチルアミノ〕メチル〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル〕オキシ〕－
 ２－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕プロパン酸
 【化８３３】



10

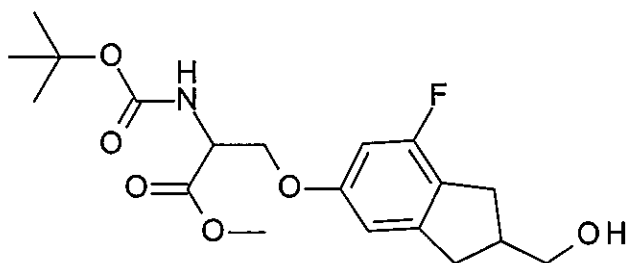
【１５８３】

工程１：

メチル３－〔（７－フルオロ－２－ホルミル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ〕－２－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕プロパノエート

20

【化８３４】



30

【１５８４】

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のメチル３－〔〔２－〔〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシメチル〕－７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル〕オキシ〕－２－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕プロパノエート（中間体１８４、工程５、１５０．０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＴＢＡＦ（０．９ｍＬ、０．９００ｍｍｏｌ、２．９９当量）及び酢酸（３６．０ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ、１．９９当量）を加えた。混合物を３０℃で１６時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡＣ＝２：１）によって精製して、標題化合物（１００ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、収率８２．２％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＰ）：ｍ／ｚ＝２８４．１〔Ｍ＋Ｈ－ＢＯＣ〕⁺。

40

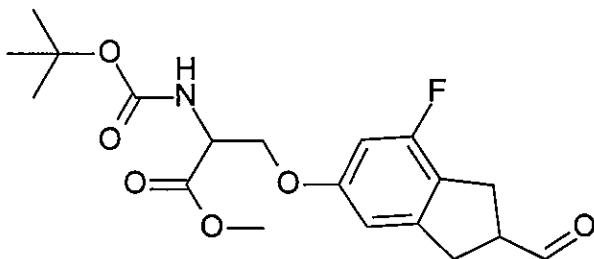
【１５８５】

工程２：

メチル３－〔（７－フルオロ－２－ホルミル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ〕－２－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕プロパノエート

50

【化 8 3 5】



10

【1 5 8 6】

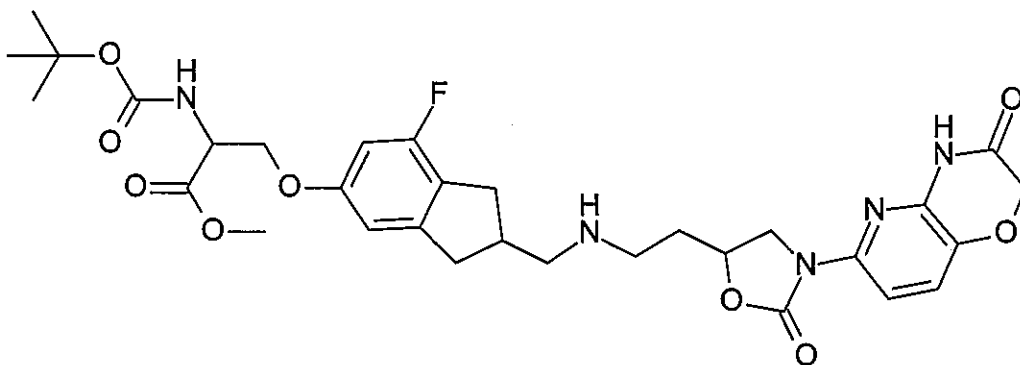
DCM (1.5 mL) 及び THF (1.5 mL) 中のメチル 3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパノエート (50.0 mg、0.130 mmol、1 当量) の混合物に、0℃でデスーマーチン・ペルヨージナン (72.5 mg、0.170 mmol、1.31 当量) を加えた。混合物を 20℃で 3 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、標題化合物 (40 mg、0.100 mmol、収率 80.4%) を淡黄色油状物として得た。

【1 5 8 7】

工程 3:

メチル 3-[[7-フルオロ-2-[[2-[[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパノエート
【化 8 3 6】

20



30

【1 5 8 8】

メタノール (2 mL) 中のメチル 3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパノエート (60.0 mg、0.160 mmol、1 当量) 及び 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体 1、45.0 mg、0.160 mmol、1.03 当量) の混合物を 30℃で 2 時間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (40.0 mg、0.190 mmol、1.2 当量) を添加し、反応混合物を 30℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣が得られ、これを分取 TLC (DCM: MeOH = 10:1) によって精製して、標題化合物 (25 mg、0.040 mmol、収率 23%) を無色固体として得た。MS (ESI): m/z = 644.1 [M+H]⁺.

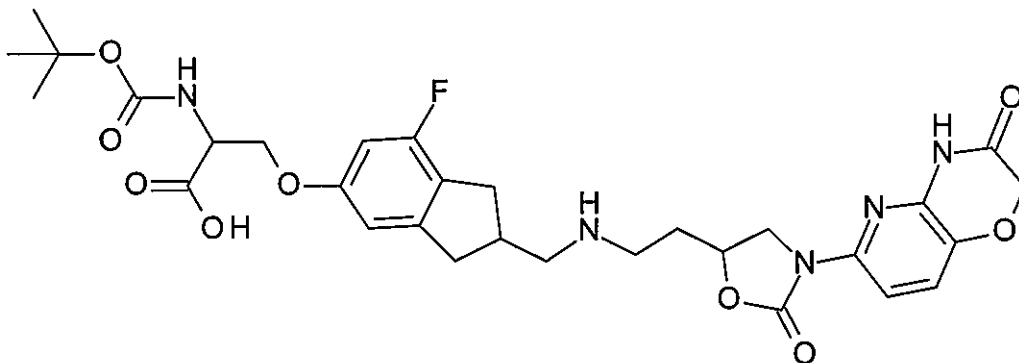
40

【1 5 8 9】

50

工程 4 :

3 - [[7-フルオロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -2 - [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロパン酸
【化 8 3 7】



10

【1590】

THF (1 mL) 及び水 (1 mL) 中のメチル 3 - [[7-フルオロ-2 - [[2 - [2-オキソ-3 - (3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチルアミノ] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -2 - [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] プロパノエート (25.0 mg、0.040 mmol、1 当量) の混合物に、LiOH・H₂O (7.96 mg、0.190 mmol、5 当量) を 0℃ で添加し、反応混合物を 0℃ で 5 時間攪拌した。混合物を HCl (1 N) で pH 6 ~ 7 に中和し、次いで、真空下で濃縮して、標題化合物 (20 mg、0.030 mmol、収率 81.8%) を淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

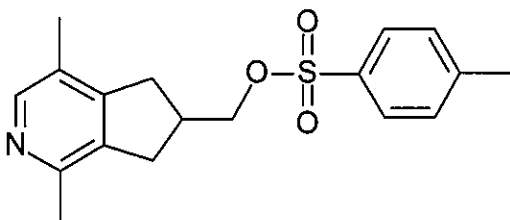
20

【1591】

中間体 191

(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 8 3 8】



30

40

【1592】

DCM (6 mL) 中の (1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (中間体 62、工程 8、73 mg、412 μmol、1 当量) の溶液に、p-トルエンスルホンクロリド (314 mg、1.65 mmol、4 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (213 mg、282 μL、1.65 mmol、4 当量) 及び DMAP (201 mg、1.65 mmol、4 当量) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (5 mL) で処理し、DCM (2 × 15 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10 g; ヘプタン中 0% ~ 100%

50

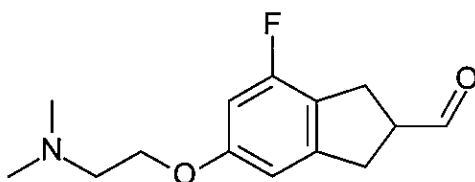
E t O A c) によって精製すると、標題化合物 (107 mg、収率 76.8%) が淡黄色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 332.2$ [M+H]⁺.

【1593】

中間体 192

6- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] -4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド

【化839】



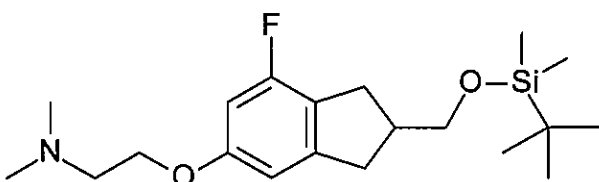
10

【1594】

工程 1 :

2- [[2- [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N,N-ジメチルエタナミン

【化840】



20

【1595】

標題化合物を、ブロモアセトニトリルの代わりに2-クロロ-N,N-ジメチルエタナミン塩酸塩 (CAS 番号 4584-46-7) を用い、2- [[2- [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] アセトニトリル (中間体 52、工程 3) と同様にして調製し、褐色油状物として得た。

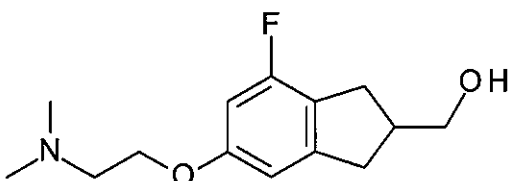
30

【1596】

工程 2 :

6- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] -4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メタノール

【化841】



40

【1597】

メタノール (7 mL) 中の 2- [[2- [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N,N-ジメチルエタナミン (350.0 mg、0.95 mmol、1 当量) の溶液に、MeOH (7.0 mL) 中の HCl を加えた。混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。混

50

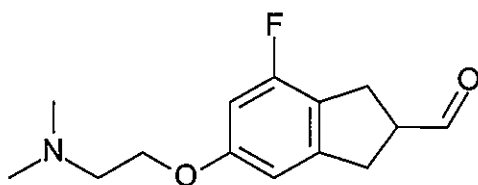
合物を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣にMeOH（30mL）及び塩基性樹脂（200mg）を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、粗標題化合物（250mg、定量的。収率）を淡黄色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 254.2$ [M+H]⁺。

【1598】

工程3：

6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド

【化842】



10

【1599】

DCM（3mL）中の[6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタノール（30.0mg、0.120mmol、1当量）の混合物に、ピリジン（1.0mL、12.36mmol）、次いで、デスマーチン・ペルヨージナン（65.3mg、0.150mmol、1.3当量）を25℃で添加した。混合物を30℃で3時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、粗標題化合物（35mg）を淡褐色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 252.2$ [M+H]⁺。

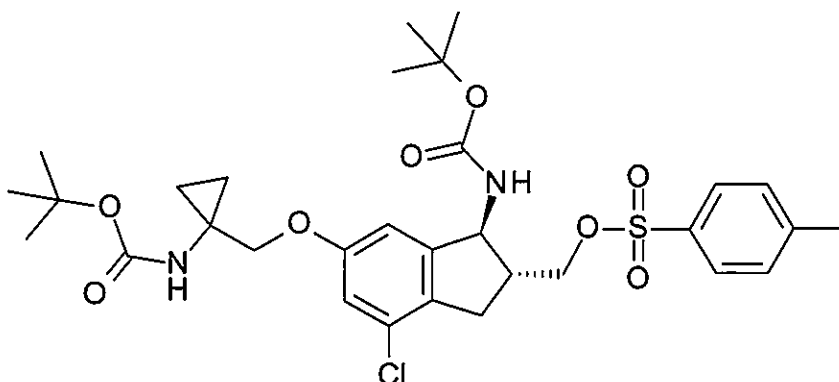
20

【1600】

中間体193

[rac-1,2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-6-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化843】



30

40

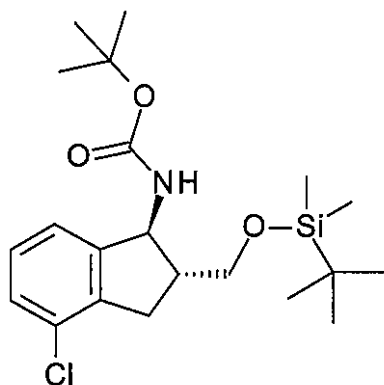
【1601】

工程1：

tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

50

【化 8 4 4】



10

【1 6 0 2】

tert-ブチルジメチルクロロシラン (601mg、3.99mmol、1.2当量) を、DMF (12mL) 中のtert-ブチルN-[rac-1, 2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート (中間体88、工程5、990mg、3.32mmol、1当量) 及びイミダゾール (1.13g、16.6mmol、5当量) の氷冷溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (70gシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 98:2~95:5) によって精製すると不純な生成物が得られ、これを分取HPLCによって更に精製すると、標題化合物 (180mg、収率13%) が黄色ガム状物として得られた。MS (ESP): m/z = 356.2 [M+H-tBu]⁺.

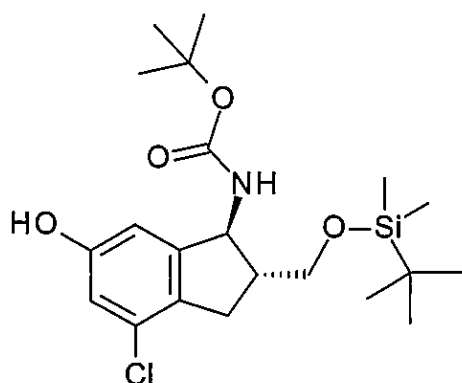
20

【1 6 0 3】

工程2:

tert-ブチルN-[rac-1, 2-トランス-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート

【化 8 4 5】



30

40

【1 6 0 4】

Arを、室温のTHF (1.5mL) 中のtert-ブチルN-[rac-1, 2-トランス-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート (150mg、0.364mmol、1当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (277.2mg、1.092mmol、3当量)、(メトキシ(シクロオクタジエン)イリジウム(I)ダイマー (36.3mg、0.056mmol、0.15当量) 及び3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントロリン (25.8mg、0.109mmol、0.3当量) の混合物に通して超音波処理下でバブリングした。反応混合物を8

50

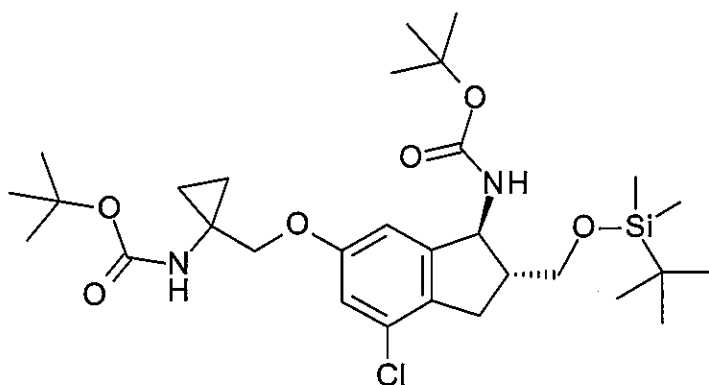
0℃で3日間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、THF (2.5 mL) 及び水 (2.5 mL) で希釈した。過ホウ酸ナトリウム-水和物 (327 mg、3.28 mmol、9当量) を添加し、懸濁液を室温で15分間十分に撹拌した。混合物をNH₄ClとEtOAcの撹拌混合物に注いだ。水層のpHを0.1 N HClで5に調整した。層を分離した。水層をEtOAcで抽出した (3回)。有機層を水 (pH 5) 及びブライン (pH 5) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 95:5~80:20) によって精製すると、標題化合物 (69 mg、0.161 mmol、収率44%) が白色固体として得られた。MS (ESN): m/z = 426.4 [M-H]⁻.

【1605】

工程3:

tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-6-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【化846】



【1606】

標題化合物をジメチル1,4-ジメチル-3-オキソ-5,7-ジヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体64、工程3) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP): m/z = 441.2 [M+2H-BOC-tBu]⁺.

【1607】

工程4:

tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-6-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

10

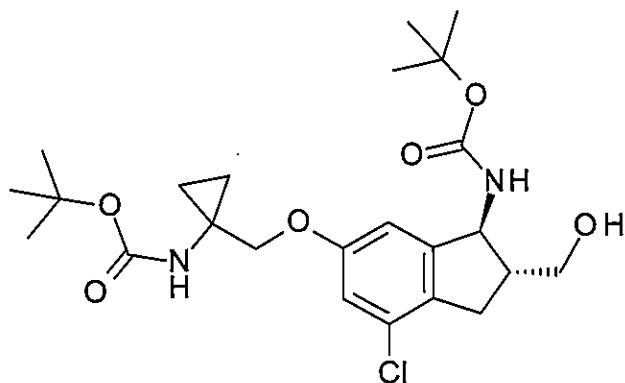
20

30

40

50

【化 8 4 7】



10

【1 6 0 8】

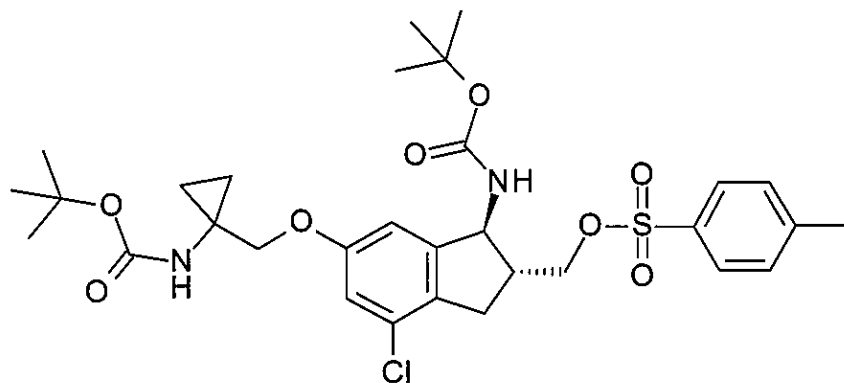
標題化合物を [rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル] アセテート (中間体 30、工程 4) と同様に調製し、白色固体として得た。MS (ESN) : $m/z = 527.3 [M-H+HCOOH]^-$.

【1 6 0 9】

工程 5 :

[rac-1,2-トランス-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-6-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 8 4 8】



30

【1 6 1 0】

標題化合物を、tert-ブチル N-[1,2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート、エナンチオマー A の代わりに tert-ブチル N-[rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-6-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメートを用いて、[(1,2-トランス)-4-クロロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート、エナンチオマー A (中間体 141、工程 2) と同様に調製し、白色固体として得た。MS (ESN) : $m/z = 681.4 [M-H+HCOOH]^-$.

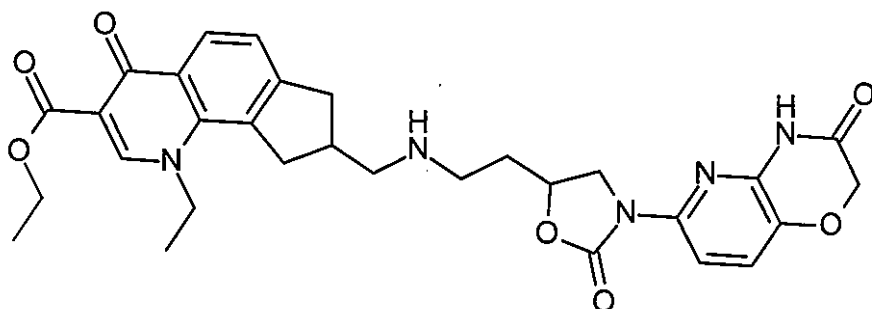
40

【1 6 1 1】

中間体 194

50

エチル 1-エチル-4-オキソ-8-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート
【化 8 4 9】



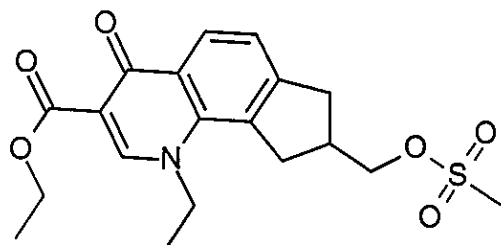
10

【1 6 1 2】

工程 1～3：

エチル 1-エチル-8-(メチルスルホニルオキシメチル)-4-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート
【化 8 5 0】

20



【1 6 1 3】

標題化合物を、(4-アミノ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタノールの代わりに(4-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタノール(CAS番号1780260-59-4)を用いて、エチル 1-エチル-6-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート(中間体 172、工程 6～8)と同様にして調製し、淡黄色半固体として得た。

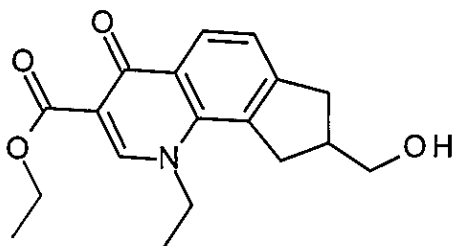
30

【1 6 1 4】

工程 4：

エチル 1-エチル-8-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート
【化 8 5 1】

40



【1 6 1 5】

MeCN(8mL)及び水(2mL)中のエチル 1-エチル-8-(メチルスルホニル

50

オキシメチル) - 4 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キノリン - 3 - カルボキシレート (6 4 0 . 0 m g 、 1 . 6 3 m m o l 、 1 当量) 及び炭酸カリウム (6 7 4 . 4 m g 、 4 . 8 8 m m o l 、 3 当量) の混合物を 9 0 ° C で 3 2 時間撹拌した。混合物を E t O A c (1 5 0 m L) と水 (1 0 0 m L) との間で分配した。有機層を飽和ブラインで洗浄し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 H P L C (ギ酸) によって精製した。この材料 (4 5 9 . 7 m g 、 1 . 6 m m o l 、 1 当量) 、ヨードエタン (0 . 7 7 m L) 及び炭酸カリウム (8 8 4 . 7 m g) を含む D M F (8 m L) の混合物を 5 0 ° C で 4 時間撹拌した。混合物を E t O A c (1 0 0 m L) と水 (8 0 m L) との間で分割した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、濃縮して粗生成物を得て、これを逆相クロマトグラフィー (ギ酸) によって精製して、標題化合物 (1 6 0 . 2 m g) を淡黄色半固体として得た。MS (E S P) : $m/z = 316.1$ [M + H] ⁺.

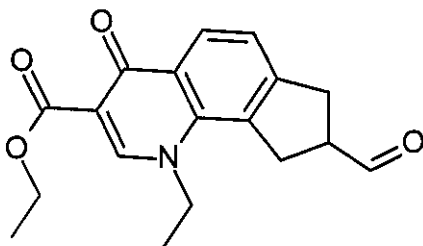
10

【 1 6 1 6 】

工程 5 :

エチル 1 - エチル - 8 - ホルミル - 4 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キノリン - 3 - カルボキシレート

【 化 8 5 2 】



20

【 1 6 1 7 】

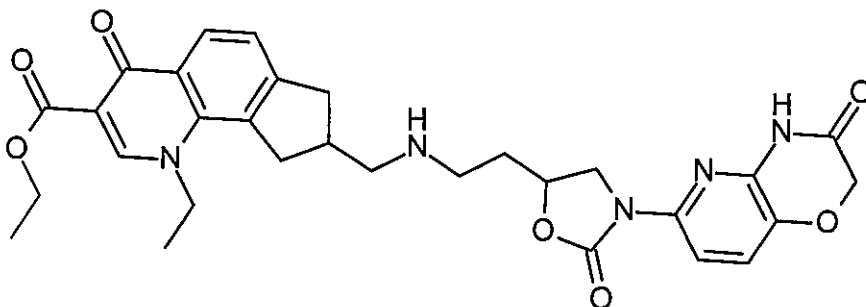
標題化合物を、1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - カルバルデヒド (中間体 1 9 、工程 4) と同様にして調製し、淡緑色固体として得た。MS (E S P) : $m/z = 314.1$ [M + H] ⁺.

【 1 6 1 8 】

工程 6 :

エチル 1 - エチル - 4 - オキソ - 8 - [[2 - [2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] エチルアミノ] メチル] - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キノリン - 3 - カルボキシレート

【 化 8 5 3 】



40

【 1 6 1 9 】

標題化合物を、1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - カルバルデヒドの代わりにエチル 1 - エチル - 8 - ホルミル - 4 - オキソ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キノリン - 3 - カルボキシレートを用いて、6 - [5 - [2 - [(1 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6

50

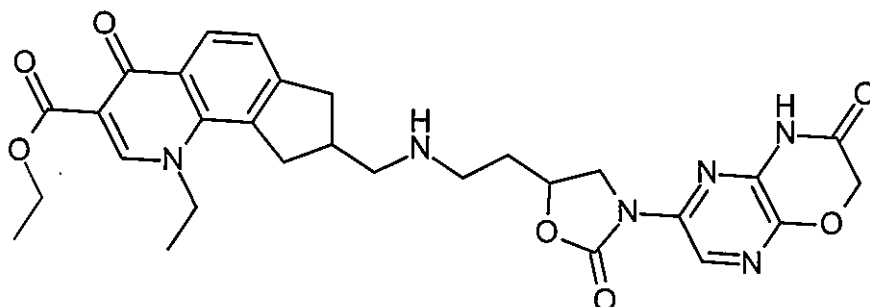
－イル) メチルアミノ] エチル] － 2－オキソ－ 1, 3－オキサゾリジン－ 3－イル] － 4 H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－ 3－オン (実施例 8 6) と同様にし、灰色泡状物として得た。MS (E S N) : $m/z = 574.4$ [M－H][－]。

【 1 6 2 0 】

中間体 1 9 5

エチル 1－エチル－ 4－オキソ－ 8－ [[2－ [2－オキソ－ 3－ (3－オキソ－ 4 H－ピラジノ [2, 3－b] [1, 4] オキサジン－ 6－イル) － 1, 3－オキサゾリジン－ 5－イル] エチルアミノ] メチル] － 8, 9－ジヒドロ－ 7 H－シクロペンタ [h] キノリン－ 3－カルボキシレート

【化 8 5 4】



10

【 1 6 2 1 】

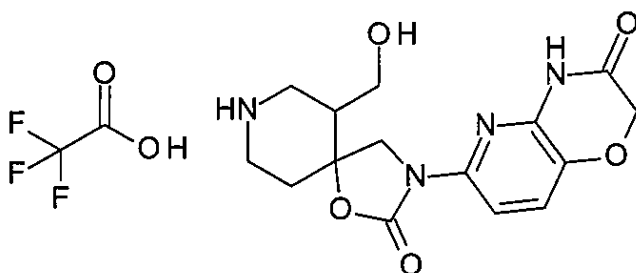
1－クロロ－ 6, 7－ジヒドロ－ 5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－ 6－カルバルデヒドの代わりにエチル 1－エチル－ 8－ホルミル－ 4－オキソ－ 8, 9－ジヒドロ－ 7 H－シクロペンタ [h] キノリン－ 3－カルボキシレート (中間体 1 9 4、工程 5)、6－ [5－ (2－アミノエチル) － 2－オキソ－ 1, 3－オキサゾリジン－ 3－イル] － 4 H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－ 3－オン代わりに 6－ [5－ (2－アミノエチル) － 2－オキソ－ 1, 3－オキサゾリジン－ 3－イル] － 4 H－ピラジノ [2, 3－b] [1, 4] オキサジン－ 3－オン (中間体 2 4) を用いて、6－ [5－ [2－ (1－クロロ－ 6, 7－ジヒドロ－ 5 H－シクロペンタ [c] ピリジン－ 6－イル) メチルアミノ] エチル] － 2－オキソ－ 1, 3－オキサゾリジン－ 3－イル] － 4 H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－ 3－オン (実施例 8 6) と同様にし、標題化合物を調製し、灰色泡状物として得た。MS (E S N) : $m/z = 575.4$ [M－H][－]。

【 1 6 2 2 】

中間体 1 9 6

6－ [6－ (ヒドロキシメチル) － 2－オキソ－ 1－オキサ－ 3, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－ 3－イル] － 4 H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－ 3－オン; 2, 2, 2－トリフルオロ酢酸

【化 8 5 5】



40

【 1 6 2 3 】

DCM (5 mL) 中の tert－ブチル 6－ (ヒドロキシメチル) － 2－オキソ－ 3－ (3－オキソ－ 4 H－ピリド [3, 2－b] [1, 4] オキサジン－ 6－イル) － 1－オ

50

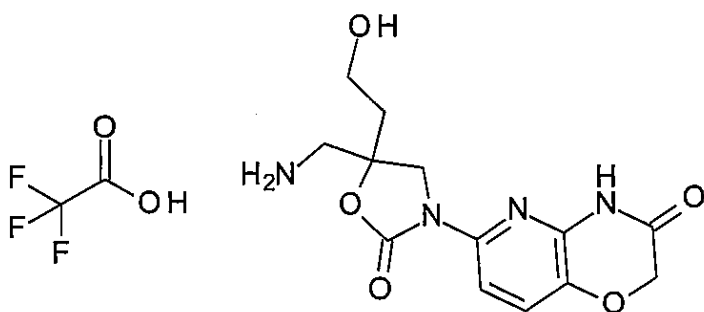
キサー 3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボキシレート (中間体 177、工程 9) (50 mg、0. 12 mmol、1 当量) の溶液に、30℃でトリフルオロ酢酸 (0. 5 mL、6. 5 mmol、56 当量) を加えた。反応混合物を 30℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を濃縮すると、標題化合物 (50 mg、0. 11 mmol、収率 82%) が白色固体として得られ、これを更に精製することなく使用した。MS (ESP) : $m/z = 335. 2 [M+H]^+$.

【1624】

中間体 197

6-[5-(アミノメチル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

【化 856】



【1625】

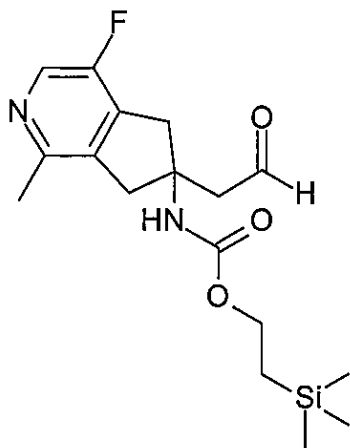
DCM (8 mL) 中の tert-ブチル N-[[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]メチル]カルバメート (中間体 175、工程 9) (80 mg、0. 20 mmol、1 当量) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1. 0 mL、12. 98 mmol、66. 26 当量) を 30℃で添加した。反応混合物を 30℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物 (60 mg、0. 14 mmol、収率 70%) を淡黄色油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESP) : $m/z = 309. 1 [M+H]^+$.

【1626】

中間体 198

2-トリメチルシリルエチル N-[4-フルオロ-1-メチル-6-(2-オキソエチル)-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6-イル]カルバメート

【化 857】

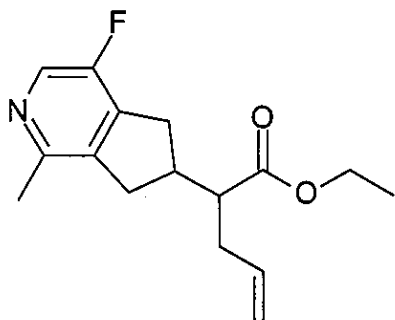


【1627】

工程 1 :

エチル 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) ペント - 4 - エノエート

【化 8 5 8】



10

【1 6 2 8】

THF (5 mL) 中のエチル 1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - カルボキシレート (中間体 2 7 、工程 7) (2 3 0 . 0 mg 、 1 . 0 3 mmol 、 1 当量) の溶液に、 - 7 8 °C で THF 中 1 M ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (1 . 2 4 mL 、 1 . 2 4 mmol 、 1 . 2 当量) を滴下した。得られた黄色溶液を 1 時間攪拌し、次いで、臭化アリル (1 8 7 mg 、 1 . 5 5 mmol 、 1 . 5 当量) を - 7 8 °C で少しずつ添加した。反応混合物を - 7 8 °C で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (2 0 mL) で希釈し、H₂O (5 mL) 及び飽和 NaCl (5 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (2 0 0 mg 、 0 . 7 6 mmol 、 収率 7 4 %) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) : m / z = 2 6 4 . 1 [M + H] ⁺ .

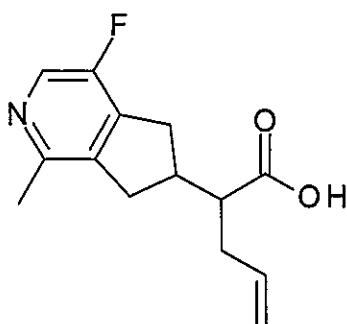
20

【1 6 2 9】

工程 2 :

2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) ペント - 4 - エン酸

【化 8 5 9】



40

【1 6 3 0】

メタノール (2 mL) 中のエチル 2 - (4 - フルオロ - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) ペント - 4 - エノエート (2 7 0 mg 、 1 . 0 mmol 、 1 当量) の溶液に、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (2 5 mg 、 1 . 0 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液を添加した。反応混合物を 4 0 °C で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物に、pH 6 ~ 7 に達するまで 0 . 5 M HCl を添加し、反応混合物を濃縮すると、標題化合物 (2 3 0 mg 、 0 . 9 8 mmol 、 収率 9 3 %) が白色固体として得られた。化合物を更に精製することなくそのまま使用した。MS (ESI) : m / z = 2 3 6 . 1 [M + H] ⁺ .

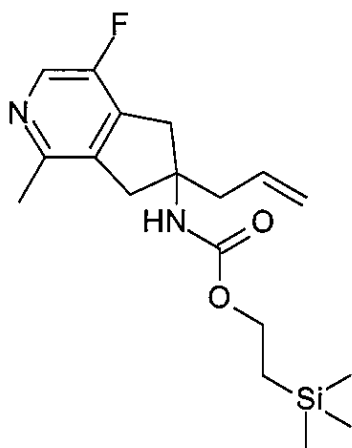
50

【1631】

工程3：

2-トリメチルシリルエチルN-(4-フルオロ-1-メチル-6-プロパ-2-エニル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート

【化860】



10

【1632】

トルエン(6 mL)中のトリエチルアミン(0.16 mL、1.17 mmol、1.2当量)の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(0.25 mL、1.17 mmol、1.2当量)及び2-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)ペンタ-4-エン酸(230 mg、0.98 mmol、1当量)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。2-(トリメチルシリル)エタノール(0.21 mL、1.47 mmol、1.5当量)を添加し、混合物を90℃で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(40 mL)で希釈し、H₂O(10 mL)及び飽和NaCl(5 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して残渣を得、これを石油エーテル中20%酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物(250 mg、0.710 mmol、収率72.9%)が淡黄色油状物として得られた。MS(ESP): m/z = 351.4 [M+H]⁺.

20

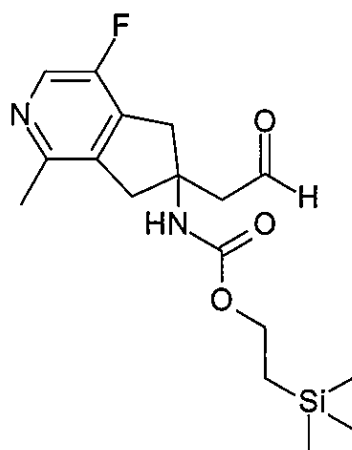
30

【1633】

工程4：

2-トリメチルシリルエチルN-[4-フルオロ-1-メチル-6-(2-オキソエチル)-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]カルバメート

【化861】



40

【1634】

50

オゾン、DCM (20 mL) 中の 2-トリメチルシリルエチル N-(4-フルオロ-1-メチル-6-プロパ-2-エニル-5,7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) カルバメート (100.0 mg、0.290 mmol、1 当量) の懸濁液に -65℃ で淡青色が現れるまでバブリングした。酸素及び窒素をバブリングすることによって過剰なオゾンを除いた。ジメチルスルフィド (0.1 mL、1.43 mmol、5 当量) を懸濁液に添加し、反応物を -60℃ で 3 時間、次いで 25℃ で 12 時間撹拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を、(石油エーテル：酢酸エチル = 1：1) で溶出する分取薄層クロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物 (50 mg、0.28 mmol、収率 22%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 353.1$ [M+H]⁺.

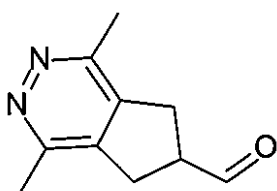
10

【1635】

中間体 199

1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-カルバルデヒド

【化862】



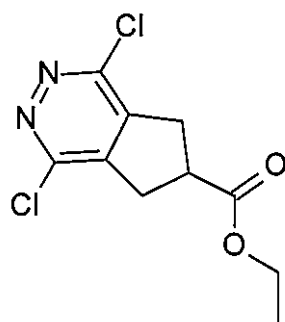
20

【1636】

工程 1:

エチル 1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-カルボキシレート

【化863】



30

【1637】

四塩化炭素 (80 mL) 中の 3,6-ジクロロ-1,2,4,5-テトラジン (CAS 番号 106131-61-7) (1000 mg、6.62 mmol、1 当量) の溶液に、四塩化炭素 (20 mL) 中のシクロペンタ-3-エン-1-カルボン酸エチル (CAS 番号 21622-01-5) (1003 mg、7.15 mmol、1.08 当量) の溶液を N₂ 雰囲気下、0℃ で滴下した。反応物を 0℃ で 2 時間撹拌し、次いで、室温に加熱した。反応物を 20℃ で 15 時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣を、ペスロルエーテル：酢酸エチル 3：1 で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーカラムによって精製して、標題化合物 (360 mg、1.38 mmol、収率 21%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (t, J = 7.13 Hz, 4H) 3.45 (m, 5H) 4.24 (d, J = 7.13 Hz, 2H).

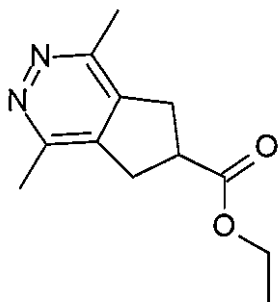
40

【1638】

工程 2:

50

エチル 1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-カルボキシレート
【化 8 6 4】



10

【1 6 3 9】

1, 4-ジオキサン (100 mL) 中のエチル 1, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-カルボキシレート (1550 mg、5.94 mmol、1 当量) の溶液に、 K_2CO_3 (3277 mg、23.8 mmol、4 当量)、トリメチルボロキシシン (5962 mg、23.8 mmol、4 当量) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (869 mg、1.19 mmol、0.2 当量) を添加した。混合物を窒素下、100℃で2時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣を、酢酸エチル：メタノール 10：1 で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (1100 mg、5 mmol、収率 65%) を暗褐色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 221.1 [M+H]^+$ 。

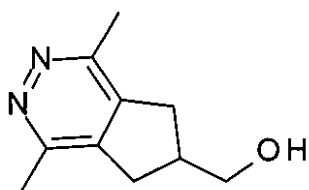
20

【1 6 4 0】

工程 3：

(1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-イル) メタノール

【化 8 6 5】



30

【1 6 4 1】

THF (15 mL) 中のエチル 1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-カルボキシレート (300 mg、1.36 mmol、1 当量) の溶液に、-20℃で $LiAlH_4$ (104 mg、2.7 mmol、2 当量) を添加し、混合物を -20℃で2時間攪拌した。 H_2O (0.1 mL) 及び 10% NaOH 水溶液 (0.3 mL) の添加によって反応をクエンチした。酢酸エチル (10 mL) 及び無水硫酸マグネシウムを添加し、混合物を 20℃で10分間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を蒸発させると、標題化合物 (220 mg、1.23 mmol、収率 82%) が褐色固体として得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.42–2.56 (m, 6H) 2.64–2.81 (m, 3H) 2.87–3.08 (m, 2H) 3.55–3.69 (m, 2H)。

40

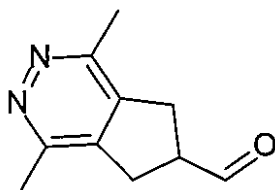
【1 6 4 2】

工程 4：

1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-カルバルデヒド

50

【化 8 6 6】



【1 6 4 3】

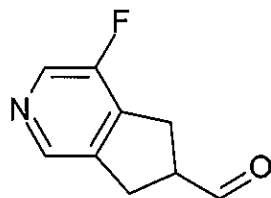
DCM (6 mL) 中の (1, 4-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン-6-イル) メタノール (100 mg、0.56 mmol、1 当量) の溶液に、1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) -1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3- (1H) -オン (357 mg、0.84 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加した。次いで、混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、標題化合物 (90 mg、0.51 mmol、収率 82%) を白色固体として得た。純度は 50% と推定され、この材料をそのまま次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.54–2.74 (m, 6H) 3.12–3.26 (m, 2H) 3.30–3.40 (m, 2H) 3.40–3.52 (m, 1H) 9.70–9.91 (m, 1H)。

【1 6 4 4】

中間体 200

4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 8 6 7】

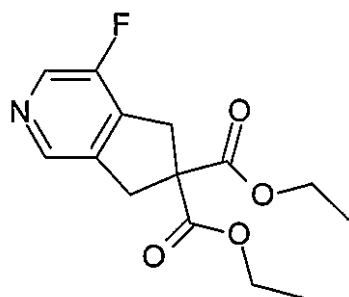


【1 6 4 5】

工程 1:

ジエチル 4-フルオロ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

【化 8 6 8】



【1 6 4 6】

メタノール (20 mL) 中のジエチル 1-ブロモ-4-フルオロ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 27、工程 5) (510.0 mg、1.42 mmol、1 当量) の溶液に、10% Pd/C (120 mg) を室温で添加した。反応物を水素雰囲気下にて 20℃ で 3 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を蒸発させると、標題化合物 (400 mg、1.4 mmol、収率 89%)

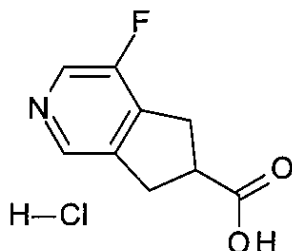
が淡黄色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 282.0$ $[M+H]^+$.

【1647】

工程2:

4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸;塩酸塩

【化869】



10

【1648】

12M HCl (10mL) 中のジエチル4-フルオロ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (460.0mg、1.64mmol、1当量) の溶液を100℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して、標題化合物 (300mg、1.38mmol、収率42%) を灰色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESP) : $m/z = 182.1$ $[M+H]^+$.

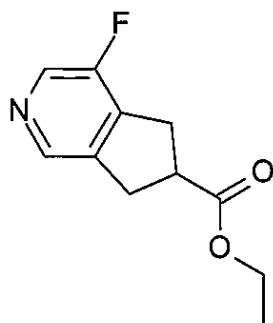
20

【1649】

工程3:

エチル4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化870】



30

【1650】

エタノール (8mL) 中の4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸;塩酸塩 (300mg、1.7mmol、1当量) の溶液に硫酸 (0.2mL) を添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (30mL) 及び飽和NaCl (30mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、標題化合物 (200mg、0.96mmol、収率56%) が淡灰色油状物として得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 210.1$ $[M+H]^+$.

40

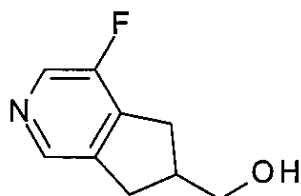
【1651】

工程4:

(4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール

50

【化 8 7 1】



【1 6 5 2】

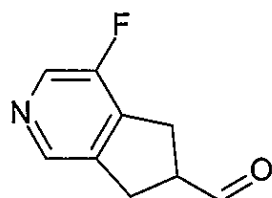
THF (10 mL) 中のエチル 4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (200 mg、0.96 mmol、1 当量) の溶液に、-10℃で LiAlH₄ (73 mg、1.9 mmol、2 当量) を添加し、混合物を -10℃で 2 時間撹拌した。H₂O (0.05 mL) 及び 10% 水溶液の添加によって反応をクエンチした。NaOH (0.15 mL)。酢酸エチルを添加し (20 mL)、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。混合物を 20℃で 10 分間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を蒸発させると、標題化合物 (160 mg、0.96 mmol、収率 85%) が無色油状物として得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.55–2.75 (m, 3H) 2.88–3.07 (m, 2H) 3.44–3.60 (m, 2H) 3.87–4.02 (m, 1H) 7.97–8.16 (m, 2H).

【1 6 5 3】

工程 5:

4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 8 7 2】



【1 6 5 4】

DCM (5 mL) 中の (4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (80 mg、0.48 mmol、1 当量) の溶液に、1,1,1-トリス (アセチルオキシ) -1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン (304 mg、0.72 mmol、1.5 当量) を 0℃で添加した。次いで、混合物を 25℃で 2 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を蒸発させると、標題化合物 (60 mg、0.36 mmol、収率 61%) が褐色半固体として得られた。純度は 50% と推定され、この材料をそのまま次の工程に使用した。

【1 6 5 5】

中間体 201

2-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-8H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-7-オン; ギ酸

10

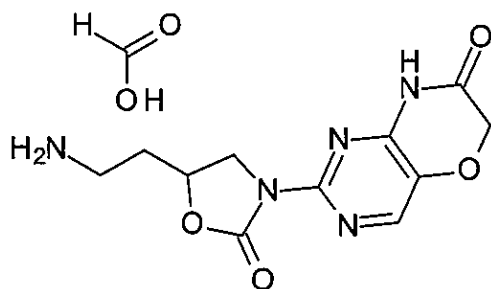
20

30

40

50

【化 8 7 3】



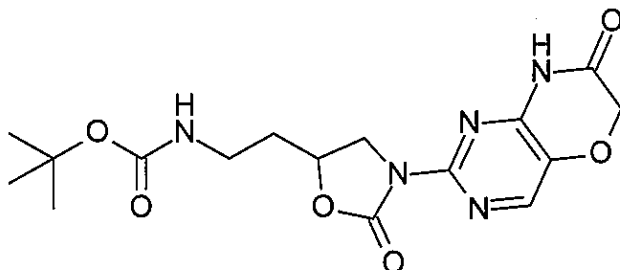
10

【1 6 5 6】

工程 1 :

tert-ブチル N- [2- [2-オキソ-3- (7-オキソ-8H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] エチル] カルバメート

【化 8 7 4】



20

【1 6 5 7】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 2-クロロ-8H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-7-オン (CAS 番号 943995-32-2) (170 mg、0.92 mmol、1 当量) 及び tert-ブチル N- [2- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル) エチル] カルバメート (中間体 26、316 mg、1.37 mmol、1.5 当量) の溶液に、ヨウ化銅 (I) (0.03 mL、0.92 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (380 mg、2.75 mmol、3 当量) 及び トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (130 mg、0.92 mmol、1 当量) を添加した。混合物を窒素下にて 100℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) 及び分取 HPLC によって精製した。生成物を分取薄層クロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル 0 : 1) によって更に精製すると、標題化合物 (240 mg、0.63 mmol、収率 18%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 380.2 [M+H]⁺.

30

【1 6 5 8】

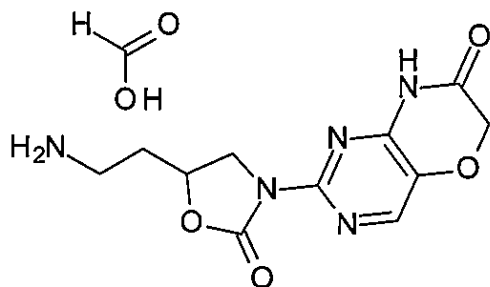
工程 2 :

2- [5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -8H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-7-オン ; ギ酸

40

50

【化 8 7 5】



10

【1 6 5 9】

ギ酸（5.0 mL、0.63 mmol、1当量）中のtert-ブチルN-[2-[2-オキソ-3-(7-オキソ-8H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)-1,3-オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート240 mg、0.63 mmol、1当量）の混合物を30℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮すると、標題化合物（270 mg、定量的収率）が無色油状物として得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。MS（ESP）： $m/z = 280.1 [M+H]^+$ 。

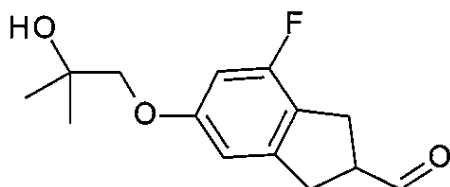
【1 6 6 0】

中間体 2 0 2

4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド

20

【化 8 7 6】



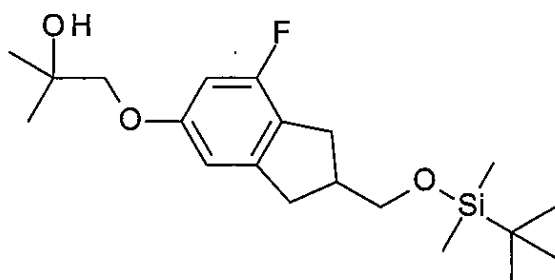
【1 6 6 1】

30

工程 1 :

1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-2-メチルプロパン-2-オール

【化 8 7 7】



40

【1 6 6 2】

エタノール（6 mL）中の2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール（中間体 5 2、工程 2）（150 mg、0.51 mmol、1当量）の溶液に、1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール（CAS 番号 558-42-9）、炭酸カリウム（420 mg、3.0 mmol、6当量）及び水（0.6 mL）を添加した。混合物を90℃で16時間攪拌し

50

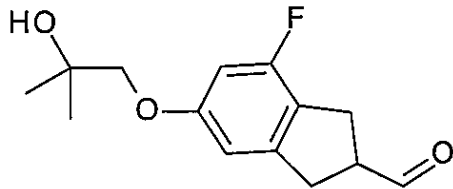
た。混合物を H_2O (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (160 mg、0.43 mmol、収率 84%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 351.6$ [$\text{M}-\text{OH}$] $^+$ 。

【1663】

工程 2 :

4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド

【化878】



【1664】

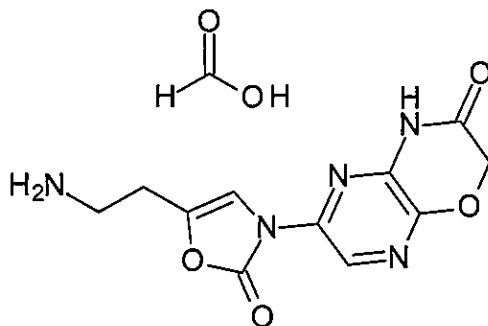
標題化合物を、2-[[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]アセトニトリルの代わりに1-[[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-2-メチルプロパン-2-オールを使用することにより、中間体52 (工程4及び5)と同様にして調製し、推定純度50%の淡黄色半固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.26 (s, 7H) 2.98-3.33 (m, 5H) 3.67 (s, 2H) 6.32-6.68 (m, 2H) 9.51-9.84 (m, 1H)。

【1665】

中間体 203

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

【化879】



【1666】

工程 1 :

tert-ブチル N-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]カルバメート

10

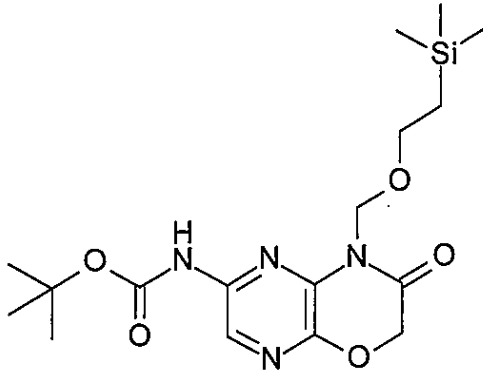
20

30

40

50

【化 8 8 0】



10

【1 6 6 7】

1, 4-ジオキサン (40 mL) 中の 9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (339 mg、0.59 mmol、0.11 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (519 mg、0.57 mmol、0.1 当量)、tert-ブチルカルバメート (CAS 番号 4248-19-5) (1300.42 mg、11.1 mmol、2 当量)、中間体 25 (2000 mg、5.55 mmol、1 当量) 及び炭酸カリウム (1536 mg、11.1 mmol、2 当量) の溶液を窒素で脱気し、100℃で12時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 20 g、石油エーテル：酢酸エチル 3：1) によって精製した。逆相フラッシュクロマトグラフィー (MeCN／水) による更なる精製によって、標題化合物 (1600 mg、4.04 mmol、収率 72.69%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 397.2 [M+H]⁺.

20

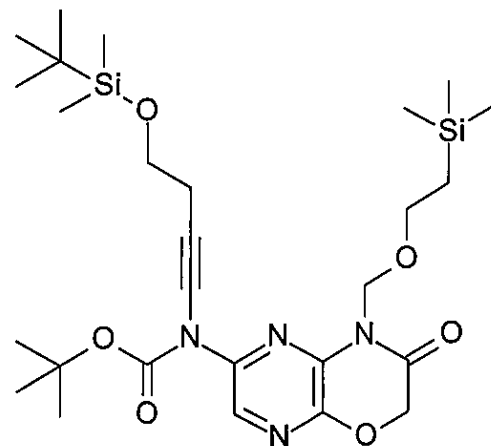
【1 6 6 8】

工程 2 :

tert-ブチル N- [4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブター 1-イニル] -N- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート

【化 8 8 1】

30



40

【1 6 6 9】

新たに調製した 1, 4-ジオキサン (28 mL) 中の 4-ブロモブター 3-イノキシー tert-ブチル-ジメチル-シラン (CAS 番号 448944-55-6) (1394 mg、5.3 mmol、1.5 当量) 及び tert-ブチル N- [4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブター 1-イニル] -N- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート (1.4 g、3.5 mmol、1 当量) の溶液に、K₃PO₄ (1835

50

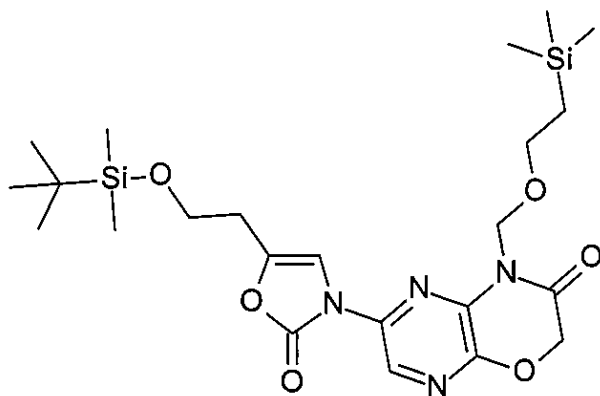
mg、8.5 mmol、2.4 当量)、3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントリン (334 mg、1.4 mmol、0.4 当量) 及び $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (881 mg、3.5 mmol、1 当量) を添加した。混合物を窒素下にて 85℃ で 12 時間攪拌した。混合物を次にフィルタにかけ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 40 g、石油エーテル：酢酸エチル 3：1) によって精製して、標題化合物 (625 mg、1.08 mmol、収率 31%) を無色油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 579.4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【1670】

工程 3 :

6- [5- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【化882】



【1671】

DCM (55 mL) 中の tert-ブチル N- [4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブター-1-イニル] -N- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート (3000 mg、5.18 mmol、1 当量) の混合物を、アセトニトリル (5.5 mL) 中のクロロ (トリフェニルホスフィン) 金 (I) (1026 mg、2.1 mmol、0.40 当量) 及びヘキサフルオロアンチモネート (V) 銀 (723 mg、2.1 mmol、0.40 当量) の溶液に加えた。混合物を 40℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、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 3：1) によって精製して、標題化合物 (2500 mg、4.78 mmol、収率 92%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 523.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【1672】

工程 4 :

6- [5- (2-ヒドロキシエチル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

10

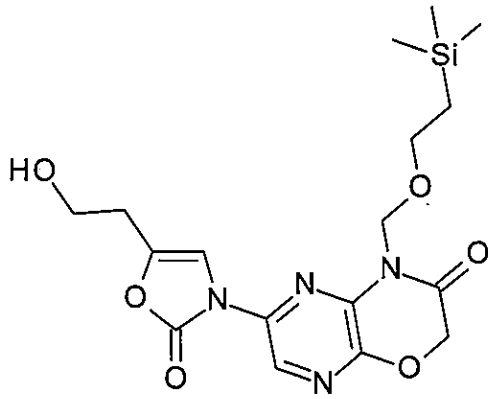
20

30

40

50

【化 8 8 3】



10

【1 6 7 3】

THF (50 mL) 中の 6- [5- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (5000 mg、9.56 mmol、1 当量) の溶液に、1 M 塩酸 (50 mL) を添加した。混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈した。水層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7 に調整し、次いで、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、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 : 12) によって精製して、標題化合物 (3600 mg、8.81 mmol、収率 92%) を黄色半固体として得た。MS (ESP) : m/z = 431.1 [M+Na]⁺.

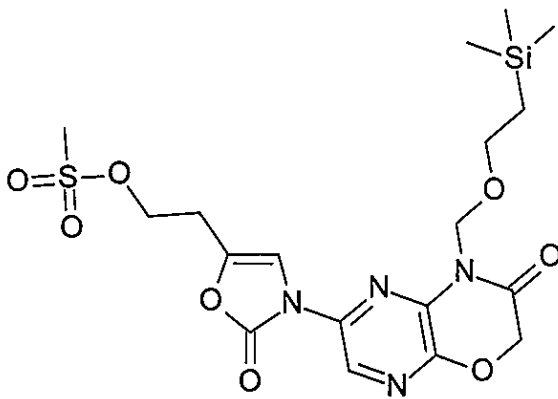
20

【1 6 7 4】

工程 5 :

2- [2-オキソ-3- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] -1, 3-オキサゾール-5-イル] エチルメタンスルホネート

【化 8 8 4】



30

【1 6 7 5】

0℃の DCM (20 mL) 中の 6- [5- (2-ヒドロキシエチル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (1000 mg、2.45 mmol、1 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.28 mL、7.35 mmol、3 当量) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (0.38 mL、4.89 mmol、2 当量) を添加した。反応物を 25℃で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (30 mL) でクエンチし、DCM (30 mL) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、標題化合物 (1000 mg、2.06 mmol、収率 84%) が淡褐色油

40

50

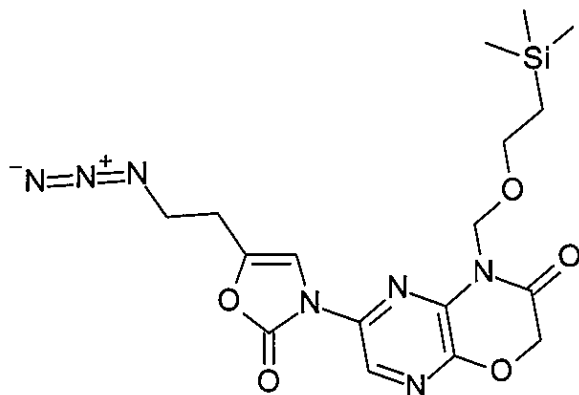
状物として得られた。生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 487.2 [M+H]^+$.

【1676】

工程6:

6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化885】



10

20

【1677】

DMF (60 mL) 中の 2-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]-1,3-オキサゾール-5-イル]エチルメタンスルホネート (3000 mg、6.2 mmol、1 当量) の溶液にアジ化ナトリウム (1200 mg、18.5 mmol、3 当量) を加えた。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ で 16 時間撹拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2×50 mL) 及び飽和 NaCl (30 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (1500 mg、3.5 mmol、収率 56.2%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 434.1 [M+H]^+$.

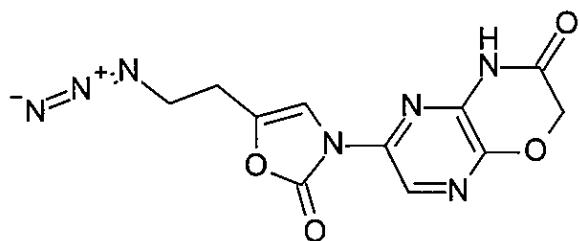
30

【1678】

工程7:

6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化886】



40

【1679】

DCM (10 mL) 中の 6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン (1000 mg、2.3 mmol、1 当量) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、2.3 mmol、1 当量) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 25℃ で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を 0℃ でエタノール (10 mL) に溶解した。K₂CO₃ (637 mg、4.6 mmol、2 当量) を添加し、

50

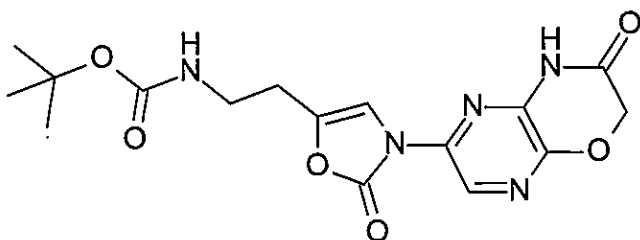
混合物を0℃で2時間攪拌した。TFA(0.26mL、3.46mmol、1.5当量)を添加し、混合物を5分間攪拌した。混合物を約1mLに濃縮し、次いで、5mLの水を添加した。沈殿をフィルタにかけ、EtOAc:石油エーテル1:3(2×3mL)でトリチュレートした。固体を真空下で乾燥させて、標題化合物(500mg、1.65mmol、収率71%)を淡黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z=304.1$ [M+H]⁺.

【1680】

工程8:

tert-ブチルN-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)-1,3-オキサゾール-5-イル]エチル]カルバメート

【化887】



【1681】

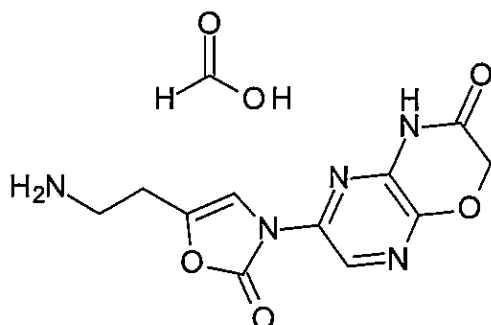
THF(20mL)及び水(15mL)中の6-[5-(2-アジドエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(1150mg、3.79mmol、1当量)の溶液に、Me₃P(4.17mL、4.17mmol、1.1当量)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて25℃で1時間攪拌した。トリエチルアミン(1.06mL、7.59mmol、2当量)及びtert-ブチルジカーボネート(1240mg、5.69mmol、1.5当量)を添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。有機相を真空下で除去し、混合物をフィルタにかけた。濾過ケーキを水(2×10mL)で洗浄し、EtOAc:石油エーテル1:1(2×5mL)でトリチュレートし、高真空下で乾燥させると、標題化合物(750mg、1.99mmol、収率52%)が淡黄色固体として得られた。MS(ESP): $m/z=400.2$ [M+Na]⁺.

【1682】

工程9:

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

【化888】



【1683】

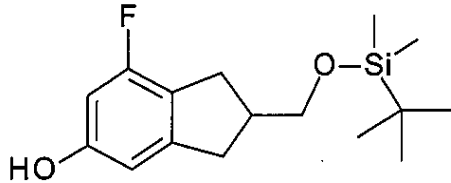
ギ酸(5.0mL、1.99mmol、1当量)中のtert-ブチルN-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6

－イル)－1,3-オキサゾール－5-イル]エチル]カルバメート(750mg、2.0mmol、1当量)の溶液を窒素雰囲気下にて25℃で1時間攪拌した。混合物を高真空下で濃縮して残渣を得て、これをアセトニトリル(10mL)でトリチュエートした。沈殿をフィルタにかけ、凍結乾燥させて、標題化合物(637mg、2.0mmol、収率95%)を淡黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 278.1$ [M+H]⁺ [1684]

中間体204

2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-オール
【化889】

10

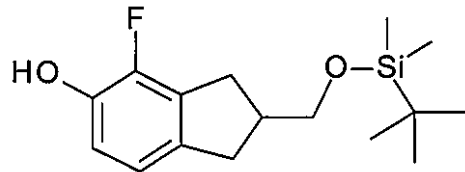


及び

中間体204-A

2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-フルオロインダン-5-オール
【化890】

20



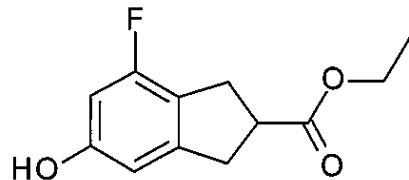
【1685】

工程1:

エチル4-フルオロ-6-ヒドロキシインダン-2-カルボキシレート及びエチル4-フルオロ-5-ヒドロキシインダン-2-カルボキシレート

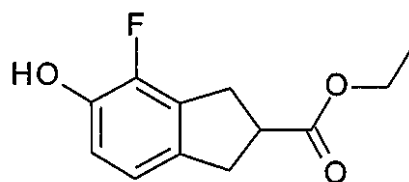
【化891】

30



【化892】

40



【1686】

4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(18438mg、144.1mmol、2当量)及び3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントリン(681mg、2.88mmol、0.040当量)の攪拌混合物に、N₂雰囲気

50

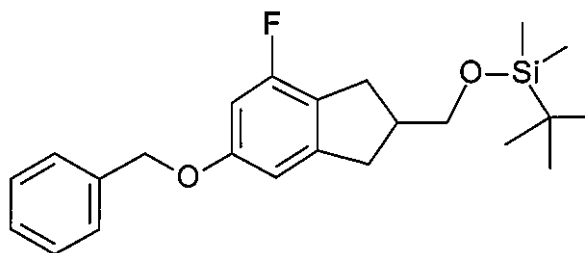
下でメトキシ（シクロオクタジエン）イリジウム（I）ダイマー（955 mg、1.44 mmol、0.020当量）を添加し、混合物を更に5分間攪拌し、次いで、エチル4-フルオロインダン-2-カルボキシレート（中間体50、工程2、15.0 g、72.04 mmol、1当量）を添加し、混合物を65℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、反応混合物をEtOAc 200 mLに溶解し、触媒を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をTHF（50 mL）に溶解し、溶液を0℃に冷却した。次いで、水（50 mL）中の過ホウ酸ナトリウム-水和物（43135 mg、432 mmol、6当量）の溶液をゆっくり添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を水（10 mL）に添加し、EtOAc（100 mL×3）で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲル（PE：EtOAc = 5：1）によって精製して、標題化合物混合物（9.4 g、41.9 mmol、収率58.2%）を無色固体として得た。

【1687】

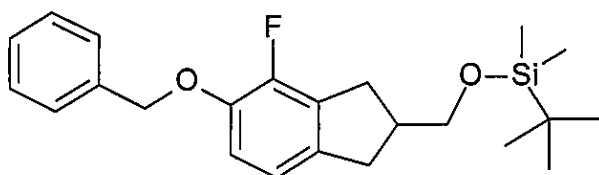
工程2～4：

（6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル）メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン及び（5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル）メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン

【化893】



【化894】



【1688】

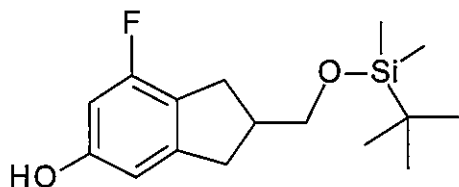
標題化合物混合物を、tert-ブチル-〔（4-フルオロ-6-フェニルメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）メトキシ〕-ジメチルシラン（中間体50、工程4及び5、次いで中間体52、工程1）と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【1689】

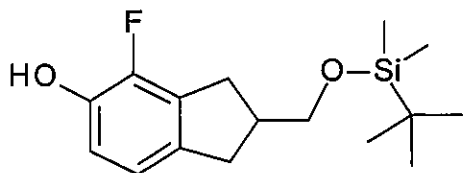
工程：5

2-〔〔tert-ブチル（ジメチル）シリル）オキシメチル〕-7-フルオロ-インダン-5-オール及び2-〔〔tert-ブチル（ジメチル）シリル）オキシメチル〕-4-フルオロ-インダン-5-オール

【化895】



【化 896】



【1690】

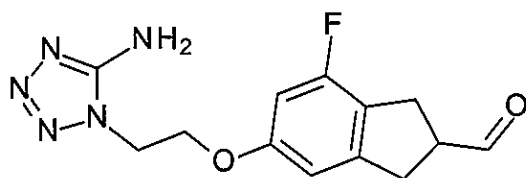
メタノール（500 mL）中の（6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル）メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン及び（5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル）メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン（18.5 g、47.9 mmol、1当量）の溶液に、Pd/C触媒（3 g）を添加し、次いで、混合物を水素雰囲気下にて25℃で4時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝20：1～5：1）によって精製すると、2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-オール（中間体204、15.4 g、52.0 mmol、収率77.4%）が白色固体として得られ；¹H-NMR（400 MHz，d6-DMSO）δ 9.48（s，1H），6.42（s，1H），6.25（d，1H），3.50（d，2H），2.83（m，2H），2.5（m，3H），0.83（s，9H），0.01（s，6H）、2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-4-フルオロ-インダン-5-オール（中間体204-A、18.17 mg、6.13 mmol、12.8%）が白色固体として得られた¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.38（s，1H），6.80-6.74（m，1H），6.73-6.65（m，1H），3.54（d，J＝6.2 Hz，2H），2.98-2.80（m，2H），2.68-2.54（m，3H），0.85（s，9H），0.06-0.01（m，6H）。

【1691】

中間体205

6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド

【化 897】

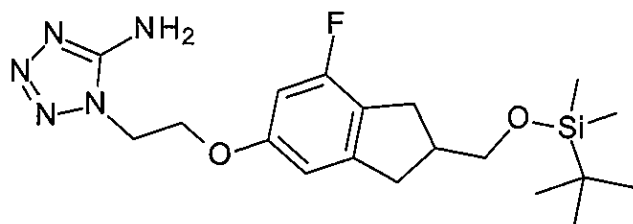


【1692】

工程1：

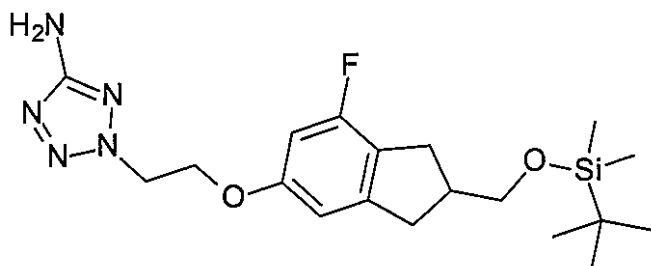
1-[2-[2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシエチル]テトラゾール-5-アミン

【化 898】



【1693】

2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシエチル]テトラゾール-5-アミン
【化899】



10

【1694】

DMF (24 mL) 中の [6-(2-ブロモエトキシ)-4-フルオロインダン-2-イル] メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン (中間体 217、300.0 mg、0.740 mmol、1 当量) 及び 2H-テトラゾール-5-アミン (CAS 番号 4418-61-5、0.02 mL、2.23 mmol、3 当量) の混合物に、 K_2CO_3 (513.14 mg、3.72 mmol、5 当量) 及び NaI (110.81 mg、0.740 mmol、1 当量) を添加し、次いで、混合物を 16 時間 100°C に加熱した。混合物をフィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を Prep-TLC (PE/EtOAc=1/1) によって精製して、2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシエチル]テトラゾール-5-アミン (140 mg、0.340 mmol、収率 44.3%) を白色固体として得、1-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシエチル]テトラゾール-5-アミン (150 mg、0.370 mmol、収率 43.1%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 408.2 [M+H]^+$.

20

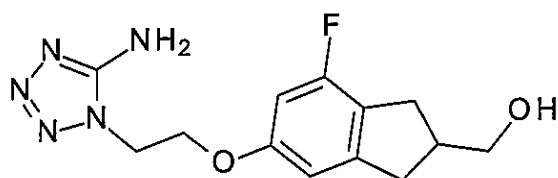
【1695】

工程 2 :

[6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロインダン-2-イル] メタノール

30

【化900】



【1696】

THF (13 mL) 中の 1-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシエチル]テトラゾール-5-アミン (130.0 mg、0.320 mmol、1 当量) の溶液に、THF 中 TBAF (1.3 mL、1.3 mmol、4.07 当量) を添加し、次いで、溶液を 25°C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取 TLC (EtOAc/MeOH=10/1、 $R_f = 0.05$) によって精製し、標題化合物 (60 mg、0.200 mmol、収率 64.2%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 294.1 [M+H]^+$.

40

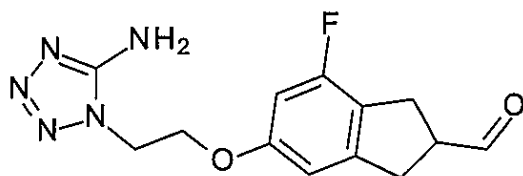
【1697】

工程 3 :

6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロインダン-2-カルバルデヒド

50

【化 901】



【1698】

DCM (6 mL) 及びピリジン (0.02 mL、0.200 mmol、2 当量) 中の [6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロ-インダン-2-イル]メタノール (30.0 mg、0.100 mmol、1 当量) の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン (65.07 mg、0.150 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 27 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を分取 TLC (PE / EtOAc = 1 / 1, R_f = 0.4) によって精製し、標題化合物 (15 mg、0.050 mmol、収率 50.4%) を黄色油状物として得た。MS (ESP): m/z = 292.1 [M+H]⁺.

10

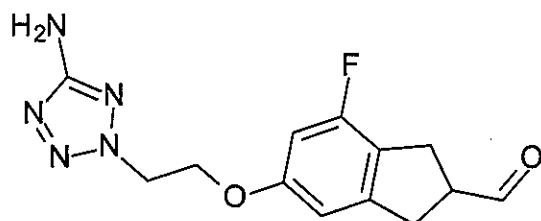
【1699】

中間体 206

6-[2-(5-アミノテトラゾール-2-イル)エトキシ]-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド

20

【化 902】



【1700】

標題化合物を、1-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシエチル]テトラゾール-5-アミンの代わりに 2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシエチル]テトラゾール-5-アミン (中間体 205、工程 1) を用いて、6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド (中間体 205) と同様にして調製し、黄色油状物として得た。MS (ESP): m/z = 292.2 [M+H]⁺.

30

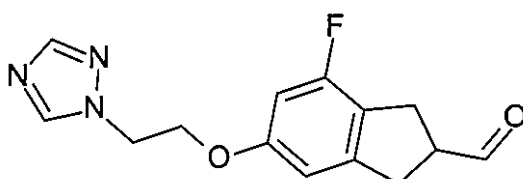
【1701】

中間体 207

4-フルオロ-6-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド

40

【化 903】



【1702】

標題化合物を、2H-テトラゾール-5-アミンの代わりに 1,2,4-トリアゾール (CAS 番号 288-88-0) を用いて、6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-

50

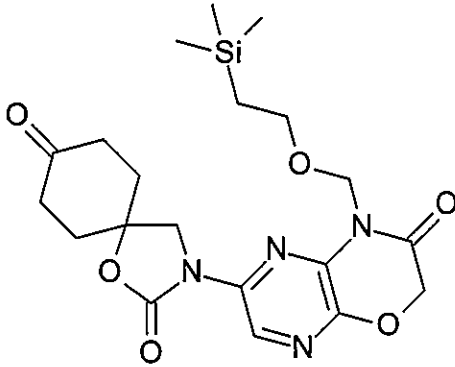
イル) エトキシ] - 4 - フルオロ - インダン - 2 - カルバルデヒド (中間体 205) と同様に調製し、黄色油状物として得た。

【1703】

中間体 208

3 - [3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル] - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2, 8 - ジオン

【化904】



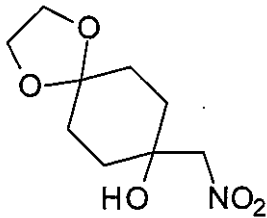
10

【1704】

工程 1 :

8 - (ニトロメチル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オール

【化905】



20

30

【1705】

エタノール (200 mL) 中の 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オン (CAS 番号 4746 - 97 - 8、20.0 g、128.06 mmol、1 当量) 及び ニトロメタン (10.4 mL、192.09 mmol、1.5 当量) の溶液に、エチル酸ナトリウム (435.72 mg、6.4 mmol、0.050 当量) を添加し、次いで、溶液を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮乾固させた。残渣を EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を、PE/EtOAc = 3/1 で溶出するカラムゲルによって精製した。所望の分画を真空中で濃縮乾固して、標題化合物 (10 g、46.04 mmol、収率 35.9%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (s, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 2H)。

40

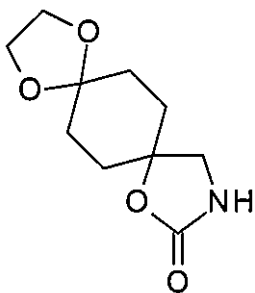
【1706】

工程 2 :

(8 - メチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) N - メチルカルバメート

50

【化 906】



【1707】

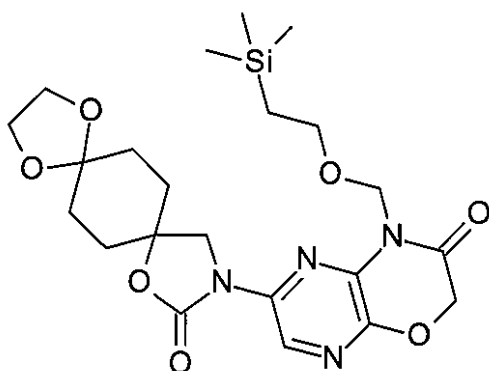
8-(ニトロメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(3.96g、18.23mmol、1当量)のメタノール(50mL)中溶液に、Pd(OH)₂/C(4g)を25℃で添加し、次いで、溶液をH₂(50 Psi)下、25℃で12時間攪拌した。固体を濾別し、ケーキを20mLのMeOHで洗浄し、有機物と合わせ、溶媒を除去した。残渣をTHF(50mL)に溶解した。混合物にN,N'-カルボニルジイミダゾール(3.9g、24.03mmol、1.5当量)を添加し、次いで、溶液を25℃で12時間攪拌した。いくつかの白色固体が沈殿した。混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキをTHF(33mL)に溶解した。混合物にN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.86g、5.33mmol、0.5当量)を添加し、次いで、溶液を60℃で12時間攪拌した。いくつかの白色固体が沈殿した。混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキを濃縮すると、標題化合物(800mg、3.49mmol、収率32.7%)が白色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 3.88(s, 4H), 3.80(s, 2H), 1.99-1.80(m, 4H), 1.66(br t, J=4.8Hz, 4H)。

【1708】

工程3:

3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]-1,9,12-トリオキサ-3-azajスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-2-オン

【化 907】



【1709】

1,4-ジオキサン(10mL)中(8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)N-メチルカルバメート(1000.0mg、4.69mmol、1当量)及び6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(1689.6mg、4.69mmol、1当量)の溶液に、ヨウ化銅(I)(178.63mg、0.940mmol、0.200当量)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.01mL、1.88mmol、0.400当量)及び炭酸カリウム(1.3g、9.38mmol、2当量)を添加した。混合

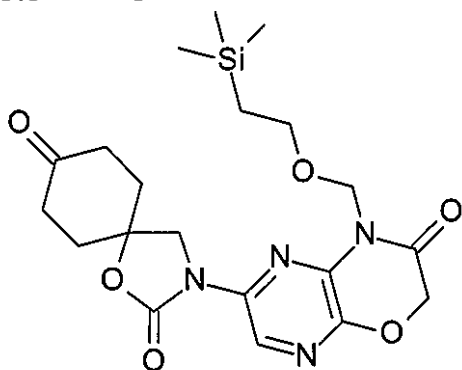
物を窒素で3回脱気し、100℃で2時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮乾固した。残渣をEtOAc(50mL)で希釈した。有機層を水(30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を(PE/EtOAc=1/1、Rf=0.5)で溶出されるカラムゲルによって精製した。所望の画分を真空中で濃縮乾固して、標題化合物(1.5g、3.05mmol、収率64.9%)を黄色固体として得た。MS(ESP):m/z=493.3[M+H]⁺。

【1710】

工程4:

3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]-1-オキサー-3-アザスピロ[4.5]デカン-2,8-ジオン

【化908】



【1711】

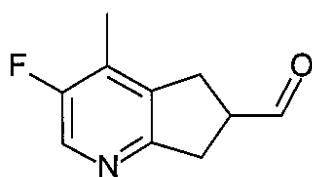
水(2mL)中の3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]-1,9,12-トリオキサー-3-アザスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-2-オン(500.0mg、1.02mmol、1当量)の溶液に、TFA(2.0mL)を添加した。混合物を25℃で24時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。次いで、残渣を0℃でNaHCO₃水溶液を用いてpH 7に調整した。混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、標題化合物(380mg、0.850mmol、収率83.5%)を黄色固体として得た。MS(ESP):m/z=49.2[M+H]⁺。

【1712】

中間体209

3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化909】



【1713】

工程1:

メチル2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボキシレート

10

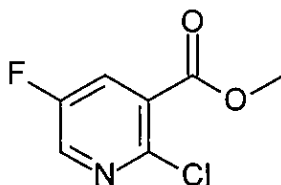
20

30

40

50

【化 9 1 0】



【1 7 1 4】

2-クロロ-5-フルオロニコチン酸 (CAS 番号 139911-30-1、15000.0mg、85.45mmol、1当量) の HCl-MeOH (150.0mL、4N) 溶液を 70℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗標題化合物 (16000mg、84.4mmol、収率 98.8%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 190.0 [M+H]^+$.

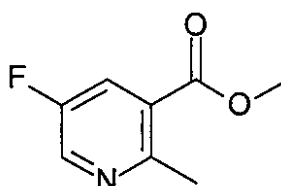
10

【1 7 1 5】

工程 2 :

メチル 5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

【化 9 1 1】



20

【1 7 1 6】

1,4-ジオキサン (140mL) 中のメチル 2-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート (14.0g、73.85mmol、1当量) の溶液に、 K_2CO_3 (30.57g、221.55mmol、3当量)、THF 中のトリメチルボロキシ (55.62g、221.55mmol、3当量) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (5.4g、7.39mmol、0.100当量) を添加した。混合物を N_2 下、120℃ で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (30mL) で希釈し、セライトを通してフィルタにかけ、濾液を回収し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (10% PE/EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (12000mg、70.94mmol、収率 96.1%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 170.1 [M+H]^+$.

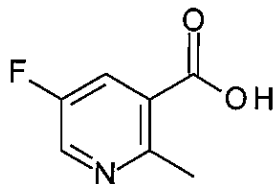
30

【1 7 1 7】

工程 3 :

5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸

【化 9 1 2】



40

【1 7 1 8】

メタノール (97mL) 中のメチル 5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (13700.0mg、80.99mmol、1当量) の溶液に、水 (97mL) 及び水酸化ナトリウム (3887.39mg、97.19mmol、1.2当量) を添加した。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して白色固体を得た。固体を水 (20mL) に溶解した。水層を HCl (1N) で pH 5 に調整し、次いで

50

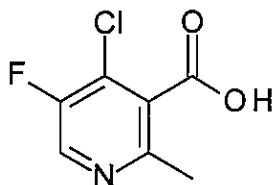
フィルタにかけた。濾過ケーキを濃縮すると、標題化合物（10 g、64.46 mmol、収率79.6%）が白色固体として得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 14.06–13.13（m, 1H）, 8.62（d, J=2.9 Hz, 1H）, 8.00（dd, J=2.9, 9.0 Hz, 1H）, 2.68（d, J=1.0 Hz, 3H）。

【1719】

工程4：

4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸

【化913】



【1720】

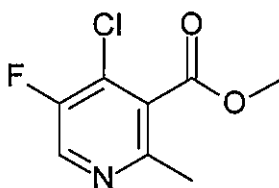
THF（140 mL）中のn-BuLi（27.07 mL、67.69 mmol、3当量）の溶液に、ビス（イソプロピル）アミン（9.49 mL、67.69 mmol、3当量）を-75℃で添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで、THF（35 mL）中の5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸（3.5 g、22.56 mmol、1当量）を-75℃でゆっくり添加した。混合物を1時間攪拌した。次いで、ヘキサクロロエタン（10.68 g、45.12 mmol、2当量）をゆっくり添加した。混合物を-75℃で4時間攪拌した。この反応物をNH₄Cl水溶液（20 mL）でクエンチし、濃縮した。残渣を分取HPLC（ギ酸系）によって精製し、標題化合物（2200 mg、11.61 mmol、収率51.4%）を黄色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 190.1 [M+H]⁺。

【1721】

工程5：

メチル 4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

【化914】



【1722】

THF（56 mL）及びメタノール（5.6 mL）中の4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸（2.8 g、14.77 mmol、1当量）の溶液に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン2.0 Mを含むヘキサン（14.77 mL、29.54 mmol、2当量）を0℃で添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を水15 mLで希釈し、EtOAc（15 mL×3）で抽出した。合わせたEtOAc層を濃縮し、カラム（PE/EtOAc=6/1、Rf=0.2）によって精製して、標題化合物（2200 mg、10.81 mmol、収率73.2%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）：m/z = 204.1 [M+H]⁺。

【1723】

工程6：

（4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-3-ピリジル）メタノール

10

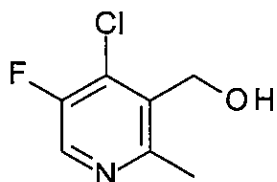
20

30

40

50

【化 9 1 5】



【1 7 2 4】

THF (60 mL) 中のメチル 4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (2200.0 mg、10.81 mmol、1 当量) の溶液に、THF 中の LiAlH₄ (21.61 mL、21.61 mmol、2 当量) を -78 °C で添加し、次いで、溶液を -30 °C で 4 時間撹拌した。混合物を Na₂SO₄ でクエンチした。10 H₂O を添加し、次いで、フィルタにかけ、濾液を濃縮して、標題化合物 (1500 mg、8.54 mmol、収率 79.1%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 176.1 [M+H]⁺.

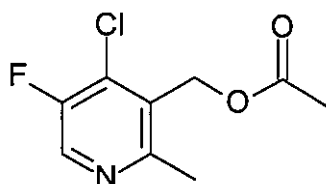
10

【1 7 2 5】

工程 7 :

(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-3-ピリジル) メチルアセテート

【化 9 1 6】



20

【1 7 2 6】

無水酢酸 (20.0 mL) 中の (4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-3-ピリジル) メタノール (1500.0 mg、8.54 mmol、1 当量) の溶液を 70 °C で 12 時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を濃縮して、標題化合物 (1600 mg、7.35 mmol、収率 86.1%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 218.1 [M+H]⁺.

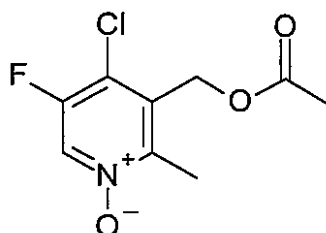
30

【1 7 2 7】

工程 8 :

(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-3-イル) メチルプロパノエート

【化 9 1 7】



40

【1 7 2 8】

DCM (40 mL) 中の (4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-3-ピリジル) メチルプロパノエート (1600.0 mg、6.91 mmol、1 当量) の溶液に、0 °C で 3-クロロベンゾペルオキシ酸 (2376.0 mg、13.81 mmol、2 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。混合物を水 (20 mL × 2) で洗浄した。有

50

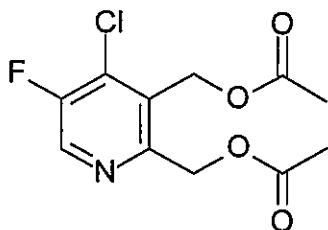
機層を濃縮して、標題化合物（1500mg、6.06mmol、収率87.7%）を黄色固体として得た。

【1729】

工程9：

〔2-（アセトキシメチル）-4-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジル〕メチルアセテート

【化918】



10

【1730】

無水酢酸（20.0mL）中の（4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-3-イル）メチルアセテート（1500.0mg、6.42mmol、1当量）の溶液を70℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラム（PE/EtOAc=5/1）によって精製して、標題化合物（1400mg、5.08mmol、収率79.1%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 276.1$ [M+H]⁺.

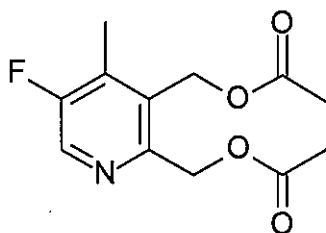
20

【1731】

工程10：

〔2-（アセトキシメチル）-5-フルオロ-4-メチル-3-ピリジル〕メチルアセテート

【化919】



30

【1732】

1,4-ジオキサン（10mL）中の〔2-（アセトキシメチル）-4-クロロ-5-フルオロ-3-ピリジル〕メチルアセテート（1000.0mg、3.63mmol、1当量）の溶液に、K₂CO₃（1501.85mg、10.88mmol、3当量）、THF中のトリメチルボロキシ（2732mg、10.88mmol、3当量）及び〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）（265mg、0.360mmol、0.100当量）を添加した。混合物をN₂下、100℃で2時間攪拌した。合わせた混合物をEtOAc（30mL）で希釈し、セライトを通してフィルタにかけ、濾液を回収し、濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（10%PE/EtOAc）によって精製すると、標題化合物（660mg、2.58mmol、収率71%）が黄色油状物として得られた。MS（ESP）： $m/z = 256.1$ [M+H]⁺.

40

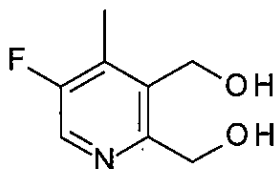
【1733】

工程11：

〔5-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-3-ピリジル〕メタノール

50

【化 9 2 0】



【1 7 3 4】

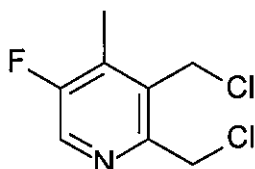
メタノール（20 mL）中の〔2-（アセトキシメチル）-5-フルオロ-4-メチル-3-ピリジル〕メチルアセテート（900.0 mg、3.53 mmol、1当量）及び炭酸カリウム（1461.98 mg、10.58 mmol、3当量）の混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、次いで、濾液を濃縮した。残渣を水で希釈し、EtOAc（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣をカラム（PE／EtOAc＝1／1）によって精製して、標題化合物（600 mg、3.51 mmol、収率99.4%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）：m/z＝172.1 [M+H]⁺.

【1 7 3 5】

工程 12：

2,3-ビス（クロロメチル）-5-フルオロ-4-メチル-ピリジン

【化 9 2 1】



【1 7 3 6】

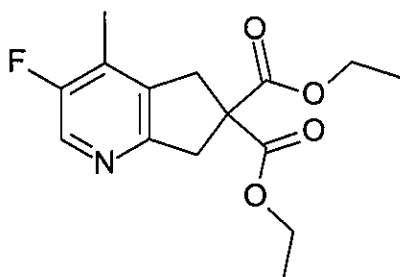
DCM（16 mL）中の〔5-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-3-ピリジル〕メタノール（400.0 mg、2.34 mmol、1当量）の溶液に、DMF（0.800 mL）及びSOCl₂（5561.7 mg、46.7 mmol、20当量）を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をEtOAc（20 mL）で希釈し、氷水（20 mL）に注いだ。混合物を水溶液でpH 7に調整した。次いで、NaHCO₃、次いで、EtOAcで抽出した。有機層をブライン（20 mL）で洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をカラム（PE／EtOAc＝3／1）によって精製して、標題化合物（380 mg、1.83 mmol、収率78.2%）を黄色油状物として得た。MS（ESP）：m/z＝208.1 [M+H]⁺.

【1 7 3 7】

工程 13：

ジエチル 3-フルオロ-4-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化 9 2 2】



10

20

30

40

50

【1738】

THF (32 mL) 中のマロン酸ジエチル (0.31 mL、2.01 mmol、1.1 当量) の溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (450.88 mg、4.02 mmol、2.2 当量) を氷水浴冷却下で添加し、1 時間攪拌した。混合物に、THF (8 mL) 中の 2,3-ビス(クロロメチル)-5-フルオロ-4-メチル-ピリジン (380.0 mg、1.83 mmol、1 当量) の溶液を氷水浴冷却下で添加した。添加後、反応物を 70°C に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮して、残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc 中 15% PE) によって精製して、標題化合物 (300 mg、1.25 mmol、収率 68.7%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 296.2$ [M+H]⁺.

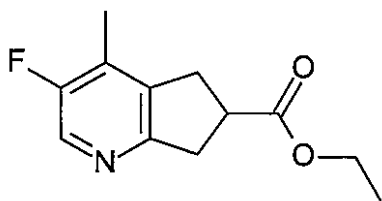
10

【1739】

工程 14 :

エチル 3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-カルボキシレート

【化 923】



20

【1740】

HCl (6.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6,6-ジカルボン酸ジエチル (150.0 mg、0.510 mmol、1 当量) の溶液を 100°C で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得、これをトルエンに溶解し、濃縮した。残渣をエタノール (3.6 mL) に溶解した。混合物に濃 H₂SO₄ (1.0 mL、0.46 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得、これを EtOAc (50 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (30 mL × 2) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を回収し、乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc 中 20% PE) によって精製すると、標題化合物 (90 mg、0.402 mmol、収率 78.7%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 224.2$ [M+H]⁺.

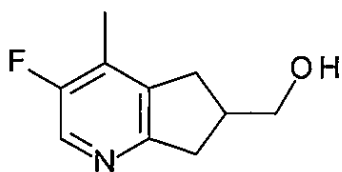
30

【1741】

工程 15 :

(3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メタノール

【化 924】



40

【1742】

THF (2 mL) 中のエチル 3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-カルボキシレート (50.0 mg、0.220 mmol、1 当量) の溶液に、-10°C で LiAlH₄ (17.04 mg、0.450 mmol、

50

2 当量) を添加し、混合物を -10°C で 2 時間攪拌した。反応溶液を、 H_2O (0.5 mL) 及び $10\% \text{ NaOH}$ 水溶液 (0.5 mL) を加えることによってクエンチした。 EtOAc (50 mL) を添加し、混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。混合物を 20°C で 10 分間攪拌した。混合物をフィルタを通して濾過し、濾液を回収し、濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (85% の EtOAc/PE) によって精製すると、標題化合物 (40 mg 、 0.220 mmol 、収率 98.6%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 182.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

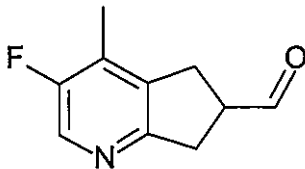
【1743】

工程 16 :

3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-カルバルデヒド

10

【化925】



【1744】

DCM (10 mL) 中の (3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-イル) メタノール (40.0 mg 、 0.220 mmol 、1 当量) の混合物に、デスマーチン・ペルヨージナン (159.16 mg 、 0.380 mmol 、1.7 当量) を 0°C で添加した。混合物を 25°C で 4 時間攪拌した。混合物をフィルタを通して濾過し、濾液を回収し、濃縮して、粗標題化合物 (35 mg 、 0.200 mmol 、収率 88.5%) を黄色油状物として得た。

20

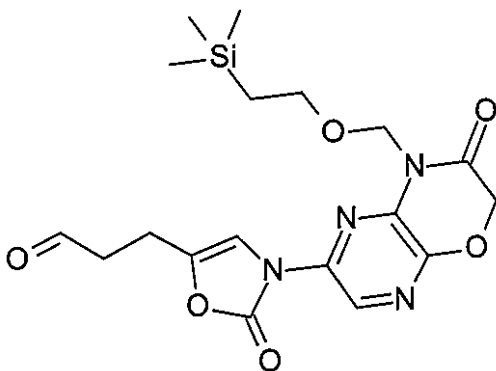
【1745】

中間体 210

3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-6-イル] オキサゾール-5-イル] プロパナル

30

【化926】



40

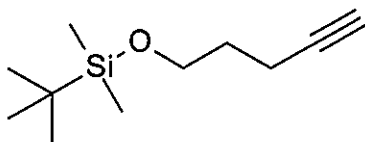
【1746】

工程 1 :

tert-ブチルジメチルペント-4-イノキシシラン

50

【化 9 2 7】



【1 7 4 7】

DCM (30 mL) 中の 4-ペンチン-1-オール (CAS 番号 5390-04-5、3.0 g、35.66 mmol、1 当量)、イミダゾール (3641.8 mg、53.5 mmol、1.5 当量) の溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (8.56 mL、53.5 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加した。次いで、反応物を 25℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、次いで、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 20 g、PE : EtOAc = 20 : 1) によって精製すると、標題化合物 (6 g、30.24 mmol、収率 84.8%) が無色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.28 (dt, J = 2.6 Hz, 7.1 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.78–1.68 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

10

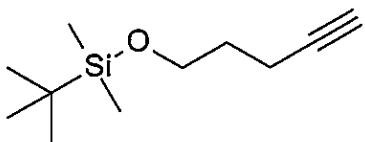
【1 7 4 8】

工程 2 :

5-ブロモペント-4-イノキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン

20

【化 9 2 8】



【1 7 4 9】

アセトン (70 mL) 中の tert-ブチル-ジメチル-ペント-4-イノキシ-シラン (7000.0 mg、35.29 mmol、1 当量) 及び N-ブロモスクシンイミド (6280.31 mg、35.29 mmol、1 当量) の溶液に硝酸銀 (325 mg、1.91 mmol、0.05 当量) を加えた。混合物を 30℃ で 12 時間撹拌した。yellow 反応混合物は灰色に変わり、いくらかの灰色の固体が形成された。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得て、これに石油エーテル (200 mL) を添加した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカカラム (PE) によって精製して、標題化合物 (6000 mg、21.64 mmol、収率 61.3%) を無色油状物として得た。

30

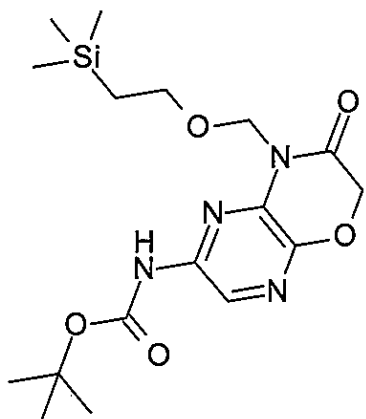
【1 7 5 0】

工程 3 :

tert-ブチル N-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]カルバメート

40

【化 9 2 9】



10

【1751】

1, 4-ジオキサン (160 mL) 中の 9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (1356.26 mg、2.34 mmol、0.110 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (2074.28 mg、2.27 mmol、0.100 当量)、tert-ブチルカルバメート (5201.67 mg、44.4 mmol、2 当量)、6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 25、8000.0 mg、22.2 mmol、1 当量) 及び炭酸カリウム (6143 mg、44.45 mmol、2 当量) の溶液を窒素で 3 回脱気し、100℃で 12 時間攪拌した。合わせた反応混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 80 g、PE/EtOAc=10/1) によって精製して、粗生成物を得た (24 g)。次いで、粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー (CH₃CN、水中 0.5% ギ酸) によって精製すると、標題化合物 (5000 mg、12.61 mmol、収率 56.8%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 397.2 [M+H]⁺.

20

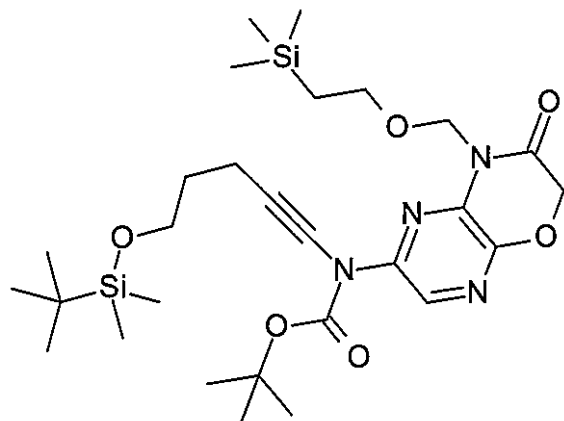
【1752】

工程 4 :

tert-ブチル N-[5-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシペント-1-イニル]-N-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート

30

【化 9 3 0】



40

【1753】

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の tert-ブチル N-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] カルバメート (1500.0 mg、3.78 mmol、1 当量) 及び 5-ブロモペント-4-イノキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン (1573.37 mg、5.

50

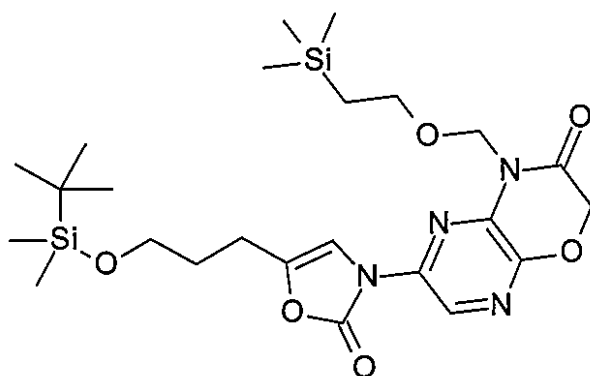
67 mmol、1.5当量)の溶液に、硫酸銅(II) (603.77 mg、3.78 mmol、1当量)、リン酸、カリウム塩 (1927.21 mg、9.08 mmol、2.4当量) 及び3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン (357.58 mg、1.51 mmol、0.400当量)を添加した。混合物をN₂下、85℃で12時間撹拌した。合わせた混合物をフィルタにかけ、濃縮した。残渣をカラム (PE/EtOAc = 3/1) によって精製して、標題化合物 (400 mg、0.67 mmol、収率17.8%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 593.4 [M+H]⁺.

【1754】

工程5:

6-[5-[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロピル]-2-オキソオキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化931】



【1755】

DCM (49 mL) 中のtert-ブチルN-[5-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシペント-1-イニル]-N-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]カルバメート (1000.0 mg、1.69 mmol、1当量)の混合物を、MeCN (4.87 mL) 中のヘキサフルオロアンチモネート(V)銀 (CAS番号26042-64-8、167.09 mg、0.490 mmol、0.290当量) 及びクロロ(トリフェニルホスフィン)金(I) (CAS番号14243-64-2、250.63 mg、0.510 mmol、0.300当量)の溶液に加えた。混合物を40℃で12時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラム (PE:EtOAc = 3:1) によって精製して、標題化合物 (750 mg、1.4 mmol、収率82.8%) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 537.1 [M+H]⁺.

【1756】

工程6:

6-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソオキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

10

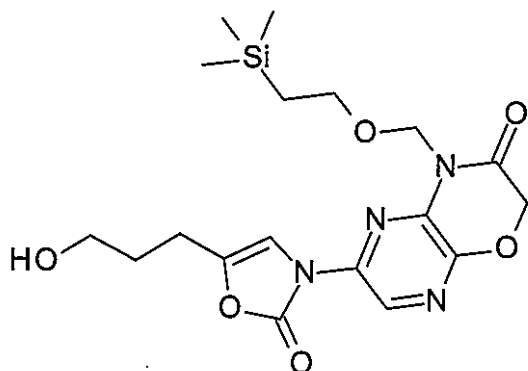
20

30

40

50

【化 9 3 2】



10

【1 7 5 7】

THF (10 mL) 中の 6- [5- [3- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシプロピル] -2-オキソ-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (750.0 mg、1.4 mmol、1 当量) の混合物に、塩酸 (10.0 mL、10 mmol、7.16 当量) を添加した。次いで、溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して粗生成物を得た。合わせた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 20 g、PE:EtOAc = 1:1) によって精製すると、標題化合物 (550 mg、1.3 mmol、収率 74.5%) が黄色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 445.2 [M+Na]⁺.

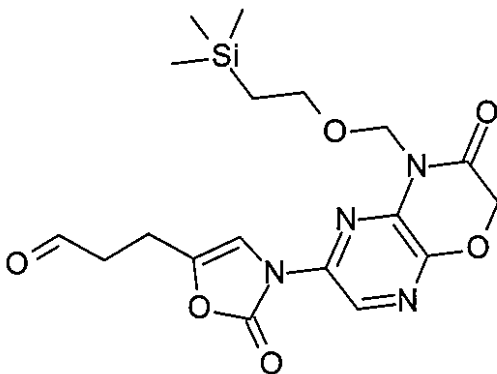
20

【1 7 5 8】

工程 7:

3- [2-オキソ-3- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] オキサゾール-5-イル] プロパナール

【化 9 3 3】



30

【1 7 5 9】

DCM (8 mL) 中の 6- [5- (3-ヒドロキシプロピル) -2-オキソ-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (200.0 mg、0.470 mmol、1 当量) の混合物に、デスマーチン・ペルヨージナン (301.16 mg、0.710 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物をフィルタを通して濾過し、濾液を回収し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1) によって精製して、標題化合物 (150 mg、0.360 mmol、収率 75.4%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.59-5.48 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 2.

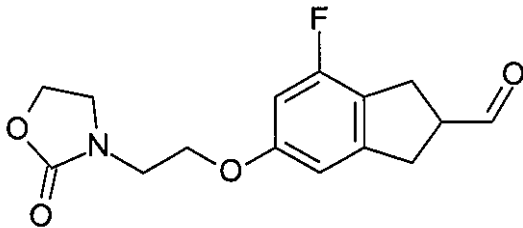
40

50

9.2-2.80 (m, 4H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).
【1760】

中間体 211

4-フルオロ-6-[2-(2-オキサオキサゾリジン-3-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド
【化934】

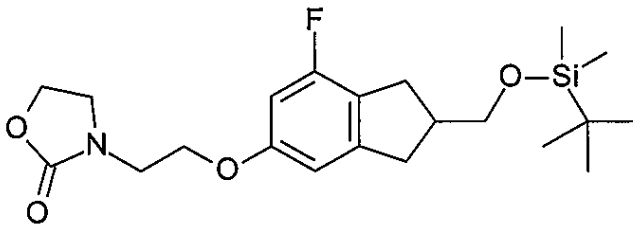


10

【1761】

工程 1:

3-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシエチル]オキサゾリジン-2-オン
【化935】



20

【1762】

DMF (1 mL) 中の [6-(2-ブロモエトキシ)-4-フルオロインダン-2-イル] メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン (中間体 217、250.0 mg、0.620 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (342.6 mg、2.48 mmol、4 当量) 及び 2-オキサゾリドン (16.19 mg、0.190 mmol、1.5 当量) を添加した。溶液を 70℃ で 16 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1) によって精製すると、標題化合物 (150 mg、0.370 mmol、収率 59.1%) が無色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 410.2 [M+H]⁺.

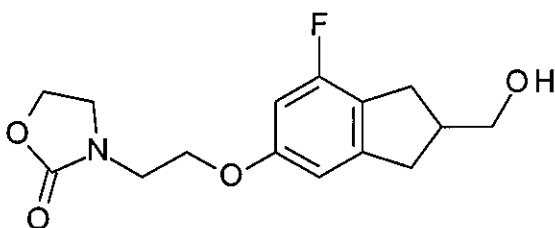
30

【1763】

工程 2:

3-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシエチル]オキサゾリジン-2-オン
【化936】

40



【1764】

THF (4.83 mL) 中の 3-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル

50

ル] オキシメチル] -7-フルオロ-インダン-5-イル] オキシエチル] オキサゾリジン-2-オン (150.0 mg、0.370 mmol、1当量) の溶液に、THF 中 TBAF (0.7 mL、0.730 mmol、2当量) を添加し、溶液を 25℃ で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) によって精製すると、標題化合物 (100 mg、0.340 mmol、収率 92.5%) が黄色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 296.1$ [M+H]⁺.

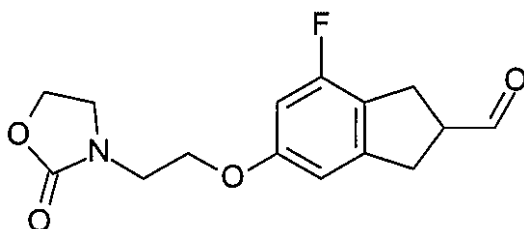
【1765】

工程 3 :

4-フルオロ-6-[2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル) エトキシ] インダン-2-カルバルデヒド

10

【化937】



【1766】

20

DCM (30 mL) 中の 3-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) インダン-5-イル] オキシエチル] オキサゾリジン-2-オン (100.0 mg、0.340 mmol、1当量) の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン (449.88 mg、1.06 mmol、1.2当量) を 0℃ で添加した。次いで、混合物を 25℃ で 2 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、次いで、濾液を回収し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 2) によって精製して、標題化合物 (250 mg、0.740 mmol、収率 83.8%) を無色油状物として得た。

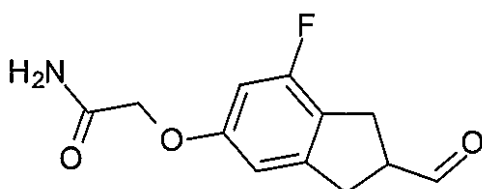
【1767】

中間体 212

2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル) オキシアセトアミド

30

【化938】



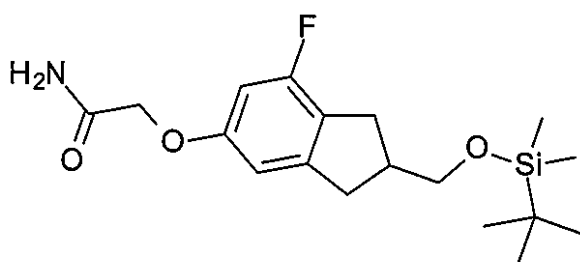
【1768】

工程 1 :

2-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -7-フルオロ-インダン-5-イル] オキシアセトアミド

40

【化939】



50

【1769】

MeCN (12 mL) 中の 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-オール(中間体204、200.0 mg、0.670 mmol、1当量)、炭酸カリウム(186.48 mg、1.35 mmol、2当量)及びヨウ化カリウム(0.07 mL、1.35 mmol、2当量)の混合物に、2-クロロアセトアミド(CAS番号79-07-2、0.13 mL、1.35 mmol、2当量)を添加し、混合物を70℃で16時間攪拌した。溶液をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をPrep-TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)によって精製して、標題化合物(220 mg、0.620 mmol、収率92.3%)を白色固体として得た。MS(ESP)：m/z=354.0 [M+H]⁺。

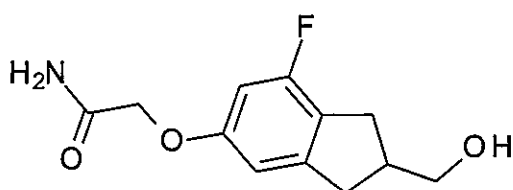
10

【1770】

工程2：

2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシアセトアミド

【化940】



20

【1771】

THF (8.25 mL) 中の 2-[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシアセトアミド(220.0 mg、0.620 mmol、1当量)の溶液に、THF中TBAF(1.24 mL、1.24 mmol、2当量)を添加し、次いで、溶液を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これを分取-TLC(DCM：メタノール=1：1)によって精製して、標題化合物(140 mg、0.590 mmol、収率94.0%)を白色固体として得た。MS(ESP)：m/z=240.2 [M+H]⁺。

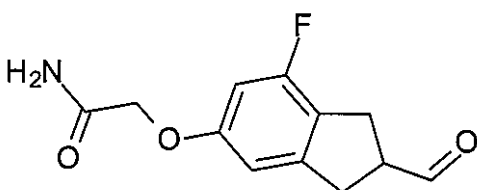
30

【1772】

工程3：

2-(7-フルオロ-2-ホルミルインダン-5-イル)オキシアセトアミド

【化941】



40

【1773】

DCM (30 mL) 中の 2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシアセトアミド(70.0 mg、0.290 mmol、1当量)の溶液に、デスマーチン・ペルヨージナン(449.88 mg、1.06 mmol、1.2当量)を0℃で添加した。次いで、混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物に重炭酸ナトリウム溶液を添加し、これをDCM(20 mL×2)で抽出した。次いで、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を回収し、減圧下で濃縮して、粗標題化合物(112 mg、0.470 mmol、収率96.8%)を白色固体として得た。

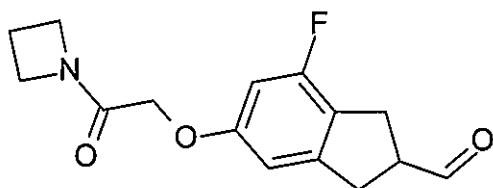
50

【1774】

中間体213

6-〔2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エトキシ〕-4-フルオロ-イン
ダン-2-カルバルデヒド

【化942】



10

【1775】

標題化合物を、2-クロロアセトアミドの代わりに1-(アゼチジン-1-イル)-2-クロロ-エタノンをを用いて、2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド(中間体212)と同様にして調製し、暗褐色油状物として得た。

【1776】

出発物質として使用した1-(アゼチジン-1-イル)-2-クロロ-エタノンを以下のように調製した：

【1777】

炭酸カリウム(8124.6mg、58.8mmol、2.2当量)を含む水(28.7mL)及びDCM(28.7mL)の混合物に、アゼチジン塩酸塩(CAS番号36520-39-5、2.5g、26.7mmol、1当量)を添加し、次いで、混合物を25℃で30分間攪拌した。30分後、溶液を0℃に冷却し、次いで、DCM(25mL)中のクロロアセチルクロリド(CAS番号79-07-2、3621.42mg、32.06mmol、1.2当量)の溶液を15分間にわたって添加し、混合物を25℃で更に2時間攪拌した。2時間後、溶液を水(30mL)に注ぎ、DCM(10mL×2)で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：1、12gシリカゲル)によって精製して、1-(アゼチジン-1-イル)-2-クロロ-エタノン(1.8g、13.48mmol、収率50.4%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 4.19(t, J=7.7Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 3.90(t, J=7.8Hz, 2H), 2.22(s, 2H)。

20

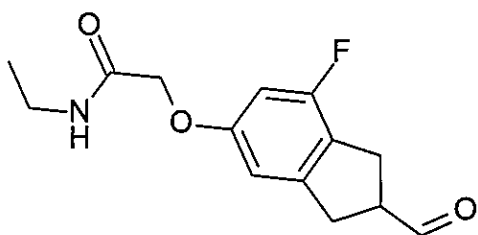
30

【1778】

中間体214

N-エチル-2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド

【化943】



40

【1779】

標題化合物を、2-クロロアセトアミドの代わりに2-クロロ-N-エチルアセトアミド(CAS番号105-35-1)を用いて、2-(7-フルオロ-2-ホルミル-イ

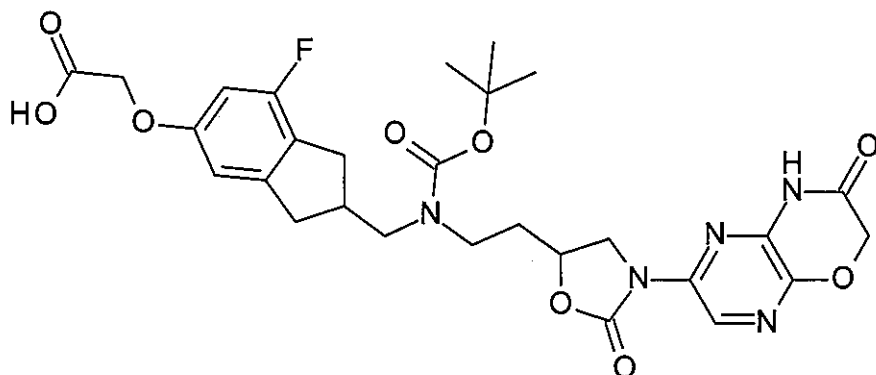
50

ンダン-5-イル) オキシアセトアミド (中間体 212) と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【1780】

中間体 215

2-[2-[tert-ブトキシカルボニル-2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]アミノ]メチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシ酢酸
【化944】



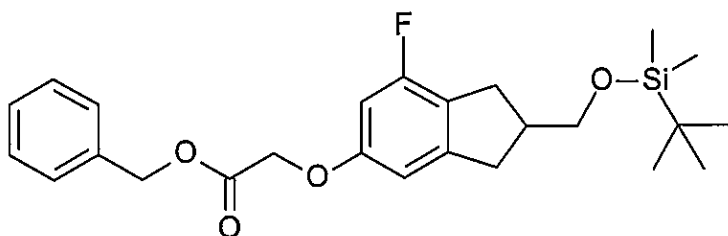
10

【1781】

工程 1:

ベンジル 2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシアセテート

【化945】



30

【1782】

MeCN (10 mL) 中の 2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-オール (中間体 204、500.0 mg、1.69 mmol、1 当量) 及び 2-ブロモ酢酸ベンジル (CAS 番号 5437-45-6、579.53 mg、2.53 mmol、1.5 当量) の溶液に、炭酸カリウム (466.2 mg、3.37 mmol、2 当量) を添加し、次いで、溶液を 70℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾別し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄し、次いで、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (4 g) (石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1) によって精製すると、標題化合物 (718 mg、1.61 mmol、収率 95.8%) が無色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40-7.33 (m, 5H), 6.64-6.60 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (m, 6H)。

40

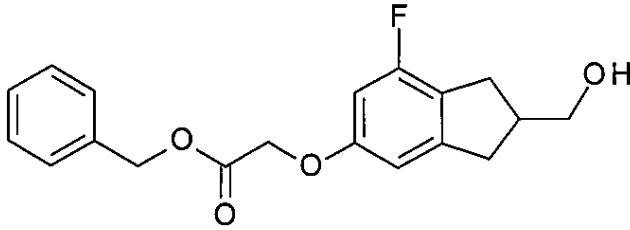
【1783】

工程 2:

ベンジル 2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシアセテート

50

【化 9 4 6】



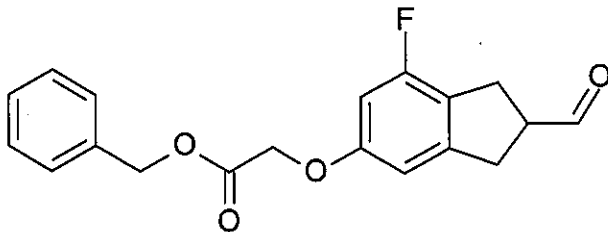
【1 7 8 4】

THF (10 mL) 中のベンジル 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシ酢酸塩 (200.0 mg、0.450 mmol、1 当量) の溶液に、濃塩酸 (0.05 mL、0.050 mmol、0.110 当量) を 25℃ で 0.5 時間添加した。0.5 時間後、溶液に水 (20 mL) を添加し、重炭酸ナトリウムを徐々に添加することによって溶液の pH を約 7 に調整し、次いで、溶液を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーシリカゲル (4 g; 石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1) によって精製して、標題化合物 (112 mg、0.340 mmol、収率 75.4%) を無色油状物として得た。

【1 7 8 5】

工程 3:

ベンジル 2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセテート
【化 9 4 7】



【1 7 8 6】

DCM (30 mL) 中のベンジル 2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシ酢酸塩 (202.0 mg、0.610 mmol、1 当量) の溶液に、デス-マーチン・ペルヨージナン (449.88 mg、1.06 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加した。次いで、混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で乾燥させて粗生成物を得、これを分取 TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:2) によって精製して、標題化合物 (116 mg、0.350 mmol、収率 57.8%) を無色油状物として得た。

【1 7 8 7】

工程 4:

ベンジル 2-[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチルアミノ]メチル]インダン-5-イル]オキシアセテート

10

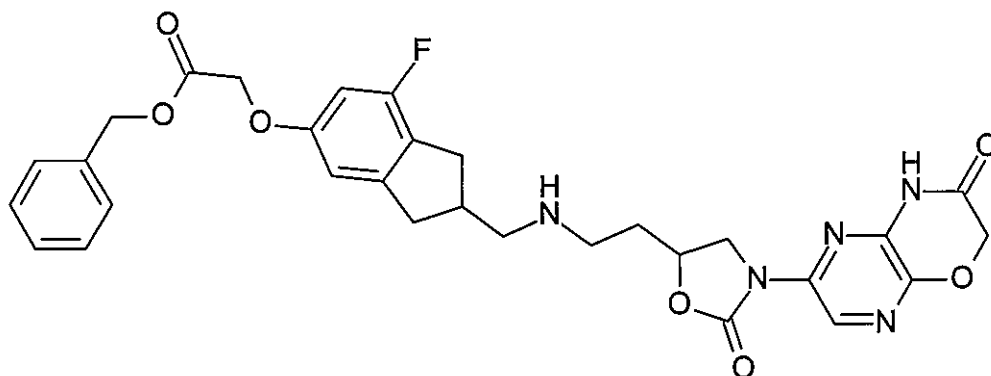
20

30

40

50

【化 9 4 8】



10

【1 7 8 8】

THF (23.94 mL) 及び 2-プロパノール (23.9 mL) 中の 6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン (中間体 24、108.5 mg、0.390 mmol、1.1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.07 mL、0.530 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 10 分間攪拌し、次いで、ベンジル 2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル) オキシアセテート (116.0 mg、0.350 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (88.81 mg、1.41 mmol、4 当量) を 0℃ で混合物に添加した。次いで、混合物を 25℃ で更に 16 時間攪拌した。溶媒の半分を蒸発させ、混合物を酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出し、合わせた抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を蒸発させると、粗標題化合物 (190 mg、0.320 mmol、収率 90.9%) が得られた。MS (ESP) : m/z = 592.2 [M+H]⁺.

20

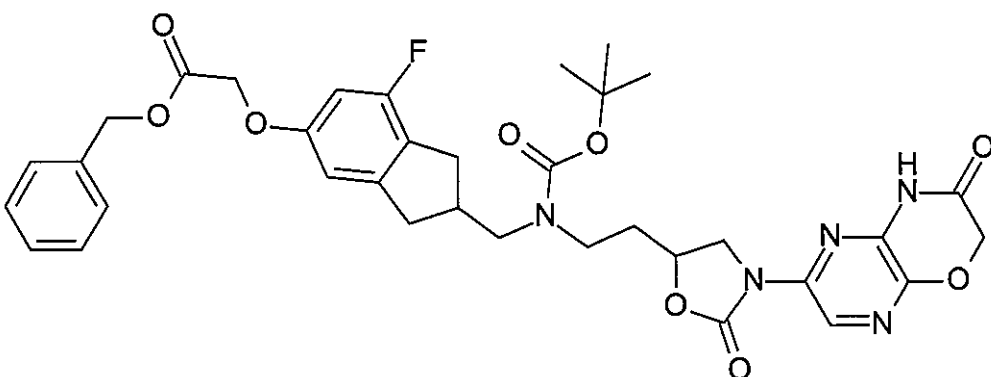
【1 7 8 9】

工程 5 :

ベンジル 2-[2-[[tert-ブトキシカルボニル-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]アミノ]メチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシアセテート

30

【化 9 4 9】



40

【1 7 9 0】

THF (10 mL) 中のベンジル 2-[7-フルオロ-2-[[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]アミノ]メチル]インダン-5-イル]オキシアセテート (190.0 mg、0.320 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.09 mL、0.640 mmol、2 当量) 及び ジ-tert-ブチルジカーボネート (105.14 mg、0.480 mmol、1.5 当量) を加えた。溶液を 25℃ で 16 時間攪

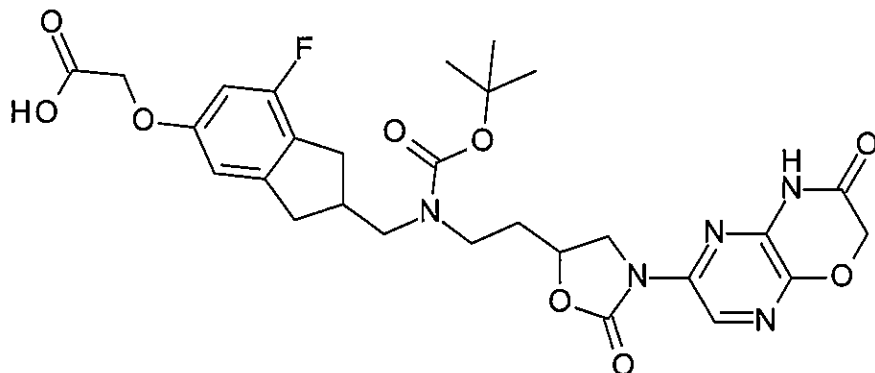
50

拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを分取TLC（DCM：メタノール＝10：1）によって精製して、標題化合物（84mg、0.120mmol、収率37.8%）を無色油状物として得た。MS（ESP）： m/z ＝692.1 $[M+H]^+$ 。

【1791】

工程6：

2- [2- [[tert-ブトキシカルボニル- [2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] エチル] アミノ] メチル] -7-フルオロ-インダン-5-イル] オキシ酢酸
【化950】



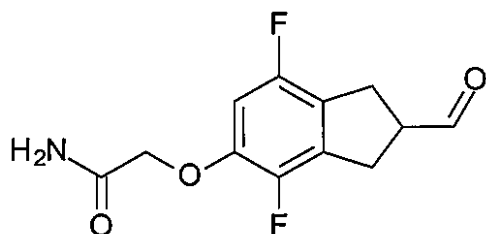
【1792】

THF（20mL）中のベンジル 2- [2- [[tert-ブトキシカルボニル- [2- [2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] エチル] アミノ] メチル] -7-フルオロ-インダン-5-イル] オキシアセテート（84.0mg、0.120mmol、1当量）の溶液に、水素下でPd/C（10.0mg）を添加し、次いで、反応物を25℃で1時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、次いで、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗標題化合物（70mg、0.120mmol、収率95.8%）を無色固体として得た。MS（ESP）： m/z ＝546.1 $[M+H-Bu]^+$ 。

【1793】

中間体216

2- (4, 7-ジフルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル) オキシアセトアミド
【化951】



【1794】

工程1：

ジメチル 3, 6-ジフルオロベンゼン-1, 2-ジカルボキシレート

10

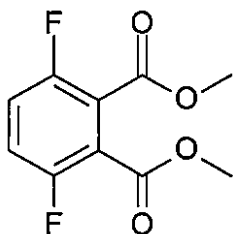
20

30

40

50

【化 9 5 2】



【1 7 9 5】

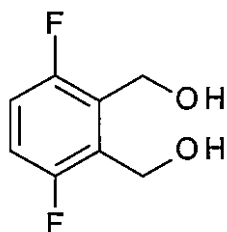
メタノール（600 mL）中の3, 6-ジフルオロフタル酸（CAS 番号 651-97-8、20, 000. 0 mg、98. 96 mmol、1 当量）の溶液に、濃縮 H_2SO_4 （20. 0 mL、98. 96 mmol、1 当量）を添加した。混合物を 80 °C で 16 時間撹拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得、これを EtOAc（200 mL）で希釈し、 NaHCO_3 水溶液の添加することによって pH を約 8 に調整し、混合物を EtOAc（3 × 200 mL）で抽出した。有機層をブライン（600 mL）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗標題化合物（18. 7 g、81. 25 mmol、収率 78 %）を淡黄色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7. 30–7. 23（m, 2 H）, 3. 96（s, 6 H）。

【1 7 9 6】

工程 2：

〔3, 6-ジフルオロ-2-（ヒドロキシメチル）フェニル〕メタノール

【化 9 5 3】



【1 7 9 7】

THF（600 mL）中のジメチル 3, 6-ジフルオロベンゼン-1, 2-ジカルボキシレート（18700 mg、81. 25 mmol、1 当量）の溶液に、水素化リチウムアルミニウム（7400. 89 mg、195 mmol、2. 4 当量）を -15 °C で添加し、次いで、溶液を -15 °C で 2 時間撹拌した。反応物を H_2O （7 mL）でクエンチした。10 % NaOH 水溶液（14 mL）、EtOAc（200 mL）及び無水硫酸マグネシウム（20 g）を添加した。得られた混合物をフィルタにかけ、濾液を回収し、濃縮すると、標題化合物（14000 mg、80. 4 mmol、収率 94 %）が淡褐色固体として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7. 07–6. 99（m, 2 H）, 4. 80（s, 4 H）。

【1 7 9 8】

工程 3～5：

エチル 4, 7-ジフルオロインダン-2-カルボキシレート

10

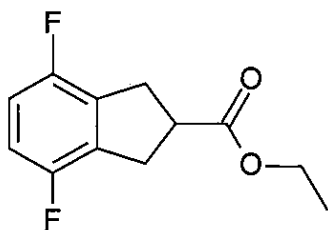
20

30

40

50

【化 9 5 4】



【1 7 9 9】

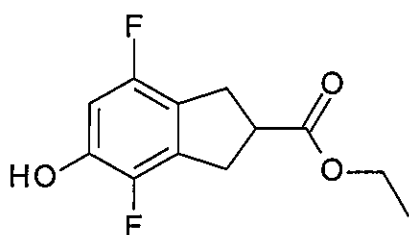
標題化合物を、エチル 3-フルオロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルボキシレート（中間体 209、工程 12～14）と同様にして調製し、無色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.86–6.80（m, 2H）, 4.22（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.48–3.37（m, 1H）, 3.34–3.27（m, 4H）, 1.31（t, J = 7.2 Hz, 3H）。

【1 8 0 0】

工程 6：

エチル 4,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-インダン-2-カルボキシレート

【化 9 5 5】



【1 8 0 1】

4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササポラン e（4978 mg、38.9 mmol、4 当量）及び 3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントリン（91.9 mg、0.390 mmol、0.040 当量）の攪拌混合物に、N₂ 雰囲気下でメトキシ（シクロオクタジエン）イリジウム（I）ダイマー（128.9 mg、0.190 mmol、0.020 当量）を添加し、混合物を更に 5 分間攪拌し、次いで、エチル 4,7-ジフルオロインダン-2-カルボキシレート（2.2 g、9.73 mmol、1 当量）を添加し、混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、混合物を EtOAc（20 mL）に溶解し、触媒を濾別し、食塩水（10 mL）で洗浄し、次いで、溶媒を除去し、残渣を THF（30 mL）に溶解し、次いで、水（50 mL）中の過ホウ酸ナトリウム-水和物（2912 mg、29.18 mmol、3 当量）の溶液を添加した。反応物を 30 分間攪拌した。溶液をブライン（50 mL）に注ぎ、EtOAc（100 mL × 2）で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（25 g）（PE：EtOAc = 5：1）によって精製すると、標題化合物（1100 mg、4.54 mmol、収率 46.7%）が褐色固体として得られた。

【1 8 0 2】

工程 7～8：

（5-ベンジルオキシ-4,7-ジフルオロ-インダン-2-イル）メタノール

10

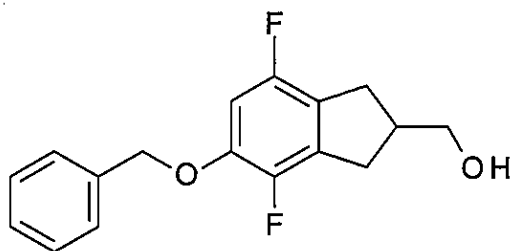
20

30

40

50

【化 9 5 6】



【1803】

10

標題化合物を、（6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル）メタノール（中間体50、工程4～5）と同様にして調製し、白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.40–7.19（m, 5H）, 6.47（dd, J=6.1, 9.6 Hz, 1H）, 5.01（s, 2H）, 3.58（d, J=6.3 Hz, 2H）, 3.09–2.92（m, 2H）, 2.76–2.58（m, 3H）。

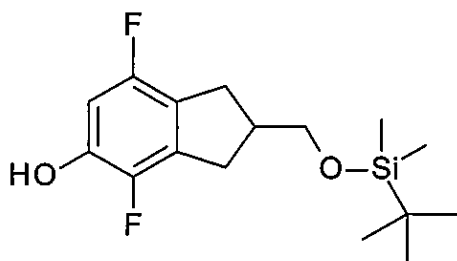
【1804】

工程9～10：

2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-4,7-ジフルオロ-インダン-5-オール

【化 9 5 7】

20



【1805】

30

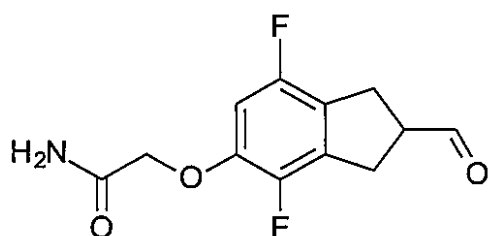
標題化合物を、2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール（中間体52、工程1～2）と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【1806】

工程11～13：

2-（4,7-ジフルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル）オキシアセトアミド

【化 9 5 8】



40

【1807】

標題化合物を、2-（7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル）オキシアセトアミド（中間体212、工程1～3）と同様にして調製し、薄灰色固体として得た。

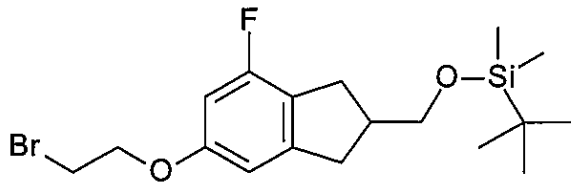
【1808】

中間体217

〔6-（2-ブロモエトキシ）-4-フルオロ-インダン-2-イル〕メトキシ-*te*

50

tert-ブチルジメチルシラン
【化959】



【1809】

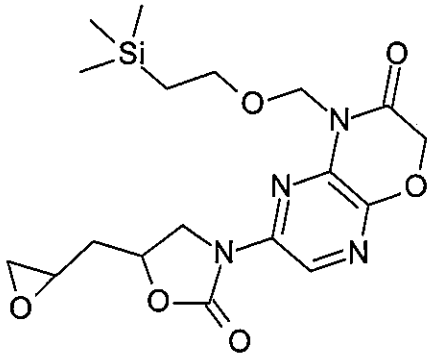
アセトン（20 mL）中の2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-オール（中間体204、400.0 mg、1.35 mmol、1当量）及び炭酸カリウム（1117.22 mg、8.1 mmol、6当量）の溶液に、1,2-ジブromoエタン（CAS番号106-93-4、1267.4 mg、6.75 mmol、5当量）を添加し、次いで、溶液を70℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物に1,2-ジブromoエタン（760.44 mg、4.05 mmol、3当量）及び炭酸カリウム（744.8 mg、5.4 mmol、4当量）を添加し、混合物を70℃で更に32時間攪拌した。固体を濾別し、酢酸エチル（20 mL）で洗浄し、次いで、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝20：1）によって精製すると、標題化合物（400 mg、0.990 mmol、収率73.5%）が無色油状物として得られた。

【1810】

中間体218、219、220及び221

6-[[5-(オキシラン-2-イルメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン, 異性体A, B, C, D

【化960】



【1811】

工程1:

6-(5-アリル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

10

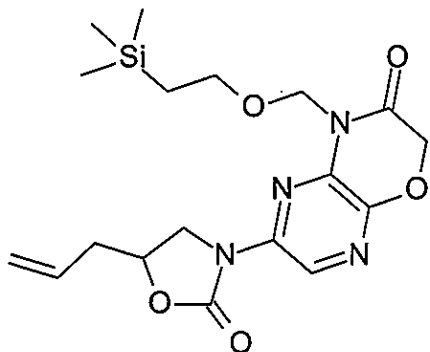
20

30

40

50

【化 9 6 1】



10

【1 8 1 2】

1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の 6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (中間体 25、2833.7 mg、7.87 mmol、1 当量) 及び 5-アリルオキサゾリジン-2-オン (CAS 番号 50825-10-0、1000.0 mg、7.87 mmol、1 当量) の溶液に、ヨウ化銅 (I) (449.4 mg、2.36 mmol、0.300 当量)、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (671.4 mg、4.72 mmol、0.600 当量) 及び炭酸カリウム (3261.1 mg、23.6 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL × 2) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物 (6 g) を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) によって精製し、濃縮すると、標題化合物 (1700 mg、4.18 mmol、収率 53.2%) が淡黄色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 409.2 [M+Na]⁺.

20

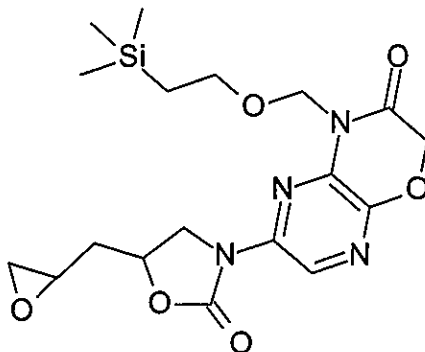
【1 8 1 3】

工程 2 :

6-[5-(オキシラン-2-イルメチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、異性体 A、B、C 及び D

30

【化 9 6 2】



40

【1 8 1 4】

DCM (15 mL) 中の 6-(5-アリル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (1000 mg、2.46 mmol、1 当量) の溶液に、氷水浴冷却下で、m-CPBA (1000 mg、4.92 mmol、2 当量) をバッチで添加した。次いで、反応物を 20℃ で 72 時間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却すると、大量の沈殿物が現れた。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシ

50

ュカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=3/1~1/2）によって精製し、濃縮すると、標題化合物（300mg、0.710mmol、収率28.9%）が白色固体として得られた。MS（ESP）： $m/z=423.3$ [M+H]⁺。

【1815】

ラセミ体の6-[5-(オキシラン-2-イルメチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン（200.0mg、0.47mmol、1当量）をキラルSFCによって分離すると、4つの異性体を得られた：

ピーク1：（異性体A、中間体218、30mg、0.070mmol、収率15%）を淡褐色半固体として、

ピーク2：（異性体B、中間体219、30mg、0.070mmol、収率15%）を淡褐色半固体として、

ピーク3：（異性体C、中間体220、30mg、0.070mmol、収率15%）を白色半固体として、

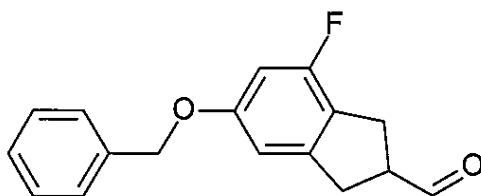
ピーク4：（異性体D、中間体221、30mg、0.070mmol、収率15%）を白色半固体として。

【1816】

中間体222

6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド

【化963】



【1817】

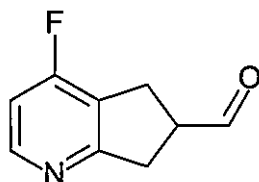
標題化合物を、2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体5、工程3）と同様にして（6-ベンジルオキシ-4-フルオロ-インダン-2-イル）メタノール（中間体50、工程5）から調製し、白色半固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【1818】

中間体223

4-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化964】



【1819】

工程1：

2-クロロ-4-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート

10

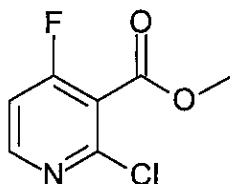
20

30

40

50

【化 9 6 5】



【1 8 2 0】

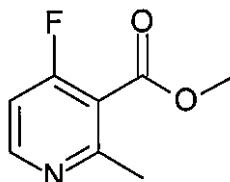
0℃のDCM（20 mL）及びメタノール（4 mL）中の2-クロロ-4-フルオロニコチン酸（CAS番号1448155-98-3、1.0 g、5.7 mmol、1当量）の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン（ヘキサン）（4.27 mL、8.55 mmol、1.5当量）を滴下し、混合物を1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝10／1）によって精製すると、標題化合物（1.06 g、5.59 mmol、収率98.2%）が無色油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.29（dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H）, 6.95（dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H）, 3.85（s, 3H）.

【1 8 2 1】

工程 2：

4-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

【化 9 6 6】



【1 8 2 2】

1, 4-ジオキサン（150 mL）中のメチル2-クロロ-4-フルオロ-ピリジン-3-カルボキシレート（5.0 g、26.38 mmol、1当量）及びトリメチルボロキシン（9.3 g、36.93 mmol、1.4当量）の溶液に、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（3.8 g、5.28 mmol、0.200当量）及び炭酸カリウム（10.9 g、79.1 mmol、3当量）を添加した。混合物をN₂下、120℃で3時間攪拌した。混合物を冷却し、次いで、EtOAc（100 mL）で希釈し、フィルタにかけ、次いで、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝10%～30%）によって精製すると、標題化合物（3.3 g、19.51 mmol、収率74.0%）が無色油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.51（dd, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H）, 6.95（dd, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H）, 3.96（s, 3H）, 2.65（s, 3H）.

【1 8 2 3】

工程 3：

（4-フルオロ-2-メチル-3-ピリジル）メタノール

10

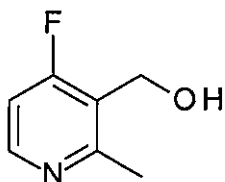
20

30

40

50

【化 9 6 7】



【1 8 2 4】

THF (100 mL) 中のメチル 4-フルオロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (2.8 g、16.55 mmol、1 当量) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (1.57 g、41.38 mmol、2.5 当量) をバッチで -40℃ で添加し、混合物を -40℃ で更に 1 時間攪拌した。水 (1 mL) を滴下した後、1 mL の NaOH 水溶液 (10%)、次いで、酢酸エチル (50 mL) を滴下した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮すると、標題化合物 (2200 mg、15.59 mmol、収率 94.2%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 142.2$ [M+H]⁺.

10

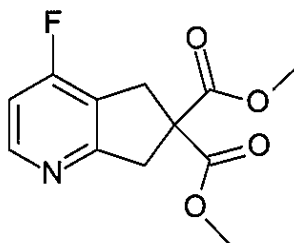
【1 8 2 5】

工程 4～6：

ジメチル 4-フルオロ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート

20

【化 9 6 8】



【1 8 2 6】

工程 6 において、マロン酸ジエチルの代わりにマロン酸ジメチルを用い、カリウム *tert*-ブトキシドの代わりに水素化ナトリウムを用いて、ジエチル 1-ブロモ-4-フルオロ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレート (中間体 27、工程 3～5) と同様に、(4-フルオロ-2-メチル-3-ピリジル) メタノール *by analogy with* ジエチル 1-ブロモ-4-フルオロ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレートから標題化合物を調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 254.1$ [M+H]⁺.

30

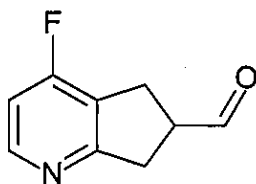
【1 8 2 7】

工程 7～9：

4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-カルバルデヒド

40

【化 9 6 9】



【1 8 2 8】

標題化合物を、1-クロロ-3-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [

50

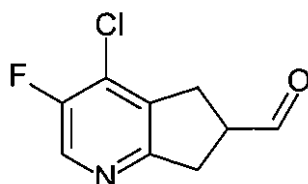
c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 37、工程 6~8) と同様にしてジメチル 4-フルオロ-5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 6-ジカルボキシレートから調製し、白色半固体として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESI) : $m/z = 166.1$ [M+H]⁺.

【1829】

中間体 224

4-クロロ-3-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化970】



10

【1830】

標題化合物を、4-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 223、工程 4~9) と同様にして、(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-3-ピリジル) メタノール (中間体 209、工程 6) から調製し、淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

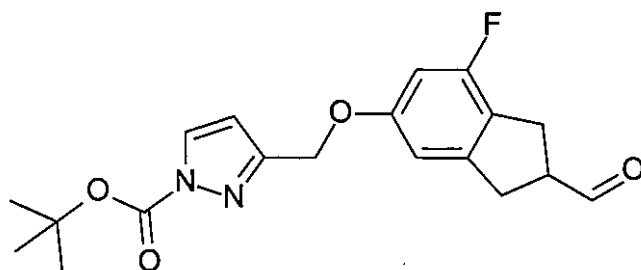
20

【1831】

中間体 225

tert-ブチル 3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル) オキシメチル] ピラゾール-1-カルボキシレート

【化971】



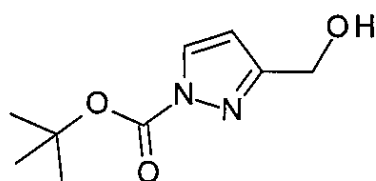
30

【1832】

工程 1:

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル) ピラゾール-1-カルボキシレート

【化972】



40

【1833】

MeCN (5 mL) 中の 1H-ピラゾール-3-イルメタノール (CAS 番号 23585-49-1、300.0 mg、3.06 mmol、1 当量) の混合物に、氷水浴冷却下、Boc₂O (833.3 mg、3.82 mmol、1.25 当量) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (747.2 mg、6.12 mmol、2 当量) を添加し、次いで、混合物を 25℃ に加温し、16 時間攪拌した。16 時間後、混合物を真空下で濃縮して残渣を得

50

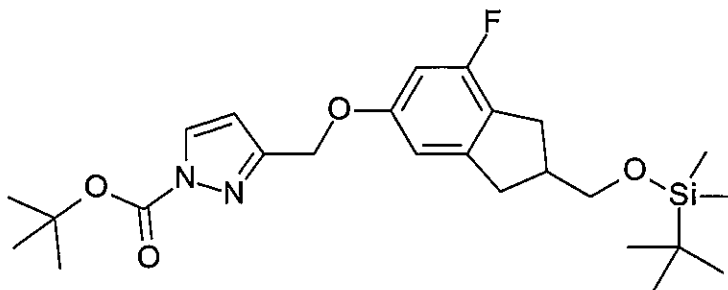
た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE/EtOAc=1/1~1/2）によって精製して、標題化合物（290mg、1.46mmol、収率47.8%）を無色油状物として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.99（d, J=4.0 Hz, 1H）, 6.37（d, J=4.0 Hz, 1H）, 4.70（s, 2H）, 1.61（s, 9H）。

【1834】

工程2：

tert-ブチル3-[[2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシメチル]ピラゾール-1-カルボキシレート

【化973】



【1835】

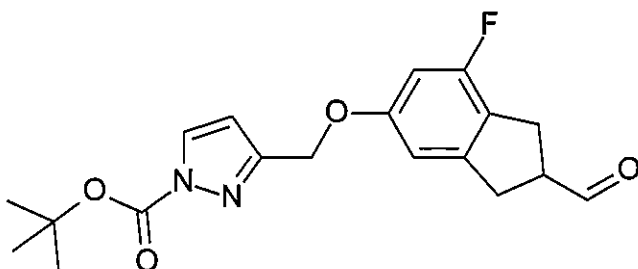
THF（6mL）中の2-[[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-オール（中間体204、300.0mg、1.01mmol、1当量）、tert-ブチル3-（ヒドロキシメチル）ピラゾール-1-カルボキシレート（240.71mg、1.21mmol、1.2当量）及びトリブチルホスフィン（408.84mg、2.02mmol、2当量）の混合物に、窒素下0℃で、THF（3mL）中の1,1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（ADDP）（510.4mg、2.02mmol、2当量）を2分間にわたって滴下し、次いで、混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーPE/EtOAc=0~10/1によって精製して、標題化合物（420mg、0.880mmol、収率74.6%）を無色油状物として得た。MS（ESP）：m/z=377.4 [M+H-Boc]⁺。

【1836】

工程3及び4：

tert-ブチル3-[(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシメチル]ピラゾール-1-カルボキシレート

【化974】



【1837】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体43、工程3及び4）と同様にして調製し、無色油状物として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 9.68（s, 1

10

20

30

40

50

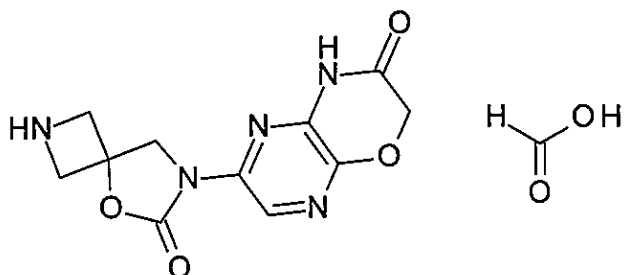
H), 7.97 (d, J = 2.8, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 4.0, 12 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.41–3.07 (m, 5H), 1.68 (s, 9H).

【1838】

中間体226

6-(6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

【化975】



10

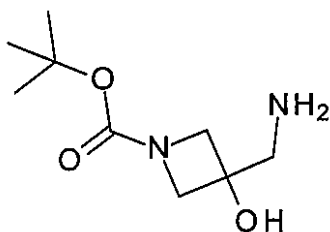
【1839】

工程1:

tert-ブチル3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート

20

【化976】



30

【1840】

メタノール(30 mL)中のtert-ブチル3-シアノ-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(CAS番号1493737-08-8、1.0 g、5.04 mmol、1当量)の溶液に、塩化ニッケル六水和物(1553 mg、6.56 mmol、1.3当量)及び水素化ホウ素ナトリウム(954 mg、25.22 mmol、5当量)を-40℃で数回に分けて添加した。混合物を-40℃で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃(20 mL)を添加し、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(70%メタノール/酢酸エチル+1%NH₃・H₂O)によって精製すると、粗標題化合物(1.1 g、5.44 mmol、収率97.0%)が黄色固体として得られた。

40

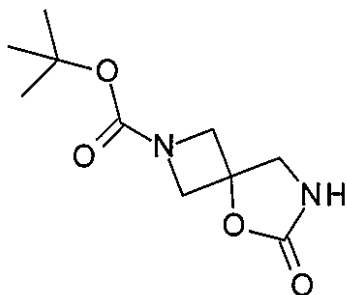
【1841】

工程2:

tert-ブチル6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

50

【化 9 7 7】



10

【1842】

テトラヒドロフラン（10 mL）中の *tert*-ブチル 3-（アミノメチル）-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート（0.5 g、2.22 mmol、1 当量）の溶液に、N, N' カルボニルジイミダゾール（469.0 mg、2.89 mmol、1.3 当量）を添加した。混合物を 65℃で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製すると、標題化合物（240 mg、1.05 mmol、収率 47.3%）が白色固体として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 5.71（br s, 1H）, 4.27–4.44（m, 2H）, 4.03（d, J = 10.64 Hz, 2H）, 3.80（s, 2H）, 1.45（s, 9H）。

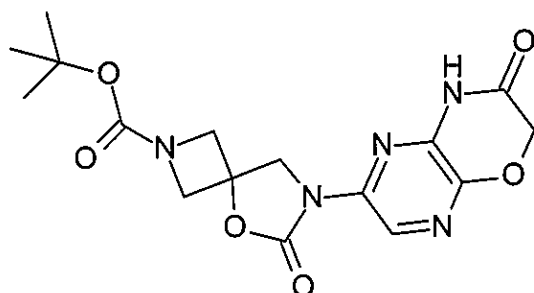
20

【1843】

工程 3：

tert-ブチル 6-オキソ-7-（3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル）-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

【化 9 7 8】



30

【1844】

1,4-ジオキサン（10 mL）中中の 6-ブロモ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン（中間体 25、工程 1、201.6 mg、0.880 mmol、1 当量）及び *tert*-ブチル 6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート（200.0 mg、0.880 mmol、1 当量）の溶液に、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（74.8 mg、0.530 mmol、0.600 当量）炭酸カリウム（363.3 mg、2.63 mmol、3 当量）及びヨウ化銅（I）（50.1 mg、0.260 mmol、0.300 当量）を添加した。混合物を N₂ 下、120℃で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（100% 酢酸エチル）によって精製すると、標題化合物（130 mg、0.340 mmol、収率 27.5%）が白色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 378.5 [M+H]⁺。

40

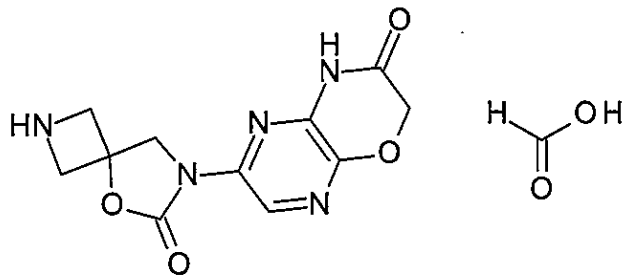
【1845】

工程 4：

6-（6-オキソ-5-オキサ-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-イル

50

) - 4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン; ギ酸
【化979】



10

【1846】

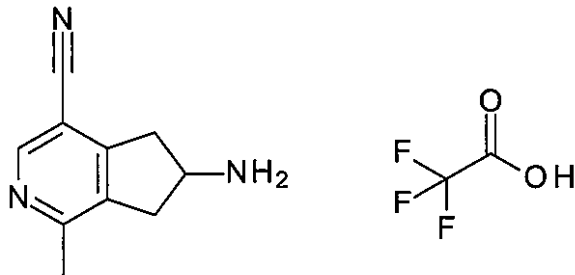
ギ酸 (2.0 mL) 中の *tert*-ブチル 6-オキソ-7-(3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-5-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート (130.0 mg、0.240 mmol、1 当量) の溶液を 35℃ で 2 時間 攪拌した。混合物を真空中で濃縮すると、標題化合物 (110 mg、0.340 mmol、収率 98.8%) が黄色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 278.6 [M+H]^+$.

【1847】

中間体 227

6-アミノ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸、エナンチオマー A

【化980】



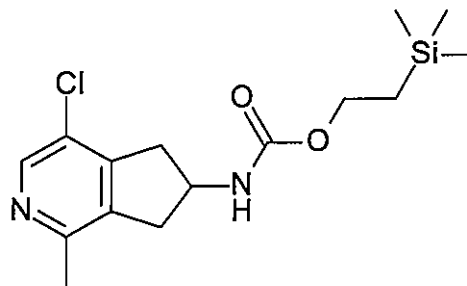
30

【1848】

工程 1:

2-トリメチルシリルエチル N-(4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) カルバメート

【化981】



40

【1849】

トルエン (100 mL) 及び DMA (10 mL) 中の 4-クロロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩 (中間体 41、工程 6、1000.0 mg、4.03 mmol、1 当量) 及び N,N-ジイソプロピルエ

50

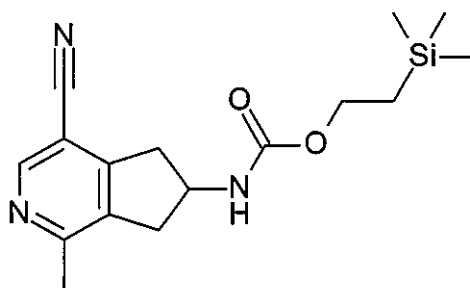
チルアミン（3.51 mL、20.15 mmol、5当量）の溶液に、ジフェニルホスホン酸アジド（1.3 mL、6.05 mmol、1.5当量）を添加し、次いで、溶液を25℃で1時間撹拌した。反応物に2-（トリメチルシリル）エタノール（2.89 mL、20.15 mmol、5当量）を添加し、溶液を100℃で16時間撹拌した。溶媒を濃縮により除去し、残渣をEtOAc（100 mL）に溶解し、次いで、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（50%のEtOAc／PE）によって精製して、標題化合物（400 mg、1.22 mmol、収率25.8%）を褐色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.23（s, 1H）, 4.80–4.75（m, 1H）, 4.55–4.50（m, 1H）, 4.23–4.08（m, 2H）, 3.43–3.20（m, 2H）, 2.93–2.75（m, 2H）, 2.39（s, 3H）, 1.04–0.87（m, 2H）, 0.01（s, 9H）.

【1850】

工程2：

2-トリメチルシリルエチルN-（4-シアノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート

【化982】



【1851】

窒素下、N,N-ジメチルアセトアミド（28 mL）中の2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル（320.0 mg、0.750 mmol、0.620当量）、シアン化亜鉛（1440.0 mg、12.26 mmol、10.02当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）-ジパラジウム（0）（560.0 mg、0.610 mmol、0.500当量）、亜鉛（80.0 mg、1.22 mmol、1当量）及び2-トリメチルシリルエチルN-（4-クロロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート（400.0 mg、1.22 mmol、1当量）の混合物を120℃で16時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、混合物をEtOAc（20 mL）で希釈し、ブライン（20 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をPrep-TLC（PE／EtOAc＝1／1）によって精製して、標題化合物（150 mg、0.470 mmol、収率36.7%）を淡褐色油状物として得た。MS（ESP）：m/z＝318.4 [M+H]⁺.

【1852】

工程3：

2-トリメチルシリルエチルN-（4-シアノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート、エナンチオマーA及び2-トリメチルシリルエチルN-（4-シアノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート、エナンチオマーB

【1853】

2-トリメチルシリルエチルN-（4-シアノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）カルバメート（320.0 mg、1.01 mmol、1当量）をSFCによって分離すると、2-トリメチルシリルエチルN-（4-

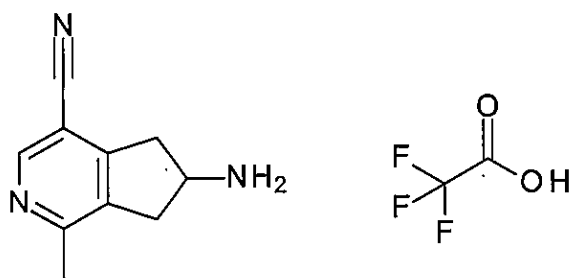
シアノー-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート、エナンチオマーB(90mg、0.280mmol、収率27.8%)が黄色油状物として得られ、MS(ESP): $m/z=318.2$ [M+H]⁺、2-トリメチルシリルエチルN-(4-シアノー-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート、エナンチオマーA(110mg、0.350mmol、収率32.7%)が黄色油状物として得られた。MS(ESP): $m/z=318.2$ [M+H]⁺。

【1854】

工程4:

6-アミノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸、エナンチオマーA

【化983】



【1855】

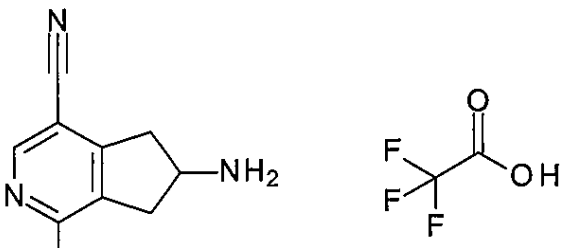
DCM(9mL)中の2-トリメチルシリルエチルN-(4-シアノー-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート、エナンチオマーA(90.0mg、0.280mmol、1当量)の混合物に、TFA(0.4mL)を添加し、次いで、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を高真空下で濃縮して、粗標題化合物(80mg、0.280mmol、収率98.2%)を淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【1856】

中間体228

6-アミノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸、エナンチオマーB

【化984】



【1857】

標題化合物を、6-アミノ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル; 2,2,2-トリフルオロ酢酸、エナンチオマーA(中間体227、工程4)と同様にして、2-トリメチルシリルエチルN-(4-シアノー-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)カルバメート、エナンチオマーB(中間体227、工程3)から調製し、淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【1858】

中間体229

10

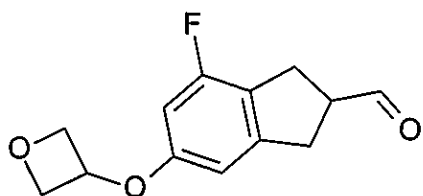
20

30

40

50

4-フルオロ-6-(オキセタン-3-イルオキシ)インダン-2-カルバルデヒド
【化985】

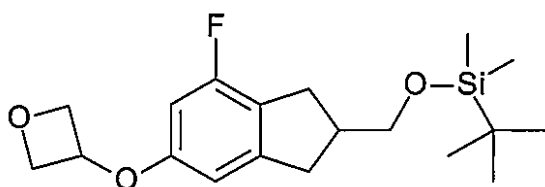


【1859】

工程1:

tert-ブチル-[[4-フルオロ-6-(オキセタン-3-イルオキシ)インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン

【化986】



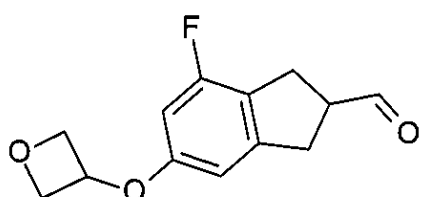
【1860】

DMF (15 mL) 中の2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-オール(中間体204、230.0 mg、0.780 mmol、1当量)の溶液に、炭酸セシウム(505.5 mg、1.55 mmol、2当量)及びオキセタン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネート(CAS番号26272-83-3、177 mg、0.780 mmol、1当量)を添加し、反応混合物を120℃で2時間撹拌した。溶液を水(50 mL)に注ぎ、次いで、EtOAc(50 mL×2)で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをTLC(PE/EtOAc=3:1)によって精製して、標題化合物(160 mg、0.450 mmol、収率55.6%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (s, 1H), 6.17 (dd, J=2.0, 10.3 Hz, 1H), 5.09 (quin, J=5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.69 (dd, J=5.2, 7.8 Hz, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.72-2.56 (m, 3H), 1.49 (s, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

【1861】

工程2及び3:

4-フルオロ-6-(オキセタン-3-イルオキシ)インダン-2-カルバルデヒド
【化987】



【1862】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体43、工程3及び4)と同様にして調製し、白色半固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 6

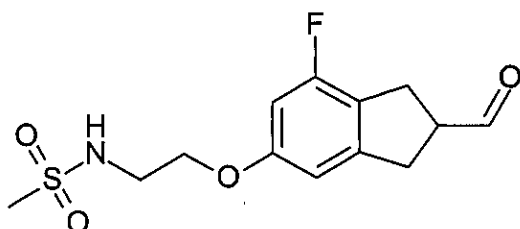
. 40-6.28 (m, 1H), 6.26-6.20 (m, 1H), 6.23 (dd, J=1.8, 10.3 Hz, 1H), 5.11 (quin, J=5.6 Hz, 1H), 4.93 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.76-4.67 (m, 2H), 3.35-3.01 (m, 5H).

【1863】

中間体230

N-[2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシエチル]メタンスルホンアミド

【化988】



10

【1864】

標題化合物を、2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体5、工程3)と同様にして、N-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシエチル]メタンスルホンアミド (中間体231)から調製し、淡黄色油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.36 (dd, J=1.9, 10.4 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.98 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.31-3.01 (m, 5H), 2.95 (s, 3H).

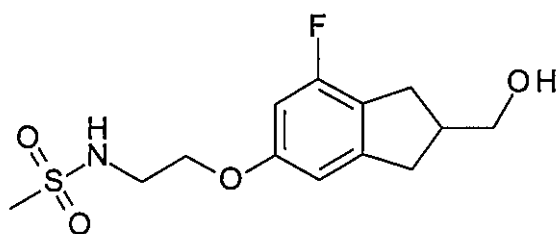
20

【1865】

中間体231

N-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシエチル]メタンスルホンアミド

【化989】



30

【1866】

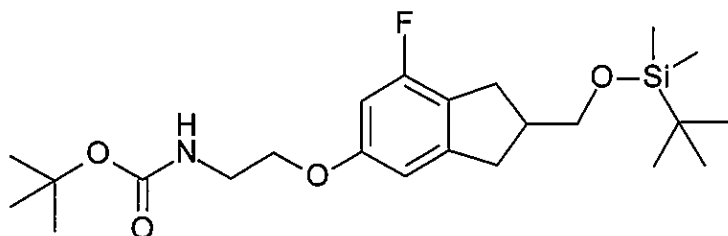
工程1:

tert-ブチル N-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシエチル カルバメート

40

50

【化 990】



【1867】

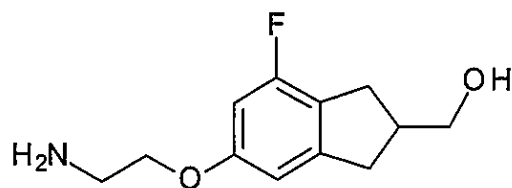
N, N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 中の N-BOC-2-クロロエチルアミン (CAS 番号 71999-74-1、363.58 mg、2.02 mmol、1.5 当量) の溶液に、2-[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-オール (中間体 204、400.0 mg、1.35 mmol、1 当量)、炭酸セシウム (1099 mg、3.37 mmol、2.5 当量) 及びヨウ化カリウム (0.07 mL、1.35 mmol、1 当量) を添加し、次いで、溶液を 70℃ で 16 時間撹拌した。溶液を水 (50 mL) に注ぎ、次いで、EtOAc (80 mL × 2) で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させた溶媒を除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (25% の EtOAc / PE) によって精製すると、標題化合物 (600 mg、1.36 mmol、収率 89.2%) が淡黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57–3.42 (m, 4H), 2.97–2.85 (m, 2H), 2.72–2.54 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

【1868】

工程 2:

[6-(2-アミノエトキシ)-4-フルオロインダン-2-イル] メタノール

【化 991】



【1869】

HCl-CH₃OH (8.0 mL、0.230 mmol、1 当量) 中の tert-ブチル N-[2-[2-[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル] オキシエチル] カルバメート (100.0 mg、0.230 mmol、1 当量) の混合物を 30℃ で 2 時間撹拌した。反応溶液を真空下で濃縮して、粗標題化合物 (70 mg) を白色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.0, 10.5 Hz, 1H), 4.24–4.16 (m, 2H), 3.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.39–3.34 (m, 2H), 3.10–2.95 (m, 2H), 2.81–2.62 (m, 3H).

【1870】

工程 3:

N-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル] オキシエチル] メタンスルホンアミド

10

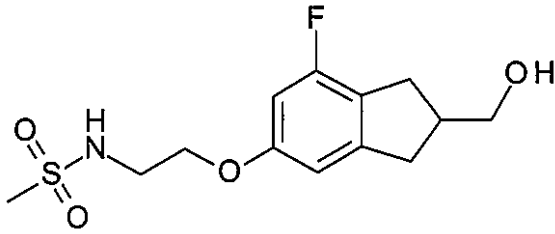
20

30

40

50

【化 9 9 2】



【1 8 7 1】

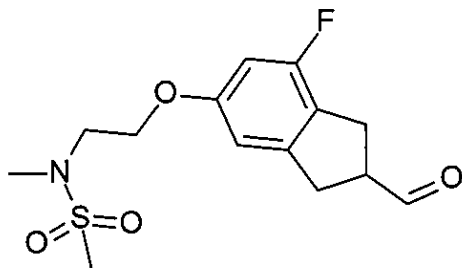
水 (5 mL) 及び EtOAc (5 mL) 中の [6-(2-アミノエトキシ)-4-フルオロインダン-2-イル] メタノール塩酸塩 (150.0 mg、0.570 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (118.8 mg、0.860 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで、メタンスルホンクロリド (0.05 mL、0.630 mmol、1.1 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を TLC (EtOAc : PE = 2 : 1) によって精製して、標題化合物 (120 mg、0.400 mmol、収率 64.2%) を無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 286.1$ $[M-H_2O+H]^+$.

【1 8 7 2】

中間体 232

N-[2-(7-フルオロ-2-ホルミルインダン-5-イル)オキシエチル]-N-メチルメタンスルホンアミド

【化 9 9 3】

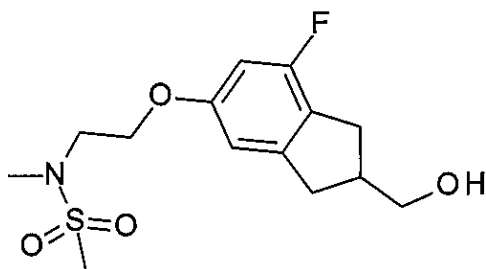


【1 8 7 3】

工程 1 :

N-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシエチル]-N-メチルメタンスルホンアミド

【化 9 9 4】



【1 8 7 4】

MeCN (10 mL) 中の N-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシエチル]メタンスルホンアミド (中間体 231、110.0 mg

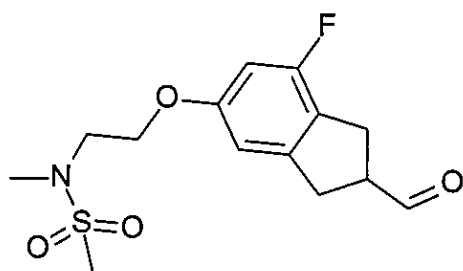
、0.360 mmol、1当量)の溶液に、 K_2CO_3 (150.3 mg、1.09 mmol、3当量)を添加した。反応混合物を0℃で10分間撹拌した。上記溶液にヨウ化メチル (0.05 mL、0.730 mmol、2当量)を0℃で添加した。混合物を65℃で16時間撹拌した。混合物を濾過膜を通してフィルタにかけ、濾液を回収し、濃縮して粗生成物を得、これをTLC (EtOAc:PE=2:1、 $R_f=0.4$)によって精製して、標題化合物 (140 mg、0.440 mmol、定量的収率)を無色半固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.66 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=2.1, 10.6$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 2H), 3.61–3.53 (m, 4H), 3.35–3.30 (m, 5H), 3.03–2.99 (m, 3H), 2.80–2.63 (m, 3H)。

【1875】

工程2:

N-[2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシエチル]-N-メチル-メタンスルホンアミド

【化995】



【1876】

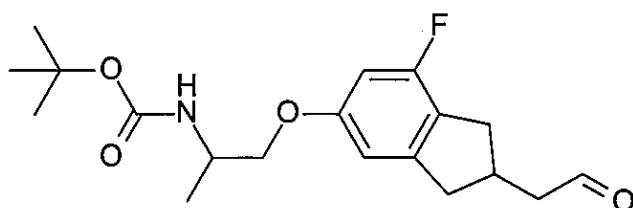
標題化合物を、2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体5、工程3)と同様にしてN-[2-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシエチル]-N-メチル-メタンスルホンアミドから調製し、淡黄色の半固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.66–6.55 (m, 1H), 6.45 (dd, $J=2.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.37–3.04 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

【1877】

中間体233

tert-ブチル N-[2-[7-フルオロ-2-(2-オキシエチル)インダン-5-イル]オキシ-1-メチル-エチル]カルバメート

【化996】



【1878】

工程1:

1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシプロパン-2-オン

10

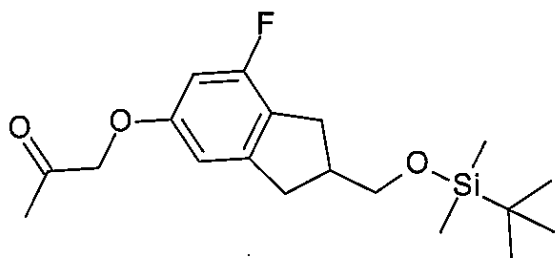
20

30

40

50

【化 997】



【1879】

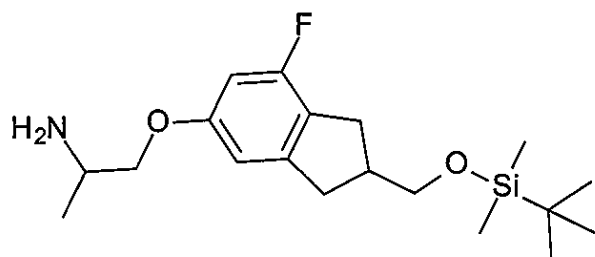
DMF (10 mL) 中の 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-オール(中間体 204、1000.0 mg、3.37 mmol、1 当量) 及び重炭酸カリウム(931.7 mg、6.75 mmol、2 当量) の溶液に、クロロアセトン(CAS 番号 78-95-5、374.51 mg、4.05 mmol、1.2 当量) を添加し、次いで、溶液を 80℃ で 16 時間撹拌した。溶液を水(20 mL) に注ぎ、次いで、EtOAc (10 mL × 2) で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させた溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1) によって精製すると、標題化合物(1000 mg、2.84 mmol、収率 84.1%) が無色油状物として得られた。MS(ESP): m/z = 353.3 [M+H]⁺.

【1880】

工程 2:

1-[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシプロパン-2-アミン

【化 998】



【1881】

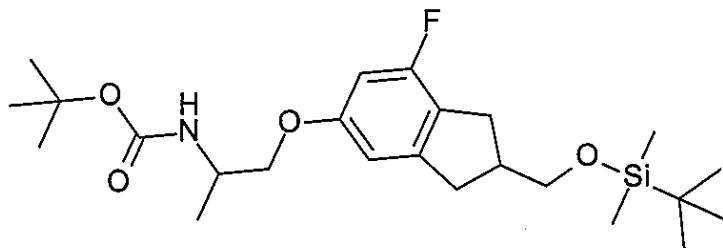
THF (3 mL) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム(891.3 mg、14.18 mmol、5 当量) の溶液に、トリエチルアミン(0.01 mL) を添加し、混合物を 25℃ で 10 分間撹拌した。次いで、THF (2 mL) 中の 1-[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシプロパン-2-オン(1000.0 mg、2.84 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 20 分間撹拌した。次いで、酢酸アンモニウム(2186 mg、28.37 mmol、10 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で更に 16 時間撹拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を水(20 mL) に溶解し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出し、有機物と合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物(1000 mg、2.83 mmol、収率 99.7%) を黄色油状物として得た。MS(ESP): m/z = 354.3 [M+H]⁺.

【1882】

工程 3:

tert-ブチル N-[2-[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシ-1-メチル-エチル]カルバメート

【化 9 9 9】



【1883】

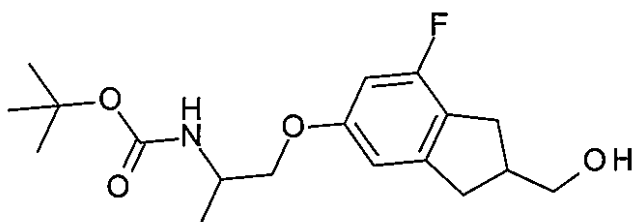
メタノール（30 mL）中の1-〔2-〔〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシメチル〕-7-フルオロ-インダン-5-イル〕オキシプロパン-2-アミン（1000 mg、2.83 mmol、1当量）及びトリエチルアミン（0.79 mL、5.66 mmol、2当量）の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（926 mg、4.24 mmol、1.5当量）を添加し、次いで、溶液を25℃で6時間撹拌した。溶媒を濃縮により除去し、残渣をEtOAc（20 mL）に溶解し、ブライン（20 mL）で洗浄した。溶媒をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（500 mg、1.1 mmol、収率39.0%）を無色油状物として得た。MS（ESP）：m/z = 476.3 [M+Na]⁺.

【1884】

工程4：

tert-ブチルN-〔2-〔7-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）インダン-5-イル〕オキシ-1-メチル-エチル〕カルバメート

【化1000】



【1885】

THF（10 mL）中のtert-ブチルN-〔2-〔2-〔〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシメチル〕-7-フルオロ-インダン-5-イル〕オキシ-1-メチル-エチル〕カルバメート（500.0 mg、1.1 mmol、1当量）の溶液に、THF中のTBFAF（2.2 mL、2.2 mmol、2当量）を添加し、次いで、溶液を25℃で16時間撹拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 1：1）によって精製すると、標題化合物（300 mg、0.880 mmol、収率80.2%）が無色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z = 362.2 [M+Na]⁺.

【1886】

工程5～7：

エチル2-〔6-（2-アミノプロポキシ）-4-フルオロ-インダン-2-イル〕アセテート

10

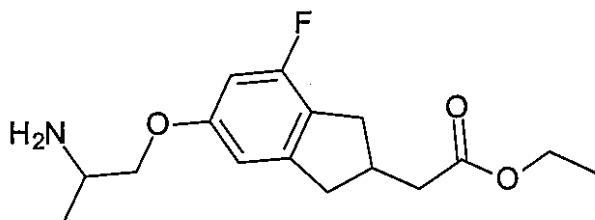
20

30

40

50

【化1001】



【1887】

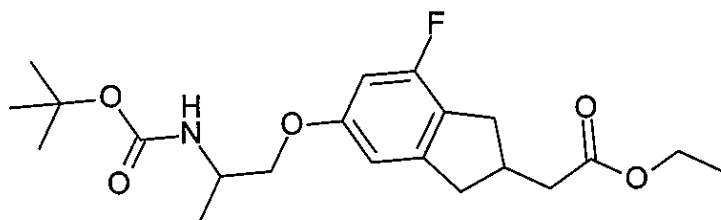
標題化合物を、エチル 2-（4-クロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）アセテート（中間体 11、工程 1～3）と同様にして、tert-ブチル N-〔2-〔7-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）インダン-5-イル〕オキシ-1-メチル-エチル〕カルバメートから調製し、白色固体として得、これを更なる精製を行わずに直接使用した。

【1888】

工程 8：

エチル 2-〔6-〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロポキシ〕-4-フルオロ-インダン-2-イル〕アセテート

【化1002】



【1889】

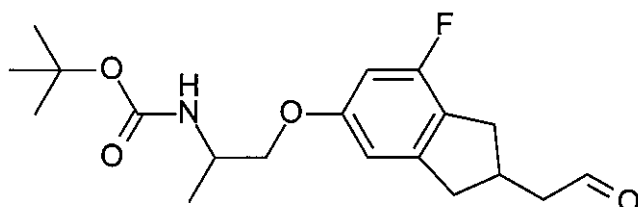
エタノール（3 mL）中のエチル 2-〔6-（2-アミノプロポキシ）-4-フルオロ-インダン-2-イル〕アセテート（100.0 mg、0.340 mmol、1 当量）の溶液に、飽和 NaHCO₃ 水溶液（8.0 mL、0.340 mmol、1 当量）を添加した。混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（112 mg、0.520 mmol、1.52 当量）を 0℃で添加した。次いで、混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc（20 mL×3）で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を TLC（PE：EtOAc = 3：1）によって精製して、標題化合物（60 mg、0.150 mmol、収率 39.4%）を無色油状物として得た。MS（ESP）：m/z = 418.1 [M+Na]⁺。

【1890】

工程 9～10：

tert-ブチル N-〔2-〔7-フルオロ-2-（2-オキソエチル）インダン-5-イル〕オキシ-1-メチル-エチル〕カルバメート

【化1003】



10

20

30

40

50

【1891】

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程4~5)と同様にして調製し、淡黄色半固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.75(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.36(br d, J=10.4Hz, 1H), 4.69(br s, 1H), 4.00-3.96(m, 1H), 3.80-3.79(m, 2H), 3.15-3.05(m, 2H), 2.95-2.83(m, 1H), 2.64-2.43(m, 4H), 1.40-1.36(m, 9H), 1.23-1.19(m, 4H)。

【1892】

中間体234

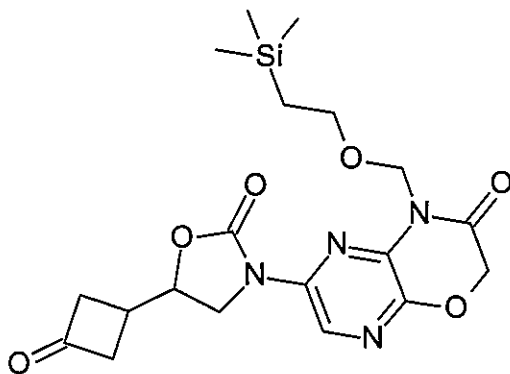
2-オキソ-5-(3-オキソシクロブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA

及び

中間体235

2-オキソ-5-(3-オキソシクロブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーB

【化1004】

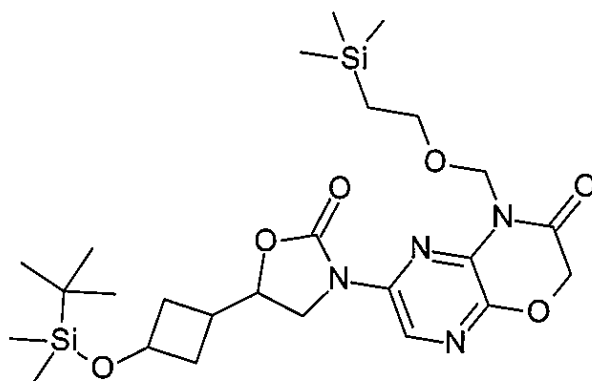


【1893】

工程1~4:

6-[5-[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロブチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化1005】



【1894】

標題化合物を、tert-ブチルN-(トランス-3-ホルミルシクロブチル)カルバメートの代わりに3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロブタンカル

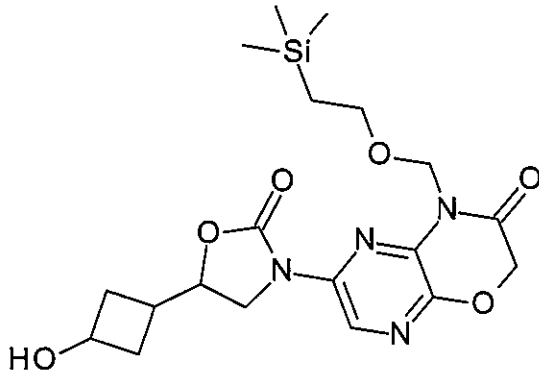
バルデヒド（CAS番号1272656-62-8）を用いて、tert-ブチルN-[トランス-3-(1-ヒドロキシ-2-ニトロエチル)シクロブチル]カルバメート（中間体7、工程1～4）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 573.2 [M+Na]^+$ 。

【1895】

工程5：

6-[5-(3-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化1006】



【1896】

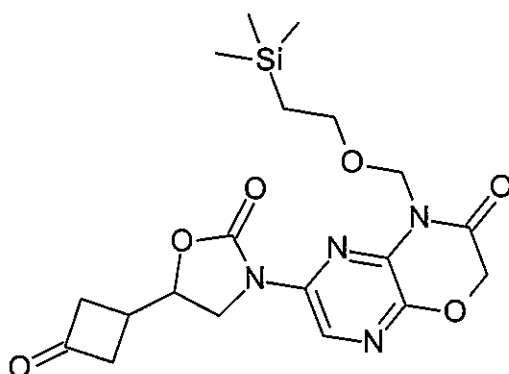
ギ酸（4.0 mL、1.05 mmol、1当量）及び水（10 mL）中の6-[5-[3-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシシクロブチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン（580.0 mg、1.05 mmol、1当量）の溶液を25℃で16時間攪拌した。混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄してpHを8～9に調整した。有機層を回収し、乾燥させ、濃縮すると、粗標題化合物（400 mg、0.920 mmol、収率87.0%）が淡黄色油状物として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。

【1897】

工程9：

2-オキソ-5-(3-オキソシクロブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA及び2-オキソ-5-(3-オキソシクロブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーB

【化1007】



【1898】

10

20

30

40

50

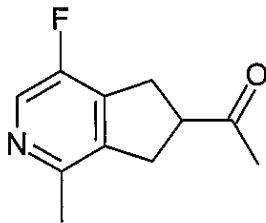
DCM (20 mL) 中の 6-[5-(3-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン (400.0 mg、0.920 mmol、1 当量) の混合物に、デスーマーチン・ペルヨージナン (777 mg、1.83 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を TLC (PE:EtOAc=1:1) によって精製して粗生成物を得た。粗生成物を SFC によって精製すると、2-オキソ-5-(3-オキソシクロブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマー A (中間体 234、65 mg、0.150 mmol、収率 15.8%) が白色固体として得られ；MS (ESP): $m/z = 457.2$ [M+Na]⁺、2-オキソ-5-(3-オキソシクロブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマー B (中間体 235、65 mg、0.150 mmol、収率 15.8%) が白色固体として得られた；MS (ESP): $m/z = 435.2$ [M+H]⁺。

【1899】

中間体 236

1-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)エタノン

【化1008】

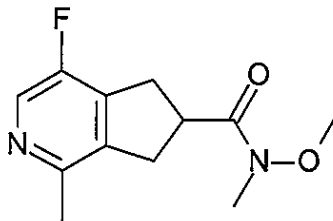


【1900】

工程 1:

4-フルオロ-N-メトキシ-N,1-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキサミド

【化1009】



【1901】

DCM (5 mL) に溶解した 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩 (中間体 153、工程 1、100.0 mg、0.430 mmol、1 当量) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (390.4 mg、3.02 mmol、7 当量)、HOBT (70.0 mg、0.520 mmol、1.2 当量) 及び EDCI (120.4 mg、0.780 mmol、1.8 当量) を添加した。次いで、O,N-ジメチルヒドロキシルアミン HCl (54.7 mg、0.560 mmol、1.3 当量) を 0℃ で添加した。その後、溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶液を水で洗浄し、EtOAc (50 mL) で抽出し、有機層を分離し、濃縮し、残渣を TLC (EtOAc:PE=3:2) で精製して、標題化合物 (56 mg、0.240 mmol、収率 51.3%) を淡褐色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 239$ 。

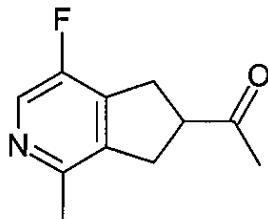
2 [M+H]⁺.

【1902】

工程2:

1-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)エタノン

【化1010】



10

【1903】

THF (7 mL) 中の4-フルオロ-N-メトキシ-N,1-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキサミド (56.0 mg、0.240 mmol、1当量)の溶液に、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミド (0.47 mL、1.41 mmol、6当量)の溶液を-78℃で添加した。その後、溶液を-20℃で2時間撹拌した。溶液を水を添加することによってクエンチし、EtOAc (3×20 mL)で抽出した。有機層を分離し、濃縮し、残渣をTLC (EtOAc:P E=3:2)によって精製して、標題化合物 (20 mg、0.100 mmol、収率38.3%)を淡褐色油状物として得た。MS (ESP): m/z=194.1 [M+H]⁺.

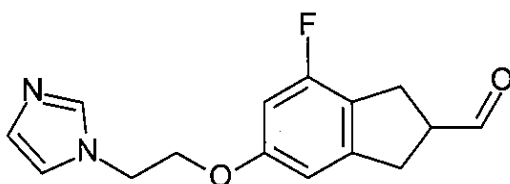
20

【1904】

中間体237

4-フルオロ-6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)インダン-2-カルバルデヒド

【化1011】



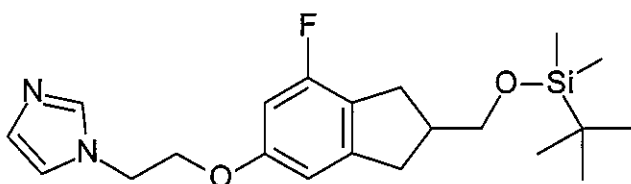
30

【1905】

工程1:

tert-ブチル-[4-フルオロ-6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)インダン-2-イル]メトキシ-ジメチルシラン

【化1012】



40

【1906】

DMF (12 mL) 中の[6-(2-ブromoエトキシ)-4-フルオロインダン-2-イル]メトキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン (中間体217、220.0 mg、0.550 mmol、1当量)の溶液に、イミダゾール (111.4 mg、1.64 mmol、3当量)を添加した。混合物を0℃で撹拌した。油中60%の水素化ナトリウム (72.0 mg、1.8 mmol、3.3当量)を添加した。次いで、混合物を25℃

50

で2時間攪拌した。水(2 mL)を添加することによって反応をクエンチし、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得、これをTLC(EtOAc:PE=2:1)によって精製して、標題化合物(170 mg、0.440 mmol、収率75.2%)を無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 391.3$ [M+H]⁺。

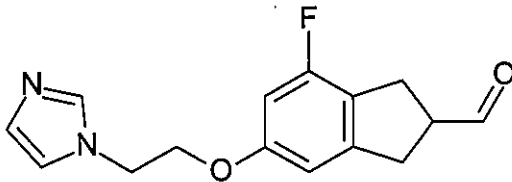
【1907】

工程2及び3:

4-フルオロ-6-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)インダン-2-カルバルデヒド

【化1013】

10



【1908】

標題化合物を、6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロインダン-2-カルバルデヒド(中間体205、工程2及び3)と同様に調製し、白色半固体として得た。

20

【1909】

中間体238

6-[2-オキソ-5-(3-オキソブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーA

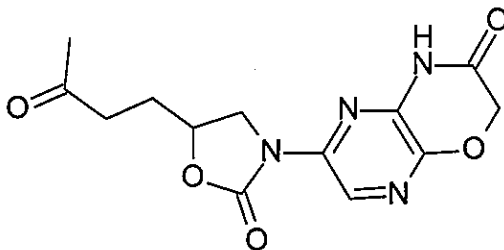
【1910】

中間体239

6-[2-オキソ-5-(3-オキソブチル)オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、エナンチオマーB

【化1014】

30



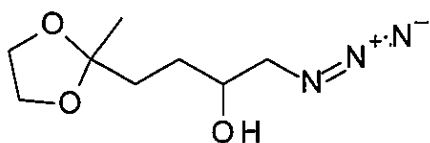
【1911】

工程1及び2:

1-アジド-4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタン-2-オール

40

【化1015】



【1912】

標題化合物を、tert-ブチルN-[2-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシペント-4-エニル]カルバメートの代わりに2-ブター3-エニル-2-メチル-1,3-ジオキソラン(CAS番号20449-21-2)を用い、tert-ブチ

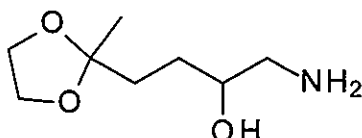
50

ルN-[5-アジド-2-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ-4-ヒドロキシペンチル]カルバメート(中間体156、工程2及び3)と同様にして調製し、淡黄色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90-3.77(m, 4H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.49-3.38(m, 1H), 3.22-3.09(m, 2H), 1.76-1.66(m, 1H), 1.57-1.47(m, 1H), 1.46-1.34(m, 2H), 1.22(m, 9H)。

【1913】

工程3:

1-アミノ-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-2-オール
【化1016】



【1914】

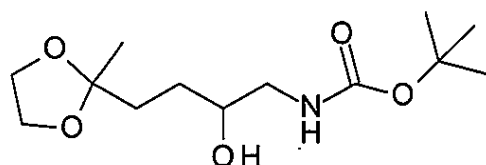
THF(100 mL)中の1-アジド-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-2-オール(3500 mg、17.4 mmol、1当量)の溶液に、Pd/C(1500 mg)を添加した。混合物を水素雰囲気下にて25℃で2時間攪拌した。混合物をセライトを通してフィルタにかけて濾液を得、これを濃縮すると、粗標題化合物(5200 mg)が淡黄色油状物として得られ、これを更なる精製を行わずに直接使用した。

【1915】

工程4:

tert-ブチルN-[2-ヒドロキシ-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブチル]カルバメート

【化1017】



【1916】

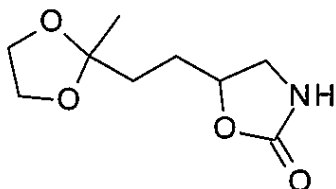
DCM(200 mL)中の1-アミノ-4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブタン-2-オール(5200 mg、29.9 mmol、1当量)及びトリエチルアミン(12.41 mL、89.0 mmol、3当量)の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(12953 mg、59.3 mmol、2当量)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc中50~60% EtOAc)によって直接精製すると、標題化合物(3300 mg、12.0 mmol、収率40.4%)が淡黄色油状物として得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.03-3.92(m, 4H), 3.76-3.65(m, 1H), 3.37-3.25(m, 1H), 3.07-2.95(m, 1H), 1.92-1.73(m, 2H), 1.66-1.51(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.34(s, 3H)。

【1917】

工程5:

5-[2-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]オキサゾリジン-2-オン

【化1018】



【1918】

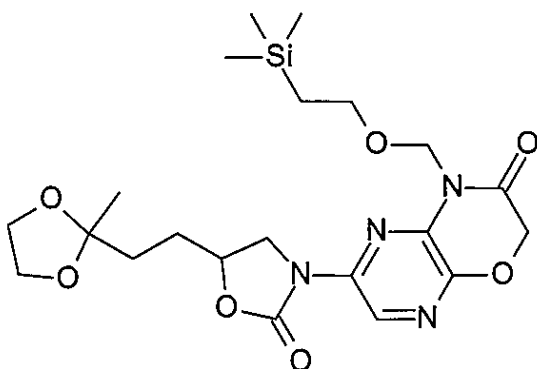
テトラヒドロフラン（100mL）中のtert-ブチルN-〔2-ヒドロキシ-4-（2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル）ブチル〕カルバメート（3300mg、12.0mmol、1当量）の溶液に、氷水浴冷却下、油中60%の水素化ナトリウム（2397mg、59.9mmol、5当量）を添加した。混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を水（5mL）でクエンチし、EtOAc（2×mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（5mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc）によって精製して、標題化合物（1400mg、6.96mmol、収率58.0%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 4.67–4.52（m, 1H）, 3.93–3.82（m, 4H）, 3.61（t, J=8.3Hz, 1H）, 3.18（t, J=7.6Hz, 1H）, 1.90–1.75（m, 2H）, 1.71–1.58（m, 2H）, 1.28（m, 3H）.

【1919】

工程6：

6-〔5-〔2-（2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル）エチル〕-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン

【化1019】



【1920】

5-アリルオキサゾリジン-2-オンの代わりに5-〔2-（2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル）エチル〕オキサゾリジン-2-オンを用いて、6-（5-アリル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル）-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン（中間体218、工程1）と同様にして、標題化合物を調製し、淡黄色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 481.3 [M+H]⁺.

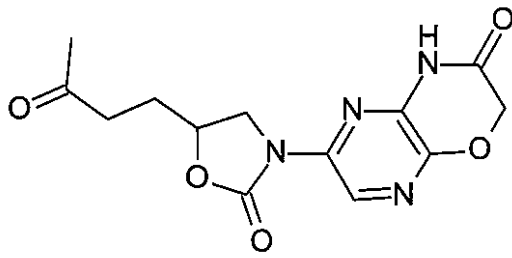
【1921】

工程7：

6-〔2-オキソ-5-（3-オキソブチル）オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン、エナンチオマーA

6-〔2-オキソ-5-（3-オキソブチル）オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ピ

ラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー B
【化1020】



10

【1922】

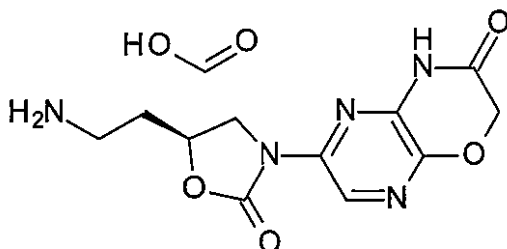
炭酸カリウム (460.12 mg、3.33 mmol、2 当量) 中の 6- [5- [2- (2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル) エチル] -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (800.0 mg、1.66 mmol、1 当量) の溶液を 25℃で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去して残渣を得、これを EtOH (40 mL) に溶解した。ギ酸 (0.31 mL、8.32 mmol、5 当量) を氷水浴冷却下で添加し、混合物を同じ温度で 0.5 時間攪拌した。0.5 時間後、混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (ギ酸系) によって精製し、濃縮することにより、2 つの標題化合物のラセミ混合物 (400 mg、1.31 mmol、収率 77.7%) を白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 307.2$ [M+H]⁺。生成物をキラル SFC によって分離し、凍結乾燥させると、6- [2-オキソ-5- (3-オキソブチル) オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー A (160 mg、0.520 mmol、収率 39.6%) 及び 6- [2-オキソ-5- (3-オキソブチル) オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー B (160 mg、0.520 mmol、収率 40%) が白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 307.2$ [M+H]⁺。

20

【1923】

中間体 240

6- [(5S)-5- (2-アミノエチル) -2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；ギ酸
【化1021】



40

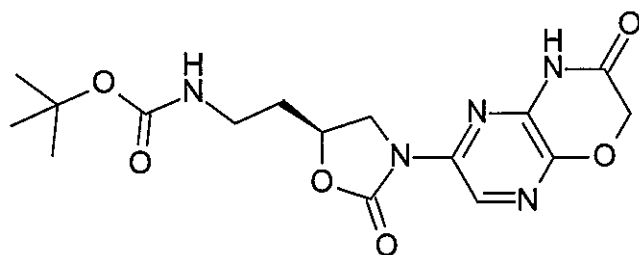
【1924】

工程 1 :

tert-ブチル N- [2- [(5S)-2-オキソ-3- (3-オキソ-4H-ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] エチル] カルバメート

50

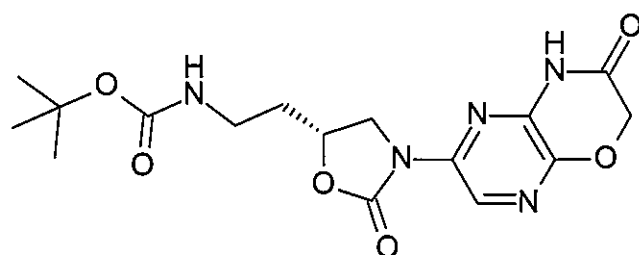
【化1022】



及び

tert-ブチルN-[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

【化1023】



【1925】

THF (80 mL) 及びメタノール (40 mL) 中の6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オンの溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体24、2200 mg、5.59 mmol、1当量) の溶液に、氷水浴冷却下で、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1831 mg、8.39 mmol、1.5当量) を添加し、次いで混合物を25℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水 (40 mL) でトリチュエートし、次いで、真空下で乾燥させて粗生成物 (2.5 g) を得た。粗生成物をEtOAc (40 mL) で更にトリチュエートし、フィルタにかけ、真空下で乾燥させると、生成物 (2.0 g) が得られた。生成物 (1.0 g) をキラルSFCによって分離して、淡黄色固体としてtert-ブチルN-[2-[(5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (450 mg、1.19 mmol、収率21.2%) 及び淡黄色固体としてtert-ブチルN-[2-[(5R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (450 mg、1.19 mmol、収率21.2%) を得た。

【1926】

工程2:

6-[(5S) -5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; ギ酸

10

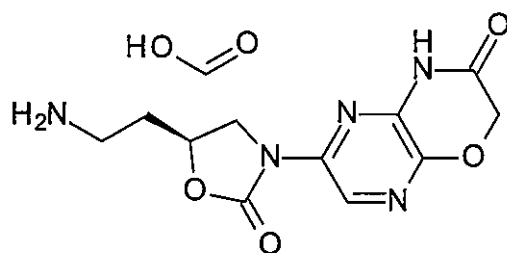
20

30

40

50

【化 1 0 2 4】



10

【1 9 2 7】

HCOOH (5.0 mL、1.19 mmol、1 当量) 中の *tert*-ブチル N-[2-[(5*S*)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (450.0 mg、1.19 mmol、1 当量) の溶液を 25℃で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、標題化合物 (370 mg、1.14 mmol、収率 95.9%) を淡黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 280.0$ [M+H]⁺.

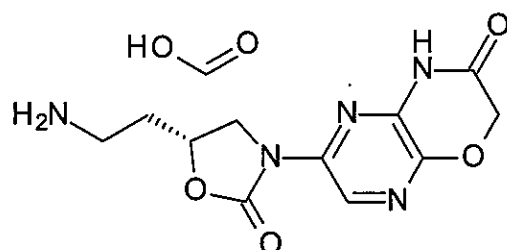
【1 9 2 8】

中間体 2 4 1

6-[(5*R*)-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

20

【化 1 0 2 5】



30

【1 9 2 9】

標題化合物を、6-[(5*S*)-5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸 (中間体 2 4 0、工程 1) と同様にして、*tert*-ブチル N-[2-[(5*R*)-2-オキソ-3-(3-オキソ-4*H*-ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (中間体 2 4 0、工程 1) から調製し、淡黄色固体として得た。

【1 9 3 0】

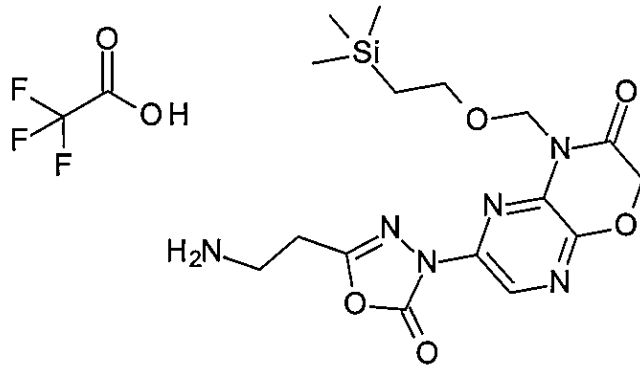
中間体 2 4 2

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-*b*][1,4]オキサジン-3-オン；2,2,2-トリフルオロ酢酸

40

50

【化 1026】



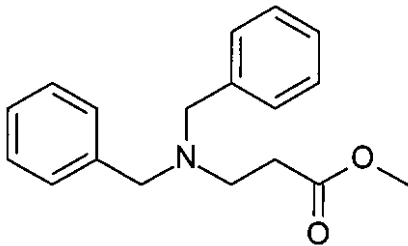
10

【1931】

工程 1 :

メチル 3- (ジベンジルアミノ) プロパノエート

【化 1027】



20

【1932】

アセトニトリル (75 mL) 中のジベンジルアミン (CAS 番号 103-49-1、5.04 g、25.6 mmol、1.1 当量) の溶液に、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (6.95 mL、46.46 mmol、2 当量) 及びアクリル酸メチル (CAS 番号 96-33-3、2.0 g、23.2 mmol、1 当量) を添加した。反応物を 30℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 30:1、TLC PE: EtOAc = 5:1) によって精製し、濃縮して、標題化合物 (3.5 g、12.35 mmol、収率 26.6%) を無色油状物として得た。

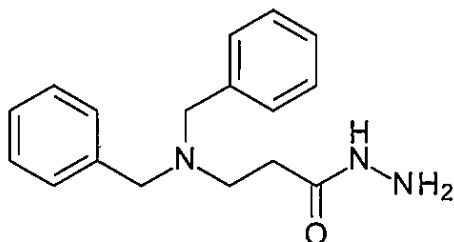
30

【1933】

工程 2 :

3- (ジベンジルアミノ) プロパンヒドラジド

【化 1028】



40

【1934】

メチル 3- (ジベンジルアミノ) プロパノエート (3.5 g、12.4 mmol、1 当量) のエタノール (70 mL) 溶液に、ヒドラジン (4.04 g、123 mmol、10 当量) を加え、混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (60 mL) に注ぎ入れ、DCM (60 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、

50

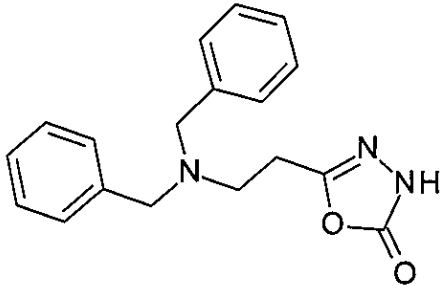
濃縮して、標題化合物（3 g、10.59 mmol、収率85.7%）を淡黄色ゴム状物として得た。

【1935】

工程3：

5-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン

【化1029】



10

【1936】

ジクロロエタン（90 mL）中の3-(ジベンジルアミノ)プロパンヒドラジド（3.0 g、10.6 mmol、1当量）の溶液に、ビス(トリクロロメチル)カーボネート（1.26 g、4.23 mmol、0.40当量）を加え、混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキを濃縮すると、標題化合物（2.8 g、9.05 mmol、収率85.5%）が白色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 310.0$ [M+H]⁺.

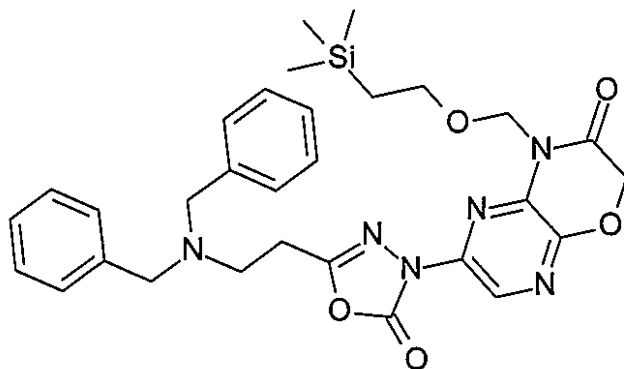
20

【1937】

工程4：

6-[5-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-4-(2トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン

【化1030】



30

【1938】

標題化合物を、5-アリルオキサゾリジン-2-オンの代わりに5-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンを用いて、6-(5-アリル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン（中間体218、工程1）と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 589.3$ [M+H]⁺.

40

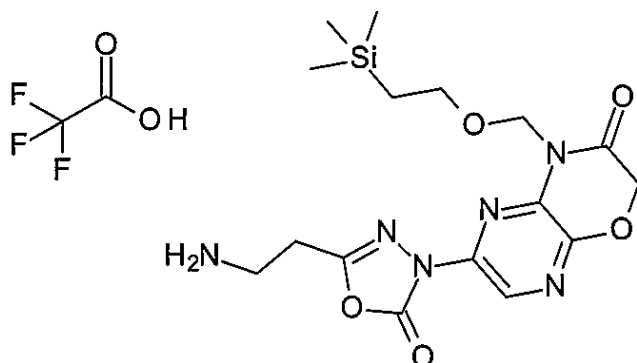
【1939】

工程5：

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-]

50

イル] - 4 - (2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2, 3-b][1, 4]
]オキサジン-3-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸
【化1031】



10

【1940】

メタノール(25 mL)中の6-[5-[2-(ジベンジルアミノ)エチル]-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン(1.0 g、1.7 mmol、1当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.65 mL、8.49 mmol、5当量)及びPd/C(10%) (0.5 g)をH₂(1000 mmHg)雰囲気下で添加した。反応物を30℃で16時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、蒸発させると、標題化合物(880 mg、1.68 mmol、収率99.1%)が淡黄色ガム状物として得られた。MS(ESP): m/z = 431.1 [M+H]⁺.

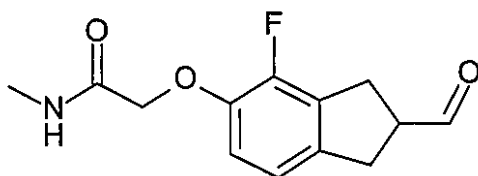
20

【1941】

中間体243

2-(4-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-N-メチル-アセトアミド

【化1032】



30

【1942】

標題化合物を、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-オールの代わりに2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-フルオロ-インダン-5-オール(中間体204-A)を用いて、2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド(中間体212)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.78(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.93(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.84-6.74(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.41-3.19(m, 4H), 2.93(d, J=5.0 Hz, 3H), 2.10(s, 1H).

40

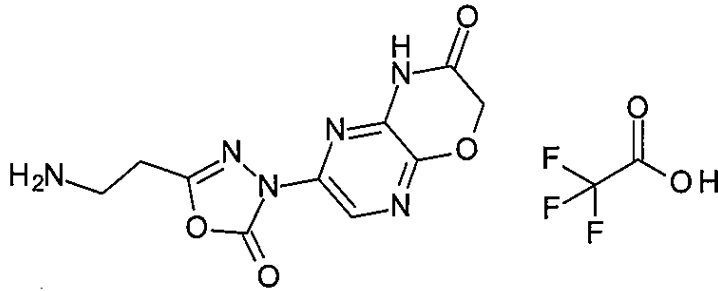
【1943】

中間体244

6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル]-4H-ピラジノ[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

50

【化1033】



10

【1944】

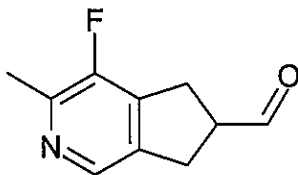
CF_3COOH (4.0 mL、0.480 mmol、1当量) 中の6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体242、250.0 mg、0.480 mmol、1当量) の溶液70℃で16時間攪拌した。混合物を蒸発させ、 $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ で抽出し、水相を蒸発させ、 MeCN (10 mL) を添加し、次いで、固体を形成した。固体を濾過によって回収して、標題化合物 (180 mg、0.460 mmol、収率57.6%) を暗褐色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 279.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【1945】

中間体245

4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化1034】



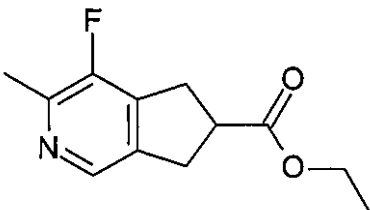
30

【1946】

工程1:

エチル4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化1035】



40

【1947】

メタノール (6 mL) 中のエチル1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート (中間体185、工程7、90.0 mg、0.350 mmol、1当量) の混合物に、 Pd/C (60.0 mg) を添加し、次いで、反応物を H_2 バルーン下で3時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (60 mg、0.270 mmol、収率70.8%) を淡黄色油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESP): $m/z = 224.7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

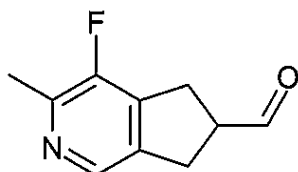
50

【1948】

工程2～3：

4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化1036】



10

【1949】

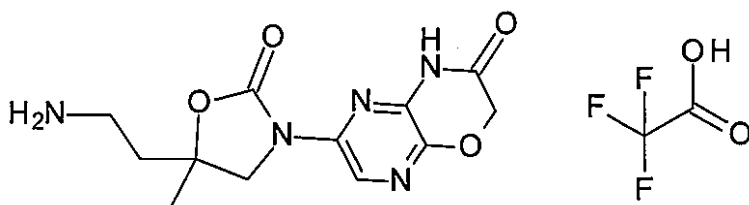
標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程4及び5)と同様にして調製し、暗褐色の半固体として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.71(s, 1H), 8.10(s, 1H), 3.31(m, 3H), 3.08-3.20(m, 2H), 2.41(s, 3H)。

【1950】

中間体246

6-[5-(2-アミノエチル)-5-メチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化1037】



20

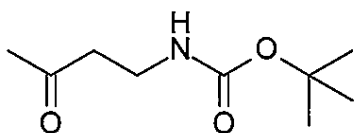
30

【1951】

工程1：

tert-ブチルN-(3-オキソブチル)カルバメート

【化1038】



【1952】

tert-ブタノール(110mL)中のレブリン酸(CAS番号123-76-2、5.0g、43.1mmol、1当量)の溶液に、トリエチルアミン(6.53mL、46.9mmol、1.09当量)を添加し、85℃で2時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、ジフェニルホスホリルアジド(11.85g、43.1mmol、1当量)を混合物に添加した。混合物を85℃で18時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、PE:EtOAc=1:1)によって精製すると、標題化合物(1.7g、9.08mmol、収率21.1%)が淡黄色油状物として得られた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.41-3.29(m, 2H), 2.67(t, J=5.6Hz, 2H), 2.16(s, 3H), 1.43(s, 9H)。

40

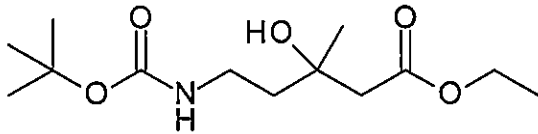
【1953】

50

工程 2 :

エチル 5- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-3-メチル-
ペンタノエート

【化1039】



【1954】

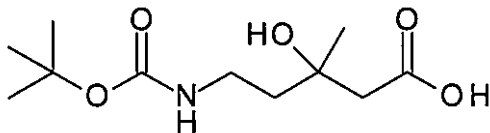
窒素下、 -78°C のTHF (75 mL) 中のリチウムジイソプロピルアミド (16.0 mL、32.0 mmol、4当量) の混合物に、THF (20 mL) 中の酢酸エチル (1.6 mL、24.0 mmol、3当量) を滴下した。添加後、混合物を -78°C で30分間攪拌した。次いで、THF (20 mL) 中のtert-ブチルN-(3-オキソブチル)カルバメート (1500 mg、8.01 mmol、1当量) をゆっくり添加し、反応物を -78°C で更に1.5時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗標題化合物 (2.9 g) を淡褐色油状物として得、これを精製せずに次の工程で使用した。

【1955】

工程 3 :

5- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタ
ノン酸

【化1040】



【1956】

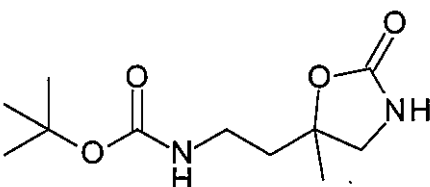
氷水浴冷却下のTHF (110 mL) 及びメタノール (10 mL) 中のエチル 5- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタノエート (2.9 g、10.53 mmol、1当量) の混合物に、水 (55 mL) 中の $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.21 g、52.7 mmol、5当量) を加えた。添加後、混合物を 30°C で更に2時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (150 mL) で抽出し、次いで、水相をHCl (1N) でpH 3~4に中和し、EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、濃縮して、標題化合物 (1900 mg、7.68 mmol、収率72.3%) を淡黄色油状物として得た。

【1957】

工程 4 :

tert-ブチルN-[2-(5-メチル-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イル)
エチル]カルバメート

【化1041】



10

20

30

40

50

【1958】

トルエン（95 mL）中の5-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-ヒドロキシ-3-メチル-ペンタン酸（1900 mg、7.68 mmol、1当量）の混合物に、ジフェニルホスホン酸アジド（2.48 mL、11.5 mmol、1.5当量）を添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。1時間後、トリエチルアミン（2.14 mL、15.4 mmol、2当量）を添加し、次いで、混合物を100℃で更に16時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液（30 mL）でクエンチし、次いで、EtOAc（30 mL）で抽出し、有機物をブライン（30 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーカラム（PE/EtOAc=1:1）によって精製して、標題化合物（1.1 g、4.5 mmol、収率58.6%）を淡黄色ゴム状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 5.03（br s, 1H）, 4.83-4.60（s, 1H）, 3.49（d, J=8.2 Hz, 1H）, 3.38-3.20（m, 3H）, 1.96（t, J=7.2 Hz, 2H）, 1.49（s, 3H）, 1.45（s, 9H）。

10

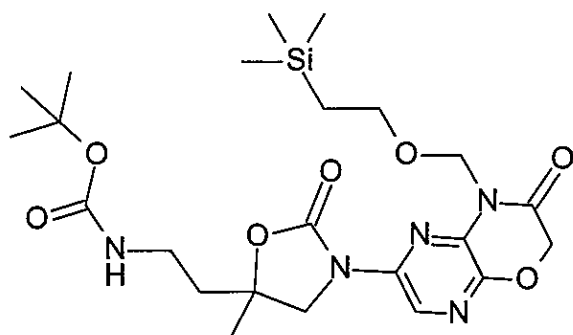
【1959】

工程5：

tert-ブチルN-〔2-〔5-メチル-2-オキソ-3-〔3-オキソ-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピラジノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル〕オキサゾリジン-5-イル〕エチル〕カルバメート

【化1042】

20



30

【1960】

1, 4-ジオキサン（20 mL）のtert-ブチルN-〔2-（5-メチル-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イル）エチル〕カルバメート（504.47 mg、2.07 mmol、1.2当量）及び6-ブromo-4-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）ピラジノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（中間体25、620.0 mg、1.72 mmol、1当量）の溶液に、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン（48.9 mg、0.340 mmol、0.200当量）、炭酸カリウム（713.5 mg、5.16 mmol、3当量）及びヨウ化銅（I）（0.02 mL、0.520 mmol、0.300当量）を添加した。混合物を120℃で3時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、PE:EtOAc=3:1）によって精製すると、標題化合物（600 mg、1.15 mmol、収率66.6%）が白色固体として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.80（s, 1H）, 5.57-5.43（s, 2H）, 4.91（s, 2H）, 4.74（br s, 1H）, 4.06-3.98（m, 1H）, 3.95-3.88（m, 1H）, 3.75-3.64（m, 2H）, 3.44-3.22（m, 2H）, 2.08-1.97（m, 2H）, 1.62-1.53（m, 3H）, 1.44（s, 9H）, 1.00-0.87（m, 2H）, 0.10-0.12（m, 9H）。

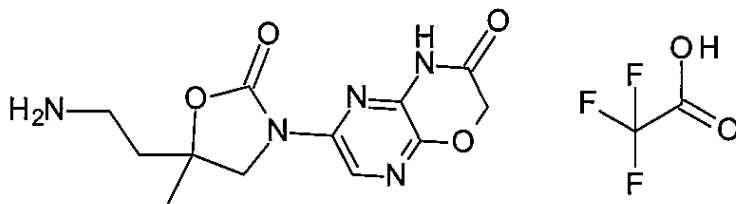
40

【1961】

工程6：

50

6-[5-(2-アミノエチル)-5-メチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸
【化1043】



10

【1962】

DCM (60 mL) 及び TFA (12.0 mL、1.15 mmol、1 当量) 中の tert-ブチル N-[2-[5-メチル-2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル]オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (600.0 mg、1.15 mmol、1 当量) の溶液を 25℃ で 1 時間攪拌し、混合物を蒸発させた。TFA (10.0 mL、1.15 mmol、1 当量) をフラスコに添加し、混合物を 70℃ で 24 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、EtOAc (20 mL × 2) で洗浄し、H₂O (20 mL) で抽出し、水相を蒸発させ、MeCN (20 mL) を添加し、次いで、固体が形成され、これを濾過によって回収し、乾燥させると、標題化合物 (200 mg、0.490 mmol、収率 36.4%) が暗褐色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (br s, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.50 (s, 3H)。

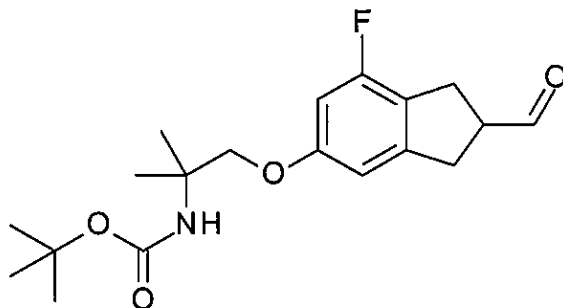
20

【1963】

中間体 247

tert-ブチル N-[2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-1,1-ジメチル-エチル]カルバメート

【化1044】



30

【1964】

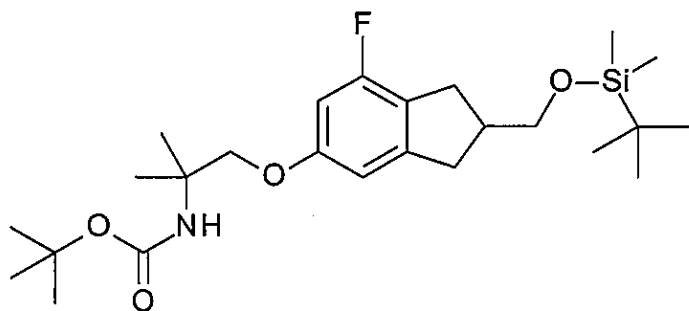
工程 1:

tert-ブチル N-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシ-1,1-ジメチル-エチル]カルバメート

40

50

【化1045】



10

【1965】

標題化合物を、エチル 4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートに代わって 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-オール(中間体204)を用いて、エチル 4-シアノ-6-[2-メチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体140、工程1)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.58(d, J=1.6Hz, 1H), 6.49-6.37(m, 1H), 4.72(s, 1H), 3.95-3.84(m, 2H), 3.65-3.52(m, 2H), 3.05-2.88(m, 2H), 2.78-2.61(m, 3H), 1.43(s, 9H), 1.39(s, 6H), 0.85(s, 9H), 0.02(s, 6H).

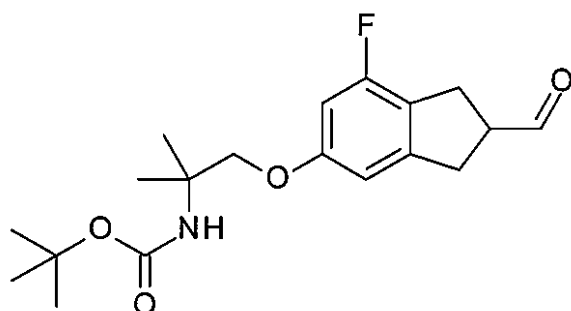
20

【1966】

工程2及び3:

tert-ブチル N-[2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-1,1-ジメチル-エチル]カルバメート

【化1046】



30

【1967】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体43、工程3及び4)と同様にして調製し、無色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.76(d, J=1.3Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.53-6.43(m, 1H), 4.69(br s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.34-3.22(m, 3H), 3.20-3.08(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.39(s, 6H).

40

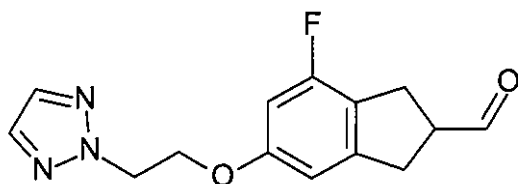
【1968】

中間体248

4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド

50

【化1047】



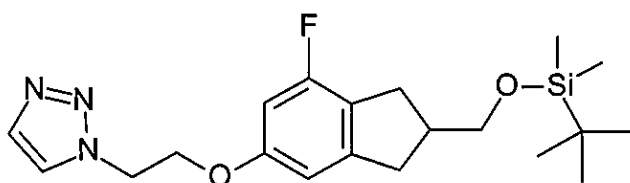
【1969】

工程1:

tert-ブチル-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-1-イル)エトキシ]インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン

10

【化1048】

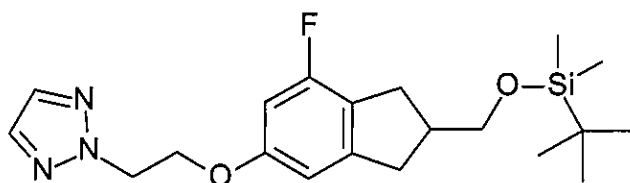


及び

tert-ブチル-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン

20

【化1049】



【1970】

MeCN (40 mL) 中の [6-(2-ブロモエトキシ)-4-フルオロインダン-2-イル]メトキシ-*tert*-ブチル-ジメチル-シラン (中間体217、460.0 mg、1.14 mmol、1当量) 及び 1H-1,2,3-トリアゾール (0.2 mL、3.42 mmol、3当量) の混合物に、K₂CO₃ (787 mg、5.7 mmol、5当量) 及び ヨウ化カリウム (189 mg、1.14 mmol、1当量) を添加し、次いで、混合物を 16 時間 80℃ に加熱した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して *tert*-ブチル-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-1-イル)エトキシ]インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン (160 mg、0.410 mmol、収率 35.8%) を無色油状物として得た。MS (ESP): $m/z = 392.2$ [M+H]⁺ 及び *tert*-ブチル-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン (200 mg、0.510 mmol、収率 44.8%) を無色油状物として得た。MS (ESP): $m/z = 392.4$ [M+H]⁺.

30

40

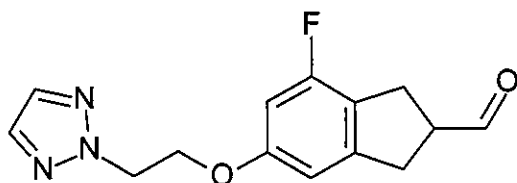
【1971】

工程2及び3:

4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド

50

【化1050】



【1972】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[*c*]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体43、工程3及び4）と同様にして、tert-ブチル-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-1-イル)エトキシ]インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シランから調製し、淡黄色ワックス状固体として得た。

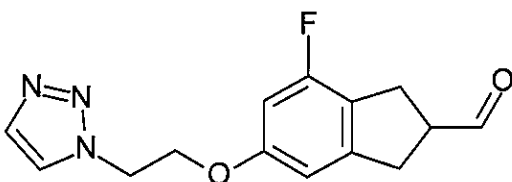
10

【1973】

中間体249

4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-1-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド

【化1051】



20

【1974】

標題化合物を、tert-ブチル-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シランの代わりにtert-ブチル-[[4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-1-イル)エトキシ]インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シランを用いて、4-フルオロ-6-[2-(トリアゾール-2-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド（中間体248）と同様にして調製し、無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79-9.69 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.46-6.36 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 2H), 4.36-4.29 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H).

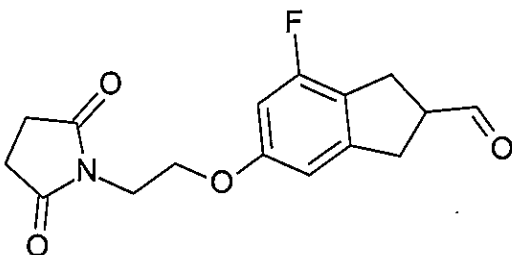
30

【1975】

中間体250

6-[2-(2,5-ジオキサソピロリジン-1-イル)エトキシ]-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド

【化1052】



40

【1976】

工程1において、2-オキサゾリドンの代わりにスクシンイミド（CAS番号123-

50

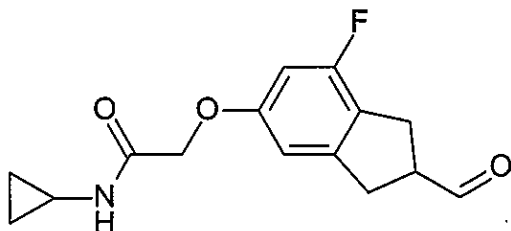
56-8)を用い、溶媒としてDMFの代わりにMeCNを用い、4-フルオロ-6-[2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド(中間体211)と同様にして、標題化合物を調製し、無色油状物として得た。

【1977】

中間体251

N-シクロプロピル-2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド

【化1053】



10

【1978】

標題化合物を、工程1において、2-クロロアセトアミドの代わりに2-クロロ-N-シクロプロピルアセトアミド(CAS番号19047-31-5)を用いて、2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド(中間体212)と同様にして調製し、淡褐色油状物として得た。

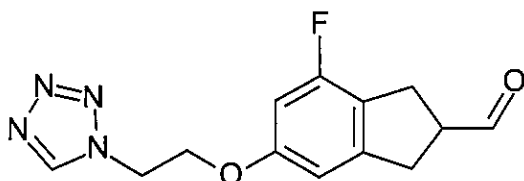
20

【1979】

中間体252

4-フルオロ-6-[2-(テトラゾール-1-イル)エトキシ]インダン-2-カルバルデヒド

【化1054】



30

【1980】

標題化合物を、工程1において、2H-テトラゾール-5-アミンの代わりに2H-テトラゾールを用いて、6-[2-(5-アミノテトラゾール-1-イル)エトキシ]-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド(中間体205)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.68(s, 1H), 8.69(s, 1H), 6.48(s, 1H), 6.34(d, 1H), 4.77(t, 2H), 4.27(t, 2H), 3.12-3.23(m, 3H), 3.04-3.08(m, 2H)。

40

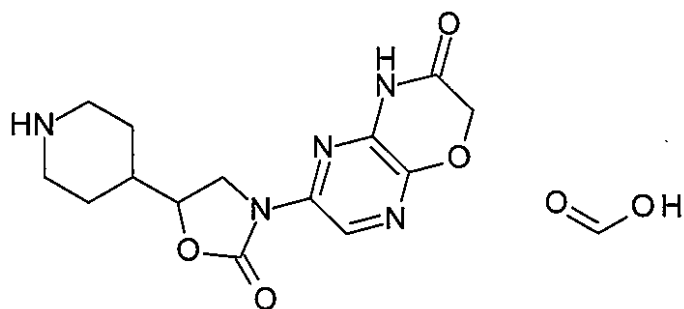
【1981】

中間体253

6-[2-オキソ-5-(4-ピペリジル)オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

50

【化1055】



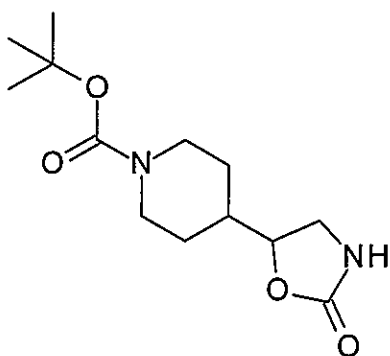
10

【1982】

工程1～3：

tert-ブチル 4-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化1056】



20

【1983】

標題化合物を、*tert*-ブチル N-(トランス-3-ホルミルシクロブチル)カルバメートの代わりに 1-BOC-4-ピペリジンカルボキシアレヒド (CAS 番号 137076-22-3) を用いて、*tert*-ブチル N-[トランス-3-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)シクロブチル]カルバメート (中間体 7、工程 1～3) と同様にして調製し、暗褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.19 (br s, 1H), 4.41 (q, J=7.7 Hz, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.63 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.31-1.21 (m, 2H)。

30

【1984】

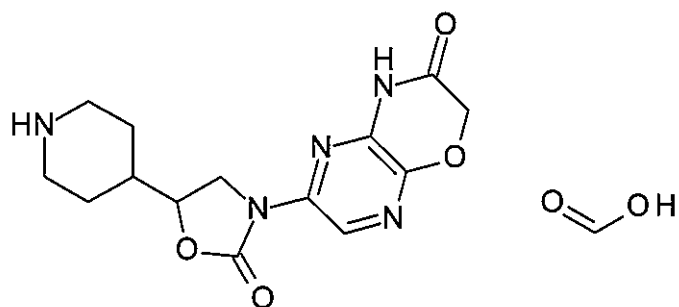
工程4～5：

6-[2-オキソ-5-(4-ピペリジル)オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；ギ酸

40

50

【化 1 0 5 7】



10

【1 9 8 5】

標題化合物を、6-（6-オキソ-5-オキサー-2,7-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-7-イル）-4H-ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-3-オン；ギ酸（中間体226、工程2～3）と同様にして調製し、暗褐色油状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 320.0$ [M+H]⁺。

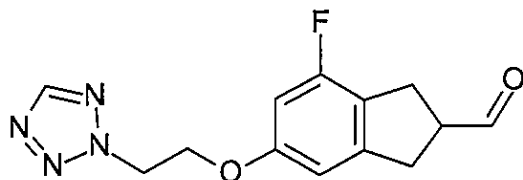
【1 9 8 6】

中間体254

4-フルオロ-6-〔2-（テトラゾール-2-イル）エトキシ〕インダン-2-カルバルデヒド

20

【化 1 0 5 8】



【1 9 8 7】

標題化合物を、工程1において、2H-テトラゾール-5-アミンの代わりに2H-テトラゾールを用いて、6-〔2-（5-アミノテトラゾール-2-イル）エトキシ〕-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド（中間体206）と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 9.66（s, 1H）, 8.47（s, 1H）, 6.47（s, 1H）, 6.35（d, 1H）, 4.95（t, 2H）, 4.43（t, 2H）, 3.16-3.24（m, 3H）, 3.03-3.09（m, 2H）。

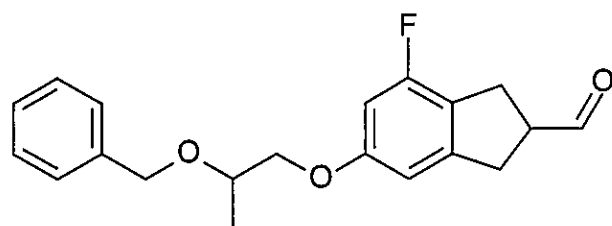
30

【1 9 8 8】

中間体255

6-（2-ベンジルオキシプロポキシ）-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド

【化 1 0 5 9】



40

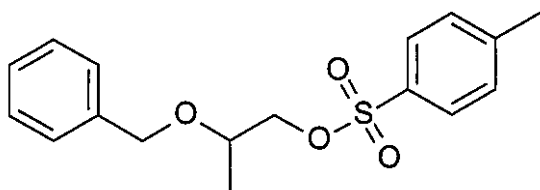
【1 9 8 9】

工程1：

2-ベンジルオキシプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート

50

【化1060】



【1990】

DCM (25 mL) 中の2-ベンジルオキシプロパン-1-オール (CAS 番号 33106-64-8、550 mg、3.31 mmol、1 当量) 及びトリエチルアミン (0.46 mL、3.31 mmol、1 当量) の溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド (946 mg、4.96 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加し、次いで、溶液を 25℃ で 16 時間撹拌した。溶液を水 (30 mL) に注ぎ入れ、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ によって乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (10% の EtOAc / PE) によって精製すると、標題化合物 (325 mg、1.01 mmol、収率 30.3%) が無色油状物として得られた。MS (ESP) : m/z = 321.2 [M+H]⁺.

10

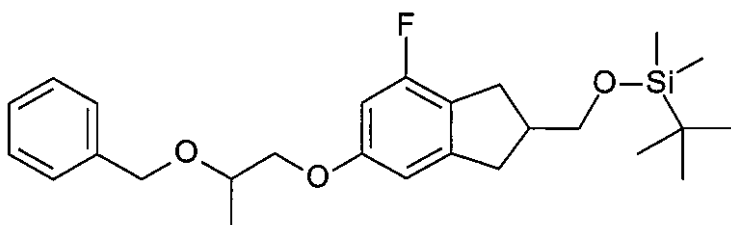
【1991】

工程 2 :

[6-(2-ベンジルオキシプロポキシ)-4-フルオロインダン-2-イル] メトキシ-tert-ブチルジメチルシラン

20

【化1061】



【1992】

エチル 4-ブロモ-5-ヒドロキシインダン-2-カルボキシレートの代わりに 2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル-7-フルオロインダン-5-オール (中間体 204) を用い、tert-ブチル 2-[(4-ブロモ-2-エトキシカルボニルインダン-5-イル) オキシメチル] ピロリジン-1-カルボキシレート (中間体 38、工程 1) と同様にして、標題化合物を調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 445.3 [M+H]⁺.

30

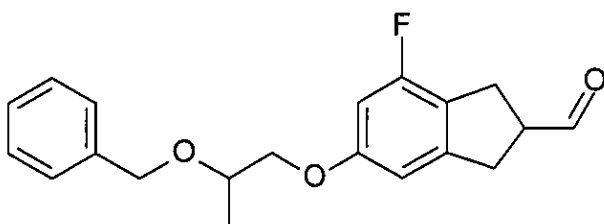
【1993】

工程 3 及び 4 :

6-(2-ベンジルオキシプロポキシ)-4-フルオロインダン-2-カルバルデヒド

【化1062】

40



【1994】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 43、工程 3 及び 4) と同様にして、[6-

50

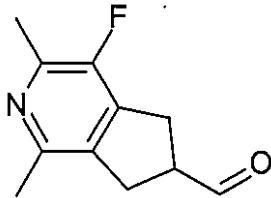
(2-ベンジルオキシプロポキシ)-4-フルオロ-インダン-2-イル]メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シランから調製し、淡黄色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【1995】

中間体256

4-フルオロ-1,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化1063】



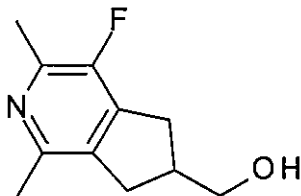
10

【1996】

工程1:

(4-フルオロ-1,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール

【化1064】



20

【1997】

1,4-ジオキサン(4mL)中の炭酸カリウム(160mg、1.16mmol、2.5当量)の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(33.9mg、0.050mmol、0.100当量)、1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール(中間体185、工程8、100.0mg、0.460mmol、1当量)及びトリメチルボロキシ(0.39mL、1.39mmol、3当量)を添加した。混合物を110℃に加熱し、1時間攪拌した。混合物をEtOAc(70mL)で希釈し、セライトを通してフィルタにかけた。濾液を濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA中65% PE)によって精製すると、標題化合物(70mg、0.360mmol、収率67.3%)が淡緑色油状物として得られた。MS(ESP): m/z = 196.0 [M+H]⁺.

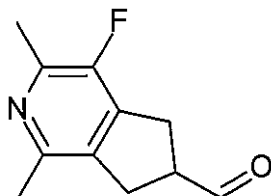
30

【1998】

工程2:

4-フルオロ-1,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化1065】



40

50

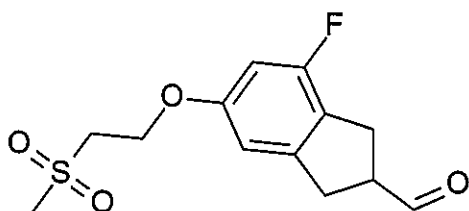
【1999】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体43、工程4)と同様にして(4-フルオロ-1,3-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノールから調製し、淡黄色半固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 3.23–3.34 (m, 2H), 3.10–3.12 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

【2000】

中間体257

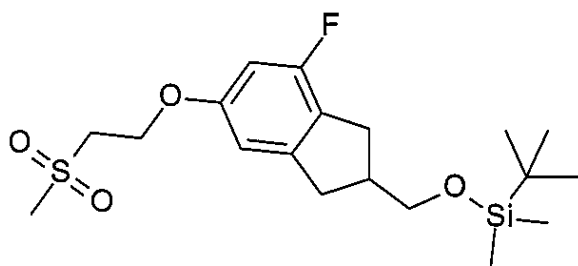
4-フルオロ-6-(2-メチルスルホニルエトキシ)インダン-2-カルバルデヒド
【化1066】



【2001】

工程1:

tert-ブチル-[[4-フルオロ-6-(2-メチルスルホニルエトキシ)インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン
【化1067】



【2002】

DMF (10 mL) 中の2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-オール(中間体204、200.0 mg、0.670 mmol、1当量)及び2-クロロエチルメチルスルフィド(CAS番号22599-69-5、149 mg、1.35 mmol、2当量)の溶液に、炭酸カリウム(186 mg、1.35 mmol、2当量)を0℃で添加し、次いで、溶液を90℃で16時間攪拌した。溶液を水(10 mL)に注ぎ、次いで、EtOAc (10 mL×2)で抽出し、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)によって精製すると、tert-ブチル-[[4-フルオロ-6-(2-メチルスルファニルエトキシ)インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン(200 mg、0.540 mmol、収率80%)が無色油状物として得られた。DCM (20 mL) 中のtert-ブチル-[[4-フルオロ-6-(2-メチルスルファニルエトキシ)インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン(200 mg、0.540 mmol、1当量)の溶液に、0℃で3-クロロ過安息香酸(329 mg、1.62 mmol、3当量)を加え、次いで、この溶液を2時間攪拌した。溶液を NaHCO_3 水溶液(10 mL)に注ぎ、EtOAc (10 mL×2)で抽出し、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:1)によって精製すると、

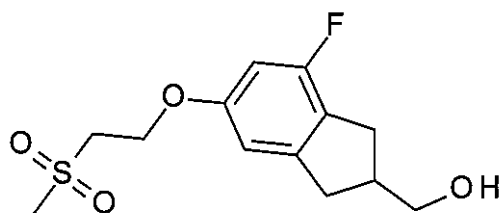
標題化合物（200mg、0.500mmol、収率92.1%）が無色油状物として得られた。MS（ESP）： $m/z = 425.3$ $[M+Na]^+$ 。

【2003】

工程2：

〔4-フルオロ-6-（2-メチルスルホニルエトキシ）インダン-2-イル〕メタノール

【化1068】



10

【2004】

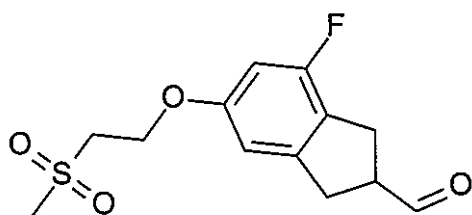
メタノール（6mL）中のtert-ブチル-〔〔4-フルオロ-6-（2-メチルスルホニルエトキシ）インダン-2-イル〕メトキシ〕-ジメチルシラン（150.0mg、0.370mmol、1当量）の溶液に、MeOH（1.26mL、5.03mmol、13.5当量）中のHCl（ガス）を25℃で添加し、次いで、溶液を1時間撹拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc=1：2）によって精製すると、標題化合物（90mg、0.310mmol、収率83.8%）が白色固体として得られた。MS（ESP）： $m/z = 311.2$ $[M+Na]^+$ 。

20

【2005】

工程3：

4-フルオロ-6-（2-メチルスルホニルエトキシ）インダン-2-カルバルデヒド
【化1069】



30

【2006】

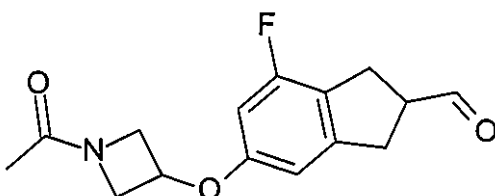
標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体43、工程4）と同様にして、〔4-フルオロ-6-（2-メチルスルホニルエトキシ）インダン-2-イル〕メタノールから調製し、無色油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【2007】

中間体258

6-（1-アセチルアゼチジン-3-イル）オキシ-4-フルオロインダン-2-カルバルデヒド

【化1070】

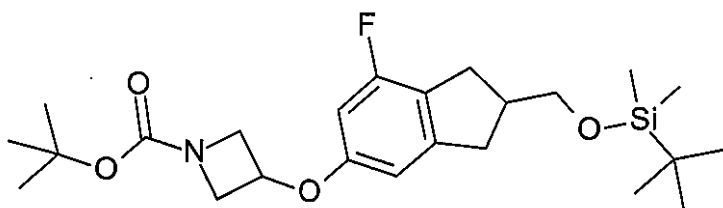


50

【2008】

工程1:

tert-ブチル 3-[2-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシアゼチジン-1-カルボキシレート
【化1071】



10

【2009】

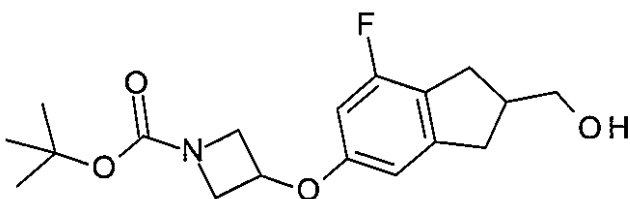
NMP (10 mL) 中の 2-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-オール (中間体 204、400 mg、1.35 mmol、1 当量) 及び重炭酸カリウム (373 mg、2.70 mmol、2 当量) の溶液に、*tert*-ブチル 3-ブロモアゼチジン-1-カルボキシレート (CAS 番号 1064194-10-0、382 mg、1.62 mmol、1.2 当量) を添加し、次いで、溶液を 90℃ で 16 時間撹拌した。溶液を水 (20 mL) に注ぎ、次いで、EtOAc (10 mL × 2) で抽出し、有機物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=10:1) によって精製すると、標題化合物 (400 mg、0.890 mmol、収率 65.6%) が無色油状物として得られた。MS (ESP): $m/z = 474.4$ [M+Na]⁺.

20

【2010】

工程2:

tert-ブチル 3-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシアゼチジン-1-カルボキシレート
【化1072】



30

【2011】

標題化合物を、(1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール (中間体 43、工程 3) と同様にして *tert*-ブチル 3-[2-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロインダン-5-イル]オキシアゼチジン-1-カルボキシレートから調製し、黄色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 360.2$ [M+Na]⁺.

40

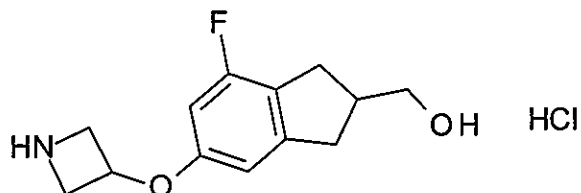
【2012】

工程3:

[6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-フルオロインダン-2-イル]メタノール塩酸塩

50

【化1073】



【2013】

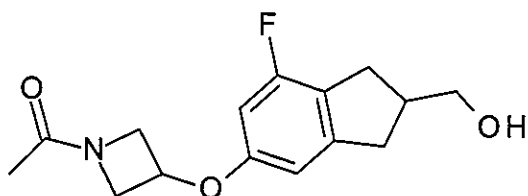
標題化合物を、[4-フルオロ-6-(2-メチルスルホニルエトキシ)インダン-2-イル]メタノール(中間体257、工程2)と同様にしてtert-ブチル3-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシアゼチジン-1-カルボキシレートから調製し、無色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。MS(ESP): $m/z = 238.1$ [M+H]⁺.

【2014】

工程4:

1-[3-[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシアゼチジン-1-イル]エタノン

【化1074】



【2015】

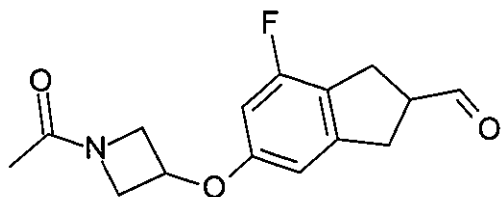
水(5mL)及びEtOAc(5mL)中の[6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-フルオロ-インダン-2-イル]メタノール塩酸塩(80.0mg、0.290mmol、1当量)及び炭酸カリウム(80.78mg、0.580mmol、2当量)の溶液に、塩化アセチル(0.02mL、0.350mmol、1.2当量)を0℃で添加し、混合物を0℃で3時間攪拌し、次いで、25℃で更に16時間攪拌した。溶液を水(10mL)に注ぎ、EtOAc(10mL×2)で抽出し、有機物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物(70mg、0.250mmol、収率85.8%)を無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 280.3$ [M+H]⁺.

【2016】

工程5:

6-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ-4-フルオロ-インダン-2-カルバルデヒド

【化1075】



【2017】

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程5)と同様にして1-[3-[7-フルオロ-2-(

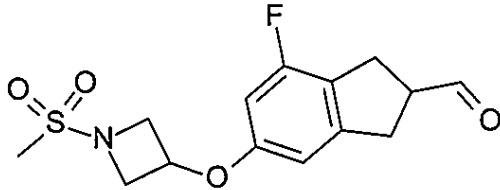
ヒドロキシメチル) インダン-5-イル] オキシアゼチジン-1-イル] エタノンから調製し、淡黄色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【2018】

中間体259

4-フルオロ-6-(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル) オキシ-インダン-2-カルバルデヒド

【化1076】



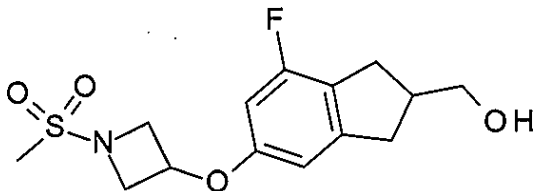
10

【2019】

工程1:

[4-フルオロ-6-(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル) オキシ-インダン-2-イル] メタノール

【化1077】



20

【2020】

水 (5 mL) 及び EtOAc (5 mL) 中の [6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-フルオロ-インダン-2-イル] メタノール塩酸塩 (中間体258、工程3、80.0 mg、0.290 mmol、1当量) 及び炭酸カリウム (80.8 mg、0.580 mmol、2当量) の溶液に、メタンサルホニルクロリド (0.02 mL、0.290 mmol、1当量) を 0℃ で添加し、次いで、反応物を 0℃ で 30 分間攪拌し、25℃ で更に 16 時間攪拌した。溶液を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL × 2) で抽出し、有機物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、粗標題化合物 (90 mg、0.290 mmol、収率 97.7%) を白色固体として得た。MS (ESP): m/z = 316.2 [M+H]⁺.

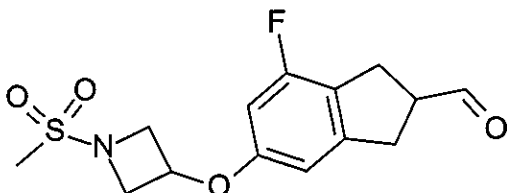
30

【2021】

工程2:

4-フルオロ-6-(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル) オキシ-インダン-2-カルバルデヒド

【化1078】



40

【2022】

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) ア

50

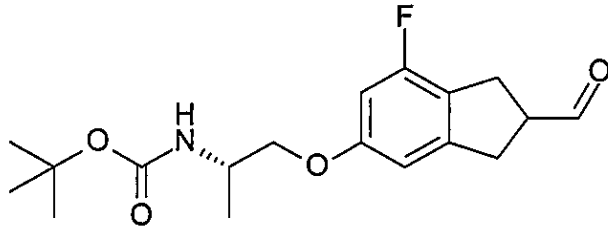
セトアルデヒド（中間体 11、工程 5）と同様にして、[4-フルオロ-6-(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル)オキシ-インダン-2-イル]メタノールから調製し、白色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【2023】

中間体 260

tert-ブチル N-[(1S)-2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-1-メチル-エチル]カルバメート

【化1079】



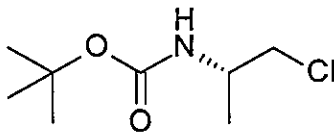
10

【2024】

工程 1:

tert-ブチル N-[(1S)-2-クロロ-1-メチル-エチル]カルバメート

【化1080】



20

【2025】

DCM (30 mL) 中の N-Boc-L-アラニノール (CAS 番号 106391-87-1、2.0 g、11.41 mmol、1 当量) の溶液に、トリフェニルホスフィン (3592 mg、13.7 mmol、1.2 当量) 及び N-クロロスクシンイミド (1829 mg、13.7 mmol、1.2 当量) を添加し、次いで、溶液を 25°C で 16 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=5:1) によって精製すると、標題化合物 (600 mg、3.1 mmol、収率 27.1%) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.69–3.52 (m, 1H), 3.52–3.46 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

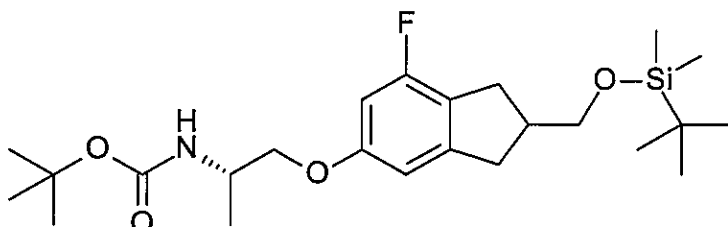
30

【2026】

工程 2:

tert-ブチル N-[(1S)-2-[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-インダン-5-イル]オキシ-1-メチル-エチル]カルバメート

【化1081】



40

50

【2027】

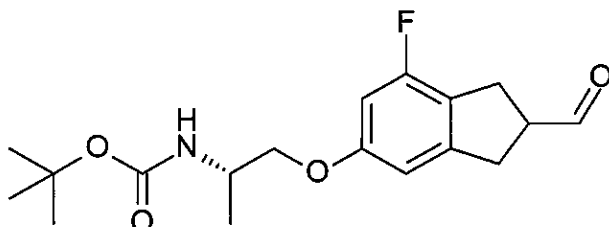
標題化合物を、オキセタン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネートの代わりに *tert*-ブチルN-[(1*S*)-2-クロロ-1-メチル-エチル]カルバメートを用いて *tert*-ブチル-[[4-フルオロ-6-(オキセタン-3-イルオキシ)インダン-2-イル]メトキシ]-ジメチル-シラン(中間体229、工程1)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 476.4 [M+Na]^+$.

【2028】

工程3及び4:

tert-ブチルN-[(1*S*)-2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-1-メチル-エチル]カルバメート

【化1082】



【2029】

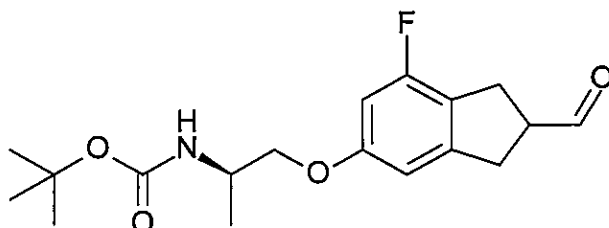
標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体43、工程3及び4)と同様にして調製し、白色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【2030】

中間体261

tert-ブチルN-[(1*R*)-2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-1-メチル-エチル]カルバメート

【化1083】



【2031】

標題化合物を、N-Boc-L-アラニノールの代わりにN-Boc-D-アラニノールを用いて、*tert*-ブチルN-[(1*S*)-2-(7-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシ-1-メチル-エチル]カルバメート(中間体260)と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【2032】

中間体262

tert-ブチルN-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-N-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-2-[(5*R*)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

10

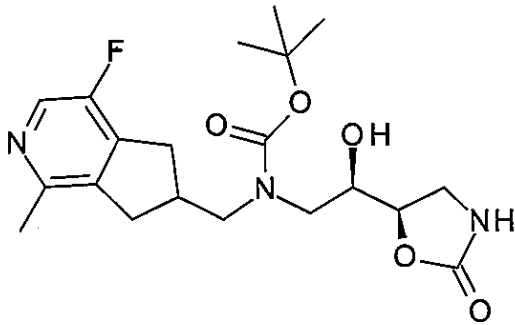
20

30

40

50

【化1084】



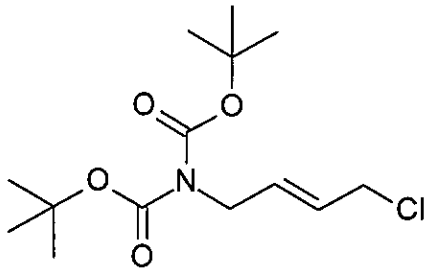
10

【2033】

工程1:

tert-ブチル *N*-*tert*-ブトキシカルボニル-*N*-[(*E*)-4-クロロブタ-2-エニル]カルバメート

【化1085】



20

【2034】

DMF (100 mL) 中のジ-*tert*-ブチルイミノジカルボキシレート (5.0 g、23.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (1105 mg、27.6 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加し、次いで、溶液を 0℃ で更に 30 分間攪拌した。次いで、DMF (20 mL) 中のトランス-1,4-ジクロロ-2-ブテン (CAS 番号 110-57-6、3452 mg、27.6 mmol、1.2 当量) の溶液を添加し、溶液を 0℃ で 10 分間攪拌した。氷浴を除去し、次いで、溶液を 60℃ に 3 時間加熱した。溶液を 0℃ に冷却し、次いで、NH₄Cl 水溶液 (50 mL) に注ぎ、混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製すると、標題化合物 (4500 mg、14.2 mmol、収率 63.9%) が無色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.64–5.78 (m, 2H), 4.11 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 18H)。

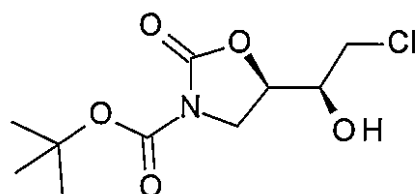
30

【2035】

工程2:

tert-ブチル (5*R*)-5-[(1*S*)-2-クロロ-1-ヒドロキシーエチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化1086】



40

50

【2036】

0℃に冷却したtert-ブタノール(60mL)及び水(60mL)中のAD-ミックスβ(18312mg、23.51mmol、1.8当量)及びメタンスルホンアミド(1244mg、13.08mmol、1当量)の溶液に、オスミン酸カリウム二水和物(482mg、1.31mmol、0.100当量)及びtert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[(E)-4-クロロブタ-2-エニル]カルバメート(4.0g、13.1mmol、1当量)を添加し、得られた混合物を0℃で6時間攪拌した。混合物をブライン(20mL)に注ぎ、EtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、4.5gの粗tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[(2R, 3S)-4-クロロ-2, 3-ジヒドロキシ-ブチル]カルバメートを黄色油状物として得た。この材料のTHF(100mL)中の溶液に水素化ナトリウム(53mg、1.32mmol、0.100当量)を0℃で添加し、次いで、この溶液を0℃で0.5時間攪拌した。溶液を氷水(10mL)に注ぎ、次いで、EtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで、溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)によって精製して、標題化合物(3g、11.29mmol、収率85.3%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.94(br s, 1H), 4.72(br s, 1H), 4.60(q, J=4.1Hz, 1H), 3.78-3.63(m, 2H), 3.55-3.35(m, 2H), 1.38(s, 9H).

10

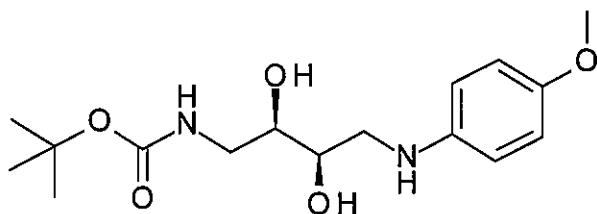
20

【2037】

工程3:

tert-ブチルN-[(2R, 3R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(4-メトキシアニリノ)ブチル]カルバメート

【化1087】



30

【2038】

メタノール(80mL)中のtert-ブチル(5R)-5-[(1S)-2-クロロ-1-ヒドロキシ-エチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(2000mg、7.53mmol、1当量)の溶液に、炭酸カリウム(2079mg、15.1mmol、2当量)を添加し、次いで、混合物を25℃で3時間攪拌した。次いで、固体を濾別し、濾液を濃縮して、粗tert-ブチルN-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[(2R)-オキシラン-2-イル]エチル]カルバメート(1500mg、7.38mmol、収率98.1%)を無色油状物として得た。エタノール(50mL)及び水(5mL)中のこの物質及びp-アニシジン(909mg、7.38mmol、1当量)の溶液をN₂雰囲気下にて60℃で16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:2)によって精製すると、標題化合物(1600mg、4.9mmol、収率66.4%)が褐色固体として得られた。MS(ESP): m/z = 327.2 [M+H]⁺.

40

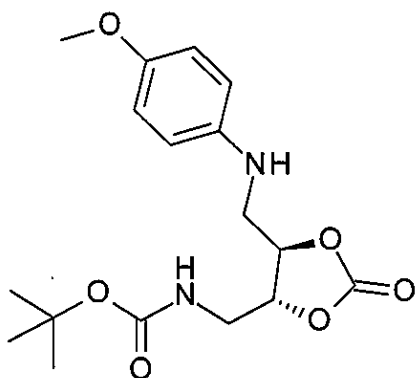
【2039】

工程4:

tert-ブチルN-[[(4R, 5R)-5-[(4-メトキシアニリノ)メチル]-2-オキソ-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メチル]カルバメート

50

【化1088】



10

【2040】

THF (100 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[(2*R*, 3*R*)-2, 3-ジヒドロキシー-4-(4-メトキシアニリノ)ブチル]カルバメート (1600 mg、4.9 mmol、1 当量) の溶液に、*N*, *N*'-カルボニルジイミダゾール (953.9 mg、5.88 mmol、1.2 当量) を添加し、次いで、溶液を 25 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 1) によって精製すると、標題化合物 (1100 mg、3.12 mmol、収率 63.7 %) が白色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 353.2 [M+H]⁺.

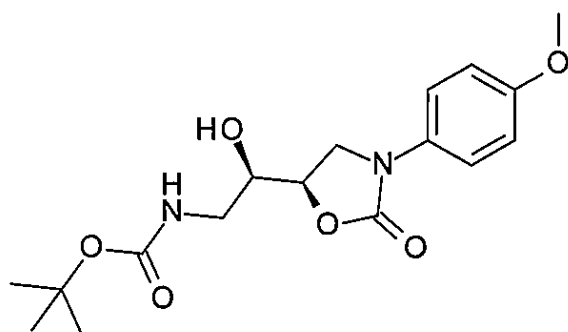
20

【2041】

工程 5 :

tert-ブチル *N*-[(2*R*)-2-ヒドロキシー-2-[(5*R*)-3-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

【化1089】



30

【2042】

DCM (80 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[[(4*R*, 5*R*)-5-[(4-メトキシアニリノ)メチル]-2-オキソ-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メチル]カルバメート (1100 mg、3.12 mmol、1 当量) 及び *N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン (2.72 mL、15.6 mmol、5 当量) の溶液にクロロギ酸メチル (700 mg、7.41 mmol、2.37 当量) を加え、次いで、この溶液を 25 °C で 16 時間攪拌した。溶液をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、1200 mg の粗 *N*-[[(4*R*, 5*R*)-5-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-オキソ-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メチル]-*N*-(4-メトキシフェニル)カルバメートを黄色油状物として得た。この材料のメタノール (60 mL) 中溶液に炭酸カリウム (202 mg、1.46 mmol、0.500 当量) を添加し、次いで、溶液を 25 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 2) によって精製すると、標題化合物 (700 mg、1.99 mmol、収率 67.9 %) が白色固体として得られた。MS (ESP) : m/z = 297.1 [M+H-Bu]⁺.

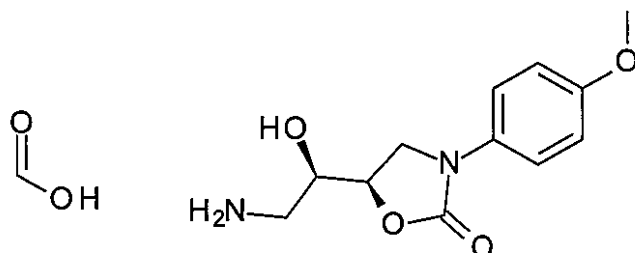
40

50

【2043】

工程6:

(5R)-5-[(1R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-エチル]-3-(4-メトキシフェニル)オキサゾリジン-2-オン; ギ酸
【化1090】



10

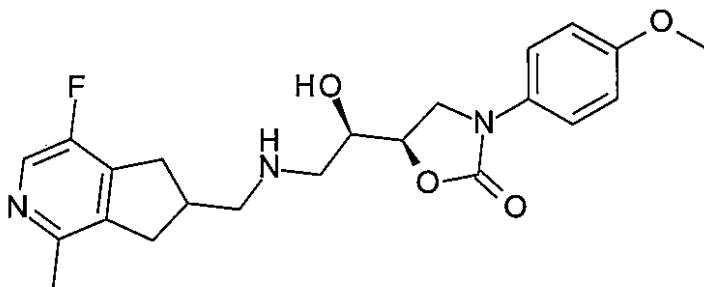
【2044】

ギ酸 (1.0 mL) 中の *tert*-ブチル N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[(5R)-3-(4-メトキシフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート (400.0 mg, 1.14 mmol, 1 当量) の溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗標題化合物 (330 mg, 1.11 mmol, 収率 97.5%) を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 252.9$ [M+H]⁺.

【2045】

工程7:

(5R)-5-[(1R)-2-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル]-3-(4-メトキシフェニル)オキサゾリジン-2-オン
【化1091】



30

【2046】

メタノール (50 mL) 中の (5R)-5-[(1R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-エチル]-3-(4-メトキシフェニル)オキサゾリジン-2-オン; ギ酸 (332.9 mg, 1.12 mmol, 1 当量) 及び 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 27, 200.0 mg, 1.12 mmol, 1 当量) の溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (280.6 mg, 4.46 mmol, 4 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) によって精製すると、標題化合物 (260 mg, 0.630 mmol, 収率 56.1%) が白色固体として得られた。MS (ESP): $m/z = 416.2$ [M+H]⁺.

40

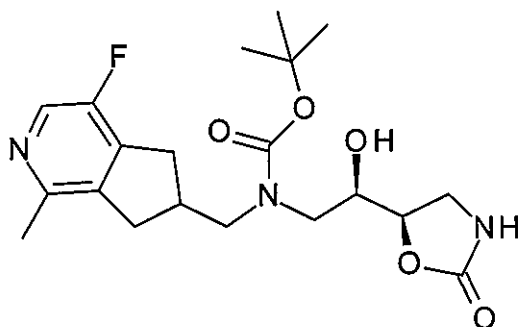
【2047】

工程8:

tert-ブチル N-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル]-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[(5R)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート

50

【化1092】



10

【2048】

MeCN (20 mL) 及び水 (5 mL) 中の (5R) - 5 - [(1R) - 2 - [(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル] - 3 - (4-メトキシフェニル) オキサゾリジン-2-オン (260.0 mg、0.630 mmol、1 当量) の溶液に、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (1374 mg、3.13 mmol、5 当量) を添加し、次いで、溶液を 0℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を濃縮によって除去し、残渣を水 (20 mL) に溶解し、NaHCO₃ 水溶液を徐々に添加することによって溶液の pH を約 10 に調整し、次いで、溶媒を除去して、粗 (5R) - 5 - [(1R) - 2 - [(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルアミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル] オキサゾリジン-2-オン (200 mg) を褐色固体として得た。MeCN (20 mL) 中のこの材料及び水 (1 mL) に溶解した炭酸水素ナトリウム (108.6 mg、1.29 mmol、2 当量) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (282.2 mg、1.29 mmol、2 当量) を添加し、次いで、この溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶液を水 (10 mL) に注ぎ入れ、DCM (10 mL × 2) で抽出した。有機物を合わせ、溶媒を除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) によって精製して、標題化合物 (160 mg、0.390 mmol、収率 60.4%) を褐色油状物として得た。MS (ESP) : m/z = 410.2 [M+H]⁺.

20

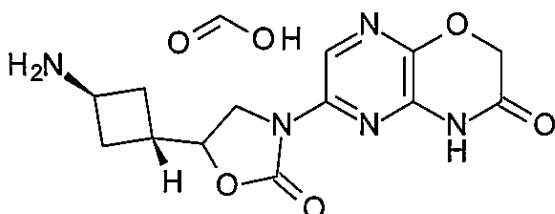
30

【2049】

中間体 263

6 - [5 - (トランス-3-アミノシクロブチル) - 2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン; ギ酸

【化1093】



40

【2050】

標題化合物を、工程 4 において 6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オンの代わりに 6-ブロモ-4H-ピラジノ [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン、工程 5 において 2,2,2-トリフルオロ酢酸の代わりにギ酸を用いて、6 - [5 - (トランス-3-アミノシクロブチル) - 2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (中間体 7) と同様に調製し、淡黄色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 306.0 [M+H]

50

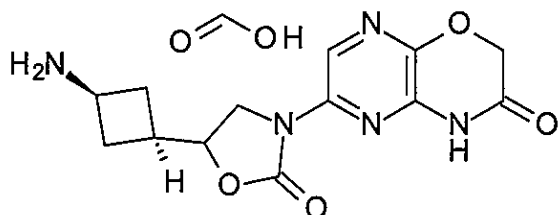
] +.

【2051】

中間体264

6-[5-(シス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸

【化1094】



10

【2052】

標題化合物を、工程4において6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンの代わりに6-ブロモ-4H-ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、工程5において2,2,2-トリフルオロ酢酸の代わりにギ酸を用いて6-[5-(シス-3-アミノシクロブチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン;ギ酸(中間体10)と同様にして調製し、黄色個体として得た。MS(ESP): $m/z = 306.6 [M+H]^+$ 。

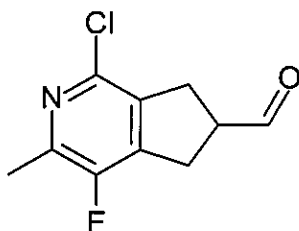
20

【2053】

中間体265

1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化1095】



30

【2054】

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程4及び5)と同様にして、エチル1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート(中間体185、工程7)から調製し、淡黄色半固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 3.21-3.51 (m, 5H), 2.48 (s, 3H)。

40

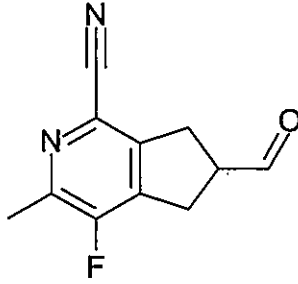
【2055】

中間体266

4-フルオロ-6-ホルミル-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1-カルボニトリル

50

【化1096】



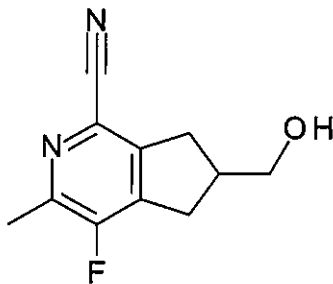
10

【2056】

工程1:

4-フルオロ-6-ホルミル-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

【化1097】



20

【2057】

N, N-ジメチルアセトアミド (8 mL) 中のシアン化亜鉛 (218 mg、1.85 mmol、2 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (340 mg、0.370 mmol、0.400 当量)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (236 mg、0.560 mmol、0.600 当量)、(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (中間体185、工程8, 200 mg、0.930 mmol、1 当量) の混合物を N_2 で3回脱気した。混合物を110℃で2時間攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、セライトを通してフィルタにかけた。濾液を水 (2×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、有機層を回収し、乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (PE/EA 中50% PE) によって精製して、標題化合物 (170 mg、0.820 mmol、収率65.8%) を淡黄色油状物として得た。MS (ESP): $m/z = 207.7$ $[M+H]^+$.

30

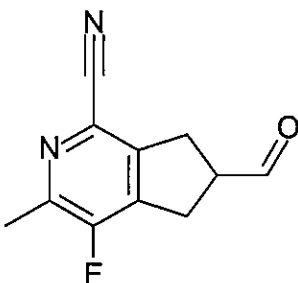
【2058】

工程2:

4-フルオロ-6-ホルミル-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル

40

【化1098】



50

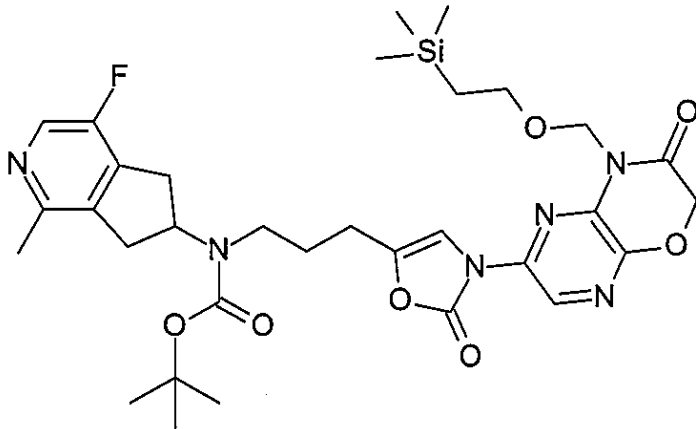
【2059】

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程5)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.72(s, 1H), 3.21-3.50(m, 5H), 2.46(s, 3H)。

【2060】

中間体267

【化1099】



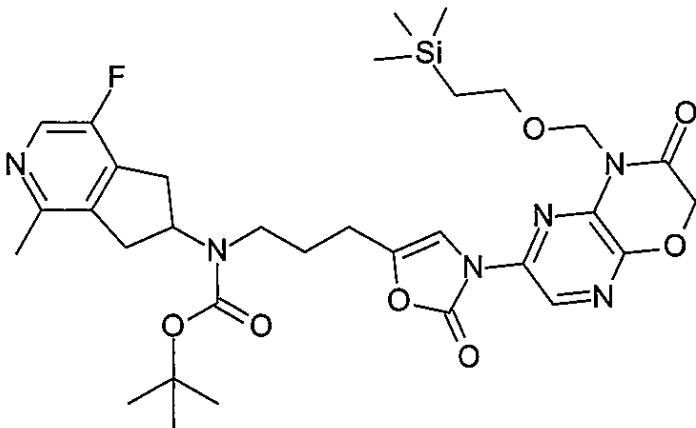
10

20

tert-ブチルN-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)-N-[3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジーン-6-イル]オキサゾール-5-イル]プロピル]カルバメート、エナンチオマーA及び

中間体268

【化1100】



30

40

tert-ブチルN-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)-N-[3-[2-オキソ-3-[3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]オキサジーン-6-イル]オキサゾール-5-イル]プロピル]カルバメート、エナンチオマーB

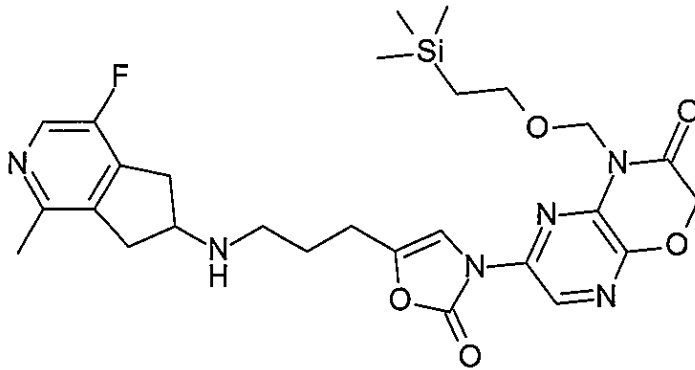
【2061】

工程1:

6-[5-[3-[(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)アミノ]プロピル]-2-オキソ-オキサゾール-3-イル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ[2,3-b][1,4]

50

】 オキサジン-3-オン
【化1101】



10

【2062】

THF (50 mL) 及び 2-プロパノール (50 mL) 中の 4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-アミン (中間体153、217 mg、1.31 mmol、1.1 当量) 及び 3-〔2-オキソ-3-〔3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル〕オキサゾール-5-イル〕プロパナール (中間体210、500 mg、1.19 mmol、1 当量) の混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。1 時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (299 mg、4.76 mmol、4 当量) を 0℃ で添加した。次いで、溶液を 25℃ で 4 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を EtOAc (50 mL) に再溶解し、ブライン (30 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗標題化合物 (800 mg、定量的収率) を淡褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。MS (ESP) : m/z = 571.5 [M+H]⁺.

20

【2063】

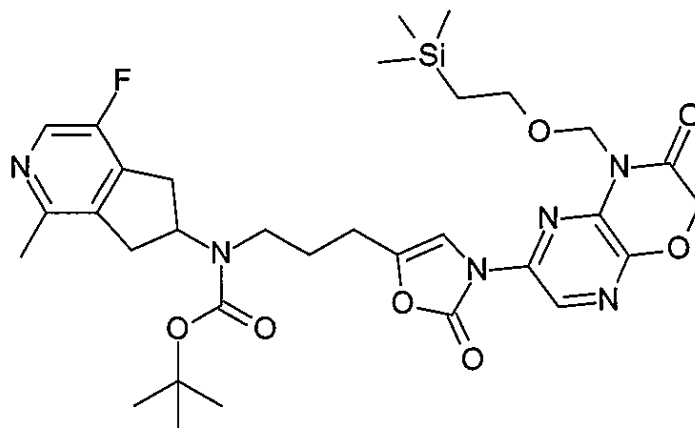
工程 2 :

tert-ブチル N-〔(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)-N-〔3-〔2-オキソ-3-〔3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル〕オキサゾール-5-イル〕プロピル〕カルバメート、エナンチオマー A 及び

30

tert-ブチル N-〔(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)-N-〔3-〔2-オキソ-3-〔3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2,3-b〕〔1,4〕オキサジン-6-イル〕オキサゾール-5-イル〕プロピル〕カルバメート、エナンチオマー B

【化1102】



40

50

【2064】

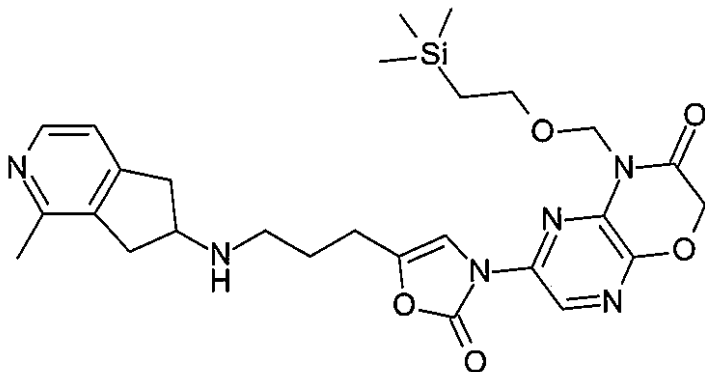
THF (20 mL) 中の 6- [5- [3- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (400 mg、0.700 mmol、1 当量)、トリエチルアミン (0.29 mL、2.1 mmol、3 当量) 及び DMAP (11.6 mg、0.100 mmol、0.140 当量) の混合物に、Boc₂O (306 mg、1.4 mmol、2 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で 8 時間攪拌した。混合物に EtOAc (50 mL) を添加し、次いで、ブライン (20 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 30% ~ 50%) によって精製して、標題化合物のラセミ混合物 (290 mg、0.430 mmol、収率 61.7%) を白色固体として得た。MS (ESP) : m/z = 671.5 [M+H]⁺。混合物をキラル SFC によって分離して、tert-ブチル N- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) -N- [3- [2-オキソ-3- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] オキサゾール-5-イル] プロピル] カルバメート、エナンチオマー A (130 mg、0.190 mmol、収率 44.8%) を無色油状物として得て；MS (ESP) : m/z = 671.5 [M+H]⁺、tert-ブチル N- [(4-フルオロ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) -N- [3- [2-オキソ-3- [3-オキソ-4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] オキサゾール-5-イル] プロピル] カルバメート、エナンチオマー B (120 mg、0.180 mmol、収率 41.4%) を無色油状物として得た；MS (ESP) : m/z = 671.5 [M+H]⁺。

【2065】

中間体 269

6- [5- [3- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー A

【化 1103】

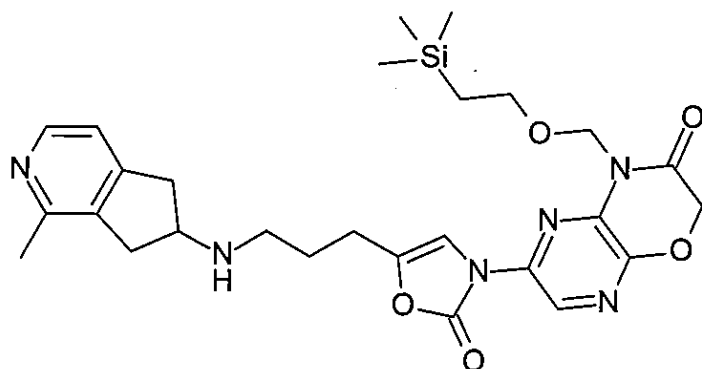


及び

中間体 270

6- [5- [3- [(1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) アミノ] プロピル] -2-オキソ-オキサゾール-3-イル] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、エナンチオマー B

【化 1 1 0 4】



10

【2 0 6 6】

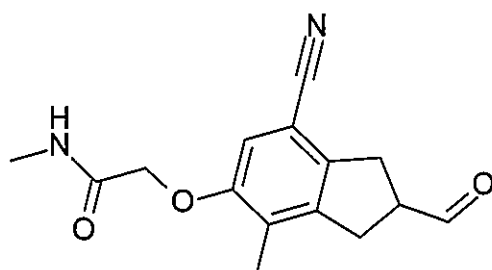
標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-アミンの代わりに1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-アミン(中間体60)を使用して中間体267及び268と同様にして調製し、それぞれ無色の油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 553.5$ $[M+H]^+$.

【2 0 6 7】

中間体271

2-[(7-シアノ-2-ホルミル-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化 1 1 0 5】



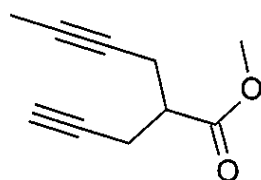
30

【2 0 6 8】

工程1:

メチル2-プロパー-2-イニルヘキサ-4-イノエート

【化 1 1 0 6】



40

【2 0 6 9】

標題化合物を、ジメチル1-クロロ-3-メトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレートの代わりにジメチル2-ブタ-2-イニル-2-プロパー-2-イニルプロパンジオエート(CAS番号188025-73-2)を用い、メチル1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート(中間体37、工程6)と同様にして調製し、無色液体として得た。MS(ESP): $m/z = 165.1$ $[M+H]^+$.

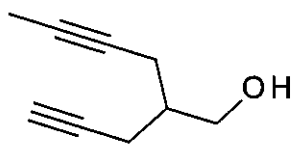
【2 0 7 0】

50

工程 2 :

2-プロパー-2-イニルヘキサ-4-イン-1-オール

【化1107】

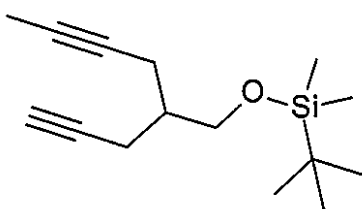


【2071】

メチル2-プロパー-2-イニルヘキサ-4-イノエート (2.43 g、14.8 mmol、1当量) を不活性雰囲気下でTHF (40 mL) と合わせた。溶液を-78℃に冷却し、LiAlH₄ (674 mg、17.8 mmol、1.2当量) を添加した。次いで、混合物を-40℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂SO₄でクエンチし、混合物をフィルタにかけた。濾液をEt₂O/THF 1:1 (100 mL) で洗浄した。溶媒を真空中で濃縮し、トルエンと共蒸発させて水を除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中120 g、EtOAc、0~50%) によって精製すると、標題化合物 (1.74 g、収率77.7%) が無色液体として得られた。MS (ESP) : m/z = 137.1 [M+H]⁺.

【2072】

工程 3 :

tert-ブチルジメチル-(2-プロパー-2-イニルヘキサ-4-イノキシ) シラン
【化1108】

【2073】

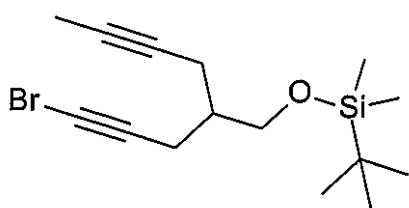
DMF (25 mL) 中のtert-ブチルククロジメチルシラン (1.96 g、13 mmol、1.2当量) を、2-プロパー-2-イニルヘキサ-4-イン-1-オール (1.64 g、10.8 mmol、1当量) 及びイミダゾール (3.69 g、54.2 mmol、5当量) の氷冷溶液に添加した。0℃で20分間攪拌した後、溶液を室温に加熱し、1時間攪拌した。水を添加し、混合物をジエチルエーテル (3×) で抽出した。有機層を水 (2×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (120 g シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 100:0~95:5) によって精製すると、標題化合物 (1.88 g) が無色液体として得られた。MS (ESP) : m/z = 251.3 [M+H]⁺.

【2074】

工程 4 :

2-(3-ブロモプロパー-2-イニル) ヘキサ-4-イノキシ-tert-ブチルジメチルシラン

【化1109】



10

20

30

40

50

【2075】

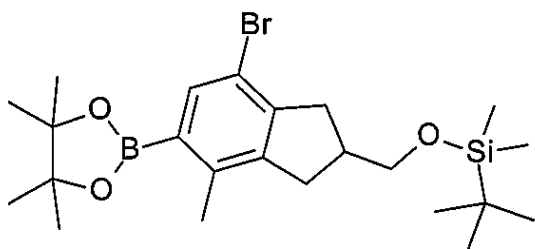
標題化合物を、ジメチル2-ブタ-2-イニル-2-プロパ-2-イニルプロパンジオエートの代わりにtert-ブチル-ジメチル-(2-プロパ-2-イニルヘキサ-4-イノキシ)シランを用いて、ジメチル2-(3-ブロモプロパ-2-イニル)-2-ブタ-2-イニルプロパンジオエート(中間体72、工程1)と同様にして調製し、無色の液体として得た。MS(ESP): $m/z = 331.1$ [M+H]⁺。

【2076】

工程5:

[7-ブロモ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササボラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メトキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン

【化1110】



【2077】

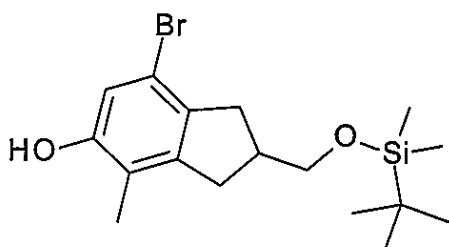
乾燥脱気した1,2-ジクロロエタン(3.5mL)中の2-(3-ブロモプロパ-2-イニル)ヘキサ-4-イノキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン(222mg、0.674mmol、1当量)の溶液を、室温でシリンジポンプを介して、乾燥脱気した1,2-ジクロロエタン(3mL)中のクロロ(1,5-シクロオクタジエン)(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ルテニウム(II)(51.2mg、0.135mmol、0.2当量)及び2-エチニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササボラン(205mg、1.35mmol、2当量)の溶液に1時間にわたって添加した。溶液を室温にてAr雰囲気下で1時間撹拌した。揮発性物質を除去して残渣を得て、これを吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(50gシリカゲル;ヘプタン/DCM 95:5~50:50)によって精製すると、[7-ブロモ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササボラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メトキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン(66mg)が淡黄色ガム状物として得られ;MS(ESP): $m/z = 425.2$ [M+H-tBu]⁺、[4-ブロモ-7-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササボラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メトキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン(69mg)が淡黄色ガム状物として得られた。MS(ESP): $m/z = 425.1$ [M+H-tBu]⁺。

【2078】

工程6:

7-ブロモ-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール

【化1111】



【2079】

過ホウ酸ナトリウム一水和物（37.9mg、0.380mmol、3当量）を、THF（0.5mL）及び水（0.5mL）中の[7-ブロモ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササボラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メトキシ-tert-ブチルジメチルシラン（61mg、0.127mmol、1当量）の混合物に添加し、混合物を1時間攪拌した。EtOAc及び飽和NH₄Cl溶液を添加した。0.1N HClを用いてpHを5に調整した。混合物をEtOAcで抽出した（3×）。有機層を水（pH5）及びブライン（pH5）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて残渣を得、これを吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル5g；ヘプタン/DCM 90:10~45:55）によって精製すると、標題化合物（28mg）が白色固体として得られた。MS（ESN）：m/z = 371.2 [M-H]⁻.

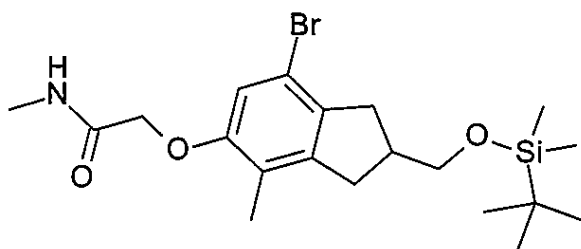
10

【2080】

工程7：

2-[[7-ブロモ-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化1112】



20

【2081】

標題化合物を、7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-オールの代わりに7-ブロモ-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オールを用い、2-[[7-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)インダン-5-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド（中間体50、工程7）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 444.2 [M+H]⁺.

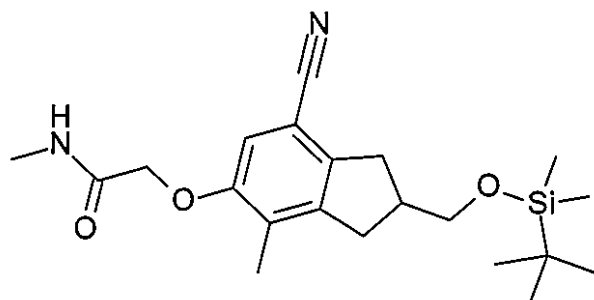
30

【2082】

工程8：

2-[[2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-シアノ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化1113】



40

【2083】

標題化合物を、(1-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-

50

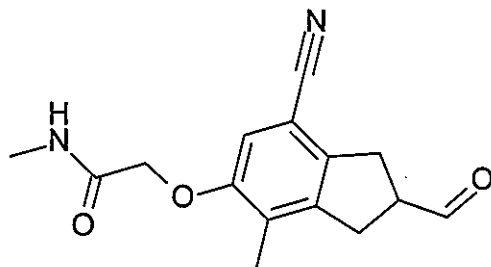
シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノールの代わりに 2- [[7-ブromo-2- [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] オキシ] -N-メチルアセトアミドを使用して 4-フルオロ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-1-カルボニトリル (中間体 265、工程 1) と同様に調製し、黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 389.3 [M+H]^+$.

【2084】

工程 9~10:

2- [(7-シアノ-2-ホルミル-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -N-メチルアセトアミド

【化1114】



【2085】

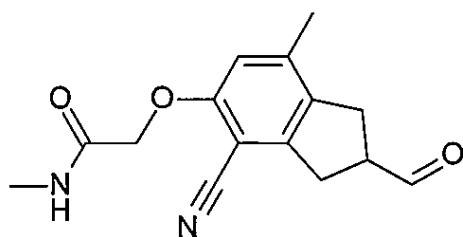
標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体 43、工程 3 及び 4) と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 273.2 [M+H]^+$.

【2086】

中間体 272

2- [(4-シアノ-2-ホルミル-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -N-メチルアセトアミド

【化1115】



【2087】

標題化合物を、工程 6 において [7-ブromo-4-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキササボラン-2-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メトキシ-tert-ブチルジメチルシランの代わりに [4-ブromo-7-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキササボラン-2-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] メトキシ-tert-ブチルジメチルシランを用いて 2- [(7-シアノ-2-ホルミル-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシ] -N-メチルアセトアミド (中間体 271) と同様にして調製し、淡褐色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 273.2 [M+H]^+$.

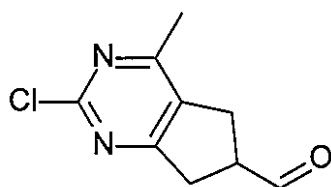
【2088】

中間体 273

2-クロロ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-

6-カルバルデヒド

【化1116】

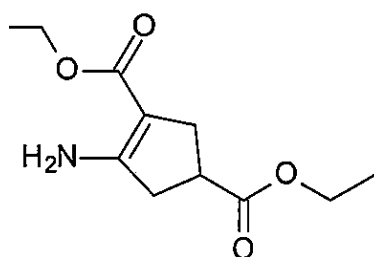


【2089】

工程1:

ジエチル4-アミノシクロペンタ-3-エン-1,3-ジカルボキシレート

【化1117】



【2090】

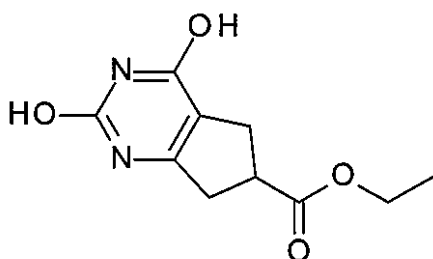
EtOH (90 mL) 中のジエチル4-オキソシクロペンタ-1,3-ジカルボキシレート (CAS 番号 54697-23-3、2.726 g、11.9 mmol、1 当量) 及びジエチル3-オキソシクロペンタ-1,2-ジカルボキシレート (2.726 g、11.9 mmol、1 当量) の溶液に、酢酸アンモニウム (4.42 g、57.3 mmol、4.8 当量) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で処理し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、ヘプタン中0%~25% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (517 mg、収率26%) が淡褐色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 228.1 [M+H]⁺.

【2091】

工程2:

エチル2,4-ジヒドロキシー-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-カルボキシレート

【化1118】



【2092】

MeCN (11 mL) 中のジエチル4-アミノシクロペンタ-3-エン-1,3-ジカルボキシレート (530 mg、2.33 mmol、1 当量) の溶液に、トリクロロアセチルイソシアネート (823 mg、521 µL、4.66 mmol、2 当量) を添加し、反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、EtOH (8 mL) に溶解した。反応混合物に、エタノール中21%ナトリウムエトキシド (1.74 g、2 mL、

10

20

30

40

50

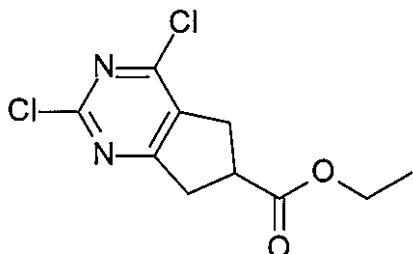
5.36 mmol、2.3当量)を添加した。反応物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を6N HCl (894 μ L)でpH5~6に中和し、蒸発させると、粗標題化合物が淡褐色固体として得られた。MS (ESP) : $m/z = 225.1$ [M+H]⁺.

【2093】

工程3:

エチル2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-カルボキシレート

【化1119】



10

【2094】

エチル2,4-ジヒドロキシー-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-カルボキシレート (820 mg、1.46 mmol、1当量)を三塩化ホスホリル (3 mL)と合わせて黄色溶液を得た。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (378 mg、501 μ L、2.93 mmol、2当量)を添加した。反応混合物を110℃に加熱し、5時間攪拌した。反応混合物を1M NaOH (20 mL)で処理して反応物を中和し、次いで、混合物をEtOAc (3×200 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、ヘプタン中0%~70% EtOAc、次いでDCM中2~15% MeOH)によって精製すると、標題化合物 (173 mg、収率43.9%)が淡褐色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 261.0$ [M+H]⁺.

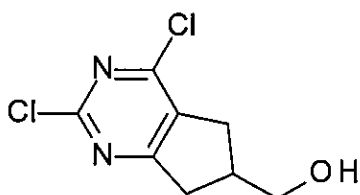
20

【2095】

工程4:

(2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル)メタノール

【化1120】



30

【2096】

THF (3 mL)中のエチル2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-カルボキシレート (173 mg、663 μ mol、1当量)の溶液に、DIBAL-H (1M溶液、663 μ L、663 μ mol、1当量)を-78℃で添加した。混合物を1時間かけてゆっくりと-30℃まで加温した。反応混合物を飽和NH₄Cl (10 mL)で処理し、EtOAc (2×20 mL)で抽出した。有機層を水 (5 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中5 g、0%~100% EtOAc)によって精製すると、標題化合物 (91.5 mg)が淡褐色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 219.1$ [M+H]⁺.

40

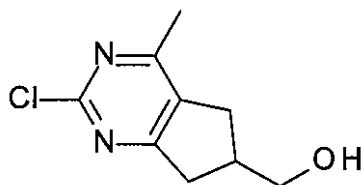
【2097】

50

工程 5 :

(2-クロロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル)メタノール

【化1121】



10

【2098】

Arを、(2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル)メタノール(91.5mg、418 μ mol、1当量)、トリメチルボロキシシン(57.7mg、64.2 μ l、459 μ mol、1.1)当量及び炭酸カリウム(173mg、1.25mmol、3当量)の懸濁液ジオキサン(4.5mL)に10分間吹き込んだ。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]DCMとの塩化パラジウム(II)1:1錯体(42.3mg、0.0518mmol、0.124当量)を添加し、得られた褐色懸濁液を100℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水(10mL)で希釈し、EtOAc(3 $\times$ 25mL)で抽出した。有機層を水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中5g、10%~100% EtOAc)によって精製すると、標題化合物(28mg)が無色ワックス状固体として得られた。MS(ESP): m/z = 199.1 [M+H]⁺.

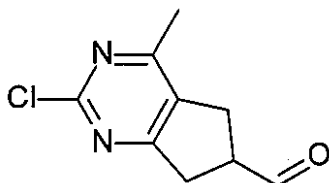
20

【2099】

工程 6 :

2-クロロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-カルバルデヒド

【化1122】



30

【2100】

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程5)と同様にして調製し、無色ワックス状固体として得た。MS(ESP): m/z = 197.1 [M+H]⁺.

【2101】

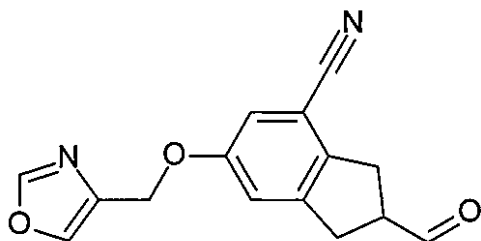
中間体 274

2-ホルミル-6-(1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

40

50

【化 1 1 2 3】



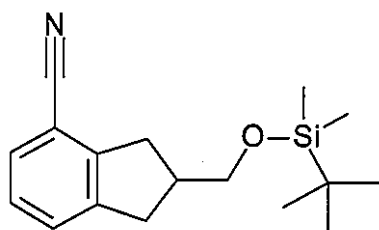
【2 1 0 2】

10

工程 1 :

2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 1 1 2 4】



20

【2 1 0 3】

標題化合物を、tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメートの代わりに2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体5、工程2)を用いて、tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(中間体193、工程1)と同様にして調製し、無色の粘性油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 288.2 [M+H]^+$ 。

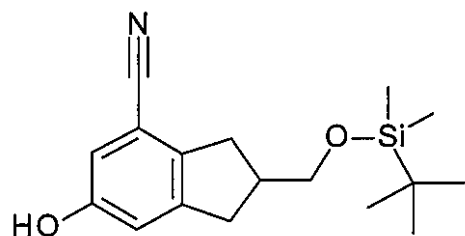
30

【2 1 0 4】

工程 2 :

2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 1 1 2 5】



40

【2 1 0 5】

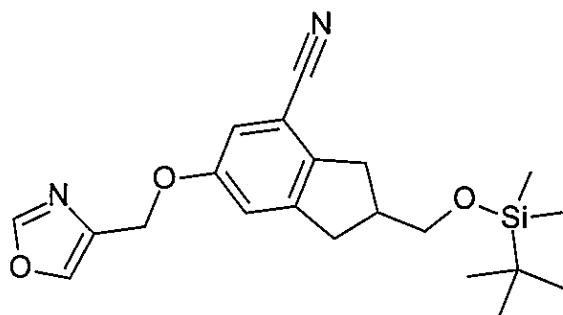
標題化合物を、エチル4-フルオロインダン-2-カルボキシレートの代わりに2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを用い、脱気したTHFを溶媒として、エチル4-フルオロ-6-ヒドロキシインダン-2-カルボキシレート(中間体204、工程1)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 304.2 [M+H]^+$ 。

50

【2106】

工程3：

2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-(1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化1126】



10

【2107】

THF (3 mL) 中の 2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (70 mg、0.231 mmol、1 当量)、オキサゾール-4-イルメタノール (CAS 番号 155742-48-6、22.9 mg、0.231 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (75.6 mg、0.288 mmol、1.25 当量) 及びジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (63.7 mg、0.277 mmol、1.2 当量) の溶液を室温で 18 時間攪拌した。追加のオキサゾール-4-イルメタノール (22.9 mg、0.231 mmol、1 当量) (THF (0.5 mL) 中溶液として)、トリフェニルホスフィン (75.6 mg、0.288 mmol、1.25 当量)、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (63.7 mg、0.277 mmol、1.2 当量) を添加し、溶液を室温で 3 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc (3×) で抽出した。有機層を水 (2×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を吸着剤に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (20 g シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 95:5~80:20) によって精製すると、標題化合物 (195 mg) が白色固体として得られた。MS (ESP): m/z = 385.4 [M+H]⁺.

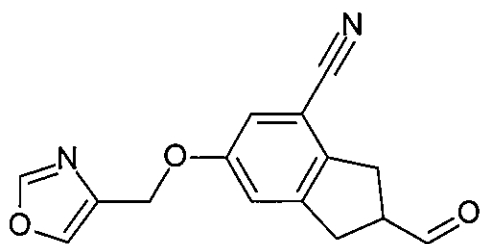
20

30

【2108】

工程4~5：

2-ホルミル-6-(1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化1127】



40

【2109】

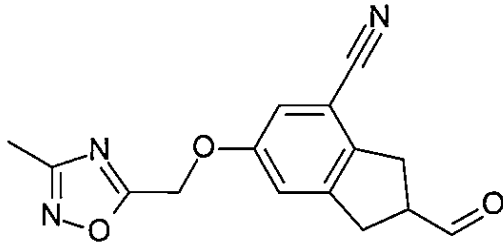
標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体43、工程3~4) と同様にして調製し、灰白色ガム状物として得た。MS (ESP): m/z = 269.2 [M+H]⁺.

【2110】

中間体275

50

2-ホルミル-6-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化1128】

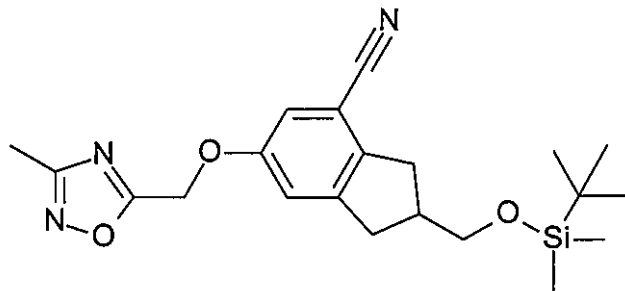


10

【2111】

工程1:

2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化1129】



20

【2112】

MeCN(4.5mL)中の2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体274、工程2、75mg、0.247mmol、1当量)、5-(クロロメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(CAS番号1192-81-0、36mg、0.272mmol、1.1当量)及び炭酸セシウム(121mg、0.371mmol、1.5当量)の懸濁液を85℃で6時間攪拌した。混合物を室温に一晩冷却した。水を加え、混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を水(2×)及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(10gシリカゲル;ヘプタン/EtOAc 95:5~80:20)によって精製して、標題化合物(78mg)を無色油状物として得た。

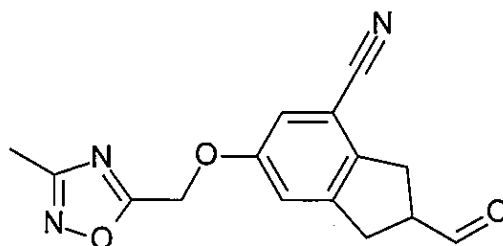
30

【2113】

工程2~3:

2-ホルミル-6-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル
【化1130】

40



50

【2114】

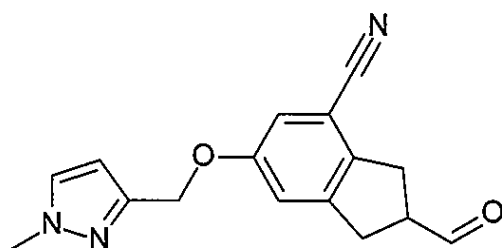
標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド（中間体43、工程3～4）と同様にして調製し、淡褐色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 284.2$ [M+H]⁺。

【2115】

中間体276

2-ホルミル-6-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化1131】



10

【2116】

標題化合物を、オキサゾール-4-イルメタノールの代わりに（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メタノール（CAS番号84547-62-6）を用い、2-ホルミル-6-（1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体274）と同様にして調製し、無色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 282.2$ [M+H]⁺。

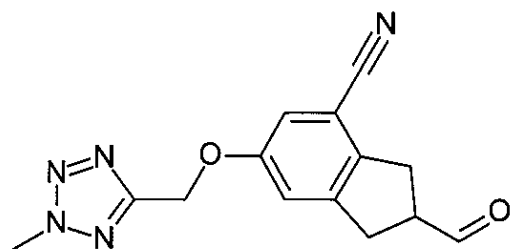
20

【2117】

中間体277

2-ホルミル-6-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化1132】



30

【2118】

標題化合物を、5-(クロロメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾールの代わりに5-(クロロメチル)-2-メチル-2H-テトラゾール（CAS番号55408-14-5）を用いて、2-ホルミル-6-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体275）と同様にして調製し、淡黄色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 284.2$ [M+H]⁺。

40

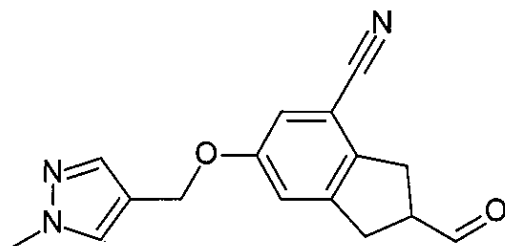
【2119】

中間体278

2-ホルミル-6-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

50

【化 1 1 3 3】



【2 1 2 0】

10

標題化合物を、オキサゾール-4-イルメタノールの代わりに（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（CAS 番号 1 1 2 0 2 9 - 9 8 - 8）を用い、2-ホルミル-6-（1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体 2 7 4）と同様にして調製し、淡黄色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 282.2 [M+H]^+$ 。

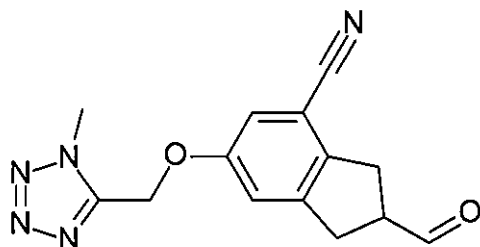
【2 1 2 1】

中間体 2 7 9

2-ホルミル-6-〔（1-メチルテトラゾール-5-イル）メトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 1 1 3 4】

20



【2 1 2 2】

30

標題化合物を、5-（クロロメチル）-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾールの代わりに5-（クロロメチル）-1-メチル-1H-テトラゾール（CAS 番号 5 7 2 3 5 - 8 4 - 4）を用いて、2-ホルミル-6-〔（3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）メトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル（中間体 2 7 5）と同様にして調製し、黄褐色ガム状物として得た。MS（ESP）： $m/z = 284.2 [M+H]^+$ 。

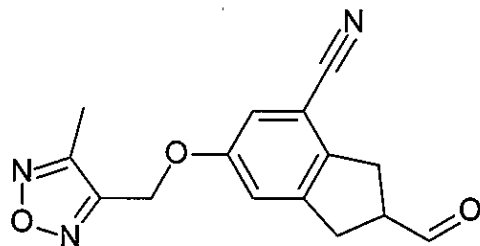
【2 1 2 3】

中間体 2 8 0

2-ホルミル-6-〔（4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル）メトキシ〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

【化 1 1 3 5】

40



【2 1 2 4】

標題化合物を、5-（クロロメチル）-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾールの

50

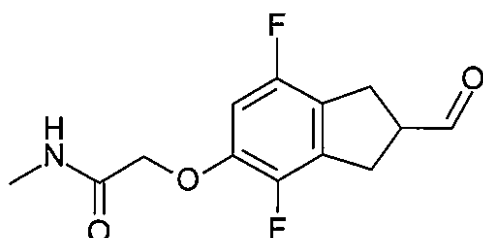
代わりに 3-(クロロメチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール (CAS 番号 62642-47-1) を用いて、2-ホルミル-6-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 275) と同様にして調製し、無色油状物として得た。

【2125】

中間体 281

2-[(4,7-ジフルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

【化1136】



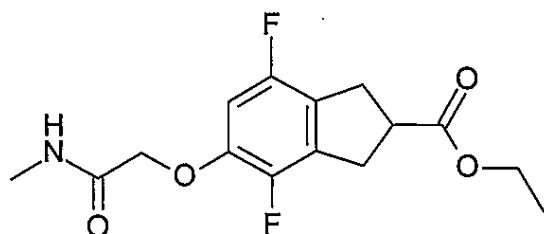
10

【2126】

工程 1:

エチル 4,7-ジフルオロ-5-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化1137】



20

30

【2127】

標題化合物を、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルの代わりにエチル 4,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシーインダン-2-カルボキシレート (中間体 216、工程 6) を用い、5-(クロロメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾールの代わりに 2-クロロ-N-メチルアセトアミドを用い、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 275、工程 1) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 314.2 [M+H]^+$ 。

40

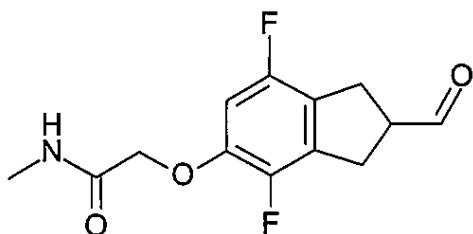
【2128】

工程 2~3:

2-[(4,7-ジフルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド

50

【化 1 1 3 8】



【2 1 2 9】

10

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程4~5)と同様にして調製し、褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 270.2 [M+H]^+$ 。

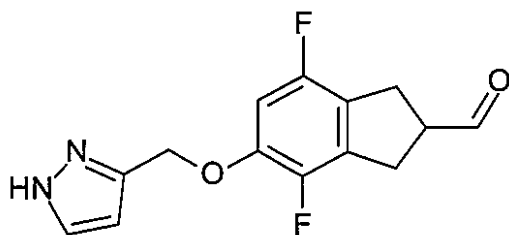
【2 1 3 0】

中間体282

4,7-ジフルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド

【化 1 1 3 9】

20



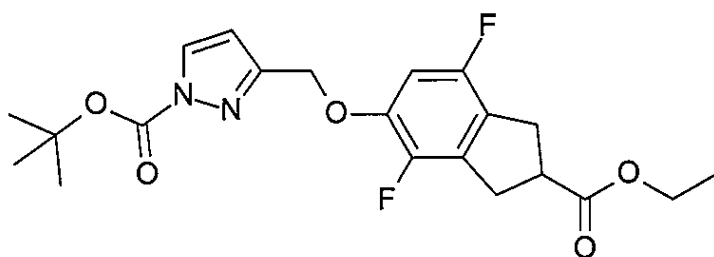
【2 1 3 1】

工程1:

tert-ブチル3-[(2-エトキシカルボニル-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]ピラゾール-1-カルボキシレート

30

【化 1 1 4 0】



【2 1 3 2】

40

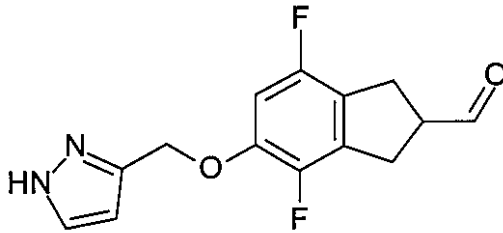
標題化合物を、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルの代わりにエチル4,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシーインダン-2-カルボキシレート(中間体216、工程6)及びオキサゾール-4-イルメタノールの代わりにtert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(CAS番号1823967-74-3)を用い、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-(1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体274、工程3)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESN): $m/z = 421.4 [M-H]^-$ 。

【2 1 3 3】

50

工程 2 ～ 3 :

4, 7-ジフルオロ-5-(1H-ピラゾール-3-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルバルデヒド
【化 1 1 4 1】



10

【2 1 3 4】

標題化合物を、2-(4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体 1 1、工程 4 ～ 5)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 279.2 [M+H]^+$ 。

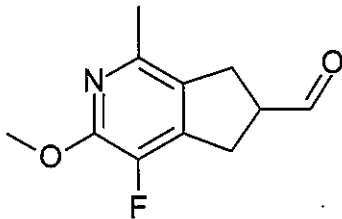
【2 1 3 5】

中間体 2 8 3

4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

20

【化 1 1 4 2】

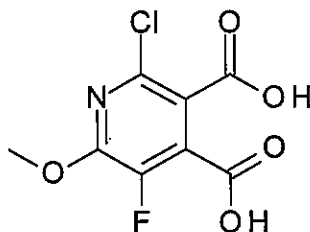


【2 1 3 6】

工程 1 :

2-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3, 4-ジカルボン酸
【化 1 1 4 3】

30



40

【2 1 3 7】

標題化合物を、2-クロロ-5-フルオロ-6-メチルピリジン-3, 4-ジカルボン酸(中間体 1 8 5、工程 3)と同様にして、2-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシニコチン酸(CAS 番号 9 4 3 0 2 5 - 8 6 - 3)から調製し、淡黄色の固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 250.0 [M+H]^+$ 。

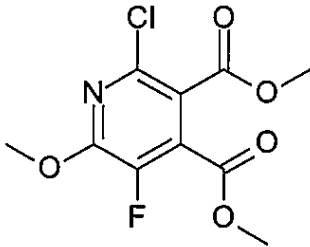
【2 1 3 8】

工程 2 :

ジメチル 2-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3, 4-ジカルボキシレート

50

【化 1 1 4 4】



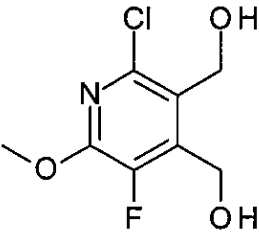
【2 1 3 9】

2-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3,4-ジカルボン酸 (11.2 g、43.5 mmol、1当量) を DMF (200 mL) に溶解した。この溶液にヨウ化メチル (24.7 g、10.9 mL、174 mmol、4当量) 及び炭酸セシウム (29.8 g、91.4 mmol、2.1当量) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。酢酸 (5.23 g、4.98 mL、87.1 mmol、2当量) を添加し、混合物を2時間攪拌してヨウ化メチルをクエンチした。反応混合物を TBME と水との間で分割した。有機層を重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗標題化合物 (11.4 g、37 mmol、収率 84.9%) が得られた。MS (ESP) : $m/z = 278.1 [M+H]^+$.

【2 1 4 0】

工程 3 :

(2-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3,4-ジイル) ジメタノール
【化 1 1 4 5】



【2 1 4 1】

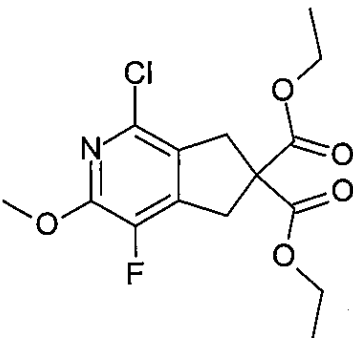
標題化合物を、[2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル] メタノール (中間体 15、工程 2) と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 266.1 [M+HCOO]^+$.

【2 1 4 2】

工程 4 と工程 5 .

ジエチル 1-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシ-5,7-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化 1 1 4 6】



10

20

30

40

50

【2143】

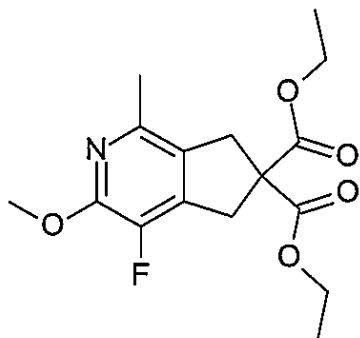
標題化合物を、工程5においてTHFの代わりに2-ブタノン及びカリウム *tert*-ブトキシドの代わりに炭酸カリウムを用いて、ジエチル3-フルオロ-4-メチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体209、工程12及び13)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 346.1 [M+H]^+$ 。

【2144】

工程6：

ジエチル4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [c] ピリジン-6,6-ジカルボキシレート

【化1147】



【2145】

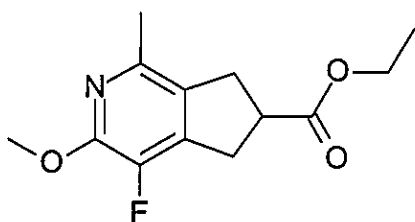
標題化合物を、6-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-4-カルボニトリル (中間体35、工程10)と同様に調製し、淡黄色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 362.1 [M+H]^+$ 。

【2146】

工程7：

エチル4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート

【化1148】



【2147】

標題化合物を、メチル1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボキシレート (中間体37、工程6)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 254.2 [M+H]^+$ 。

【2148】

工程8：

(4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル)メタノール

10

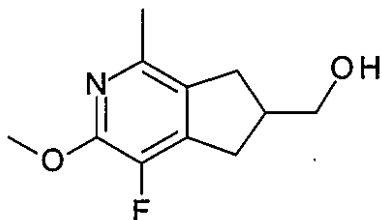
20

30

40

50

【化 1 1 4 9】



【2 1 4 9】

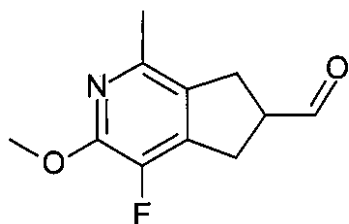
4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボン酸エチル (181mg、715 μmol 、1当量) を MeOH (3.08mL) に溶解し、溶液に水素化ホウ素ナトリウム (81.1mg、2.14mmol、3当量) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、30分間加熱し、反応混合物を室温に冷却し、これに水素化ホウ素ナトリウム (54.1mg、1.43mmol、2当量) を添加し、混合物を30分間攪拌した。1N HCl を添加して反応混合物を中和し、次いで、混合物を水とTBME (3回) との間で分割し、合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中0~20% EtOAc、ISCO 20g) によって精製して、標題化合物 (100mg、473 μmol 、収率66.2%) を得た。MS (ESP) : $m/z = 212.1$ [M+H]⁺.

【2 1 5 0】

工程9:

4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 1 1 5 0】



【2 1 5 1】

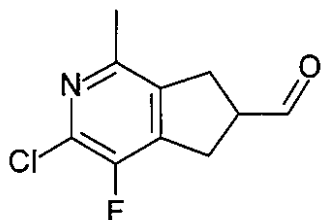
標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アセトアルデヒド (中間体11、工程5) と同様にして調製し、無色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.03-3.24 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).

【2 1 5 2】

中間体284

3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 1 1 5 1】

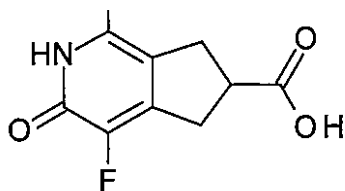


【2153】

工程1:

4-フルオロ-1-メチル-3-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸

【化1152】



10

【2154】

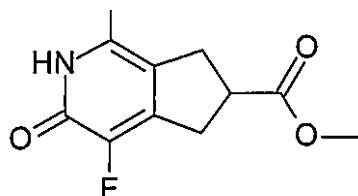
ジエチル 4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート (中間体283、工程6、5.08 g、15 mmol、1当量) を濃塩酸 (21.7 mL) に溶解し、混合物を 100℃ で 8 時間、次いで室温で一晩、次いで 100℃ で 5 時間還流した。反応混合物を濃縮して、標題化合物 (4.44 g、15 mmol、収率 100%) を黄色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 212.1 [M+H]^+$.

【2155】

工程2:

メチル 4-フルオロ-1-メチル-3-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化1153】



20

【2156】

4-フルオロ-1-メチル-3-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸 (4.44 g、15 mmol、1当量) を MeOH (114 mL) に溶解し、溶液に硫酸 (9.91 g、5.38 mL、101 mmol、6.72 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、80℃ で 3 時間攪拌した。冷却したら、メタノールを真空中で除去し、反応混合物を水に溶解し、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機相を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 から 10% MeOH、ISCO 70 g) によって精製して、標題化合物 (2.02 g、8.7 mmol、収率 57.9%) を灰白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 226.1 [M+H]^+$.

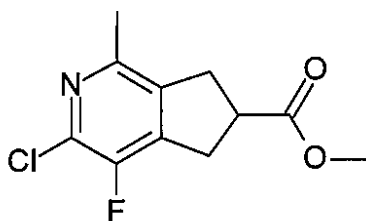
30

【2157】

工程3:

メチル 3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化1154】



40

50

【2158】

メチル4-フルオロ-1-メチル-3-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート(997mg、4.29mmol、1当量)を、室温でDMF(31.4mg、33.2μL、429μmol、0.1当量)及びオキシ塩化リン(19.8g、12mL、129mmol、30当量)に溶解した。反応混合物を110℃で24時間攪拌し、その後、DMF1滴を添加し、溶液を110℃で3時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCMに溶解し、水(100mL)に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(DCM中0から10%MeOH、ISCO 50g)によって精製すると、標題化合物(0.955g、3.8mmol、収率88.5%)が黄色油状物として得られた。MS(ESP): m/z = 244.1 [M+H]⁺.

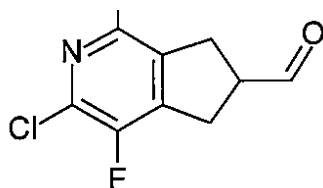
10

【2159】

工程4と工程5.

3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化1155】



20

【2160】

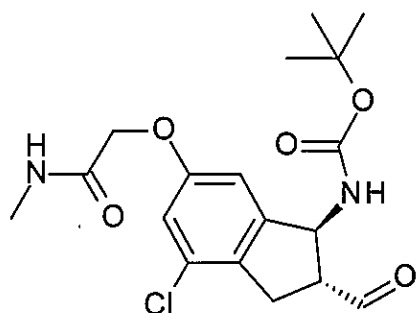
標題化合物を、4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体283、工程8及び9)と同様にして調製し、無色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.78(s, 1H), 3.40-3.49(m, 3H), 3.16-3.27(m, 2H), 2.43(s, 3H).

【2161】

中間体285

tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-6-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【化1156】



40

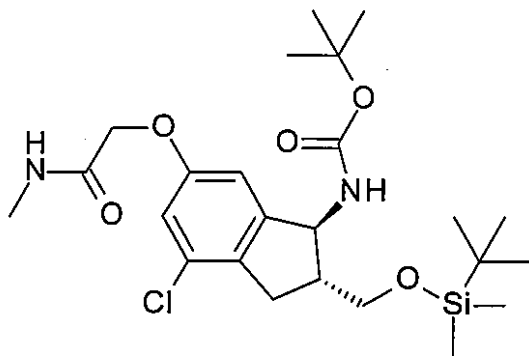
【2162】

工程1:

tert-ブチルN-[rac-1,2-トランス-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-6-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

50

【化 1 1 5 7】



10

【2 1 6 3】

標題化合物を、エチル 4-ブromo-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートに *tert*-ブチル N-[*rac*-1,2-トランス-2-[[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-クロロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(中間体 193)を用いて、エチル 4-ブromo-5-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体 36、工程 4)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 499.3 [M+H]^+$.

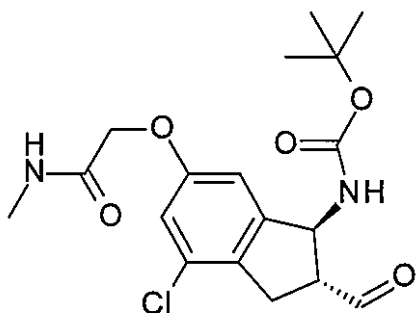
20

【2 1 6 4】

工程 2 及び 3:

tert-ブチル N-[*rac*-1,2-トランス-4-クロロ-2-ホルミル-6-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【化 1 1 5 8】



30

【2 1 6 5】

標題化合物を、1-クロロ-4-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[*c*]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体 43、工程 3 及び 4)と同様にして調製し、淡黄色固体として得た。MS(ESN): $m/z = 381.1 [M-H]^-$.

40

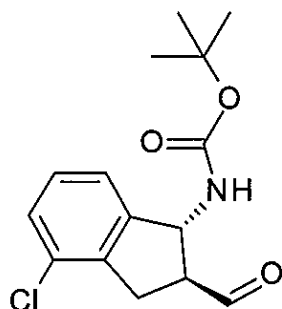
【2 1 6 6】

中間体 286

tert-ブチル N-[(1*R*,2*S*)-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

50

【化 1 1 5 9】



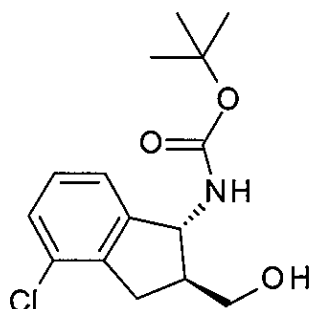
10

【2 1 6 7】

工程 1 :

tert-ブチル N-[(1*R*, 2*S*)-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル] カルバメート

【化 1 1 6 0】



20

【2 1 6 8】

ラセミ *tert*-ブチル N-[*rac*-1,2-トランス-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル] カルバメート (中間体 88、工程 5、5 g) をキラル SFC によって分離して、*tert*-ブチル N-[(1*S*, 2*R*)-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル] カルバメート (2.093 g) を灰白色の固体として得て；MS (ESP) : $m/z = 242.1$ [$M+H-tBu$]⁺、標題化合物 (1.462 g) を灰白色固体として得た；MS (ESP) : $m/z = 242.1$ [$M+H-tBu$]⁺。2つの化合物を結晶化させ、X線分析によって絶対配置を決定した。

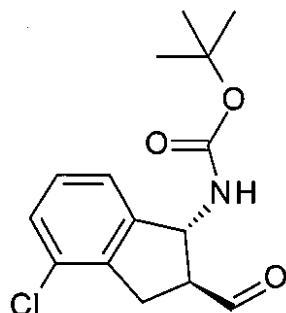
30

【2 1 6 9】

工程 2 :

tert-ブチル N-[(1*R*, 2*S*)-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル] カルバメート

【化 1 1 6 1】



40

50

【2170】

tert-ブチルN-[(1*R*, 2*S*)-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート(220mg、0.739mmol、1当量)をDCM(9mL)に懸濁した。固体の大部分が溶解するまでDMF(2.5mL)を添加した。混合物を0℃に冷却し、デスーマーチン・ペルヨージナン(439mg、1.03mmol、1.4当量)を添加した。添加後、白色懸濁液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を水(NaHCO₃)で塩基性で希釈し、混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を水(塩基性)、水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させると、標題化合物(220mg)が淡褐色固体として得られ、これを精製することなく次の工程に粗使用した。MS(ESP): m/z = 240.1 [M+H-*t*Bu]⁺.

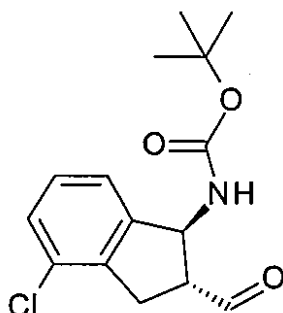
10

【2171】

中間体287

tert-ブチルN-[(1*S*, 2*R*)-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート

【化1162】



20

【2172】

標題化合物を、*tert*-ブチルN-[(1*R*, 2*S*)-4-クロロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート(中間体286、工程2)と同様にして*tert*-ブチルN-[(1*S*, 2*R*)-4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート(中間体286、工程1)から調製し、灰白色の固体として得た。MS(ESP): m/z = 240.0 [M+H-*t*Bu]⁺.

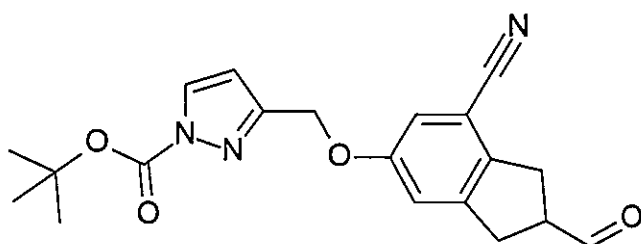
30

【2173】

中間体288

tert-ブチル3-[(7-シアノ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-イル)オキシメチル]ピラゾール-1-カルボキシレート

【化1163】



40

【2174】

標題化合物を、オキサゾール-4-イルメタノールの代わりに*tert*-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピラゾール-1-カルボキシレート(CAS番号1823967-74-3)を用いて、2-ホルミル-6-(1,3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-

50

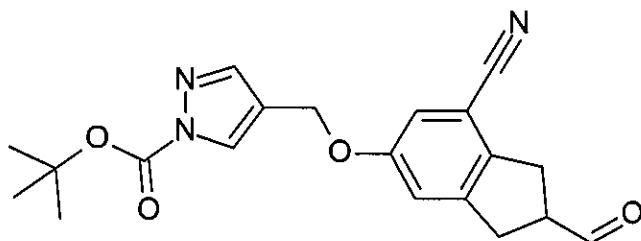
2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 274) と同様にして調製し、灰白色固体として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 268.2 [M+H-BOC]^+$.

【2175】

中間体 289

tert-ブチル 4-[(7-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] ピラゾール-1-カルボキシレート

【化1164】



10

【2176】

標題化合物を、オキサゾール-4-イルメタノールの代わりに tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル) ピラゾール-1-カルボキシレート (CAS 番号 199003-22-0) を用いて、2-ホルミル-6-(1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 274) と同様にして調製し、灰白色固体として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 268.2 [M+H-BOC]^+$.

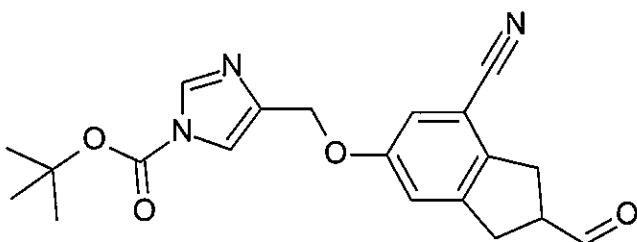
20

【2177】

中間体 290

tert-ブチル 4-[(7-シアノ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] イミダゾール-1-カルボキシレート

【化1165】



30

【2178】

標題化合物を、オキサゾール-4-イルメタノールの代わりに tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル) イミダゾール-1-カルボキシレート (CAS 番号 120277-50-1) を用い、2-ホルミル-6-(1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (中間体 274) と同様にして調製し、灰白色固体として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESP) : $m/z = 268.2 [M+H-BOC]^+$.

40

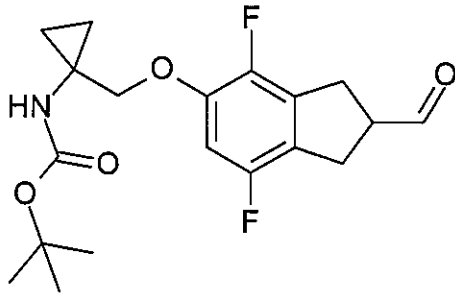
【2179】

中間体 291

tert-ブチル N-[1-[(4, 7-ジフルオロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) オキシメチル] シクロプロピル] カルバメート

50

【化 1 1 6 6】



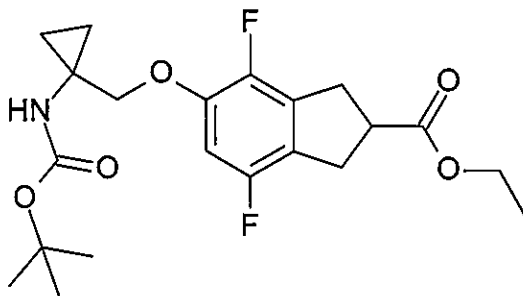
10

【2 1 8 0】

工程 1 :

エチル 4, 7-ジフルオロ-5-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]シクロプロピル]メトキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート

【化 1 1 6 7】



20

【2 1 8 1】

標題化合物を、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルの代わりにエチル 4, 7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体 2 1 6、工程 6)、オキサゾール-4-イルメタノールの代わりに tert-ブチル N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルバメート(CAS 番号 1 0 7 0 1 7-7 3-2)を用い、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-(1, 3-オキサゾール-4-イルメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体 2 7 4、工程 3)と同様にして調製し、灰白色泡状物として得た。MS(ESP): $m/z = 356.2 [M+H-tBu]^+$ 。

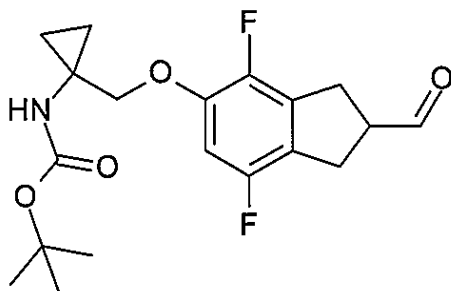
30

【2 1 8 2】

工程 2 及び 3 :

tert-ブチル N-[1-[(4, 7-ジフルオロ-2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシメチル]シクロプロピル]カルバメート

【化 1 1 6 8】



40

【2 1 8 3】

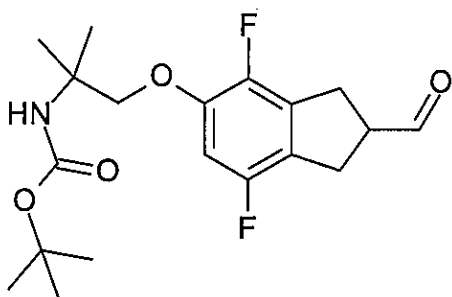
50

標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程4及び5)と同様にして調製し、淡黄色半固体として得た。MS(ESP): $m/z = 312.2 [M+H-tBu]^+$ 。

【2184】

中間体292

tert-ブチルN-[1-[(4,7-ジフルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-イル]カルバメート
【化1169】

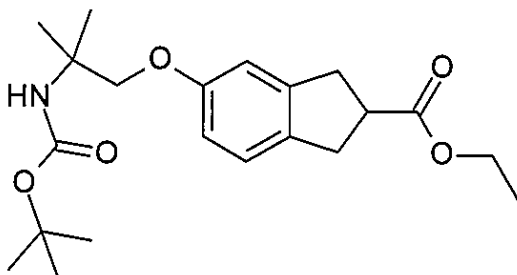


10

【2185】

工程1:

エチル5-[2-メチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート
【化1170】



20

30

【2186】

標題化合物を、エチル4-シアノ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートの代わりにエチル4,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体216、工程6)を用い、エチル4-シアノ-6-[2-メチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(中間体140、工程1)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 314.3 [M+H-BOC]^+$ 。

【2187】

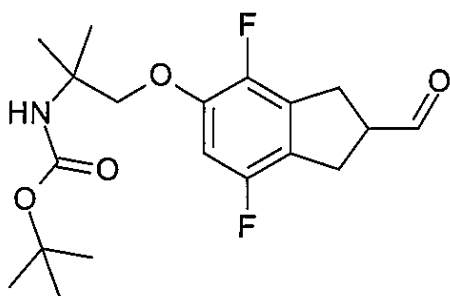
工程2及び3:

tert-ブチルN-[1-[(4,7-ジフルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-イル]カルバメート

40

50

【化 1 1 7 1】



10

【2 1 8 8】

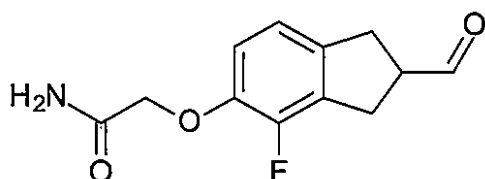
標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程4及び5)と同様にして調製し、無色ワックス状固体として得た。MS(ESP): $m/z = 270.3$ [M+H-BOC]⁺。

【2 1 8 9】

中間体293

2-(4-フルオロ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド

【化 1 1 7 2】



20

【2 1 9 0】

標題化合物を、ブromoアセトニトリルの代わりに2-ブromoアセトアミド、2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オールの代わりに2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-フルオロ-インダン-5-オール(中間体204-A)を用い、2-[(7-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)オキシ]アセトニトリル(中間体52、工程3~5)と同様にして調製し、白色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 238.0$ [M+H]⁺。

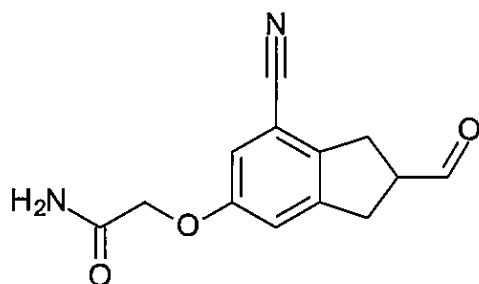
30

【2 1 9 1】

中間体294

2-(7-シアノ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド

【化 1 1 7 3】



40

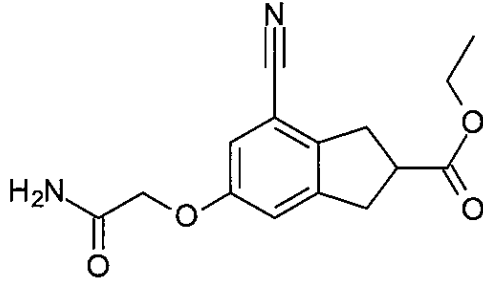
【2 1 9 2】

工程1:

エチル6-(2-アミノ-2-オキソ-エトキシ)-4-シアノ-インダン-2-カルボキシレート

50

【化 1 1 7 4】



10

【2 1 9 3】

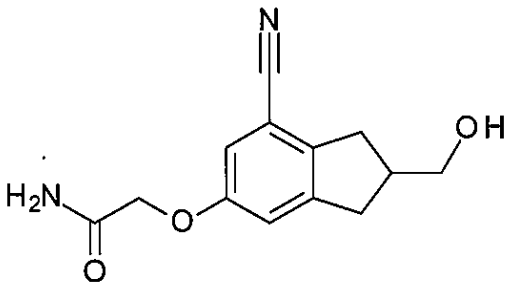
標題化合物を、2-クロロ-N-メチルアセトアミドの代わりに2-ブロモアセトアミドを用い、エチル6-(2-メチルアミノ-2-オキソ-エトキシ)-4-シアノ-インダン-2-カルボキシレート(中間体70、工程5)と同様にして調製し、淡黄色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 289.1$ $[M+H]^+$.

【2 1 9 4】

工程2:

2-(7-シアノ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド

【化 1 1 7 5】



20

【2 1 9 5】

水素化ホウ素ナトリウム(137.8mg、3.64mmol、3当量)及び塩化カルシウム(269.5mg、2.43mmol、2当量)を、テトラヒドロフラン(9.8mL)及びエタノール(4.9mL)中エチル6-(2-アミノ-2-オキソ-エトキシ)-4-シアノ-インダン-2-カルボキシレート(350.0mg、1.21mmol、1当量)の懸濁液に添加した。混合物を25℃で1.5時間攪拌し、次いで、0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液で処理し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮し、標題化合物(205mg、0.830mmol、68.6%)を白色固体として得た。それを、更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESP): $m/z = 247.1$ $[M+H]^+$.

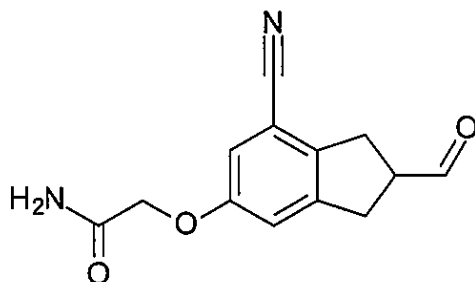
30

【2 1 9 6】

工程3:

2-(7-シアノ-2-ホルミル-インダン-5-イル)オキシアセトアミド

【化 1 1 7 6】



50

【2197】

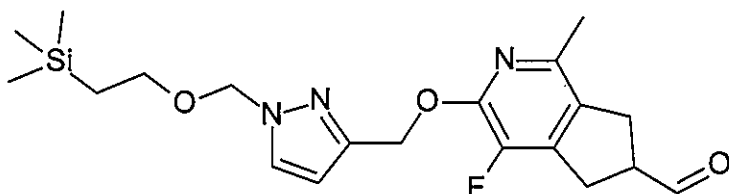
標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程5)と同様にして調製し、灰白色の固体として得た。
MS(ESP): $m/z = 245.0$ [M+H]⁺.

【2198】

中間体295

4-フルオロ-1-メチル-3-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化1177】



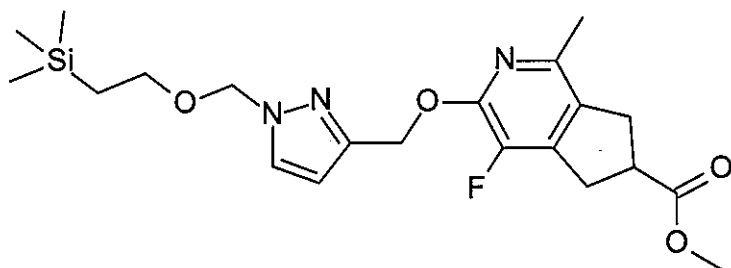
10

【2199】

工程1:

メチル4-フルオロ-1-メチル-3-[[1-((2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)ピラゾール-3-イル)メトキシ]-6,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート

【化1178】



20

30

【2200】

メチル3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート(中間体284、工程3、250mg、995 μmol 、1当量)及び(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(227mg、995 μmol 、1当量)をトルエン(16.5mL)に懸濁した。混合物をアルゴンで45分間脱気した。2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル(59.4mg、200 μmol 、0.2当量)、酢酸パラジウム(II)(44.6mg、200 μmol 、0.2当量)及び炭酸セシウム(1300mg、4.0mmol、4当量)を混合物に添加し、反応混合物を100°Cで5時間攪拌した。室温に冷却したら、反応混合物を濃縮し、酢酸エチル及び水に溶解した。有機相を抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中30% EtOAc、ISCO 50g)によって精製して不純な生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~2% MeOH、ISCO 20g)によって精製して、標題化合物(136.2mg、231 μmol 、収率23.3%)を得た。MS(ESP): $m/z = 436.3$ [M+H]⁺.

40

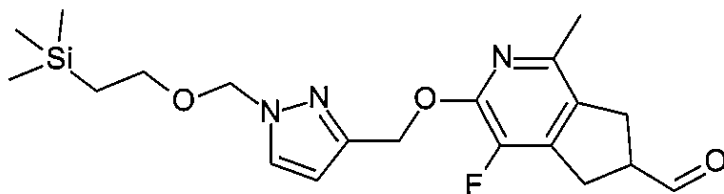
【2201】

工程2及び3:

4-フルオロ-1-メチル-3-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メ

50

チル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド
 【化1179】



10

【2202】

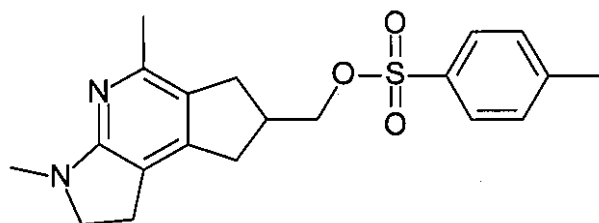
標題化合物を、4-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒド (中間体283、工程8及び9) と同様に調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 406.2$ [M+H]⁺.

【2203】

中間体296

(3, 5-ジメチル-1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペンタ [d] pyrrolo [2, 3-b] ピリジン-7-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート
 【化1180】

20

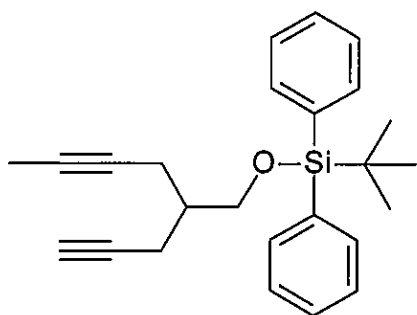


【2204】

工程1:

tert-ブチルジフェニル ((2-(プロパー-2-イン-1-イル) ヘキサ-4-イン-1-イル) オキシ) シラン
 【化1181】

30



40

【2205】

標題化合物を、tert-ブチルクロロジメチルシランの代わりにtert-ブチルクロロジフェニルシランを用いて、tert-ブチル-ジメチル-(2-プロパー-2-イニルヘキサ-4-イノキシ) シラン (中間体271、工程3) と同様に調製し、無色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 375.3$ [M+H]⁺.

【2206】

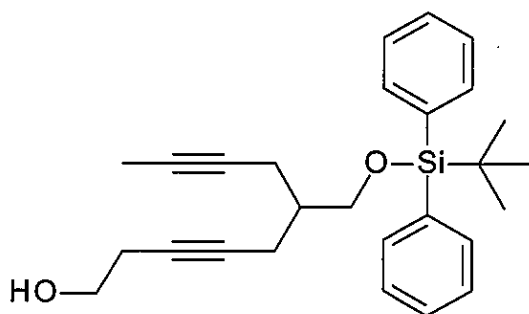
工程2:

6-(((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) デカ-3, 8-ジイ

50

ン-1-オール

【化1182】



10

【2207】

−78℃に冷却したTHF（19mL）中のtert-ブチルジフェニル（（2-（プロパー2-イン-1-イル）ヘキサ-4-イン-1-イル）オキシ）シラン（1.455g、3.88mmol、1当量）の溶液に、n-ブチルリチウム（4.86mL、7.77mmol、2当量）を滴下した。次いで、溶液を−50℃で2時間攪拌した。THF（5mL）中の1,3,2-ジオキサチオラン2,2-ジオキソド（1.21g、9.71mmol、2.5当量）の溶液を滴下し、混合物を−50℃から10℃まで一晩加温した。0℃で、反応混合物に濃H₂SO₄溶液（1mL）及びH₂O（1mL）を滴下し、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂CO₃溶液（15mL）で処理し、EtOAc（2×35mL）で抽出した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、70g、ヘプタン中0%〜40% EtOAc）によって精製すると、標題化合物（1.092g、収率65%）が無色油状物として得られた。MS（ESP）：m/z = 419.3 [M+H]⁺.

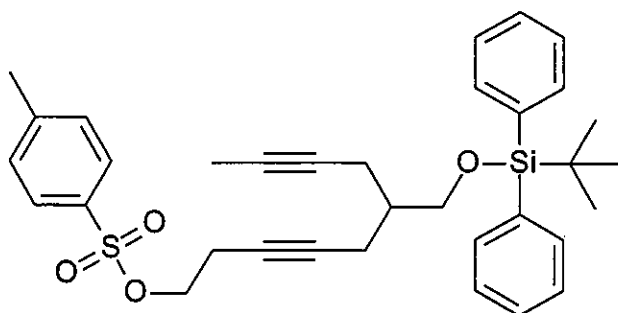
20

【2208】

工程3：

6-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）デカ-3,8-ジイン-1-イル4-メチルベンゼンスルホネート

【化1183】



30

【2209】

標題化合物を、溶媒としてトルエンを使用してジメチル1,3,4-トリメチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート（中間体59、工程2）と同様に調製し、無色油状物として得た。MS（ESP）：m/z = 573.4 [M+H]⁺.

40

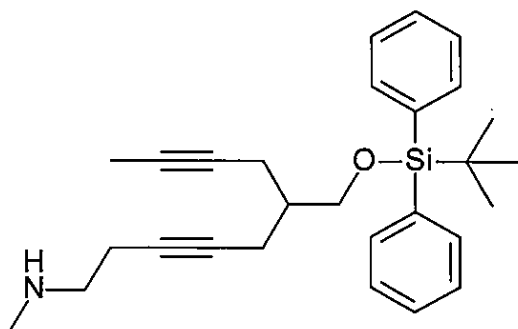
【2210】

工程4：

6-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）-N-メチルデカ-3,8-ジイン-1-アミン

50

【化1184】



10

【2211】

DMA (10 mL) 中の6-(tert-butyl(phenyl)silyloxy)hex-3-yn-1-yl-N-methylcarbamate (1.036 g、1.81 mmol、1当量)の溶液に、THF中のメタンアミン2M (4.52 mL、9.04 mmol、5当量)を加えた。反応混合物に蓋をし、90℃に加熱し、6時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (5 mL)で処理し、EtOAc (2×15 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、DCM中0%~10% MeOH)によって精製すると、標題化合物 (441 mg、収率53.7%)が淡黄色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 432.3 [M+H]⁺.

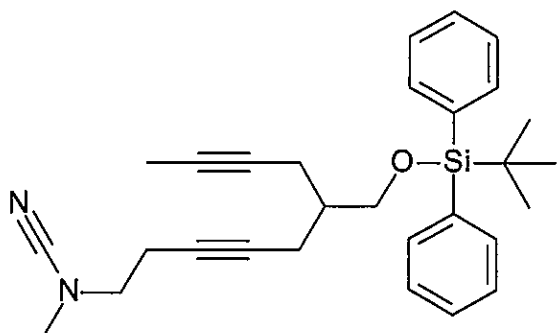
20

【2212】

工程5:

N-(6-(tert-butyl(phenyl)silyloxy)hex-3-yn-1-yl)-N-methylcyanamide

【化1185】



30

【2213】

DCM (5 mL) 中の6-(tert-butyl(phenyl)silyloxy)hex-3-yn-1-yl-N-methylcarbamate (593 mg、1.37 mmol、1当量)の溶液に、H₂O (0.5 mL)中のNaHCO₃ (231 mg、2.75 mmol、2当量)の溶液を0℃で添加した。次いで、DCM (1.5 mL)中の臭化シアン酸 (175 mg、1.65 mmol、1.2当量)の溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (10 mL)で処理し、再び15分間攪拌し、次いで、DCM (2×30 mL)で抽出した。有機層をブライン (10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、10 g、ヘプタン中5%~35% EtOAc)によって精製すると、標題化合物 (551 mg、収率85%)が淡褐色油状物として得られた。MS (ESP): m/z = 457.3 [M+H]⁺.

40

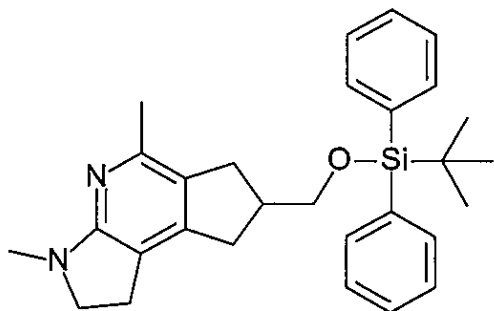
【2214】

工程6:

50

7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-3,5-ジメチル-1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペンタ[d]ピリジン

【化1186】



10

【2215】

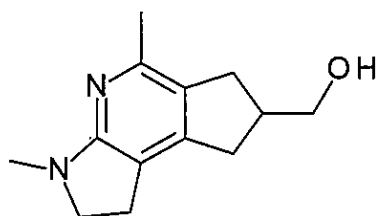
標題化合物を、溶媒としてトルエンを使用してジメチル1,3,4-トリメチル-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボキシレート(中間体59、工程2)と同様に調製し、淡褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 457.4 [M+H]^+$.

【2216】

工程7:

(5,8-ジメチル-5,7-ジアザトリシクロ[7.3.0.0^{2,6}]ドデカ-1,6,8-トリエン-11-イル)メタノール

【化1187】



30

【2217】

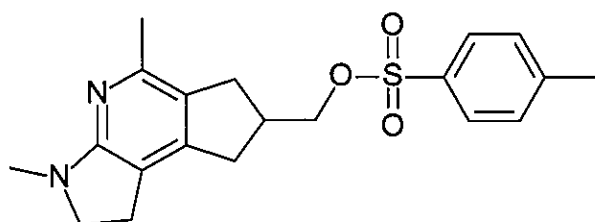
標題化合物を[rac-(5,6-トランス)-1-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-イル]アセテート(中間体30、工程4)と同様に調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 219.3 [M+H]^+$.

【2218】

工程8:

(3,5-ジメチル-1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペンタ[d]ピリジン-7-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化1188】



40

【2219】

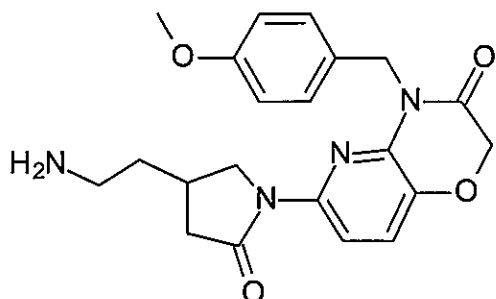
50

標題化合物を、エチル 1-エチル-6-フルオロ-8-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシメチル]-4-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キノリン-3-カルボキシレート(中間体172、工程9)と同様にして調製し、褐色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 373.2$ [M+H]⁺。

【2220】

中間体297

6-(4-(2-アミノエチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
【化1189】



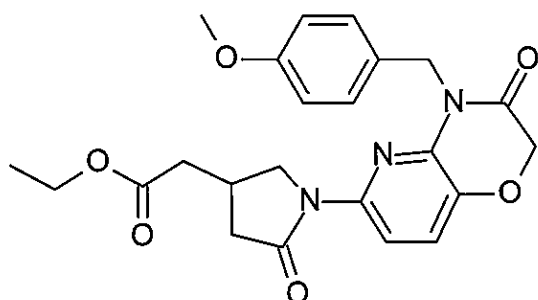
10

【2221】

工程1:

エチル 2-(1-(4-(4-メトキシベンジル)-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)-5-オキソピロリジン-3-イル)アセテート

【化1190】



20

30

【2222】

標題化合物を、6-クロロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3-オンの代わりに6-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(CAS番号1184303-37-4)、tert-ブチルN-[2-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)エチル]カルバメートの代わりにエチル 2-(5-オキソピロリジン-3-イル)アセテート(CAS番号99709-47-4)を用い、tert-ブチルN-[2-[2-オキソ-3-(3-オキソ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-イル)オキサゾリジン-5-イル]エチル]カルバメート(中間体48、工程4)と同様にして調製し、赤色固体として得た。MS(ESP): $m/z = 440$ [M+H]⁺。

40

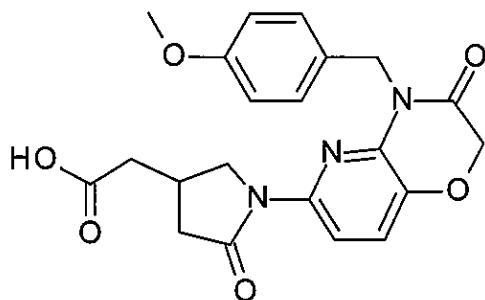
【2223】

工程2:

2-(1-(4-(4-メトキシベンジル)-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)-5-オキソピロリジン-3-イル)酢酸

50

【化 1 1 9 1】



10

【2 2 2 4】

1, 2-ジクロロエタン (200 mL) 中のエチル 2- (1- (4- (4-メトキシベンジル) -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) -5-オキソピロリジン-3-イル) アセテート (4.8 g、10.9 mmol、1 当量) の溶液に、トリメチルスズヒドロキッド (13.8 g、76.5 mmol、7 当量) を室温で添加した。反応混合物を 80 °C で 30 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、フィルタにかけた。濾液を真空中で濃縮して残渣を得た。粗生成物を酢酸エチル (250 mL) と 2 M 塩化水素水溶液 (150 mL) との間で分割した。層を分離した。有機層を 1 M 塩化水素水溶液 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、粗標題化合物 (7.08 g) を黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 412$ [M+H]⁺.

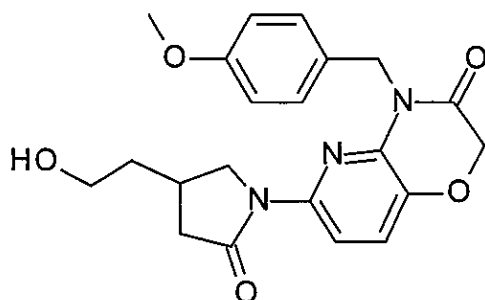
20

【2 2 2 5】

工程 3 :

6- (4- (2-ヒドロキシエチル) -2-オキソピロリジン-1-イル) -4- (4-メトキシベンジル) -2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン

【化 1 1 9 2】



30

【2 2 2 6】

THF (3 mL) 中の 2- (1- (4- (4-メトキシベンジル) -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) -5-オキソピロリジン-3-イル) 酢酸 (200 mg、486 μmol、1 当量) の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (243 μL、486 μmol、1 当量) を 0 ~ 5 °C で添加した。反応混合物を 0 ~ 5 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を 0 ~ 5 °C でメタノール (3 mL) でクエンチし、次いで、室温に加温し、20 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル (40 mL) と 1 M 炭酸ナトリウム (20 mL) に分割した。層を分離した。水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物 (118 mg) が淡黄色油状物として得られた。MS (ESP) : $m/z = 398$ [M+H]⁺.

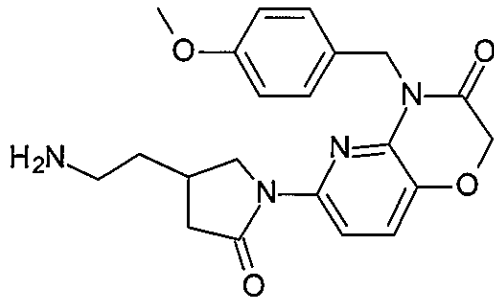
40

【2 2 2 7】

工程 4 ~ 6 :

50

6-(4-(2-アミノエチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン
【化1193】



10

【2228】

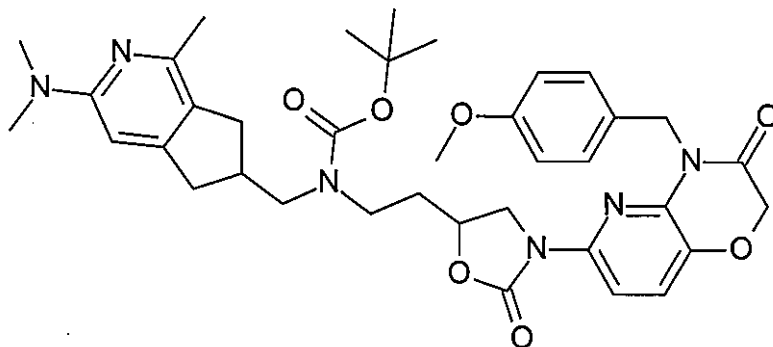
標題化合物を、6-[5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾール-3-イル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン(中間体183、工程5~7)と同様にして調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 397 [M+H]^+$.

【2229】

中間体298

tert-ブチル((3-(ジメチルアミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル)(2-(3-(4-(4-メトキシベンジル)-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)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)エチル)カルバメート
【化1194】

20



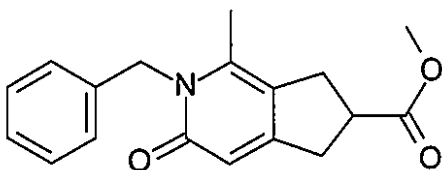
30

【2230】

工程1:

メチル2-ベンジル-1-メチル-3-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート
【化1195】

40



【2231】

標題化合物を、メチル1-クロロ-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート(中間体37、工程6)と同様にして、ジメチル1-メチル-3-フェニルメトキシ-5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン

50

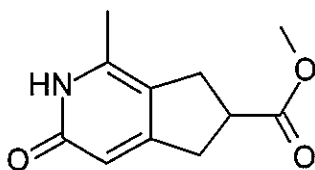
－6，6－ジカルボキシレート（中間体117、工程1）から調製し、淡黄色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 298$ $[M+H]^+$ 。

【2232】

工程2：

メチル1－メチル－3－オキソ－3，5，6，7－テトラヒドロ－2H－シクロペンタ
[c]ピリジン－6－カルボキシレート

【化1196】



10

【2233】

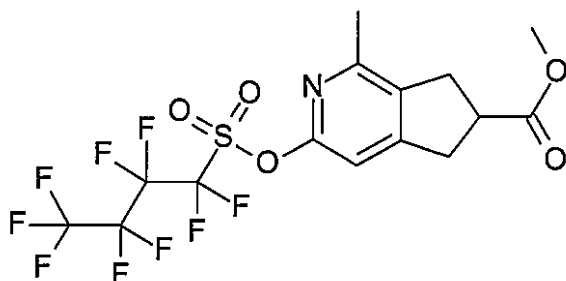
標題化合物を、ジメチル3－オキソ－5，7－ジヒドロ－2H－シクロペンタ[c]ピリジン－6，6－ジカルボキシレート（中間体37、工程2）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）： $m/z = 208$ $[M+H]^+$ 。

【2234】

工程3：

メチル1－メチル－3－（（（パーフルオロブチル）スルホニル）オキシ）－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[c]ピリジン－6－カルボキシレート

【化1197】



30

【2235】

DMF（59.7 mL）中のメチル1－メチル－3－オキソ－3，5，6，7－テトラヒドロ－2H－シクロペンタ[c]ピリジン－6－カルボキシレート（2 g、9.65 mmol、1当量）の白色懸濁液に、水素化ナトリウム（1.74 g、43.4 mmol、4.5当量）を30℃で4回に分けて添加した。反応混合物を45℃に加熱し、30分間撹拌した。45℃で、1，1，2，2，3，3，4，4，4－ノナフルオロブタン－1－スルホニルフルオリド（8.75 g、5.09 mL、29 mmol、3当量）をゆっくりと添加した。反応混合物を、反応が完了するまで80℃で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン（300 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液（150 mL）を慎重に添加した。層を分離した。水層をDCM（100 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して褐色油状物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（80 gカートリッジ、n－ヘプタン／酢酸エチル：100：0～80：20）によって精製すると、標題化合物（3.84 g）が無色油状物として得られた。MS（ESP）： $m/z = 490$ $[M+H]^+$ 。

40

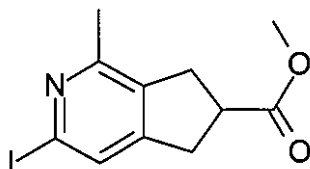
【2236】

工程4：

メチル3－ヨード－1－メチル－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[c]ピリジン－6－カルボキシレート

50

【化 1 1 9 8】



【2 2 3 7】

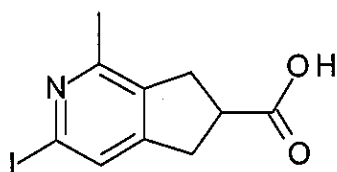
MeCN (76.1 mL) 中のメチル 1-メチル-3-((パーフルオロブチル)スルホニル)オキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート (3.8 g、7.77 mmol、1 当量) 及び塩化アセチル (914 mg、828 μ l、11.6 mmol、1.5 当量) の無色溶液に、ヨウ化ナトリウム (11.6 g、77.7 mmol、10 当量) を室温で添加した。反応混合物を 80℃ で 8 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチル (250 mL) と、10% 炭酸カリウム水溶液及び 10% チオ硫酸ナトリウム溶液 (1:1、240 mL) の混合物との間で分割した。水層を酢酸エチル (250 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をトルエン (30 mL) でトリチュエートし、フィルタにかけた。濾液を真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (120 g カートリッジ、ジクロロメタン 100:0~90:10) によって精製すると、標題化合物 (728 mg) が灰白色固体として得られた。MS (ESP): $m/z = 318$ [M+H]⁺.

【2 2 3 8】

工程 5:

3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸

【化 1 1 9 9】



【2 2 3 9】

1,4-ジオキサン (29.2 mL) 中のメチル 3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキシレート (926 mg、2.92 mmol、1 当量) の溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.3 mL、14.6 mmol、5 当量) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。2 M 塩化水素水溶液 (7.3 mL、14.6 mmol、5 当量) の添加によって pH を約 pH 3 に設定した。混合物を酢酸エチル (250 mL) と水 (50 mL) との間で分割した。層を分離した。水層を酢酸エチル (250 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、標題化合物 (867 mg、収率 98%) を白色固体として得た。MS (ESP): $m/z = 304$ [M+H]⁺.

【2 2 4 0】

工程 6:

(3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メタノール

10

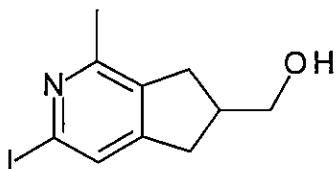
20

30

40

50

【化 1 2 0 0】



【 2 2 4 1 】

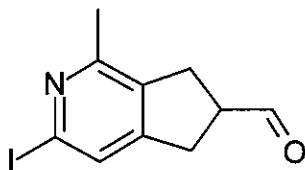
標題化合物を、(4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタノール(中間体5、工程1)と同様に調製し、無色油状物として得た。MS(ESP): $m/z = 290$ $[M+H]^+$.

【 2 2 4 2 】

工程 7：

3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 1 2 0 1】



【 2 2 4 3 】

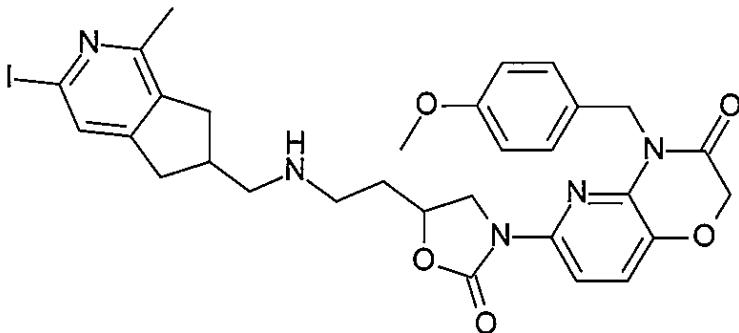
標題化合物を、2-(4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアルデヒド(中間体11、工程5)と同様にして調製し、無色の油状物として得た。
MS(ESP): $m/z = 288 [M+H]^+$.

【 2 2 4 4 】

工程 8：

6 - (5 - (2 - ((3 - ヨード - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) エチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【化 1 2 0 2】



【 2 2 4 5 】

標題化合物を、4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒドの代わりに3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルバルデヒドを用いて、6-(4-(2-(4-(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル)メチル)アミノ)エチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3(4

H) -オン (実施例 417、工程 1) と同様にして調製し、灰白色の泡状物として得た。

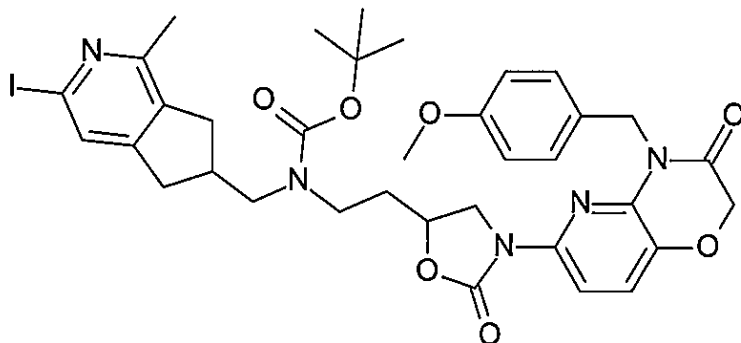
MS (ESP) : $m/z = 670$ $[M+H]^+$.

【2246】

工程 9 :

tert-ブチル ((3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル) (2-(3-(4-(4-メトキシベンジル)-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)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル) エチル) カルバメート

【化1203】



10

【2247】

ジクロロメタン (2.32 mL) 中の 6-(5-(2-((3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル) アミノ) エチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4-(4-メトキシベンジル)-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン (310 mg、463 μmol 、1 当量) 及びトリエチルアミン (141 mg、194 μL 、1.39 mmol、3 当量) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (101 mg、463 μmol 、1.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (40 mL) と 1M 炭酸ナトリウム (10 mL) との間で分割した。水層をジクロロメタン (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (24 g、ヘプタン中 0%~100% EtOAc) によって精製すると、標題化合物 (301 mg、372 μmol 、収率 80.2%) が無色油状物として得られた。

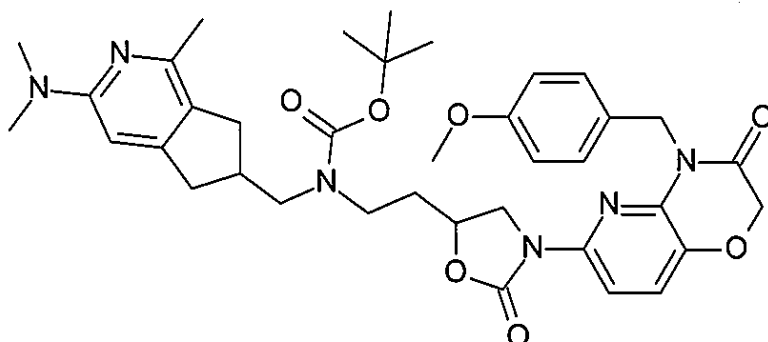
MS (ESP) : $m/z = 770$ $[M+H]^+$.

【2248】

工程 10 :

tert-ブチル ((3-(ジメチルアミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチル) (2-(3-(4-(4-メトキシベンジル)-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)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル) エチル) カルバメート

【化1204】



40

50

【2249】

圧力管において、tert-ブチル（（3-ヨード-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メチル）（2-（3-（4-（4-メトキシベンジル）-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）-2-オキソオキサゾリジン-5-イル）エチル）カルバメート（50mg、65μmol、1当量）をDMSO（0.331mL）に溶解し、THF（162μL、325μmol、5当量）中のL-プロリン（13.5mg、117μmol、1.8当量）、ヨウ化銅（I）（12.4mg、65μmol、1当量）、炭酸カリウム（20.7mg、149μmol、2.3当量）及びジメチルアミン2Mと合わせて、濃緑色の懸濁液を得た。混合物を70℃で2時間攪拌した。粗生成物を水及びジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発乾固した。粗物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（4g、ヘプタン中0%~50% EtOAc）によって精製すると、標題化合物（21mg）が白色固体として得られた。MS（ESP）：m/z = 687.6 [M+H]⁺.

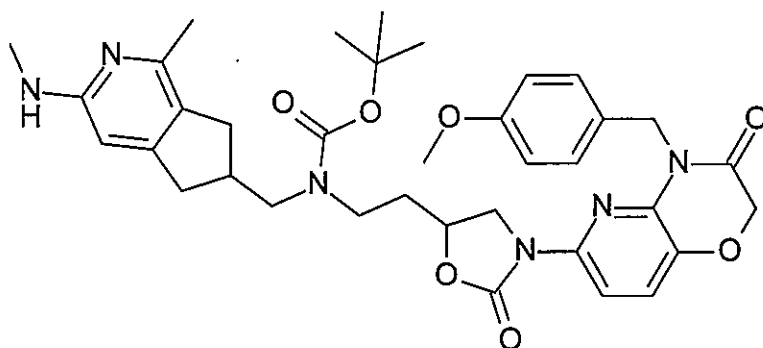
10

【2250】

中間体299

tert-ブチル（2-（3-（4-（4-メトキシベンジル）-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）-2-オキソオキサゾリジン-5-イル）エチル）（（1-メチル-3-（メチルアミノ）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メチル）カルバメート
【化1205】

20



30

【2251】

標題化合物を、ジメチルアミンの代わりにメチルアミンを使用してtert-ブチル（（3-（ジメチルアミノ）-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メチル）（2-（3-（4-（4-メトキシベンジル）-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）-2-オキソオキサゾリジン-5-イル）エチル）カルバメート（中間体298、工程10）と同様にして調製し、白色固体として得た。MS（ESP）：m/z = 673 [M+H]⁺.

40

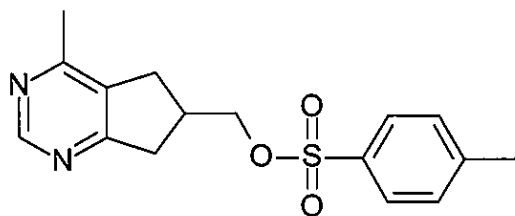
【2252】

中間体300

（4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホネート

50

【化 1 2 0 6】

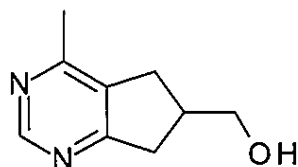


【 2 2 5 3】

工程 1：

(4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル)メタノール

【化 1 2 0 7】



【 2 2 5 4】

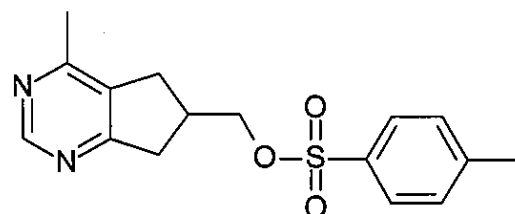
(2-クロロ-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル)メタノール(中間体 273、工程 4、20 mg、101 μmol 、1 当量)を室温で MeOH (1 mL) 及び EtOAc (1 mL) に溶解した。ギ酸アンモニウム(63.5 mg、1.01 mmol、10 当量)を添加した。反応混合物を Ar 下で撹拌した。反応物に 20% 水酸化パラジウム担持炭素(56.6 mg、80.8 μmol 、0.8 当量)を添加し、混合物を 1 時間加熱(70°C)還流した。反応混合物をガラスフィルターパッドを通してフィルタにかけ、MeOH で十分に洗浄した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、2 g、DCM 中 2%~20% MeOH)によって精製して、標題化合物(13.9 mg)を無色ワックス状固体として得た。MS (ESP) : $m/z = 165.2$ [M+H]⁺.

【 2 2 5 5】

工程 2：

(4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-6-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 1 2 0 8】



【 2 2 5 6】

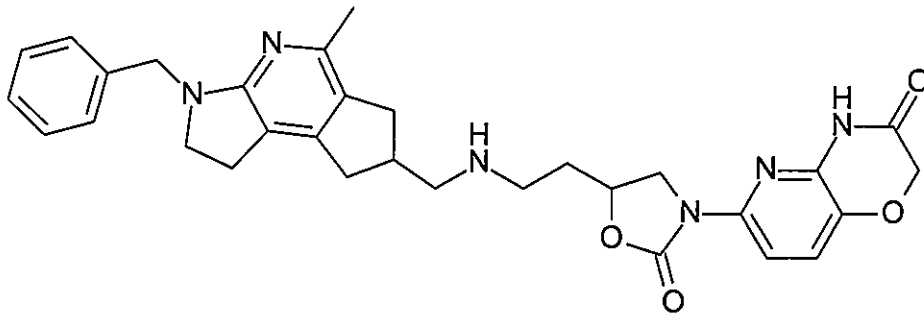
標題化合物を、(1,4-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート(中間体 191)と同様にして調製し、淡黄色油状物として得た。MS (ESP) : $m/z = 319.2$ [M+H]⁺.

【 2 2 5 7】

中間体 301

6-(5-(2-((3-ベンジル-5-メチル-1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペンタ[d]pyrrolo[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)

アミノ) エチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン
【化 1 2 0 9】



10

【 2 2 5 8 】

標題化合物を、第 1 の工程においてメタンアミンの代わりにベンジルアミンを用いて、6 - [5 - [2 - [(5 , 8 - ジメチル - 5 , 7 - ジアザトリシクロ [7 . 3 . 0 . 0 ² , 6] ドデカ - 1 , 6 , 8 - トリエン - 1 1 - イル) メチルアミノ] エチル] - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (実施例 4 1 6) と同様にして 6 - (((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) デカ - 3 , 8 - ジイン - 1 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (中間体 2 9 6 、工程 3) から調製し、淡褐色ワックス状固体として得た。MS (E S P) : m / z = 5 5 5 . 5 [M + H] ⁺ .

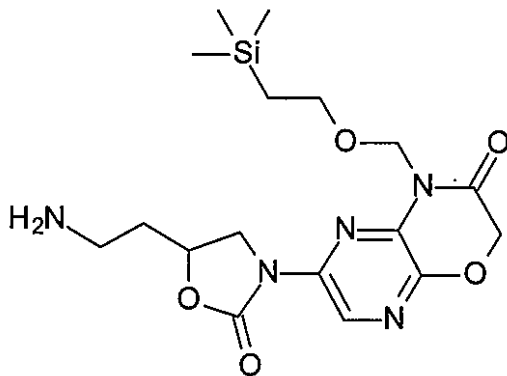
20

【 2 2 5 9 】

中間体 3 0 2

6 - [5 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

【化 1 2 1 0】



30

【 2 2 6 0 】

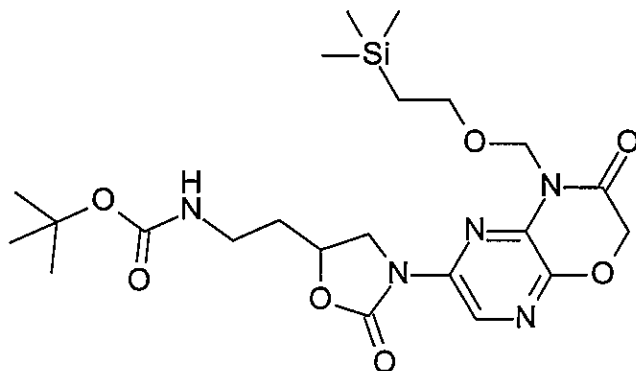
工程 1 :

t e r t - ブチル N - [2 - [2 - オキソ - 3 - [3 - オキソ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) ピラジノ [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル] オキサゾリジン - 5 - イル] エチル] カルバメート

40

50

【化 1 2 1 1】



10

【2 2 6 1】

標題化合物を、tert-ブチル N-〔トランス-3-〔2-オキソ-3-〔3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル〕-1, 3-オキサゾリジン-5-イル〕シクロブチル〕カルバメート（中間体 7、工程 4）と同様にして、tert-ブチル N-〔2-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)エチル〕カルバメート（中間体 26）及び 6-ブロモ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（中間体 25）から調製し、黄色固体として得た。

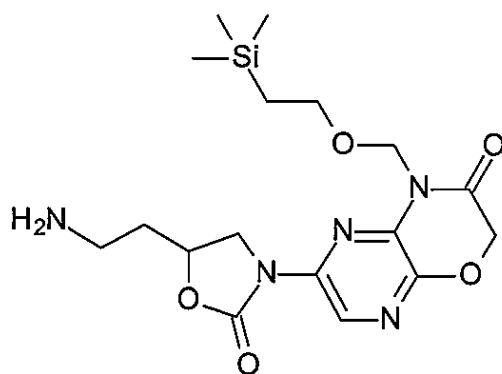
20

【2 2 6 2】

工程 2：

6-〔5-(2-アミノエチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン

【化 1 2 1 2】



30

【2 2 6 3】

メタノール（10 mL）中の tert-ブチル N-〔2-〔2-オキソ-3-〔3-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラジノ〔2, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル〕オキサゾリジン-5-イル〕エチル〕カルバメート（1000.0 mg、1.96 mmol、1 当量）の混合物に p-トルエンスルホン酸一水和物（1.0 mL、2.94 mmol、1.5 当量）を加え、溶液を 55℃で 3 時間攪拌した。溶媒を濃縮により除去し、残渣を EtOAc（20 mL）に溶解し、次いで、NaHCO₃ 水溶液（10 mL）で洗浄した。有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を除去して、粗標題化合物（800 mg、1.95 mmol、収率 99.6%）を白色固体として得た。

40

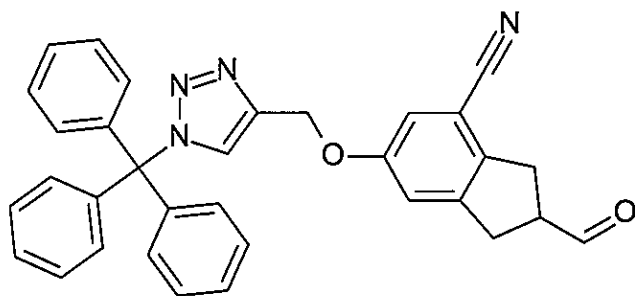
【2 2 6 4】

中間体 303

2-ホルミル-6-((1-トリチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

50

【化 1 2 1 3】



10

【 2 2 6 5 】

標題化合物を、第1工程において、5-(クロロメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾールの代わりに4-(ブromoメチル)-1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール(CAS番号960235-50-1)を用い、アセトニトリルの代わりにアセトンを用い、85℃に加熱する代わりに60℃に加熱し、2-ホルミル-6-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(中間体275)と同様にして調製し、無色油状物として得た。

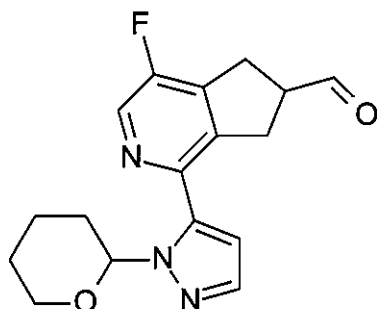
【 2 2 6 6 】

中間体 304

20

4-フルオロ-1-(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル)-6-
7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 1 2 1 4】



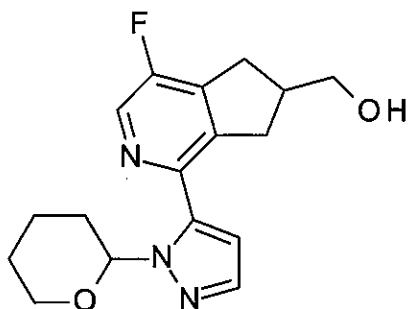
30

【 2 2 6 7 】

工程 1：

[4-フルオロ-1-(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル)-
6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル]メタノール

【化 1 2 1 5】



40

【 2 2 6 8 】

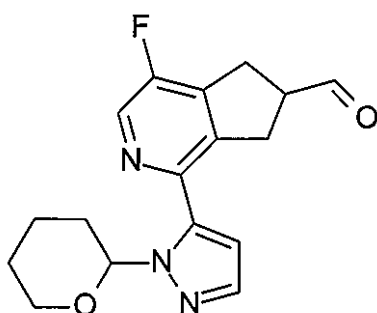
脱気した 1, 4-ジオキサン (6 mL) 及び水 (0.600 mL) 中の (2-テトラヒ

50

10

工程 2：

【化 1 2 1 6】

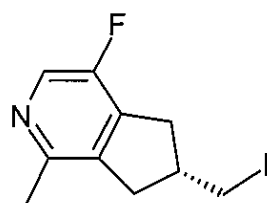


20

30

中間体 305

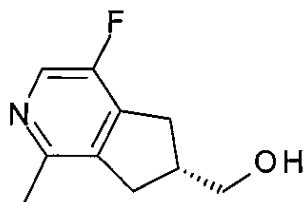
【化 1 2 1 7】



40

工程 1：

【化1218】

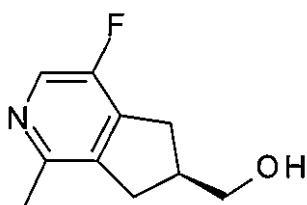


及び

(S) - (4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール

10

【化1219】



【2273】

20

(4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (中間体27、工程9、3200mg、17.66mmol) を SFC によって分離して、白色固体として (R) - (4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (1060mg、5.85mmol、収率31.8%) (ピーク1、100% ee) を得て、(S) - (4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (ピーク2、95% ee) を得た。ピーク2を SFC によって分離して、(S) - (4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (1300mg、7.17mmol、収率40.6%) (ピーク2、98% ee) を白色固体として得た。X線結晶学によって絶対配置を決定した。

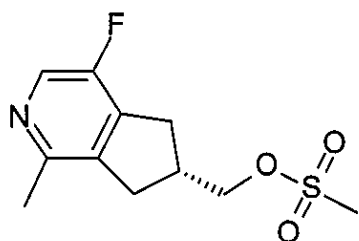
30

【2274】

工程2:

(R) - (4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メチルメタンスルホネート

【化1220】



40

【2275】

DCM (45mL) 中の (R) - (4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-イル) メタノール (1.3g、7.17mmol、1当量) をの溶液に、トリエチルアミン (1.09g、1.5mL、10.8mmol、1.5当量) を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド (863mg、583μL、7.53mmol、1.05当量) を添加した。混合物を室温

50

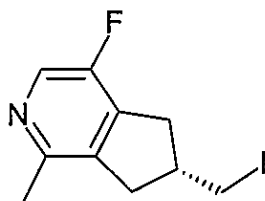
で2時間攪拌した。メタンスルホニルクロリド（123mg、83.8μL、1.08mmol、0.15当量）を添加し、混合物を30分間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー（20g；DCM～3% MeOH／DCM）によって精製して、標題化合物（1.4g、5.4mmol、収率75.3%）を淡黄色固体として得た。MS（ESP）： m/z = 260.1 [M+H]⁺。

【2276】

工程3：

（R）-4-フルオロ-6-（ヨードメチル）-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン

【化1221】



【2277】

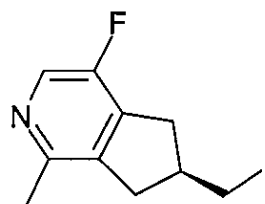
MeCN（10mL）中の（R）-（4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メチルメタンスルホネート（1.4g、5.4mmol、1当量）の溶液にヨウ化ナトリウム（8.09g、54mmol、10当量）を添加し、混合物を60℃で4時間攪拌した。SiO₂（15g）を添加し、混合物を蒸発させた。残渣をシリカカートリッジクロマトグラフィー（50g；ヘプタン～EtOAc）によって精製して、標題化合物（1.5g、5.15mmol、収率95.4%）を淡黄色油状物として得た。MS（ESP）： m/z = 292.0 [M+H]⁺。

【2278】

中間体306

（S）-4-フルオロ-6-（ヨードメチル）-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン

【化1222】



【2279】

標題化合物を、（R-4-フルオロ-6-（ヨードメチル）-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン（中間体304）と同様にして（S）-（4-フルオロ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-イル）メタノール（中間体304、工程1）から調製し、淡黄色油状物として得た。MS（ESP）： m/z = 292.0 [M+H]⁺。

【2280】

中間体307

4-フルオロ-1-（1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-イル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

10

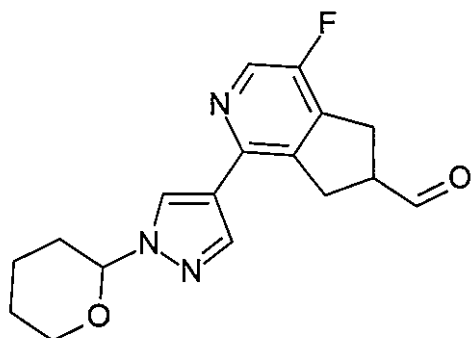
20

30

40

50

【化 1 2 2 3】



10

【2 2 8 1】

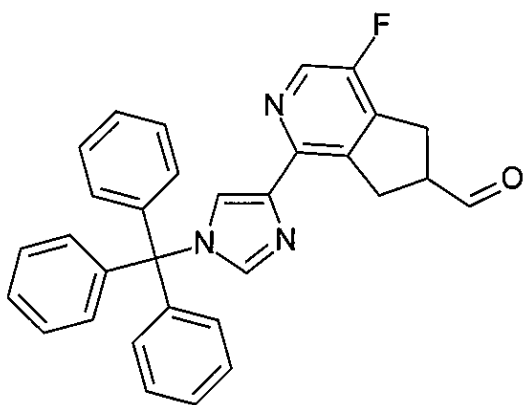
(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル) ボロン酸の代わりに1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササボラン-2-イル)-1H-ピラゾール(CAS番号1003846-21-6)を用い、4-フルオロ-1-(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体304)と同様にして、標題化合物を調製し、灰白色の固体として得た。MS(ESP): $m/z = 316.1$ [M+H]⁺.

【2 2 8 2】

中間体308

4-フルオロ-1-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド

【化 1 2 2 4】



30

【2 2 8 3】

(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル) ボロン酸の代わりに(1-トリチルイミダゾール-4-イル) ボロン酸(CAS番号1900755-49-8)を用い、4-フルオロ-1-(2-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルバルデヒド(中間体304)と同様にして、標題化合物を調製し、灰白色の固体として得た。MS(ESP): $m/z = 474.1$ [M+H]⁺.

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	31/04 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 K	31/542 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
		A 6 1 K	31/542	

- (72)発明者 カミング, ジョン・ジー
スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, エフ. ホフマンーラ ロ
シュ アーゲー
- (72)発明者 クラマー, クリスティアン
スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, エフ. ホフマンーラ ロ
シュ アーゲー
- (72)発明者 クライス, ルーカス
スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, エフ. ホフマンーラ ロ
シュ アーゲー
- (72)発明者 キューネ, ホルガー
スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, エフ. ホフマンーラ ロ
シュ アーゲー
- (72)発明者 シュナイダー, パトリック
スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, エフ. ホフマンーラ ロ
シュ アーゲー

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 5 2 0 1 (J P , A)
特表 2 0 1 1 - 5 2 9 9 6 0 (J P , A)
特表 2 0 1 6 - 5 1 6 8 0 5 (J P , A)
特表 2 0 1 9 - 5 1 8 7 9 9 (J P , A)

- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 P
A 6 1 K
C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)