

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6112316号  
(P6112316)

(45) 発行日 平成29年4月12日 (2017. 4. 12)

(24) 登録日 平成29年3月24日 (2017. 3. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/14 (2006. 01)

C O 7 D 487/14 C S P

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 11 (全 206 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-547736 (P2014-547736)  
 (86) (22) 出願日 平成24年11月30日 (2012. 11. 30)  
 (65) 公表番号 特表2015-502371 (P2015-502371A)  
 (43) 公表日 平成27年1月22日 (2015. 1. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/004968  
 (87) 国際公開番号 W02013/091773  
 (87) 国際公開日 平成25年6月27日 (2013. 6. 27)  
 審査請求日 平成27年11月26日 (2015. 11. 26)  
 (31) 優先権主張番号 11195214.9  
 (32) 優先日 平成23年12月22日 (2011. 12. 22)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 61/578, 931  
 (32) 優先日 平成23年12月22日 (2011. 12. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591032596  
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ  
 ト ベシュレンクテル ハフツング  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschrae  
 nkter Haftung  
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ  
 ルムシュタット フランクフルター シュ  
 トラーセ 250  
 Frankfurter Str. 25  
 O, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一

最終頁に続く

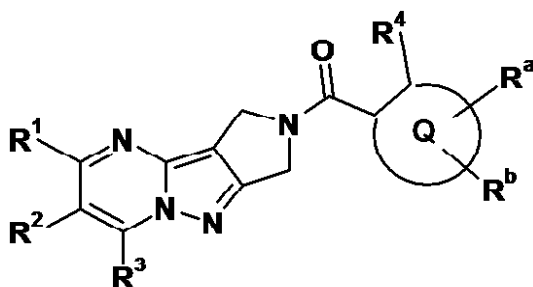
(54) 【発明の名称】 テトラアザシクロペンタ [a] インデニル及びポジティブアロステリックモジュレーターとし  
 てのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

の化合物及び / 又はその医薬上使用し得る互変異性体、塩、溶媒和物及び立体異性体。

[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は互いに独立に H、線状又は分枝 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、線状又は分枝 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アル  
 コキシ、Hal、又はヒドロキシルから選ばれ、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は互いに独立に H、Hal、ヒドロキシ又は A から選ばれ、

Q は 6 員芳香族基又は N、O 及び S から独立に選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する  
 5-6-員ヘテロ芳香族基を表し、

$R^4$ はG、OG、SG、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{NR}^5\text{G}$ 、 $-\text{COOG}$ 、又は $\text{OCOOG}$ を表し、

$R^5$ はH又は1～6個の炭素原子を有する線状又は分枝アルキルを表し、

Gは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}$ 、Het、Cyc、Ar、 $-\text{CH}_2-\text{Het}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Cyc}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ 、Hal、ヒドロキシを表し、

HalはF、Cl、Br又はIを表し、

Aは1～6個の炭素原子を有する線状又は分枝炭素鎖であり、この場合、1～3個の非隣接 $-\text{CH}_2-$ 基が互いに独立にO、 $\text{NR}^5$ 、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、COから選ばれた基により置換されていてもよく、また1～5個の水素原子が互いに独立にHet、Cyc、Ar、又はHalにより置換されていてもよく、

Hetは単環式もしくは二環式又は融合二環式であり、かつ3～8員を有し、かつN、 $\text{NR}^5$ 、O、S、CO、SO又は $\text{SO}_2$ から独立に選ばれた1～4個のヘテロ原子を含む、飽和、不飽和又は芳香族環であり、これはA、Hal、OH及びHet<sup>1</sup>から独立に選ばれた1～3個の置換基により置換されていてもよく、

Het<sup>1</sup>は4員、5員又は6員炭素環式環を表し、この場合、1個又は2個の炭素原子が酸素原子により置換されており、

Arは6員炭素環式芳香族環又は融合もしくは非融合二環式芳香族環を表し、必要によりA又はHalから独立に選ばれた1～3個の置換基により置換されていてもよく、

Cycは3～8個の炭素原子を有し、必要によりA又はHalから独立に選ばれた1～3個の置換基により置換されていてもよい飽和又は不飽和炭素環式環を表す]

#### 【請求項2】

Qがフェニル環であり、

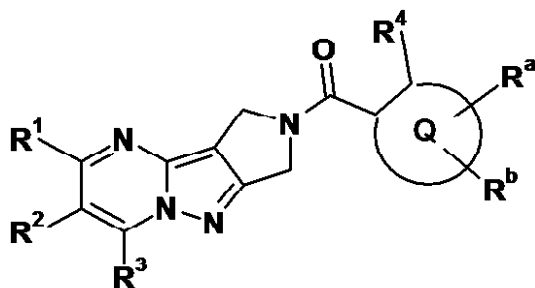
$R^a$ 、 $R^b$ が独立にH、Hal、ヒドロキシ、又は1～6個の炭素原子を有する線状もしくは分枝アルキル基(1～3個の水素原子がHalにより置換されていてもよい)から選ばれ、

$R^4$ がG又はOGである、請求項1記載の式(I)の化合物。

#### 【請求項3】

式(I)

【化2】



(I)

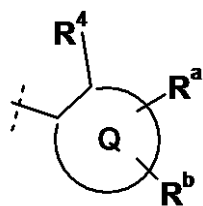
の化合物及び/又はその医薬上使用し得る互変異性体、塩、溶媒和物及び立体異性体。

[式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は互いに独立にH、線状又は分枝 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、線状又は分枝 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルコキシ、Hal、又はヒドロキシルから選ばれ、

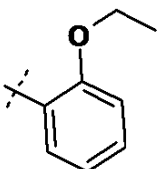
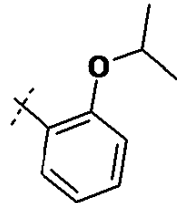
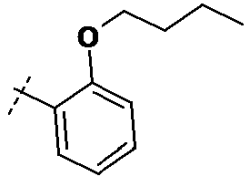
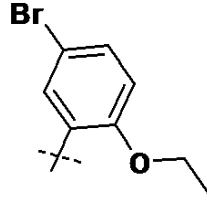
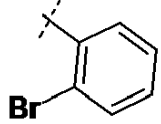
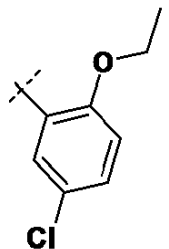

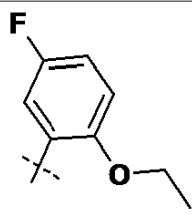
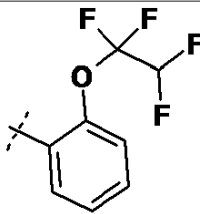
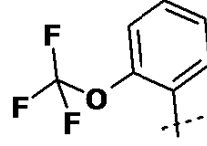
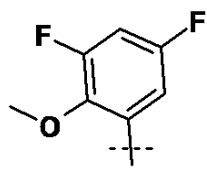
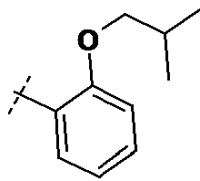
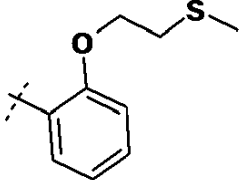
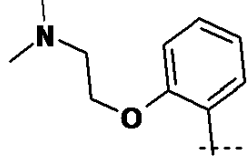
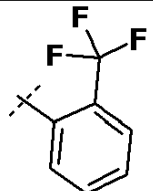
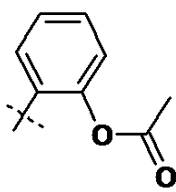
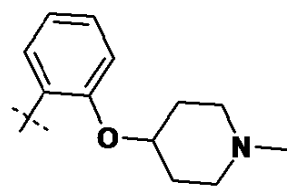
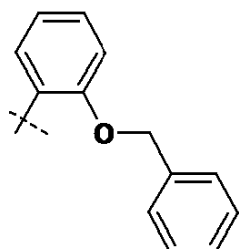
基

【化3】



が下記の基

## 【化 4】

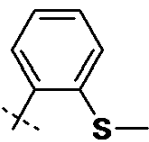
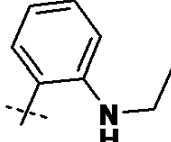
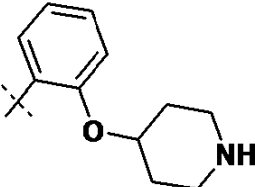
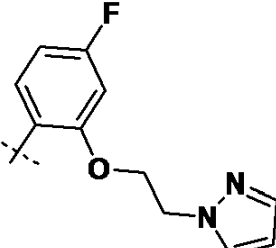
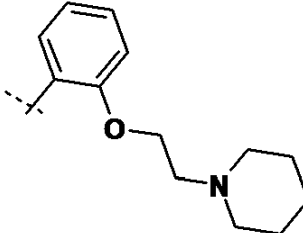
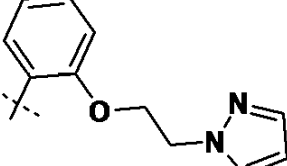
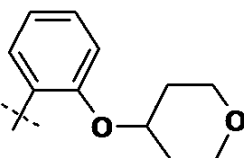
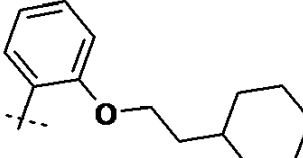
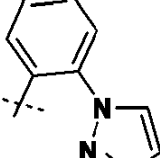
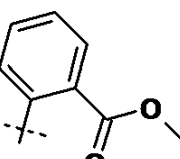
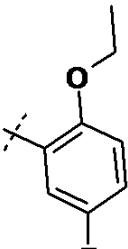
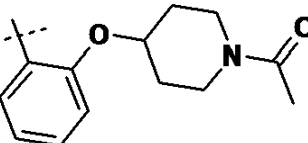
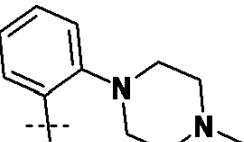
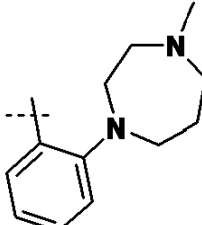
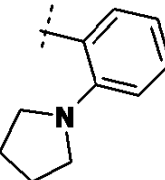
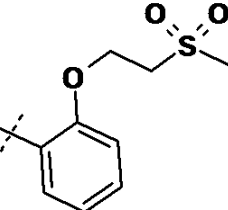
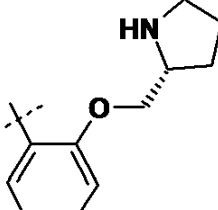
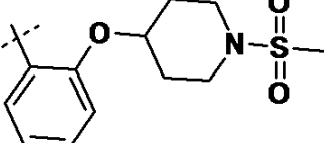
|   |   |  |
|---|---|--|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |

10

20

30

40

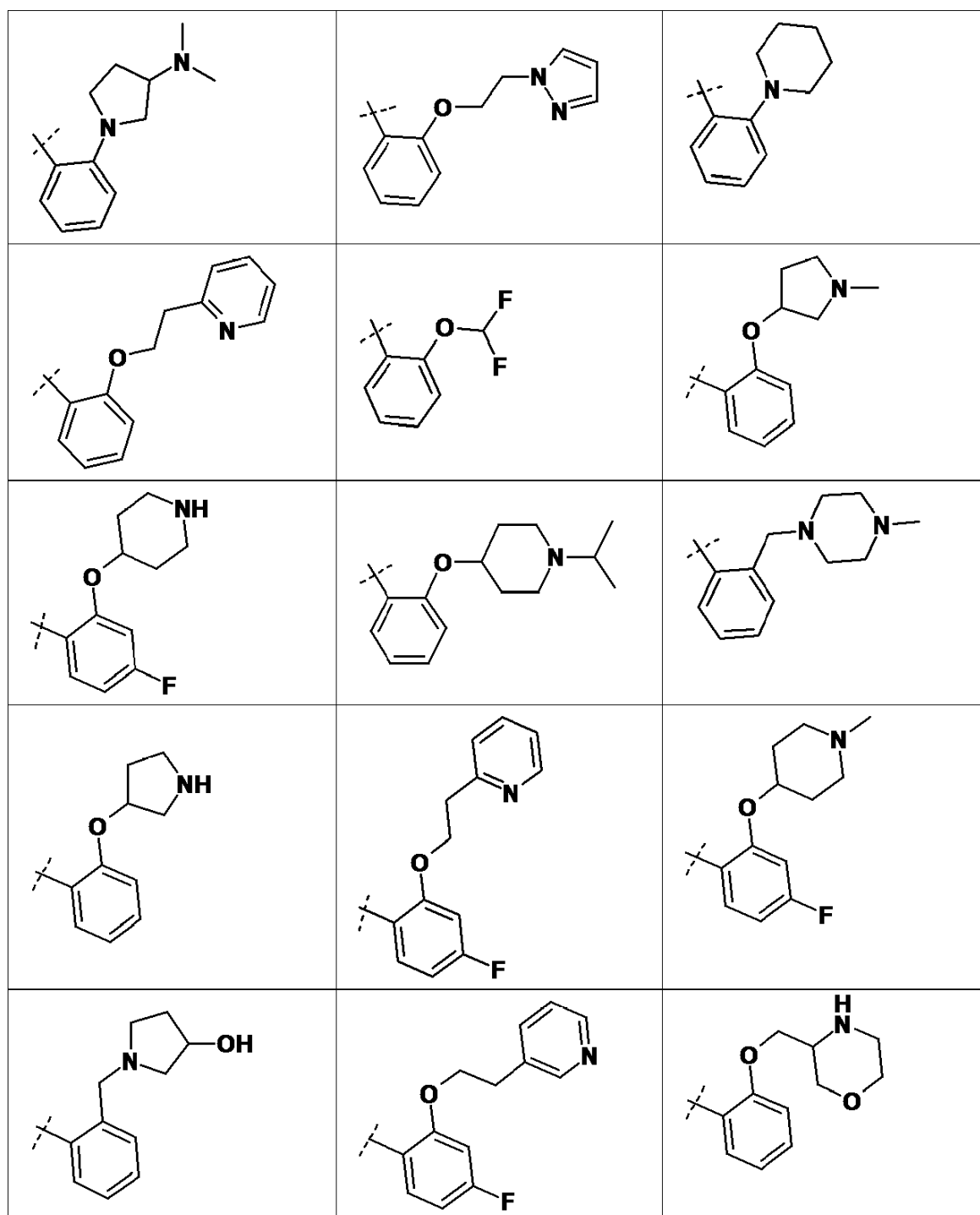
|   |   |   |
|---|---|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |

10

20

30

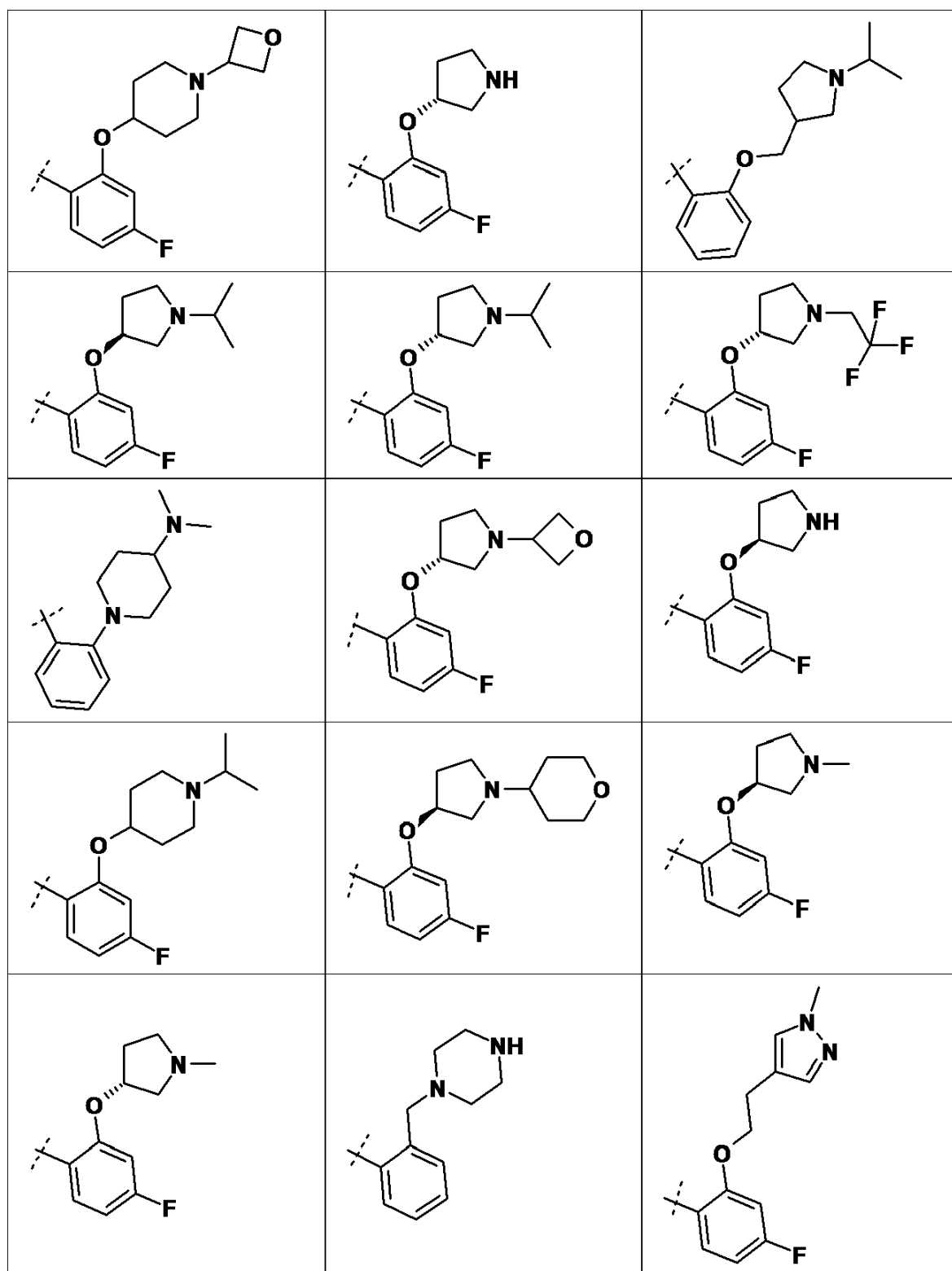
40



10

20

30

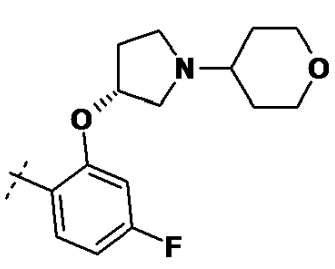
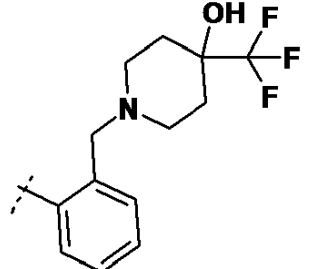
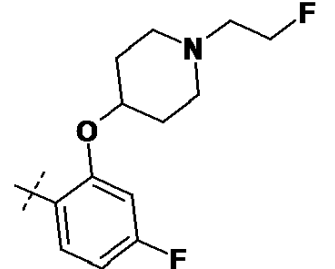
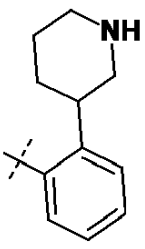
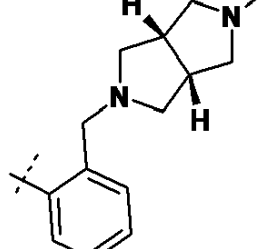
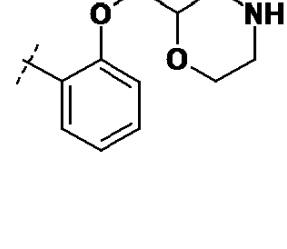
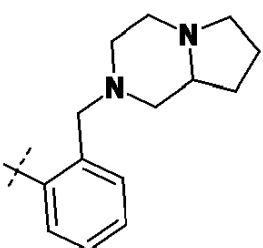
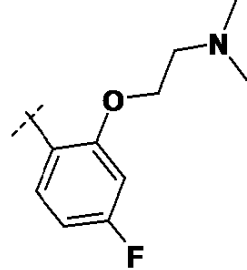
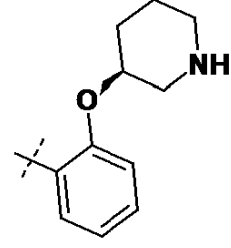
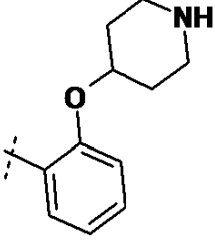


10

20

30

40

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |   |   |
|    |   |   |
|   |  |  |
|  |  |   |

10

20

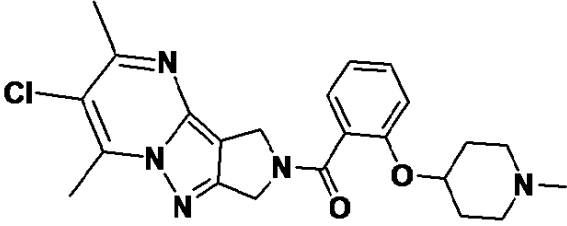
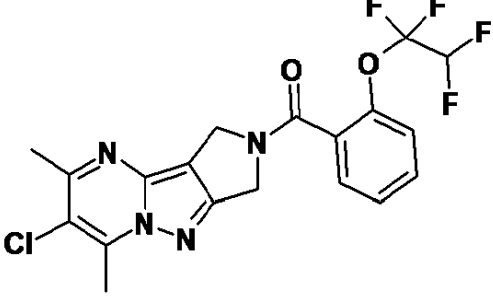
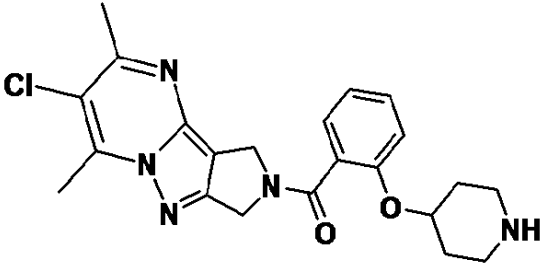
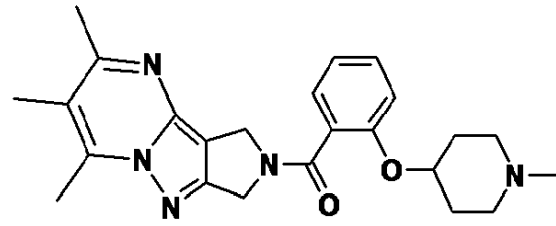
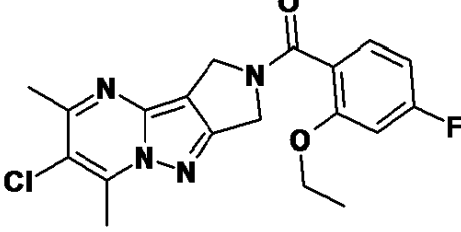
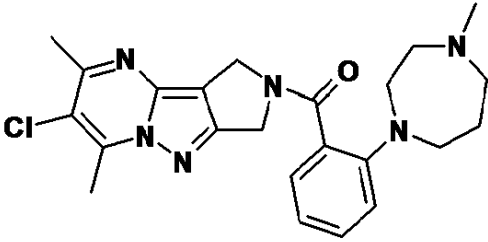
30

のーつから選ばれる]

【請求項 4】

下記の群

## 【化 5】

| 実施例 | 構造  |
|-----|---|
| 1   |    |
| 2   |    |
| 3   |   |
| 4   |  |
| 5   |  |
| 6   |  |

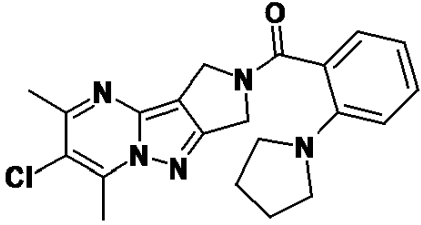
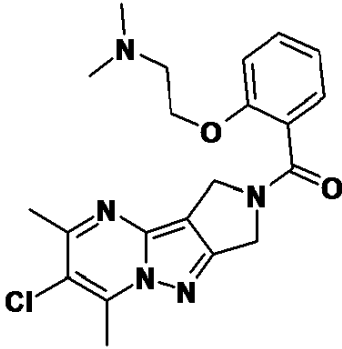
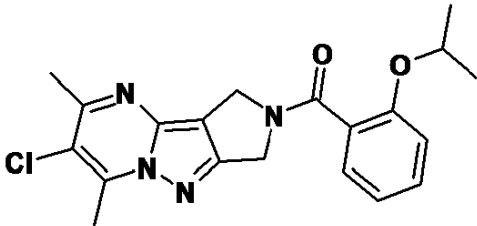
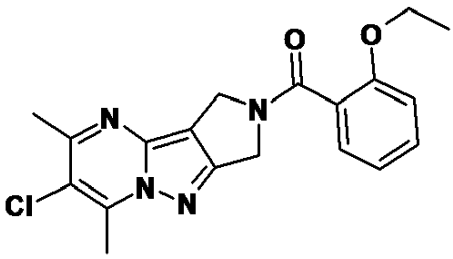
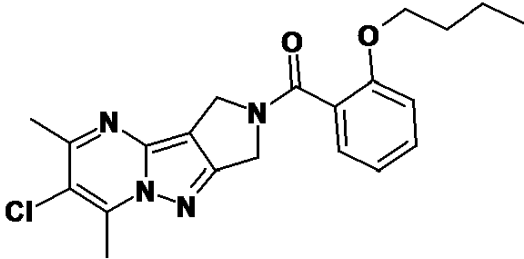
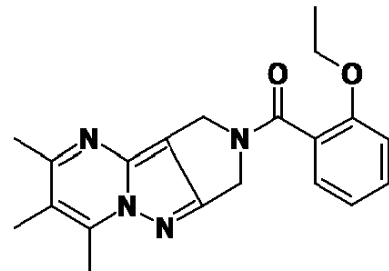
10

20

30

40



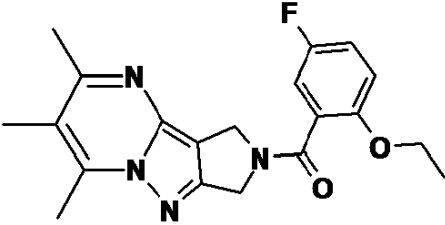
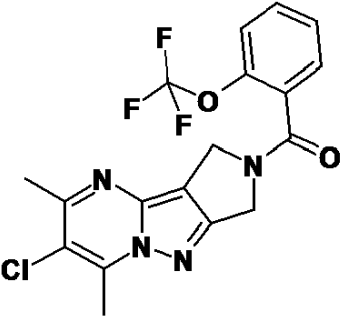
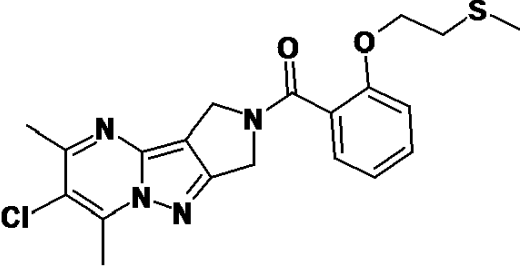
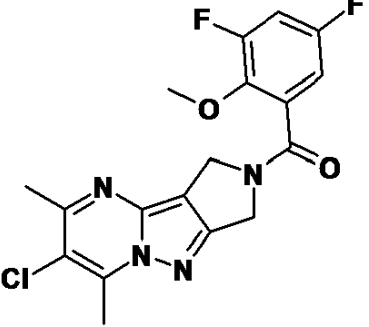
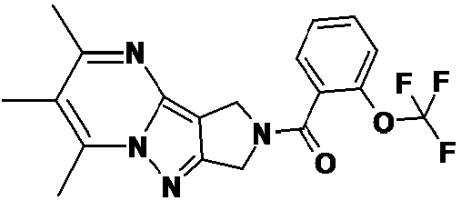
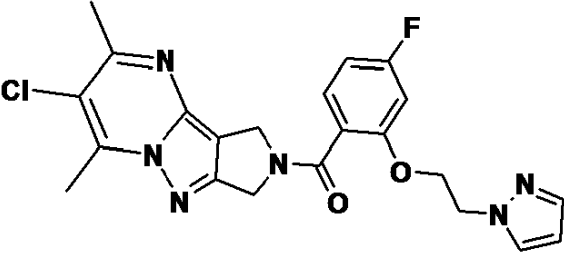
|    |   |
|----|---|
| 7  |    |
| 8  |    |
| 9  |   |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |

10

20

30

40

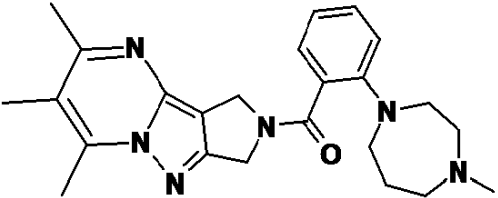
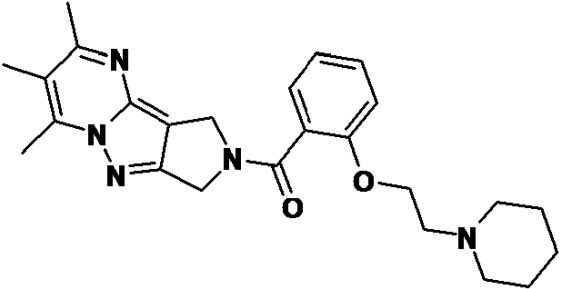
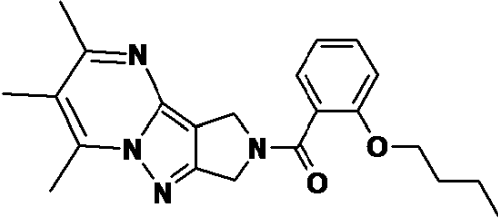
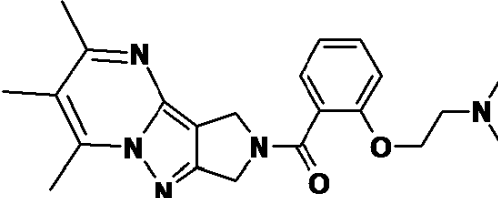
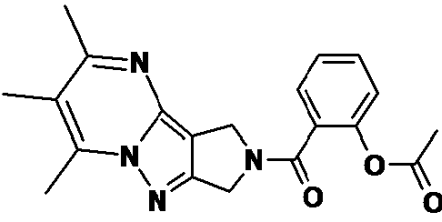
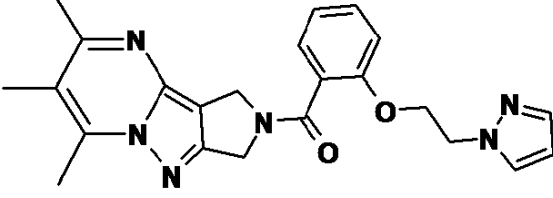
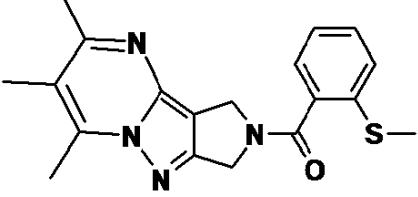
|    |   |
|----|---|
| 13 |    |
| 14 |    |
| 15 |   |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |

10

20

30

40

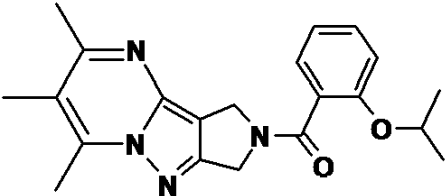
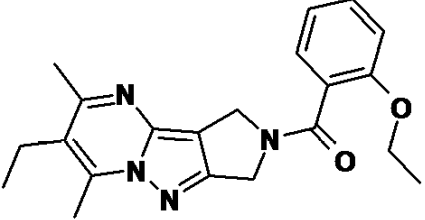
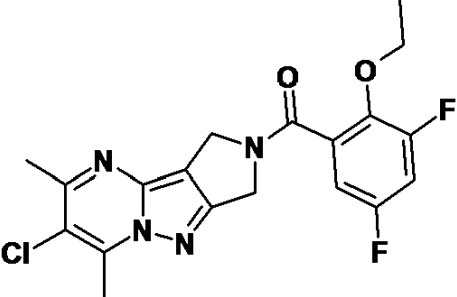
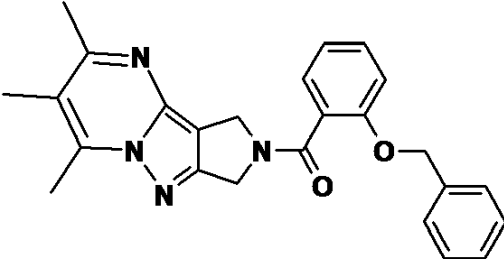
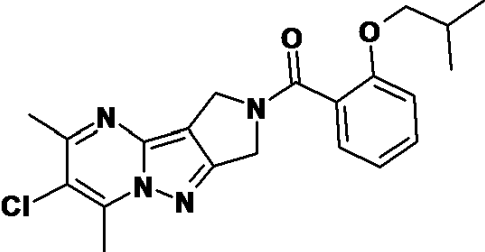
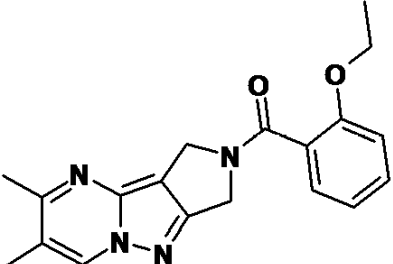
|    |   |
|----|---|
| 19 |    |
| 20 |    |
| 21 |    |
| 22 |   |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |

10

20

30

40

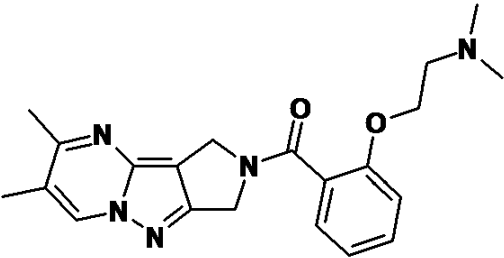
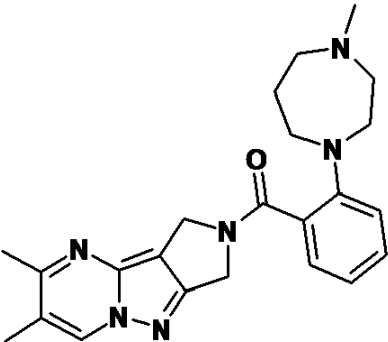
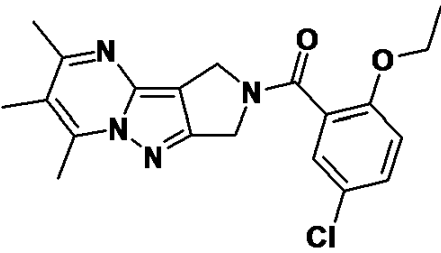
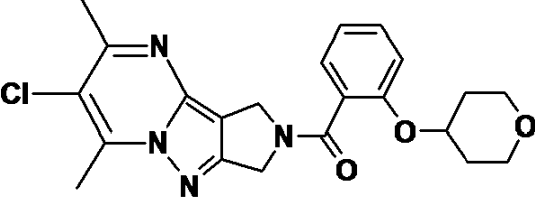
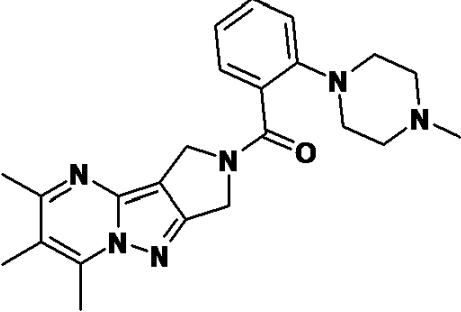
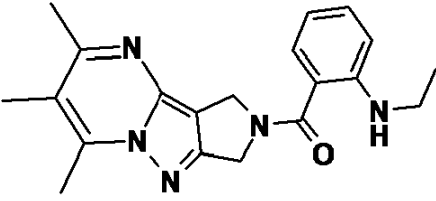
|    |   |
|----|---|
| 26 |    |
| 27 |    |
| 28 |    |
| 29 |   |
| 30 |  |
| 31 |  |

10

20

30

40

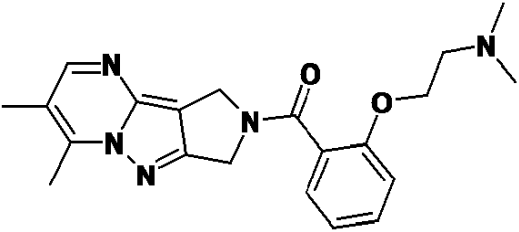
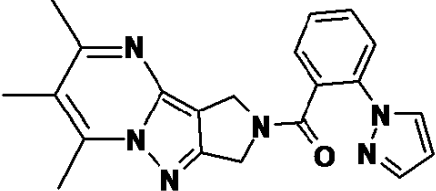
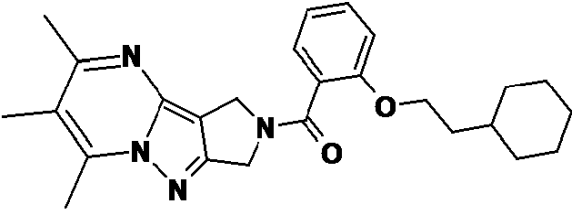
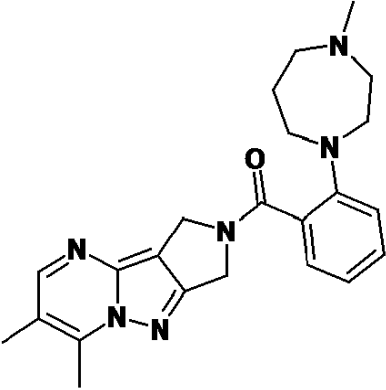
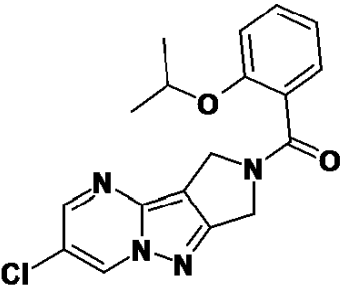
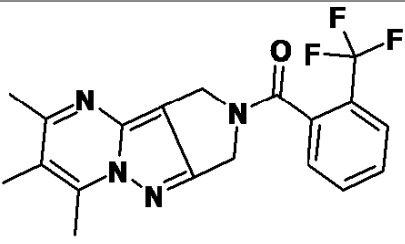
|    |   |
|----|---|
| 32 |    |
| 33 |    |
| 34 |   |
| 35 |  |
| 36 |  |
| 37 |  |

10

20

30

40

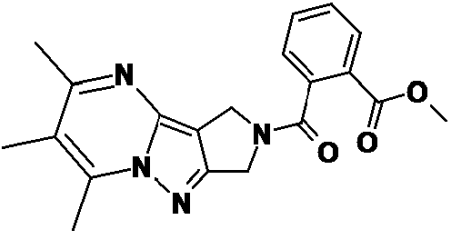
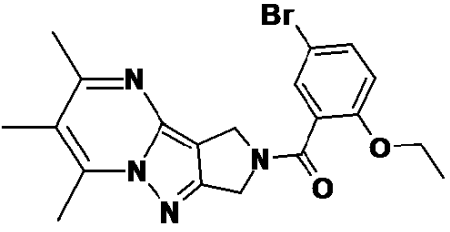
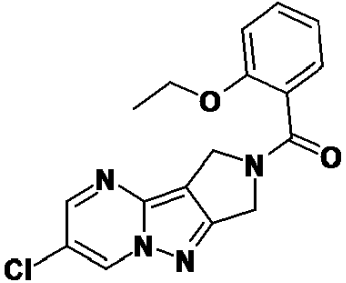
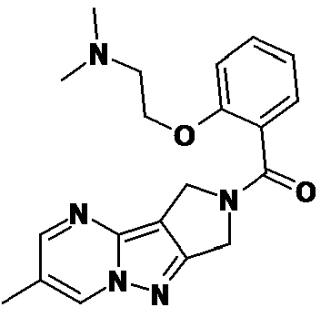
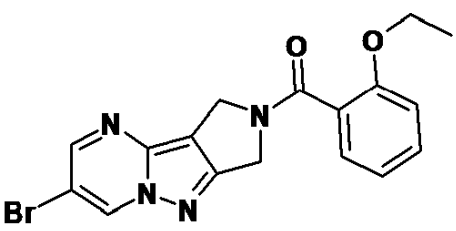
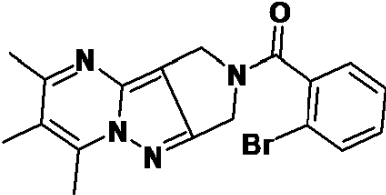
|    |   |
|----|---|
| 38 |    |
| 39 |    |
| 40 |    |
| 41 |   |
| 42 |  |
| 43 |  |

10

20

30

40

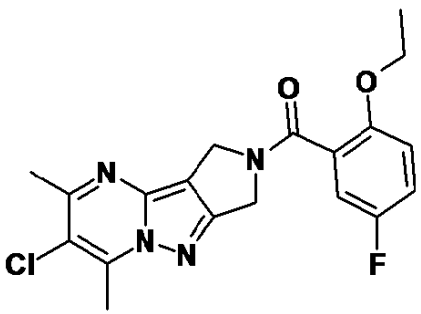
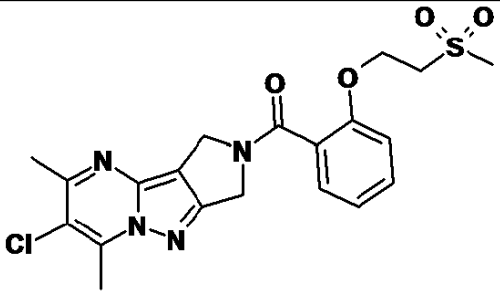
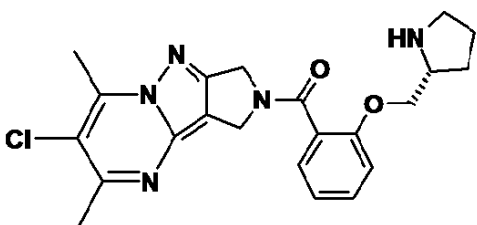
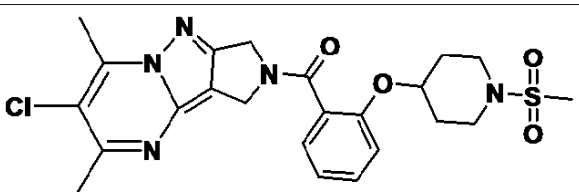
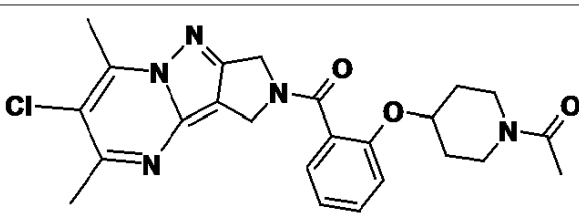
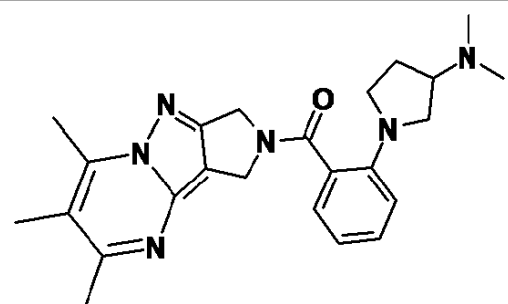
|    |   |
|----|---|
| 44 |    |
| 45 |    |
| 46 |    |
| 47 |   |
| 48 |  |
| 49 |  |

10

20

30

40

|    |   |
|----|---|
| 50 |    |
| 51 |    |
| 52 |   |
| 53 |  |
| 54 |  |
| 55 |  |

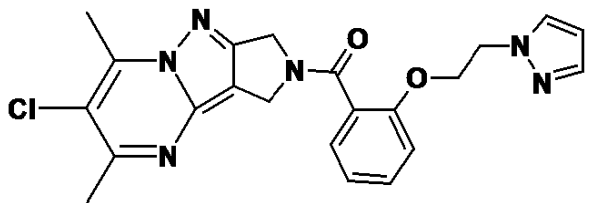
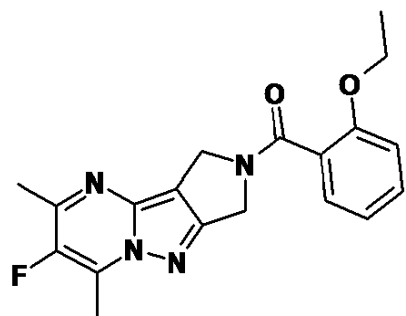
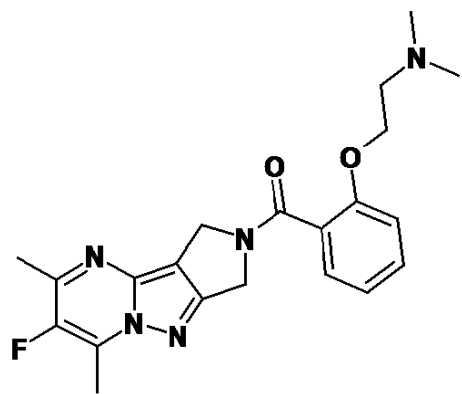
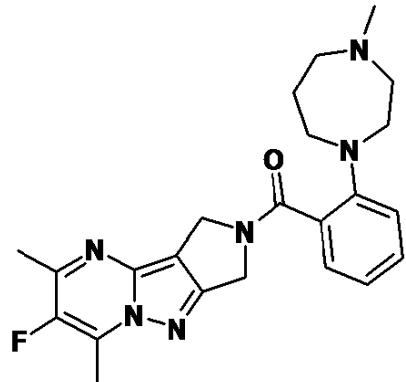
10

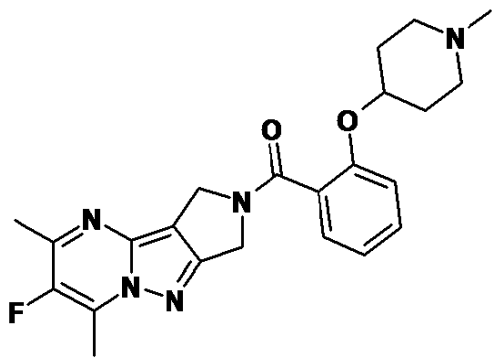
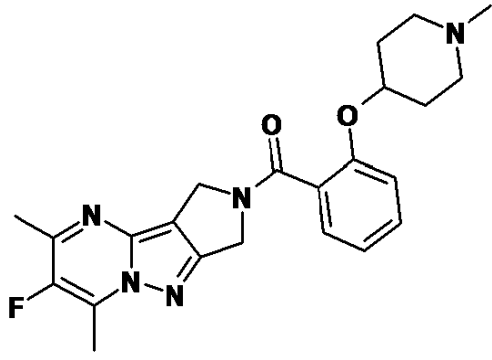
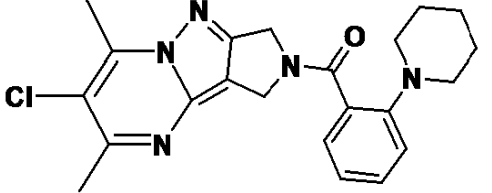
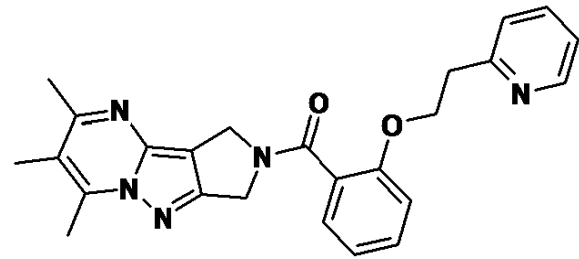
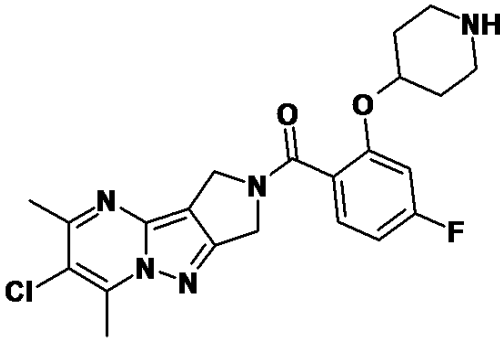
20

30

40



|    |   |
|----|---|
| 56 |    |
| 57 |    |
| 58 |   |
| 59 |  |

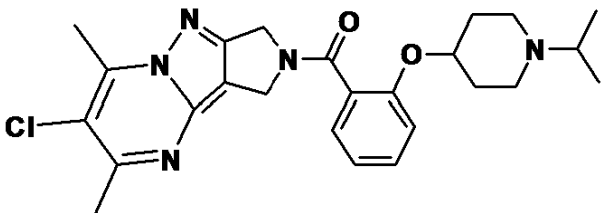
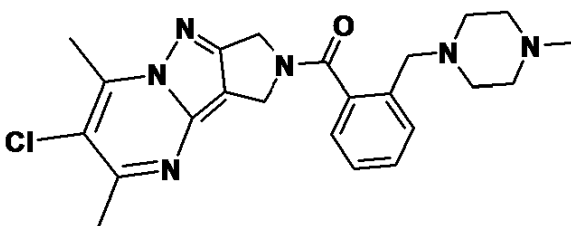
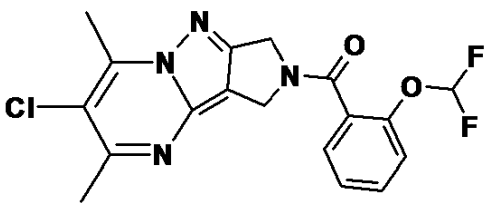
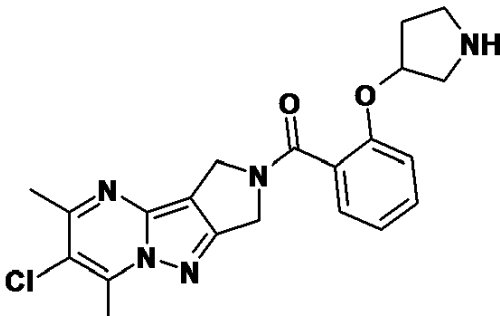
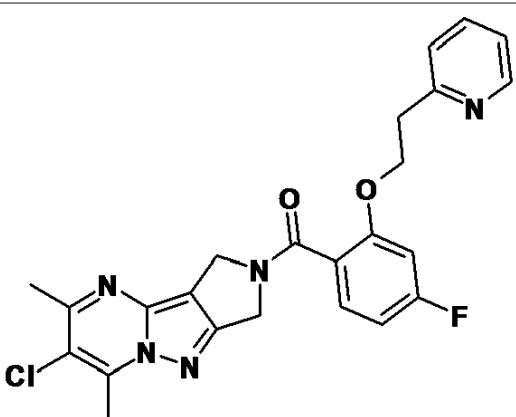
|    |   |
|----|---|
| 60 |    |
| 61 |    |
| 62 |   |
| 63 |  |
| 64 |  |

10

20

30

40

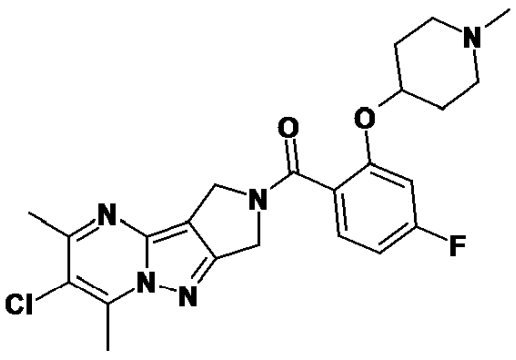
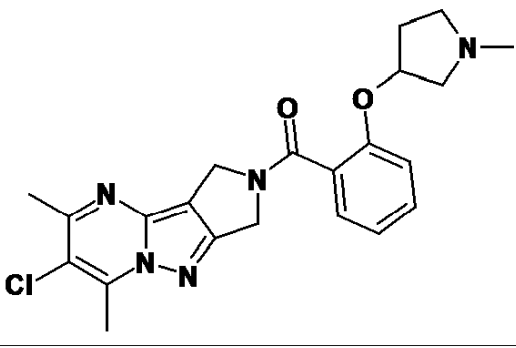
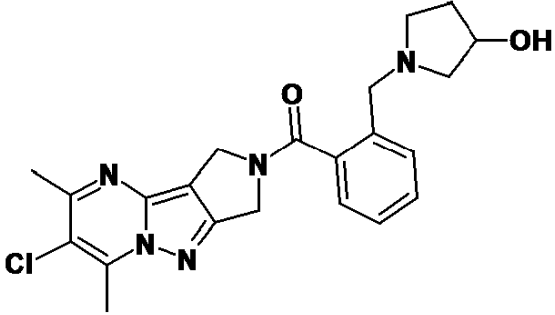
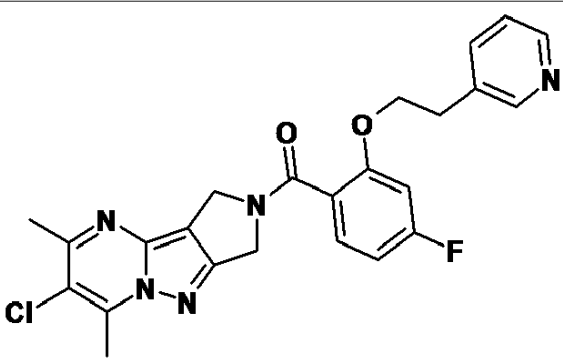
|    |   |
|----|---|
| 65 |    |
| 66 |    |
| 67 |    |
| 68 |   |
| 69 |  |

10

20

30

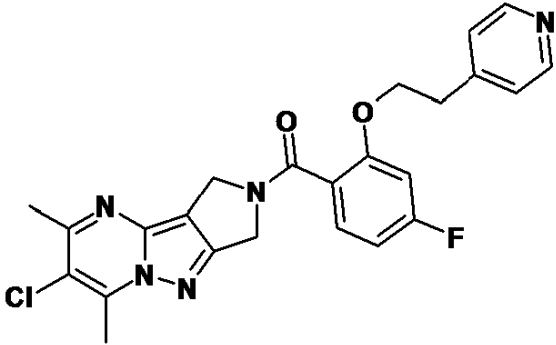
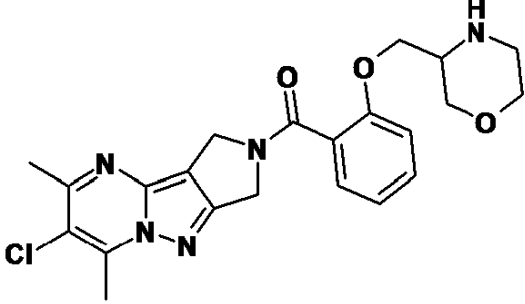
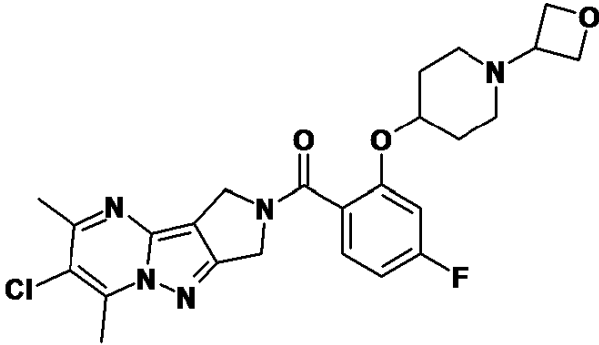
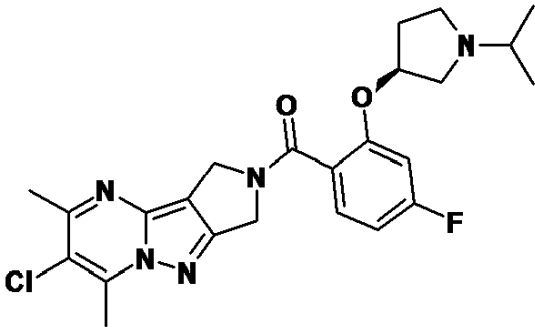
40

|    |   |
|----|---|
| 70 |    |
| 71 |    |
| 72 |   |
| 73 |  |

10

20

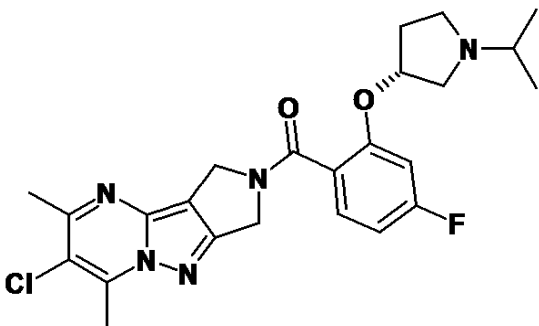
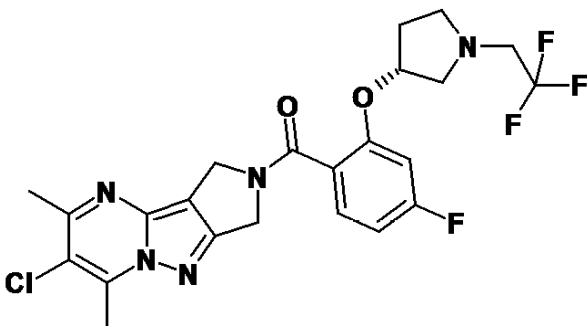
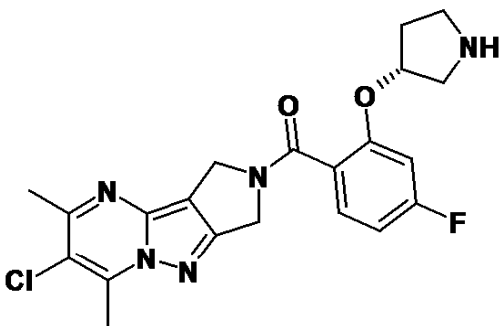
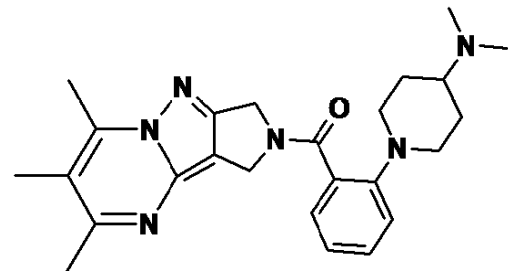
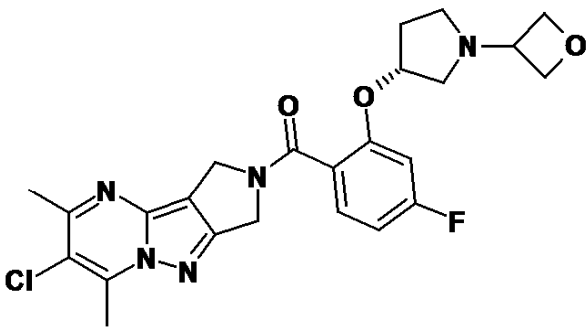
30

|    |   |
|----|---|
| 74 |    |
| 75 |    |
| 76 |   |
| 77 |  |

10

20

30

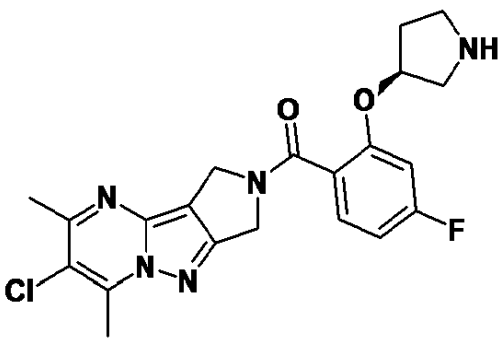
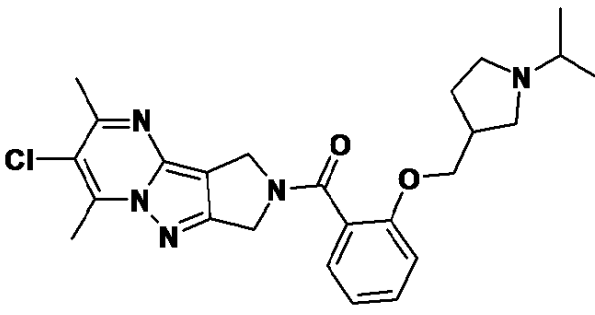
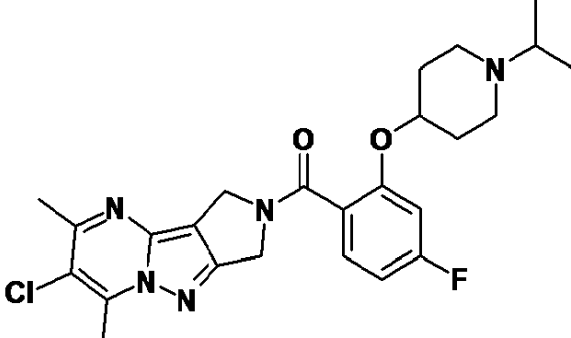
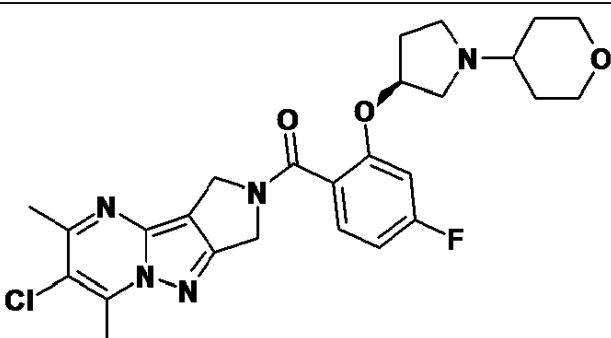
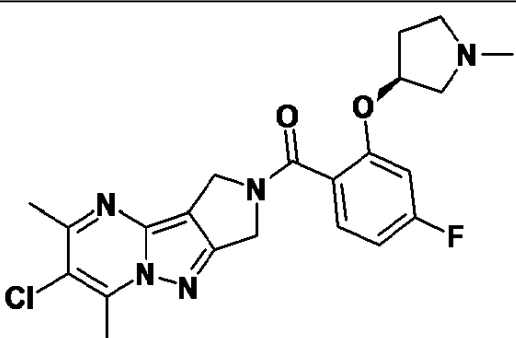
|    |   |
|----|---|
| 78 |    |
| 79 |    |
| 80 |   |
| 81 |  |
| 82 |  |

10

20

30

40

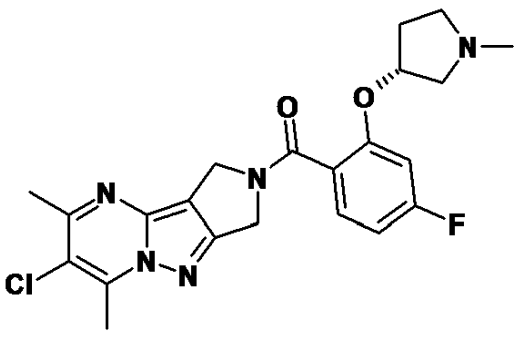
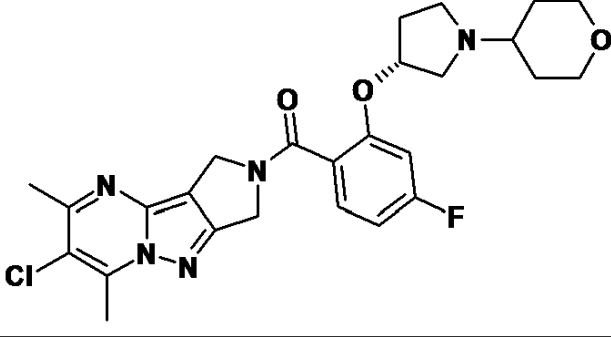
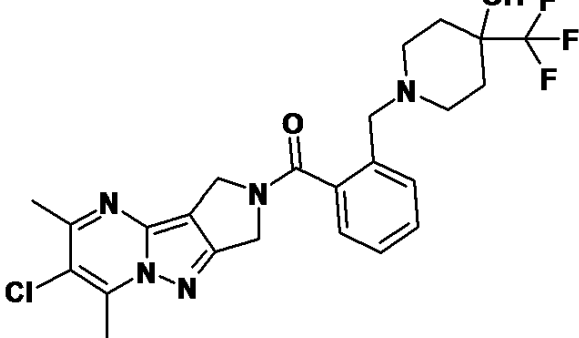
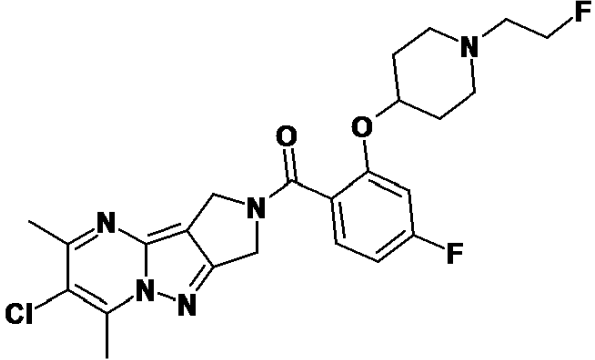
|    |   |
|----|---|
| 83 |    |
| 84 |    |
| 85 |   |
| 86 |  |
| 87 |  |

10

20

30

40

|    |   |
|----|---|
| 88 |    |
| 89 |    |
| 90 |   |
| 91 |  |

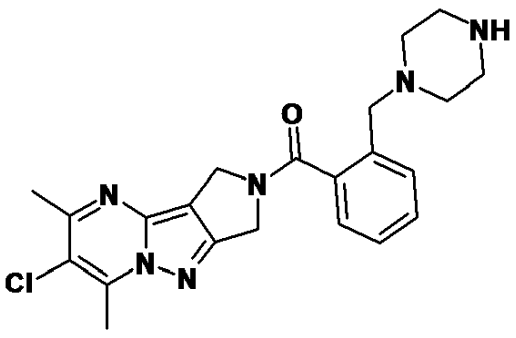
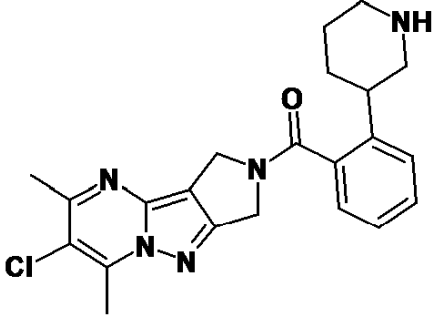
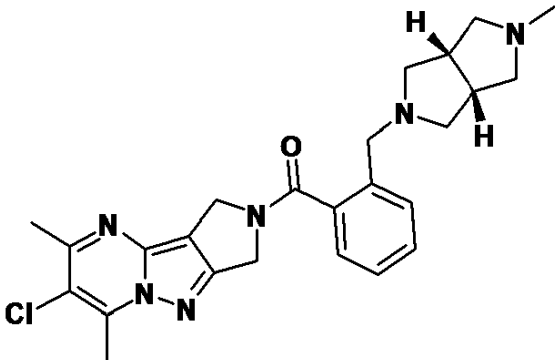
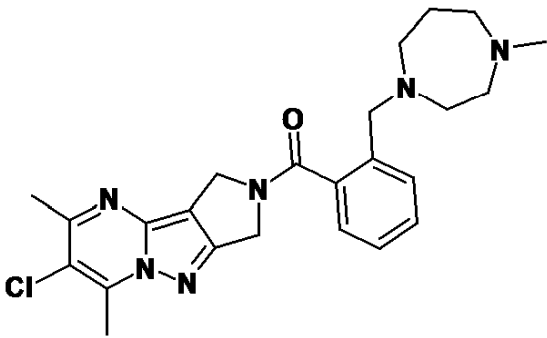
10

20

30

40

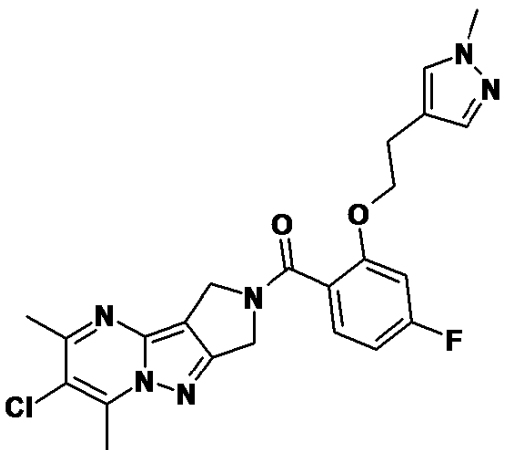
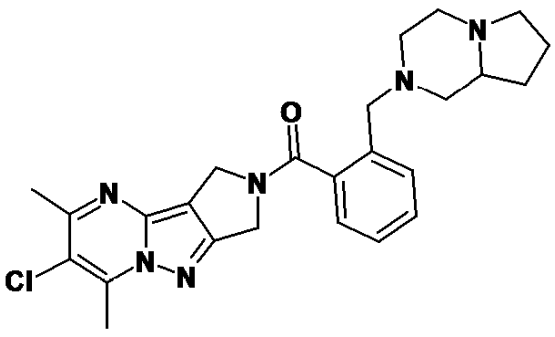
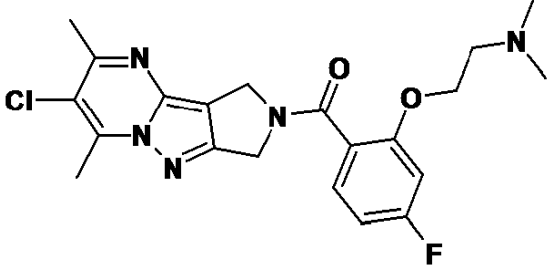
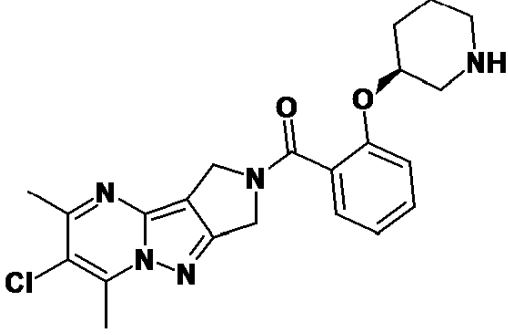


|    |   |
|----|---|
| 92 |    |
| 93 |    |
| 94 |   |
| 95 |  |

10

20

30

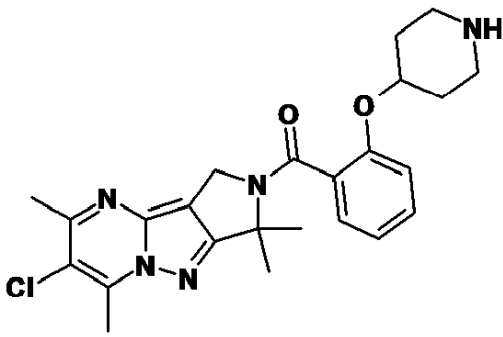
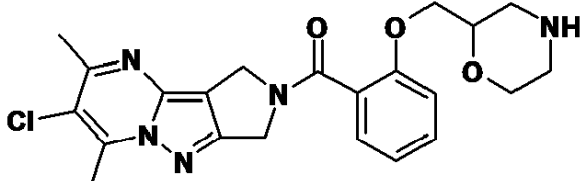
|    |   |
|----|---|
| 96 |    |
| 97 |    |
| 98 |   |
| 99 |  |

10

20

30

40

|     |   |
|-----|---|
| 100 |  |
| 101 |  |

10

から選ばれる、化合物、及び / 又はその医薬上使用し得る互変異性体、塩、溶媒和物及び立体異性体。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の少なくとも一種の化合物及び / 又はその医薬上使用し得る互変異性体、塩、溶媒和物及び立体異性体（全ての比のこれらの混合物を含む）を含むことを特徴とする医薬組成物。

20

【請求項 6】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の少なくとも一種の化合物及び / 又はその医薬上使用し得る互変異性体、塩、溶媒和物及び立体異性体（全ての比のこれらの混合物を含む）、及び少なくとも一種の更なる活性成分を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 7】

(a) 有効量の請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物及び / 又はその医薬上使用し得る互変異性体、塩、溶媒和物及び立体異性体（全ての比のこれらの混合物を含む）、及び

(b) 有効量の更なる薬物活性成分

30

の別々のパックからなるセット（キット）。

【請求項 8】

中枢神経系障害の治療及び / 又は予防のための、請求項 5 又は 6 記載の医薬組成物。

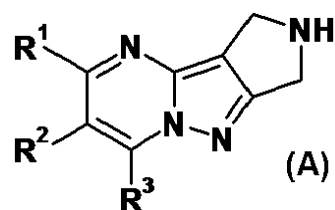
【請求項 9】

中枢神経系障害がアルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂、運動障害及び記憶障害、慢性の痛み及び神経痛、睡眠障害、癲癇である、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

式 (A)

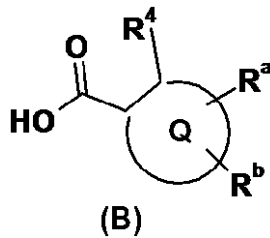
【化 6】



40

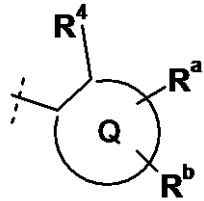
（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は請求項 1 に定義されたとおりである）  
の化合物をカップリング剤の存在下で式 (B)

【化 7】



(式中、 $R^4$ 、 $R^a$ 及び $R^b$ は請求項 1 に定義されたとおりである か、または  
基)

【化 8】



が請求項 3 に定義されたとおりである )

の化合物と反応させる工程を含むことを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれかに記載の式  
 (I)の化合物の製造方法。

【請求項 1 1】

カップリング剤がEDC、HATU、DCC、DICから選ばれる、請求項 1 0 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はテトラアザ-シクロペンタ[a]インデニル化合物のクラス、それらの塩、それら  
 を含む医薬組成物及び人体の治療におけるそれらの使用に関する。特に、本発明はテトラ  
 アザ-シクロペンタ[a]インデニル化合物のクラスに関するものであり、これらはムスカリ  
 ンM1受容体ポジティブアロステリックモジュレーターであり、それ故、アルツハイマー病  
 、精神分裂及びムスカリンM1受容体により媒介されるその他の疾患の治療に有益である。

【背景技術】

【0 0 0 2】

アルツハイマー病は老人を冒して、進行性記憶障害、言語及び視空間認知能力の喪失、  
 並びに拳動欠陥をもたらす普通の神経変性疾患である。その疾患の特徴として、大脳皮質  
 、海馬、基底前脳、及び脳のその他の領域中のコリン作用性神経細胞の変性、神経繊維の  
 もつれ、並びにアミロイド ペプチド (A はベータ - アミロイドタンパク質開裂酵素 (   
 「ベータセクレターゼ」又は「BACE」) 及びガンマ - セクレターゼによるベータ - アミロ  
 イド前駆体タンパク質 (APP) のプロセッシングにより脳中で生成される39-43 アミノ酸であ  
 る) の蓄積が挙げられる。そのプロセッシングは脳中の A の蓄積をもたらす。

そのコリン作用経路は情報処理、注意、学習及び記憶、認知、睡眠 - 起床サイクルの調  
 節、情緒コントロールのような種々の中枢神経系 (CNS) 機能に関係する。コリン伝達を調  
 節する薬剤が慢性の痛み及び神経痛、睡眠障害、癲癇、精神分裂、アルツハイマー病、パ  
 ーキンソン病、並びにその他の運動障害及び記憶障害を含む種々のCNS 疾患を治療するの  
 に使用される (Jeffrey Connら著「薬理科学の傾向」30巻, N° 30, p148, 2009、Grego  
 ry Digby ら著Mol Biosystems 2010, 6, 1345-1354)。

ムスカリン受容体の活性化がコリン作用低機能に対抗する方法である。ムスカリン受容  
 体は生体中に広く行き渡っている。5 種の異なるムスカリン受容体 (M1-M5) が哺乳類で同  
 定されていた。中枢神経系中で、ムスカリン受容体は心欠陥機能、腎臓機能及び胃腸機能  
 のような認知機能、拳動機能、知覚機能、運動機能及び自律機能に関係する。ムスカリン  
 M1受容体 (これは大脳皮質、海馬及び線条中に広く行き渡っている) は、認知プロセッシン

10

20

30

40

50

グ及びアルツハイマー病の病態生理学に重大な役割を有することが知られていた (Eglen  
ら著「薬理学科学の傾向」, 2001, 22:8, 409-414)。

M1アゴニストはアルツハイマー病の基礎となる疾患メカニズムを治療する潜在性を有する。アルツハイマー病のコリン作用の仮説が - アミロイド及び高リン酸化tau タンパク質の両方に関連している。 - アミロイドの生成はムスカリン受容体とG - タンパク質のカップリングを損ない得る。M1ムスカリン受容体の刺激が神経保護aAPPs フラグメントの生成を増大し、それによりA ペプチドの生成を阻止することが示されていた。こうして、M1アゴニストはAPP プロセッシングを変化し、aAPPs 分泌を増進し得る (Fisher著, Jpn J Pharmacol, 2000, 84:101-112)。

アルツハイマー病について開発され、研究されていた非選択的ムスカリンリガンドは副作用、例えば、発汗、吐気及び下痢を生じていた (Spaldingら著, Mol Pharmacol, 2002, 61:6, 1297-1302)。

ムスカリン受容体は一つ以上のアロステリック部位 (これらはムスカリンリガンドが主たる結合部位又はオルソステリック部位に結合するアフィニティーを変化し得る) を含むことが知られている (S.Lazareno 著, Mol Pharmacol, 2002, 62:6, 1491-1505; S.Lazarenoら著, Mol Pharmacol, 2000, 58, 194-207)。

ポジティブアロステリック修飾はCNS 障害の治療に幾つかの利点を有する。特に、それは生理条件下で、一層大きいサブタイプ選択性でもって神経伝達を模擬する。また、アロステリックモジュレーターにより到達される最大効果はその用量を増加することにより超えられない (Jan Jakubik著, Pharmaceuticals, 2010, 3, 2838)。

更に、M1アロステリック修飾の坑精神病潜在性は精神分裂、痴呆、並びに幻覚、妄想、偏執症及びその他の分裂挙動のような関連疾患を治療する有望な方法を与える (Thomas Bridge 著 Drugnews&perspectives 2010, 23, 229)。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

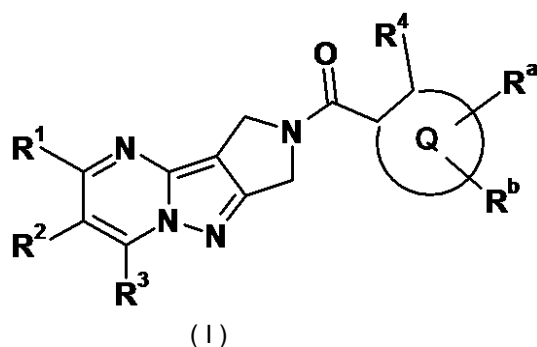
こうして、本発明の化合物 (これらはムスカリンM1受容体ポジティブアロステリックモジュレーターである) は、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂、並びに運動障害及び記憶障害、慢性の痛み及び神経痛、睡眠障害、癲癇のようなムスカリンM1受容体により媒介されるその他の疾患を含むCNS 障害の治療に有益である。

本発明はまた式(1)の化合物の合成の方法だけでなく、それらを含む医薬製剤を提供する。

更に特別に、本発明の化合物は式(1)の化合物だけでなく、これらの医薬上許される塩、異性体及び互変異性体である。

【0004】

【化1】



【0005】

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は互いに独立にH、線状又は分枝 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、線状又は分枝 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、Hal、又はヒドロキシルから選ばれ、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は互いに独立にH、Hal、ヒドロキシル又はAから選ばれ、

Qは6員芳香族基又はN、O及びSから独立に選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5-6-員ヘテロ芳香族基を表し、

$R^4$ はG、OG、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、SG、 $\text{NR}^5\text{G}$ 、 $-\text{COOG}$ 、又は $\text{OCOg}$ を表し、

$R^5$ はH又は1～6個の炭素原子を有する線状又は分枝アルキルを表し、

Gは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{A}$ 、Het、Cyc、Ar、 $-\text{CH}_2-\text{Het}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Cyc}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ 、Hal、ヒドロキシルを表し、

HalはF、Cl、Br又はI、好ましくはF、Cl又はBrを表し、

Aは1～6個の炭素原子を有する線状又は分枝炭素鎖であり、この場合、1～3個の非隣接 $-\text{CH}_2-$ 基が互いに独立にO、 $\text{NR}^5$ 、S、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、COから選ばれた基により置換されていてもよく、また1～5個の水素原子が互いに独立にHet、Cyc、Ar、又はHalにより置換されていてもよく、

Hetは単環式もしくは二環式又は融合二環式であり、かつ3～8員を有し、かつN、 $\text{NR}^5$ 、O、S、CO、 $\text{SO}$ 又は $\text{SO}_2$ から独立に選ばれた1～4個のヘテロ原子を含む、飽和、不飽和又は芳香族環であり、これはA、Hal、OH及びHet<sup>1</sup>から選ばれた1～3個の置換基により置換されていてもよく、

Het<sup>1</sup>は4員、5員又は6員炭素環式環を表し、この場合、1個又は2個の炭素原子が酸素原子により置換されており、

Arは6員炭素環式芳香族環又は融合もしくは非融合二環式芳香族環を表し、必要によりA又はHalから独立に選ばれた1～3個の置換基により置換されていてもよく、

Cycは3～8個の炭素原子を有し、必要によりA又はHalから独立に選ばれた1～3個の置換基により置換されていてもよい飽和又は不飽和炭素環式環を表す

【発明を実施するための形態】

【0006】

特別な実施態様において、 $R^1$ 及び $R^3$ が線状又は分枝 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキルを表す。

別の特別な実施態様において、 $R^2$ がハロゲン、好ましくは塩素である。

別の特別な実施態様において、 $R^4$ がG又はOGを表す。

別の特別な実施態様において、Gが $-\text{CH}_2-\text{A}$ を表す。

別の特別な実施態様において、Aが1～6個の炭素原子を有する線状又は分枝炭素鎖であり、この場合、1個の $-\text{CH}_2-$ 基が $\text{NR}^5$ により置換されていてもよい。

別の実施態様において、Arが必要によりA又はHalにより置換されていてもよい6員カルボキシル芳香族環を表す。

特別な実施態様において、本発明の化合物は

Qがフェニル環であり、

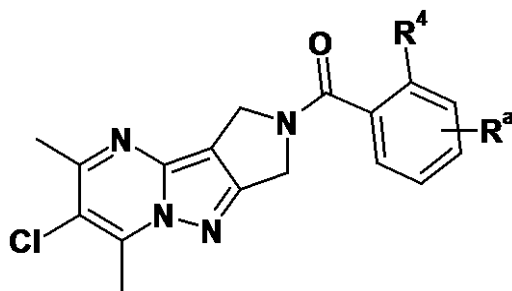
$R^a$ 、 $R^b$ がH、Hal、ヒドロキシ、又は1～6個の炭素原子を有する線状又は分枝アルキル基(1～3個の水素原子がHalにより置換されていてもよい)から独立に選ばれ、

$R^4$ がG又はOGである、式(1)の化合物である。

別の特別な実施態様において、本発明はQが $R^4$ 及び二つの隣接原子にある分子の残部を有する式(1)及び関連式の化合物を提供する。

別の実施態様において、本発明は式(1')

【化2】



(1')

【0007】

10

20

30

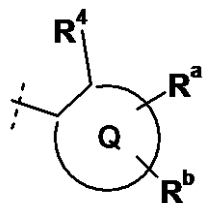
40

50

(式中、 $R^4$ 及び $R^a$ は先に定義されたとおりである)  
の化合物を提供する。

別の特別な実施態様において、基

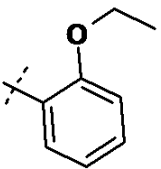
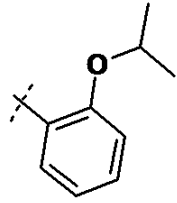
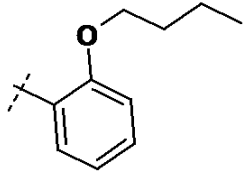
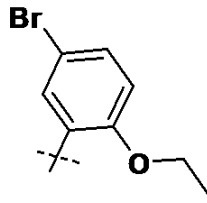
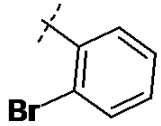
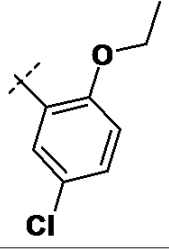
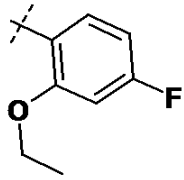
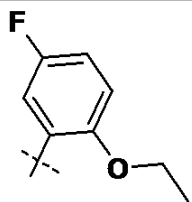
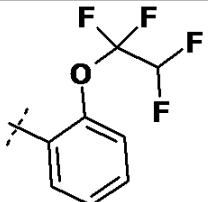
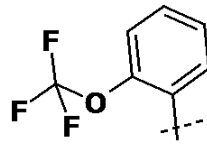
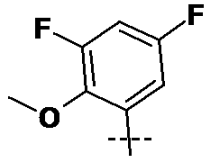
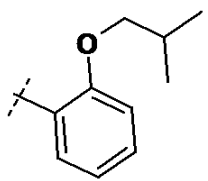
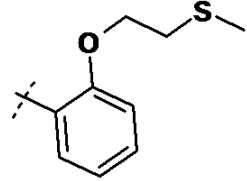
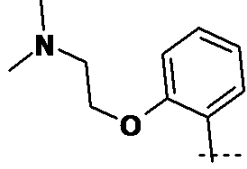
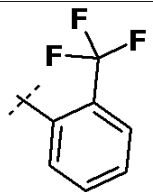
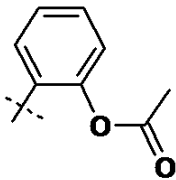
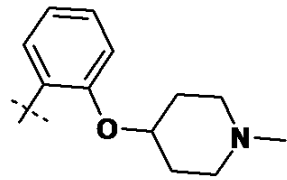
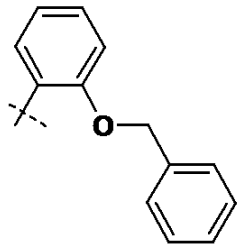
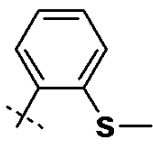
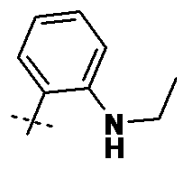
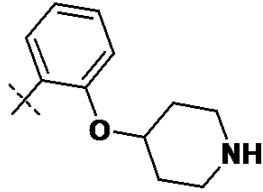
【化3】



が下記の基の一つから選ばれる。

【0008】

## 【化 4】

|   |   |  |
|---|---|--|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

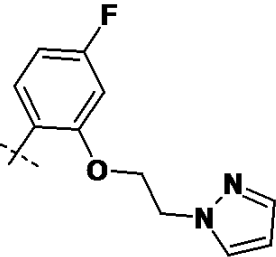
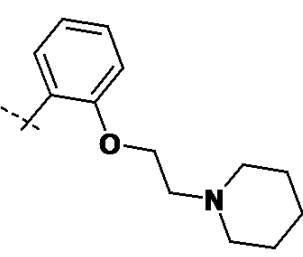
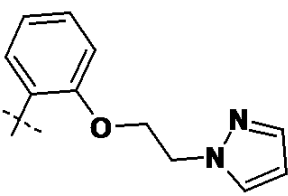
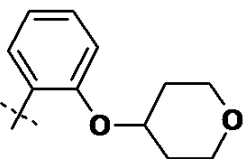
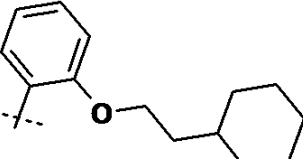
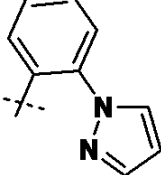
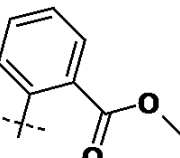
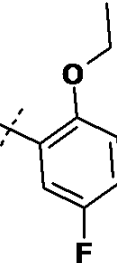
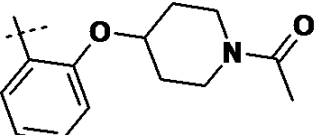
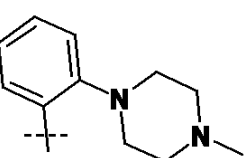
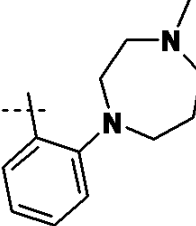
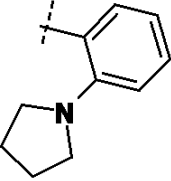
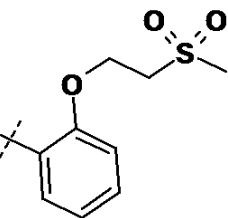
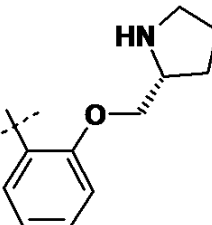
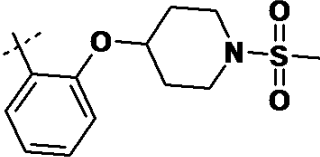
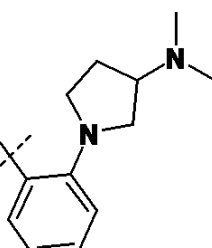
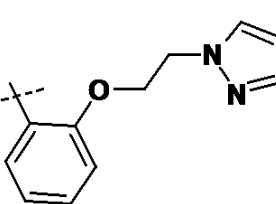
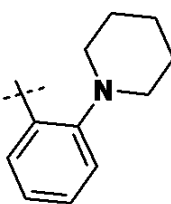
10

20

30

40



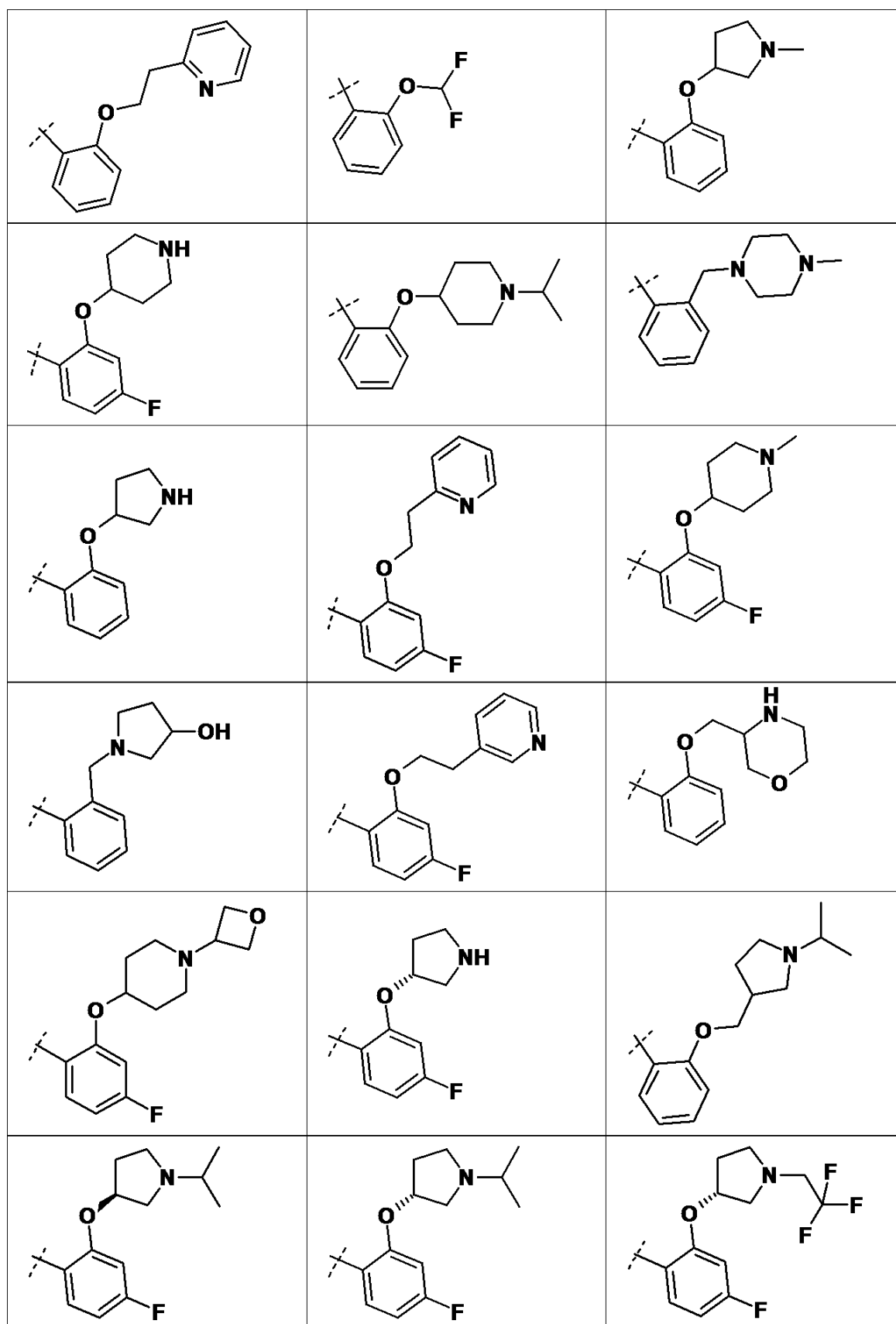
|   |   |  |
|---|---|--|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |

10

20

30

40

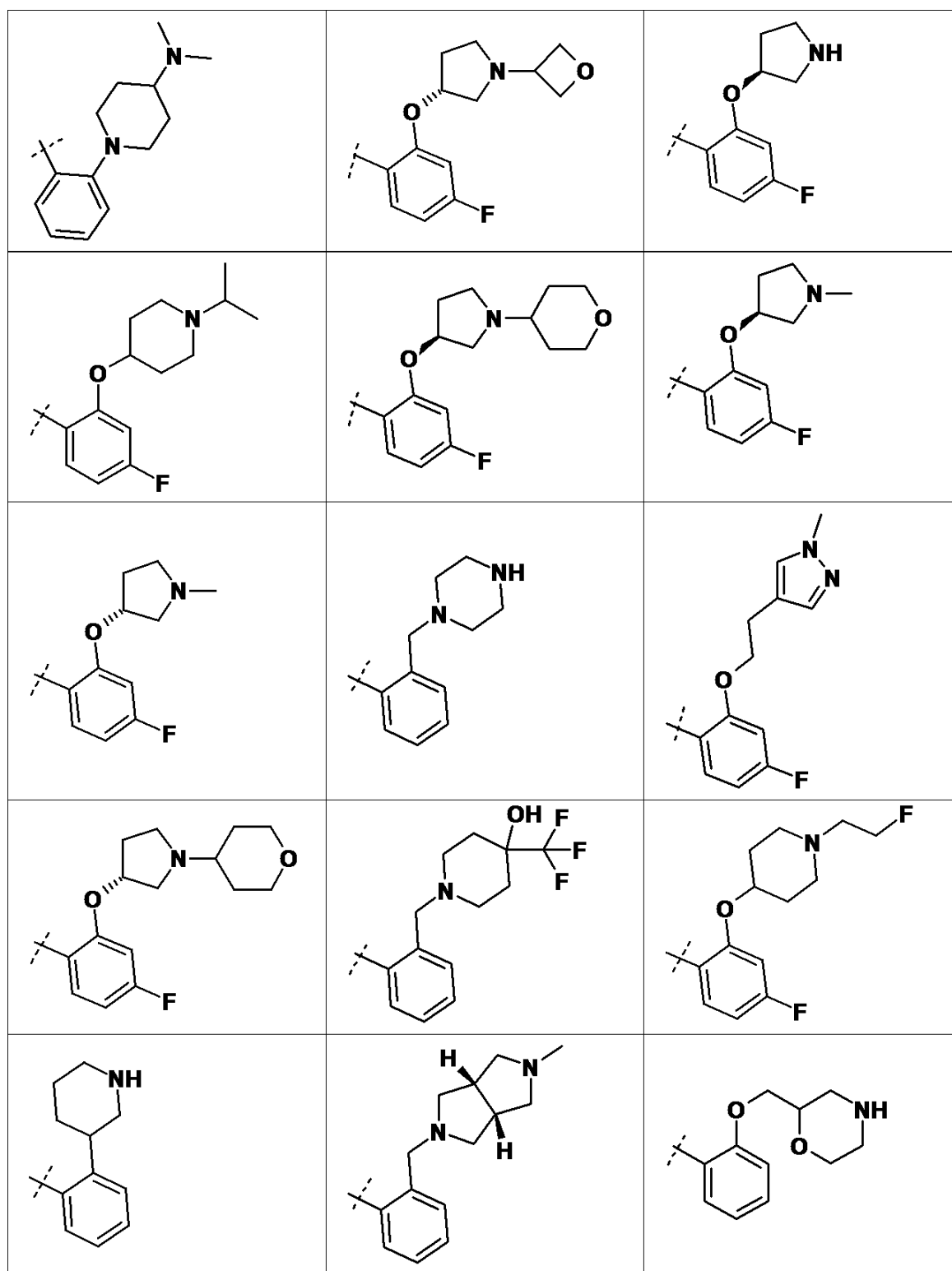


10

20

30

40

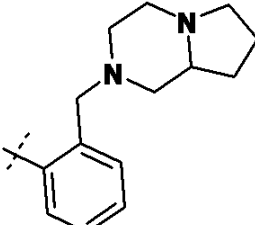
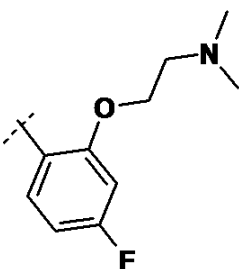
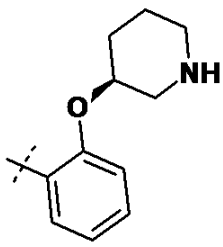
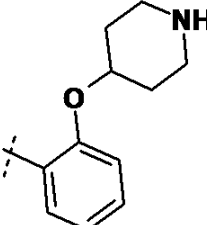


10

20

30

40

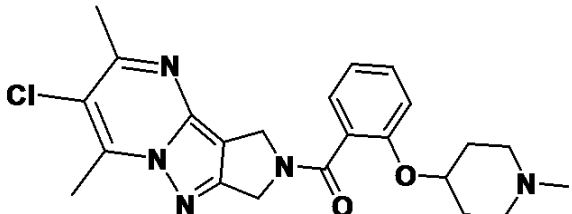
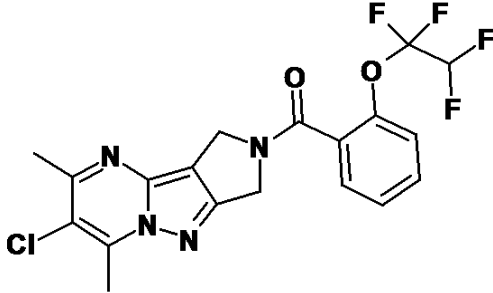
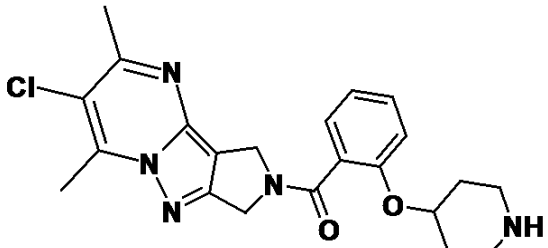
|   |   |  |
|---|---|--|
|  |  |  |
|  |   |  |

10

## 【 0 0 0 9 】

本発明により提供される化合物の例は下記の化合物である。

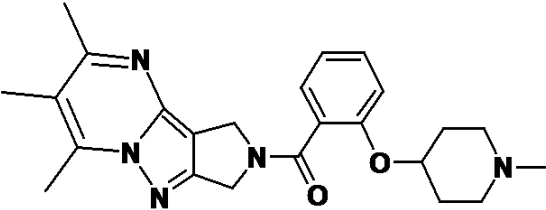
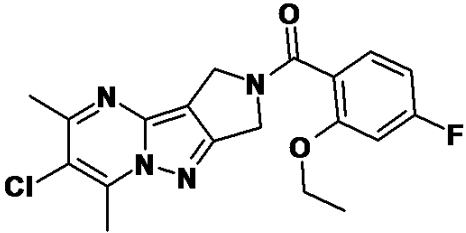
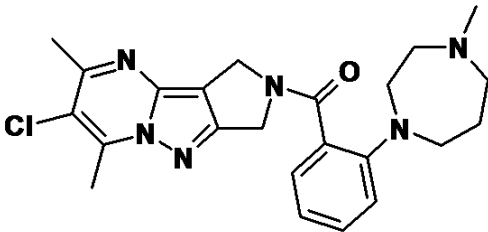
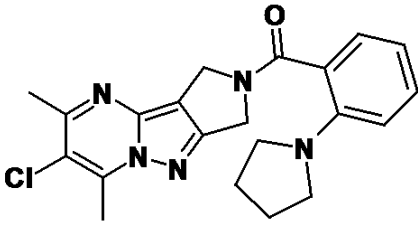
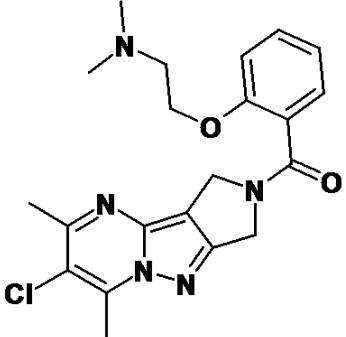
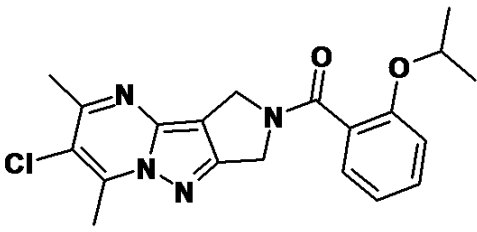
## 【 化 5 】

| 例 | 構造  |
|---|---|
| 1 |   |
| 2 |  |
| 3 |  |

20

30

40

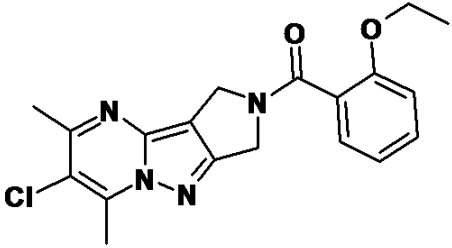
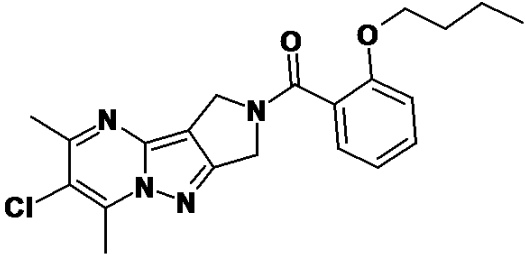
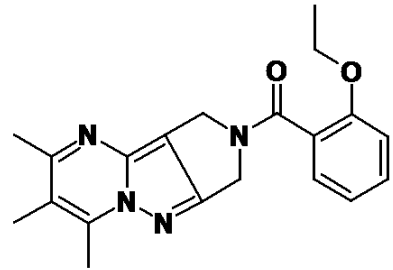
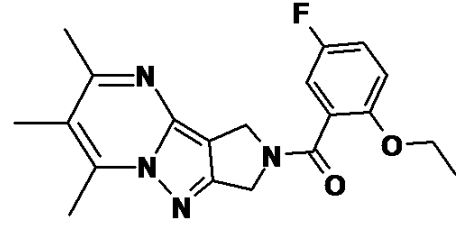
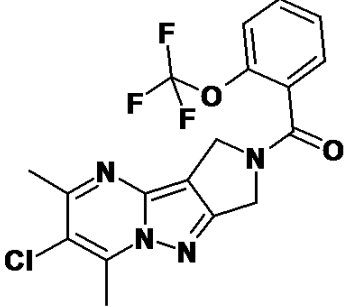
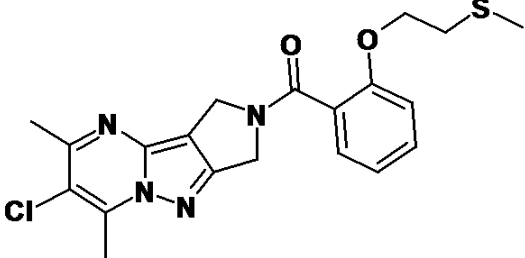
|   |   |
|---|---|
| 4 |    |
| 5 |    |
| 6 |    |
| 7 |   |
| 8 |  |
| 9 |  |

10

20

30

40

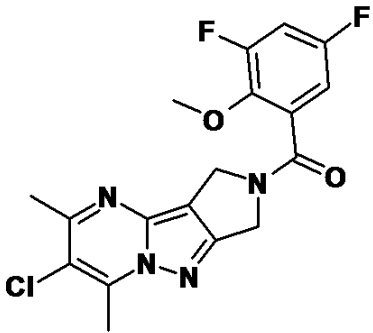
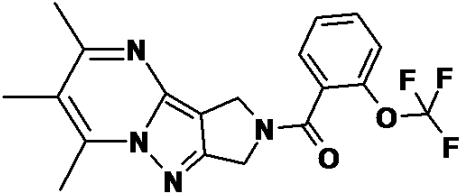
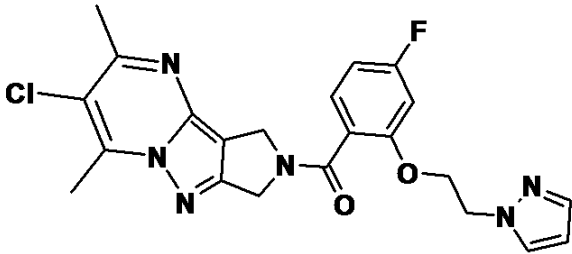
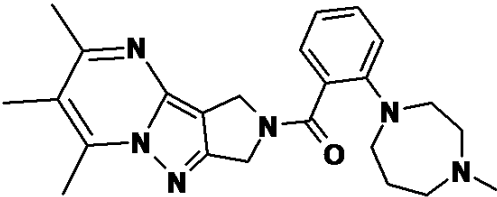
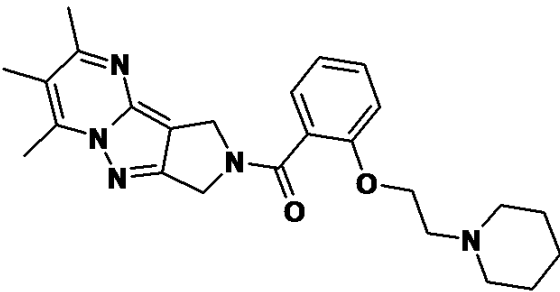
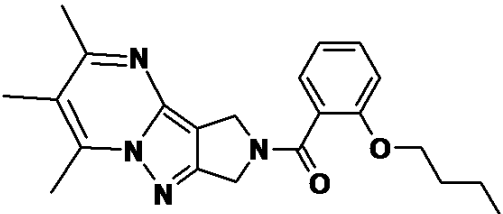
|    |   |
|----|---|
| 10 |    |
| 11 |    |
| 12 |    |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |

10

20

30

40

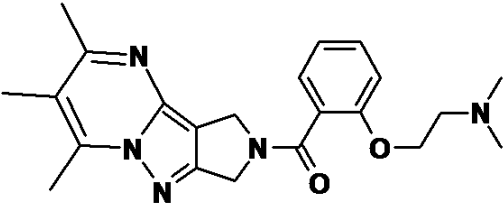
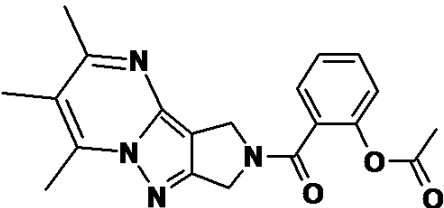
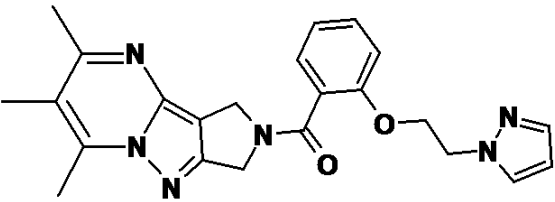
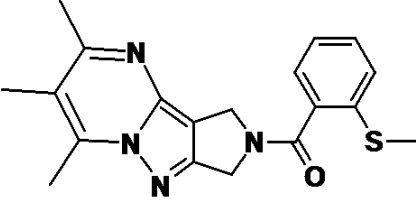
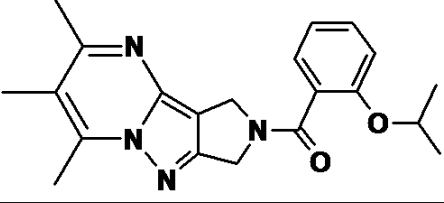
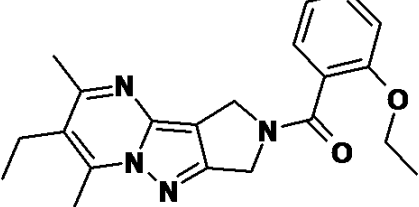
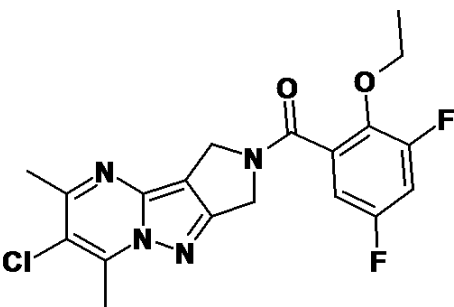
|    |   |
|----|---|
| 16 |    |
| 17 |    |
| 18 |    |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |

10

20

30

40

|    |   |
|----|---|
| 22 |    |
| 23 |    |
| 24 |    |
| 25 |   |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |

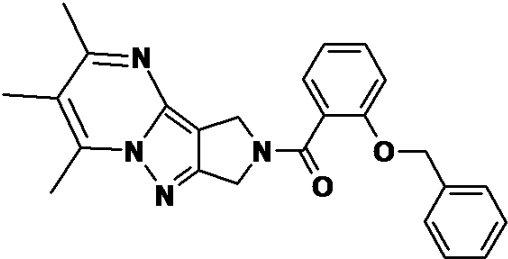
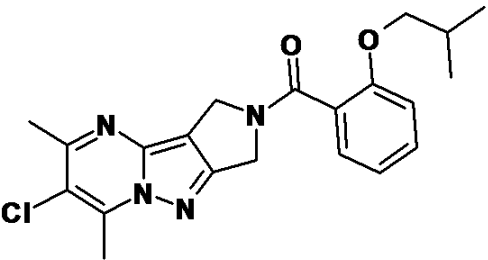
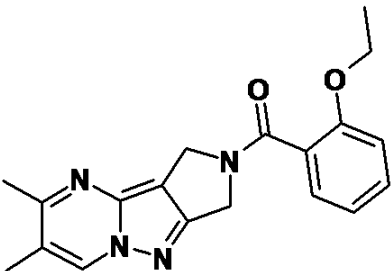
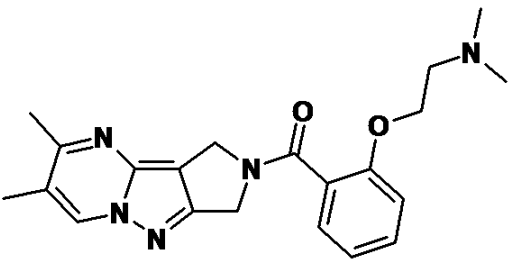
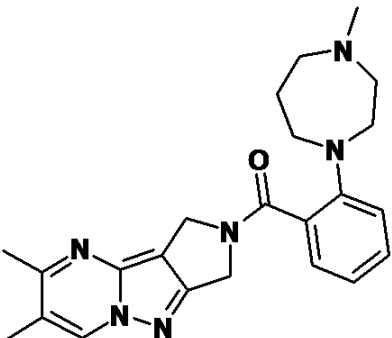
10

20

30

40



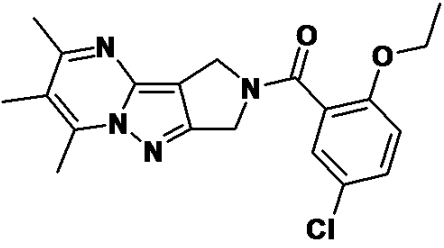
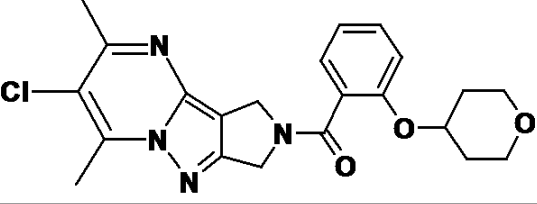
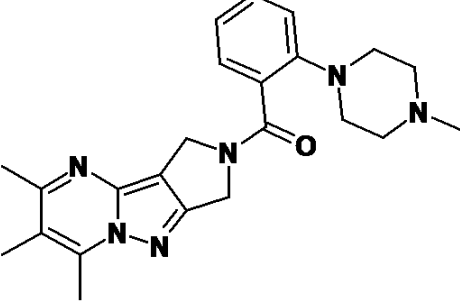
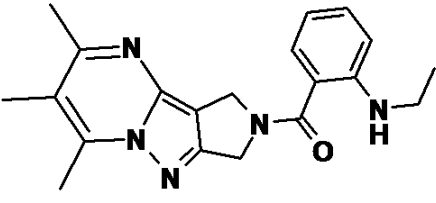
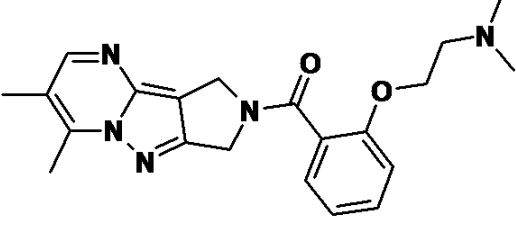
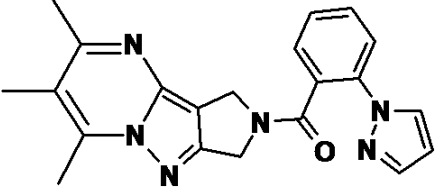
|    |   |
|----|---|
| 29 |    |
| 30 |    |
| 31 |   |
| 32 |  |
| 33 |  |

10

20

30

40

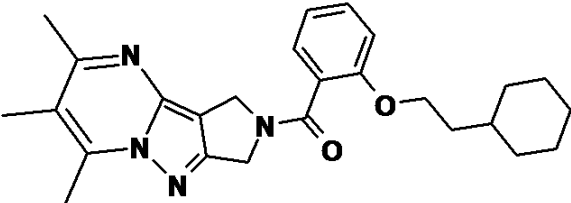
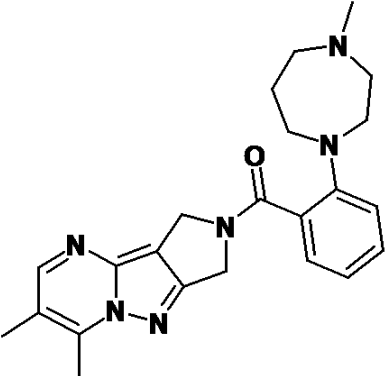
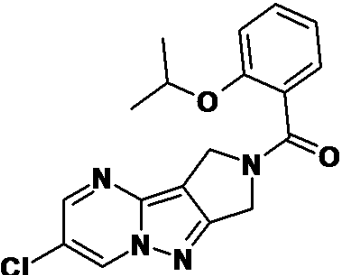
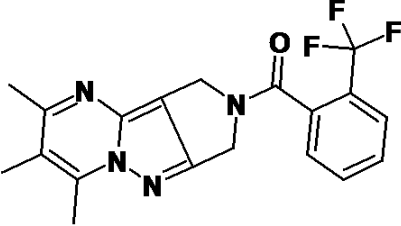
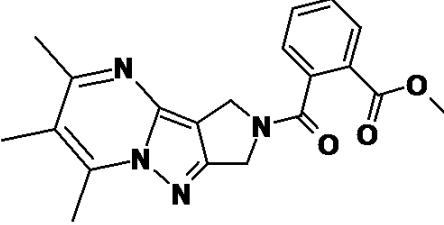
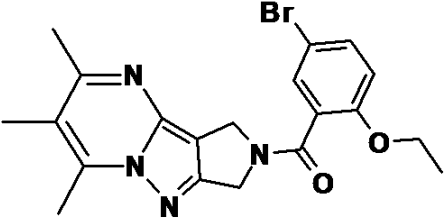
|    |   |
|----|---|
| 34 |    |
| 35 |    |
| 36 |    |
| 37 |   |
| 38 |  |
| 39 |  |

10

20

30

40

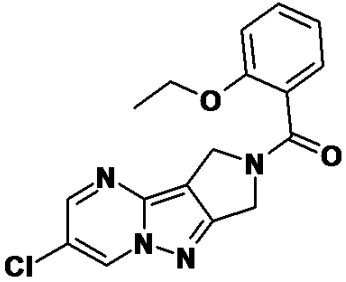
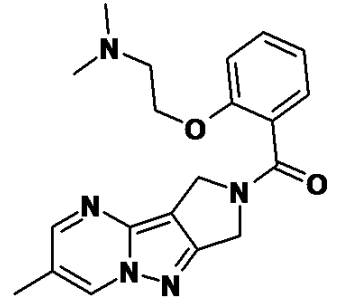
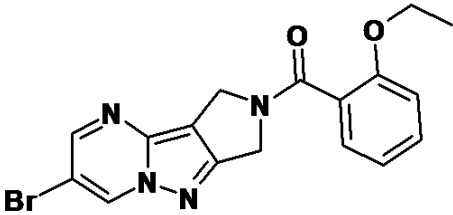
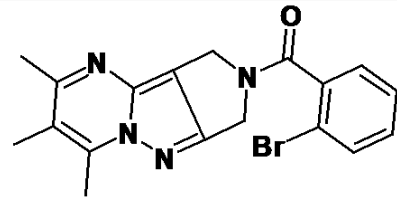
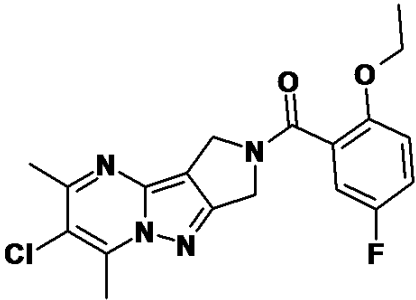
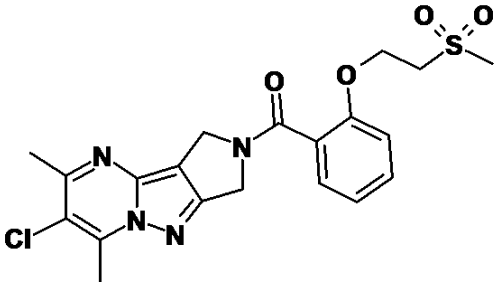
|    |   |
|----|---|
| 40 |    |
| 41 |    |
| 42 |   |
| 43 |  |
| 44 |  |
| 45 |  |

10

20

30

40

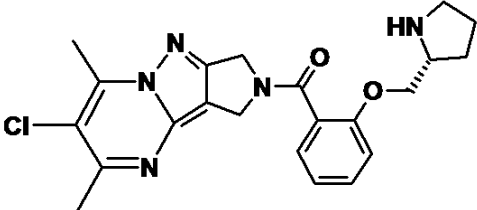
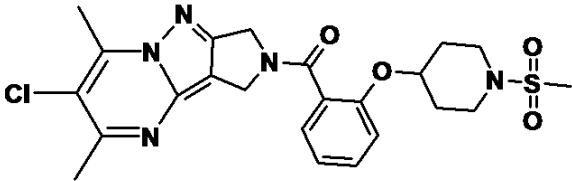
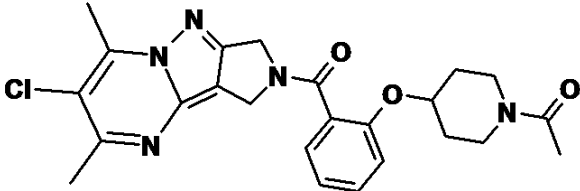
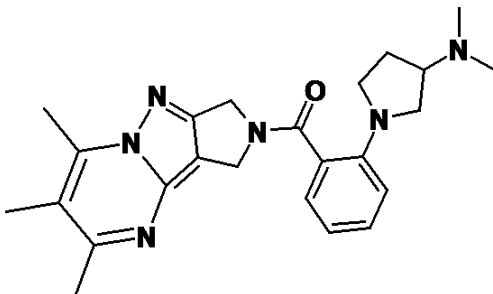
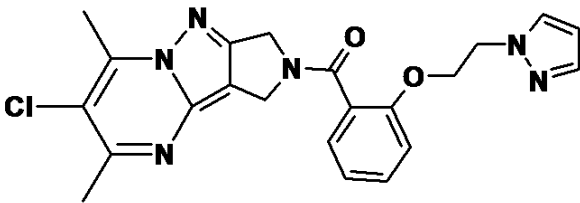
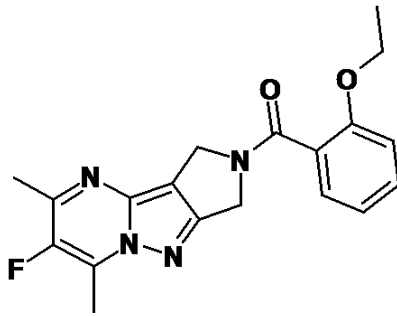
|    |   |
|----|---|
| 46 |    |
| 47 |    |
| 48 |   |
| 49 |  |
| 50 |  |
| 51 |  |

10

20

30

40

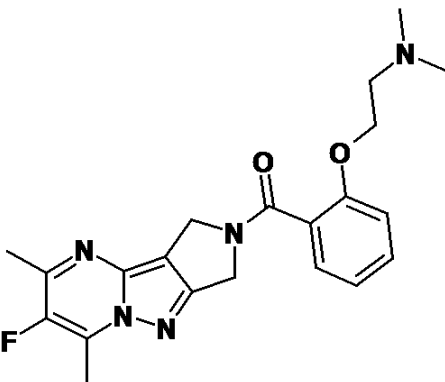
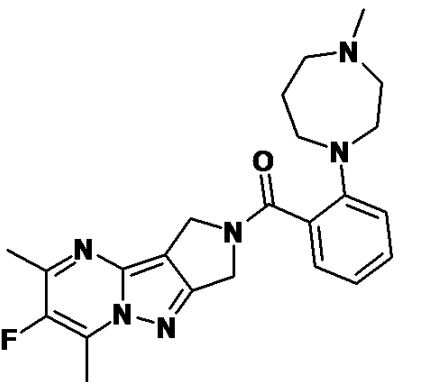
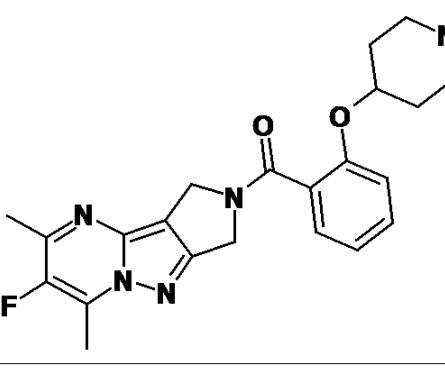
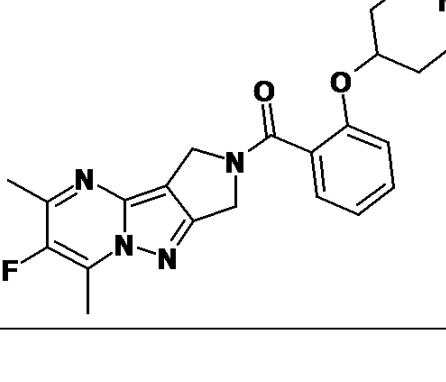
|    |   |
|----|---|
| 52 |    |
| 53 |    |
| 54 |    |
| 55 |   |
| 56 |  |
| 57 |  |

10

20

30

40

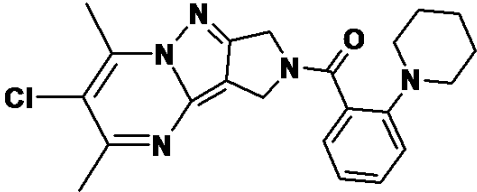
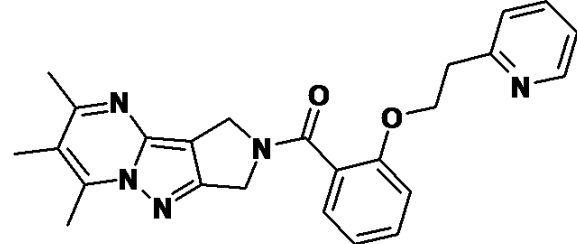
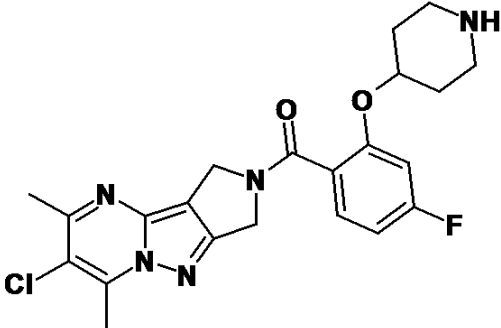
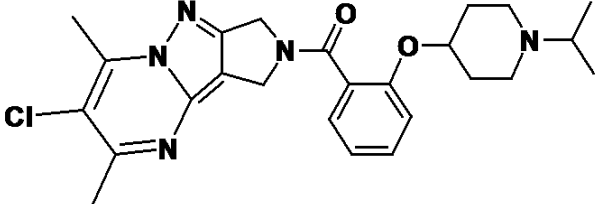
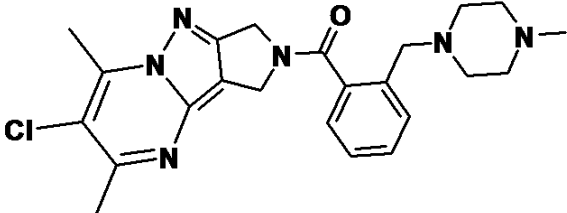
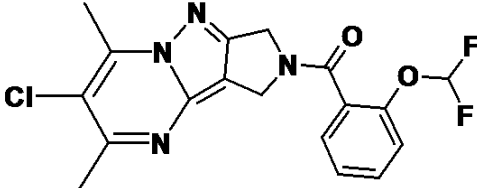
|    |   |
|----|---|
| 58 |    |
| 59 |    |
| 60 |   |
| 61 |  |

10

20

30

40

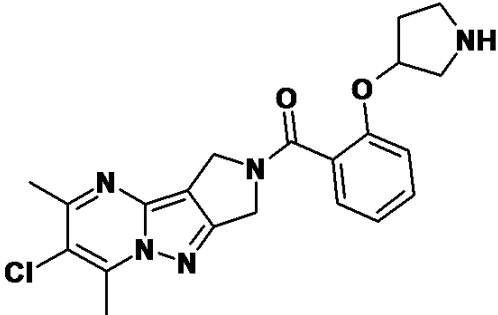
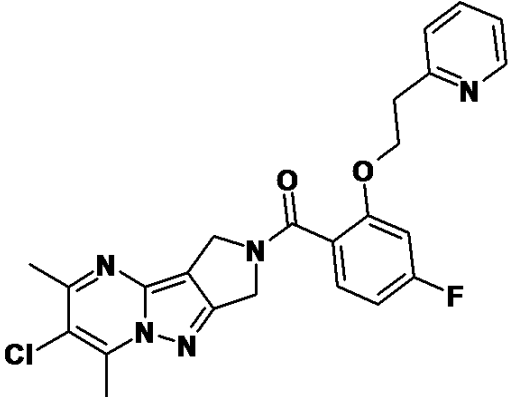
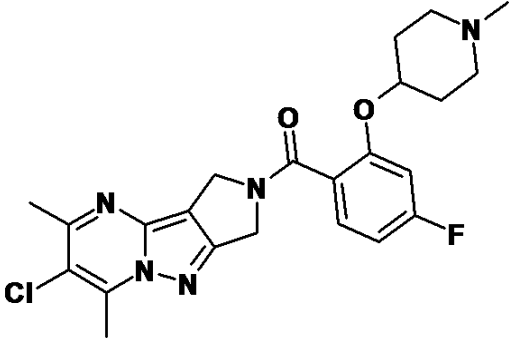
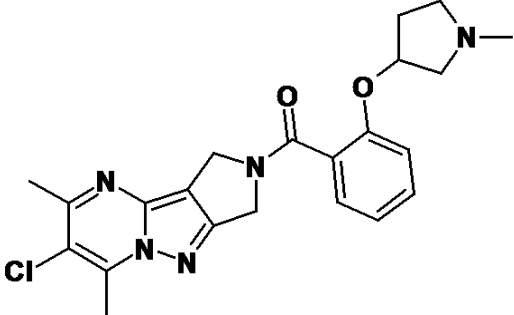
|    |   |
|----|---|
| 62 |    |
| 63 |    |
| 64 |    |
| 65 |  |
| 66 |  |
| 67 |  |

10

20

30

40

|    |   |
|----|---|
| 68 |    |
| 69 |    |
| 70 |   |
| 71 |  |

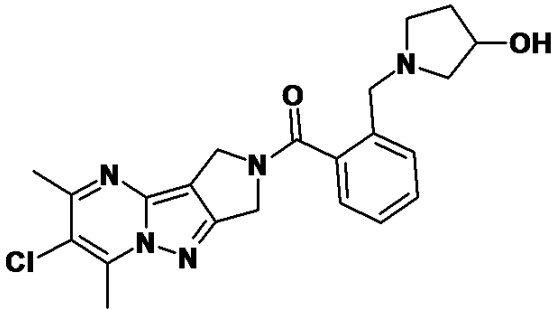
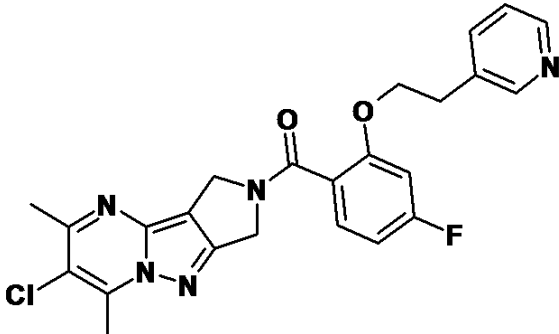
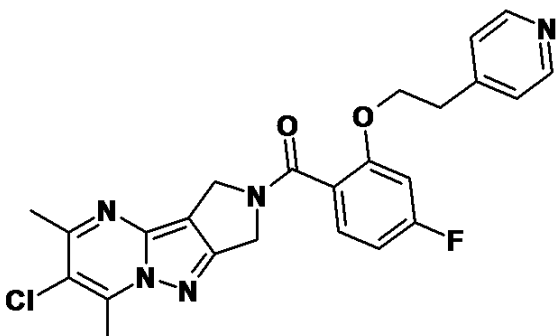
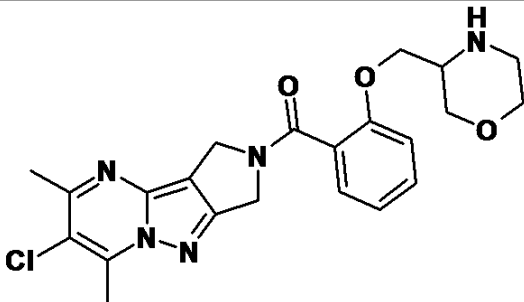
10

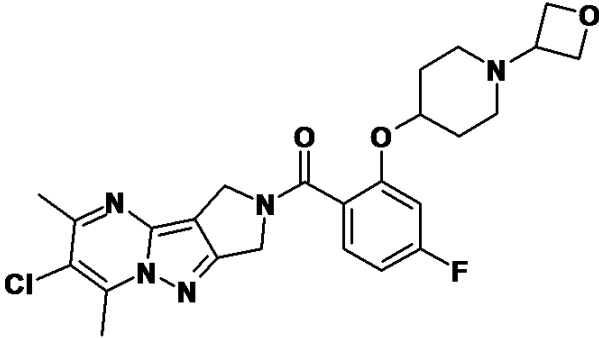
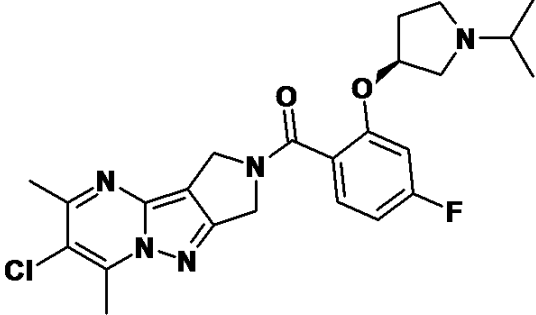
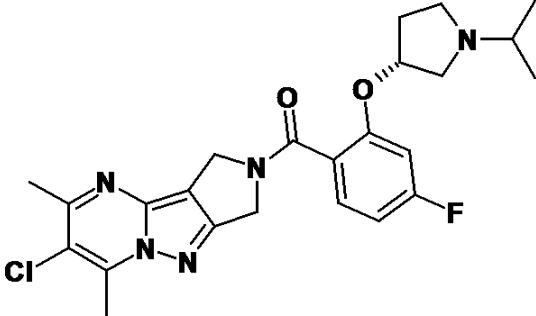
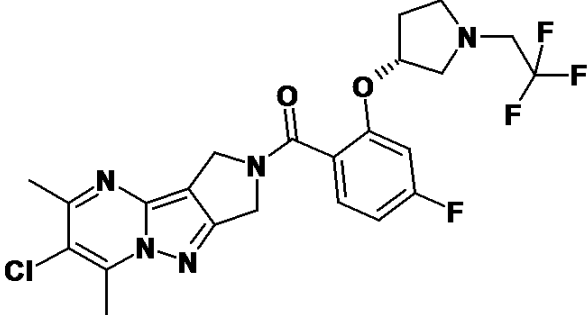
20

30

40



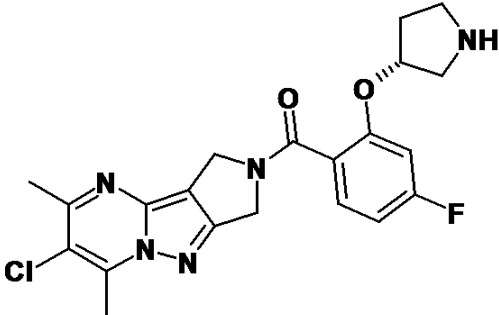
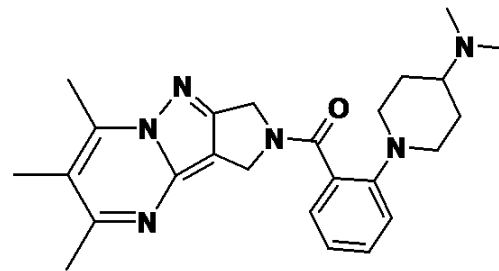
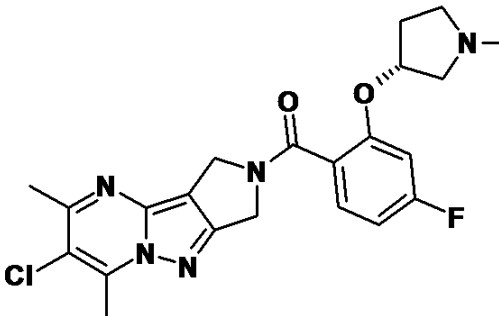
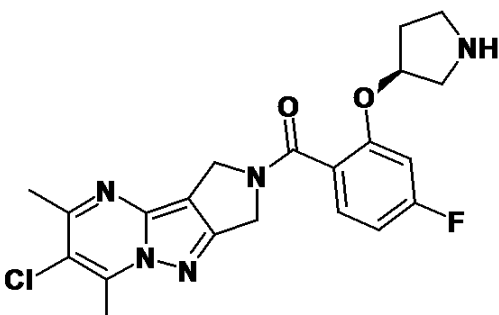
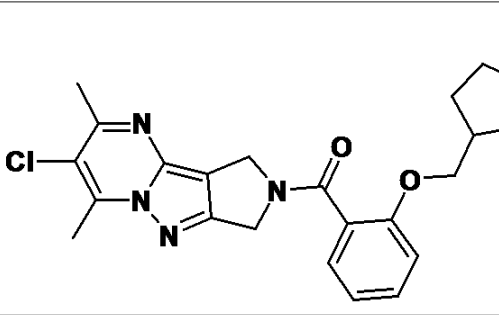
|    |   |
|----|---|
| 72 |    |
| 73 |    |
| 74 |   |
| 75 |  |

|    |   |
|----|---|
| 76 |    |
| 77 |    |
| 78 |   |
| 79 |  |

10

20

30

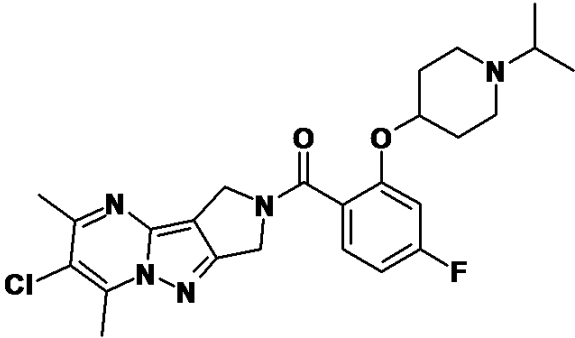
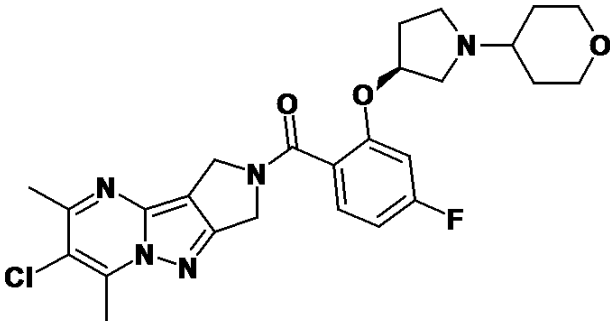
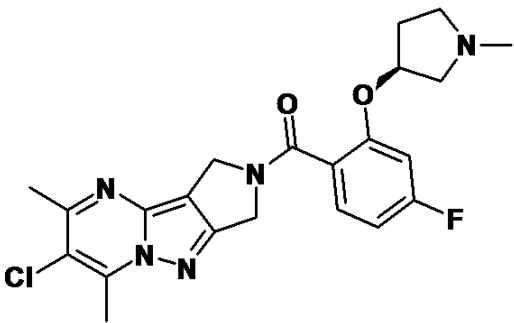
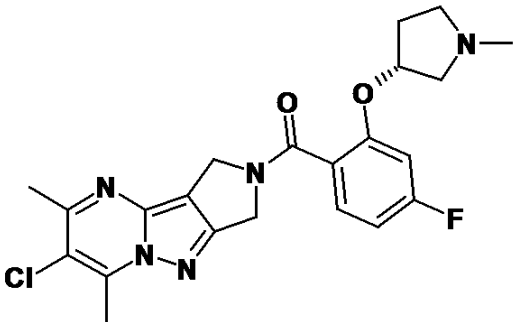
|    |   |
|----|---|
| 80 |    |
| 81 |    |
| 82 |   |
| 83 |  |
| 84 |  |

10

20

30

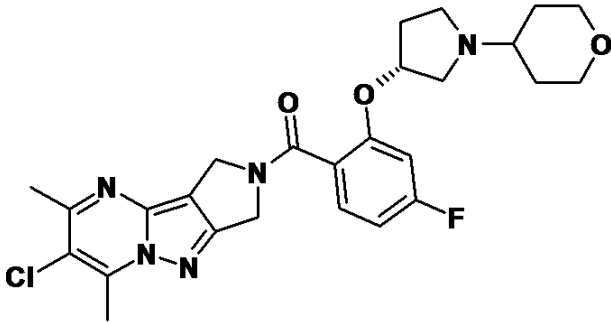
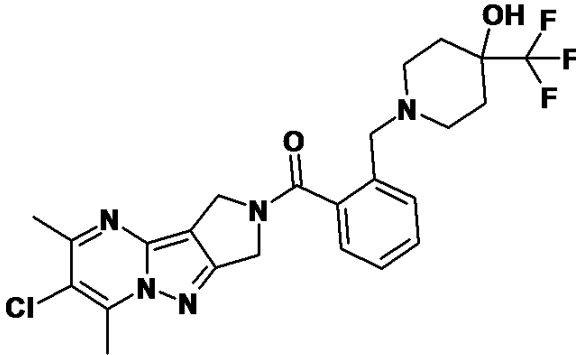
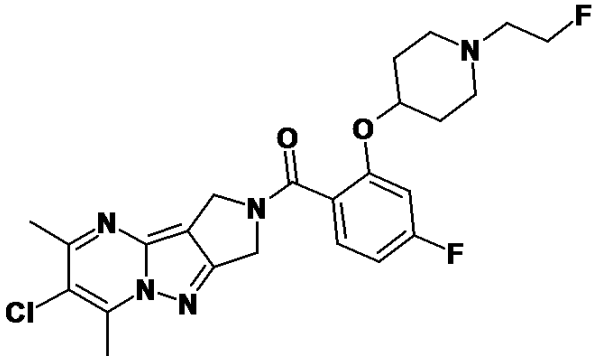
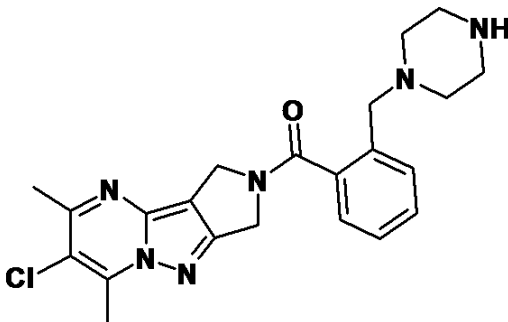
40

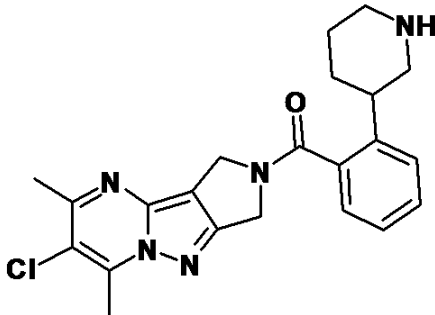
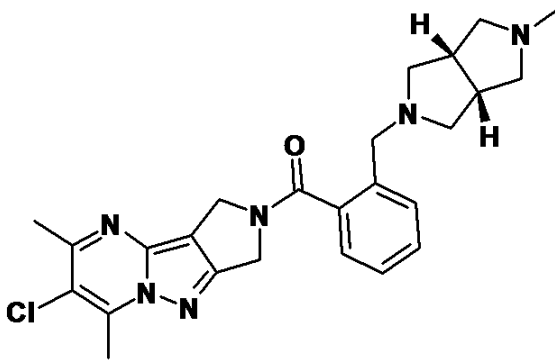
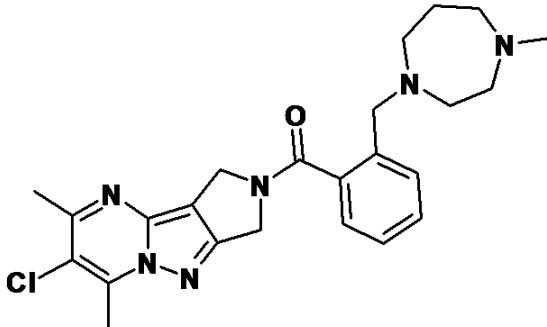
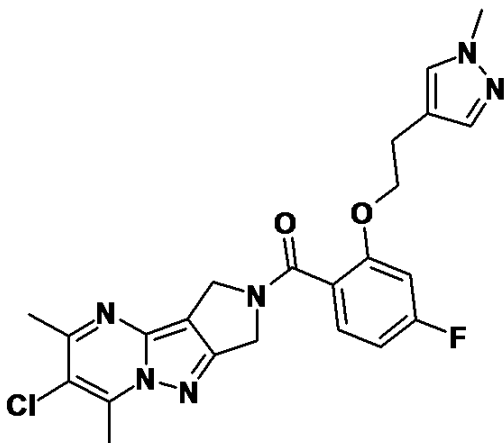
|    |   |
|----|---|
| 85 |    |
| 86 |    |
| 87 |   |
| 88 |  |

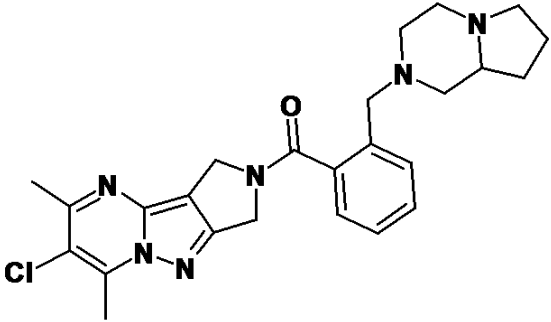
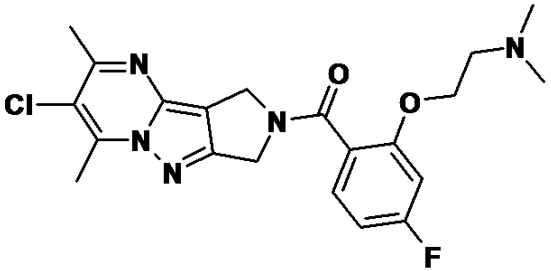
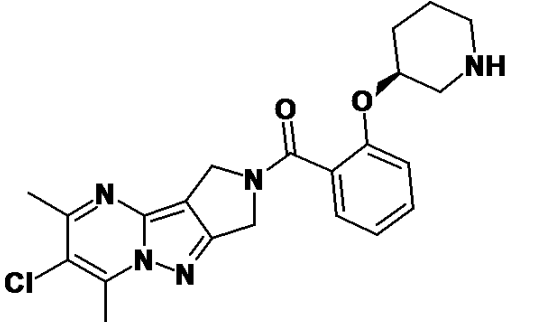
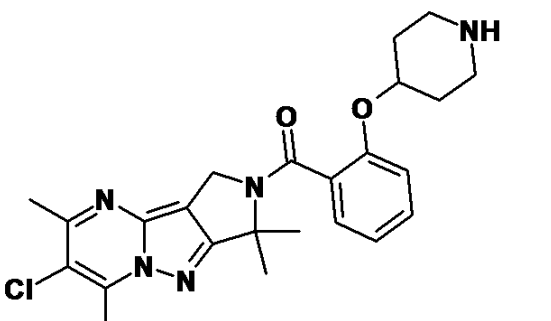
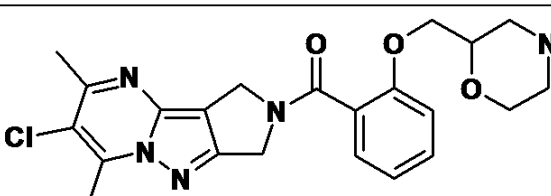
10

20

30

|    |   |
|----|---|
| 89 |    |
| 90 |    |
| 91 |   |
| 92 |  |

|    |   |
|----|---|
| 93 |    |
| 94 |    |
| 95 |   |
| 96 |  |

|     |   |
|-----|---|
| 97  |    |
| 98  |    |
| 99  |   |
| 100 |  |
| 101 |  |

10

20

30

40

## 【 0 0 1 0 】

下記の略号は以下に使用される略号を表す：

ACN(アセトニトリル)、AcOH (酢酸)、aq.(水性)、dba(ジベンジリデンアセトン)、DBAD (ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート)、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM(ジクロロメタン)、DEAD (ジエチルアゾジカルボキシレート)、DIAD (ジイソプロピルアゾジカルボキシレート)、DIC(ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジ-イソプロピルエチルアミン)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、DMP(デス-マーチンペルヨーギナン：酢酸1,1-ジアセトキシ -3-オキソ-1 5-ヨード-2-オキサ-

50

インダン -1-イル エステル)、EA (酢酸エチル)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、eq.(当量)、EtOH (エタノール)、g (グラム)、HATU (2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-トテラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム)、cHex (シクロヘキサン)、HPLC (高性能液体クロマトグラフィー)、LG (脱離基)、MeOH (メタノール)、MHz(メガヘルツ)、MIBK (メチルイソブチルケトン)、min (分)、mL (ミリリットル)、mmol (ミリモル)、MS (質量分析法)、MTBE (tert-ブチルメチルエーテル)、MW (マイクロウェーブ)、NMR(核磁気共鳴)、ppm(百万分の一)、sat.(飽和)、SFC(超臨界液体クロマトグラフィー)、T3P (2,4,6-トリプロピル-[1,3,5,2,4,6]トリオキサトリホスフィネート2,4,6-トリオキサイド)、TEA(トリエチルアミン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、UV (紫外線)。

10

#### 【0011】

一般に、本発明の式(1)及び関連式の化合物は直ぐに入手し得る出発物質から調製し得る。このような出発物質が市販されていない場合には、それらが通常の合成技術により調製されてもよい。一般に、式(1)及び関連式の個々の化合物についての合成経路は夫々の分子の特別な置換基に依存し、このような因子は当業者により認められている。下記の一般方法及び実施例に以下に記載されている操作が式(1)及び関連式の化合物を調製するのに使用されてもよい。下記のスキームに示される反応条件、例えば、温度、溶媒、又は補助試薬は、例としてのみ示され、限定ではない。典型的又は好ましい実験条件(即ち、反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒等)が示される場合、特にことわらない限り、その他の実験条件がまた使用し得ることが理解されるであろう。最適の反応条件は使用される特別な反応体又は溶媒により変化してもよいが、このような条件はルーチン最適化操作を使用して、当業者により決められる。全ての保護方法及び脱保護方法について、Philip J.Kocienski 著、「保護基」、Georg Thieme Verlag Stuttgart, ニューヨーク, 1994並びに Theodore W. Greene 及び Peter G.M. Wuts 著「有機合成における保護基」、Wiley Interscience, 第3編 1999 を参照のこと。

20

「脱離基」は除去でき、又は別の化学基により置換し得る化学部分を表す。

明細書中、脱離基という用語は好ましくはCl、Br、I 又は反応により変性されたOH基、例えば、活性化エステル、イミダゾリドもしくは1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ(好ましくはメチルスルホニルオキシ又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ)もしくは6～10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ(好ましくはフェニル-又はp-トリルスルホニルオキシ)を表す。

30

典型的なアシル化反応におけるカルボキシル基の活性化のためのこの型の基が文献(例えば、通常の研究、例えば、Houben-Weyl 著, Methoden der organischen Chemie [有機化学の方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)に記載されている。

活性化エステルは、例えば、HOBt 又はN-ヒドロキシスクシンイミドの添加によりその場で有利に生成される。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及びQの性質に応じて、異なる合成戦略が式(1)の化合物の合成について選ばれてもよい。下記のスキームに示される方法において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及びQは特に記述されない限り明細書に先に定義されたとおりである。

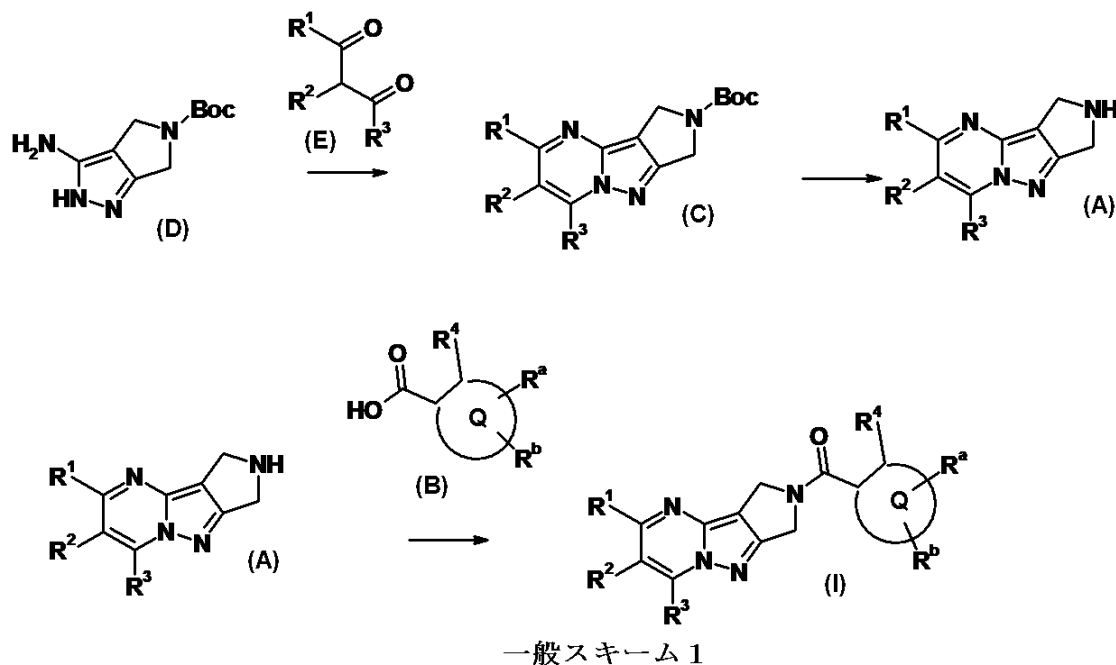
式(1)(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及びQは先に定義されたとおりである)のテトラアザ-シクロペンタ[a]インデニル化合物は一般スキーム1に記載される合成経路に従って調製し得る。

40

#### 【0012】



## 【化6】



10

## 【0013】

20

好ましい合成経路に従って、式(I) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及びQは先に定義されたとおりである)の化合物は、カップリング剤、例えば、EDC、HATU、DCC、DICを使用することにより又は酸塩化物もしくは活性化エステルの生成を経由するカルボン酸及びアミンから出発するアミドの生成についての通常 conditions に従って式(A)のアミンと式(B)のカルボン酸の反応により調製されてもよい。好ましい条件はHATU又はEDCによる式(A) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は先に定義されたとおりである)の化合物の処理続いて室温の好適な溶媒、例えば、DMF又はDCM中の塩基、例えば、TEA又はDIEAの存在下の式(B) (式中、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及びQは先に定義されたとおりである)のアミンの添加からなる。

式(A) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は先に定義されたとおりである)の化合物は式(C)の相当するBoc保護アミンから、酸、例えば、DCM中のTFAもしくはジオキサン中のHCl又はAcOH中のHClによる処理により調製されてもよい。

30

式(C) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は先に定義されたとおりである)の化合物は式(D)の化合物及び式(E)の化合物を好適な溶媒、例えば、AcOH中で25 から75 までの範囲の温度で30分~48時間にわたって反応させることにより調製されてもよい。

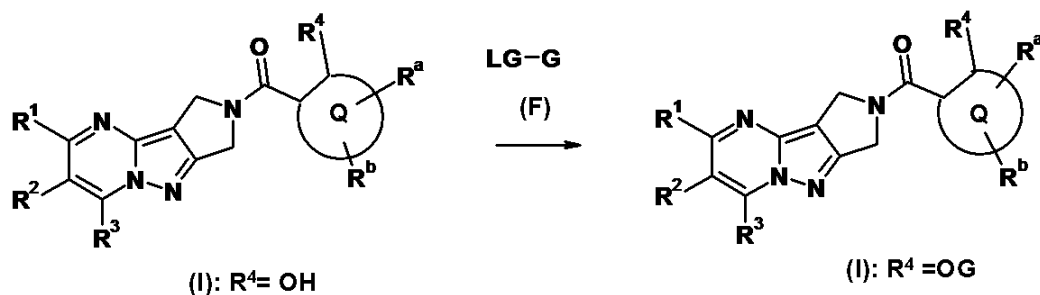
式(D)の化合物はBioorg.Med.Chem.Lett.2010, 20(14), 4273-4278に記載されたように調製されてもよい。

また、一般式(I) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及びQは先に定義されたとおりであり、かつ $R^4$ はOGである)の化合物は、一般スキーム2に示されるように調製されてもよい。

## 【0014】

## 【化7】

40



一般スキーム 2

50

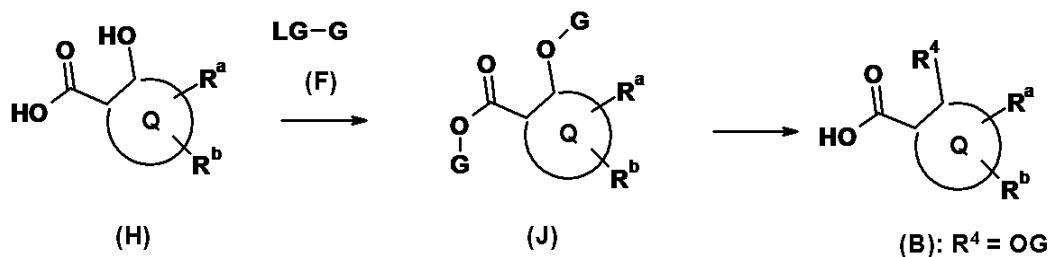
## 【0015】

一般式(I) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及びQは先に定義されたとおりであり、かつ $R^4$ はOGである)の化合物は、好適な溶媒、例えば、DMF、DMA、THF、1,4-ジオキサン、アセトン、ACN 中で20 から200 までの範囲の温度で数分から数時間にわたって塩基、例えば、 $K_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、NaH の存在下で、式(I) (式中、 $R^4$ はOHである)と式(F) (式中、LGは好ましくはHal または活性化エステルから選ばれる、脱離基である)の間の反応により調整されてもよい。好ましい条件は溶媒、例えば、DMF 中で、 $K_2CO_3$  の存在下で約150 の温度で10分～1時間にわたってマイクロウェーブ加熱を使用して式(F)の化合物による式(I) (式中、 $R^4$ はOHである)の化合物の処理からなる。

式(B) (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及びQは先に定義されたとおりであり、かつ $R^4$ はOGである)の化合物は一般スキーム3により調製されてもよい。

## 【0016】

## 【化8】



一般スキーム3

## 【0017】

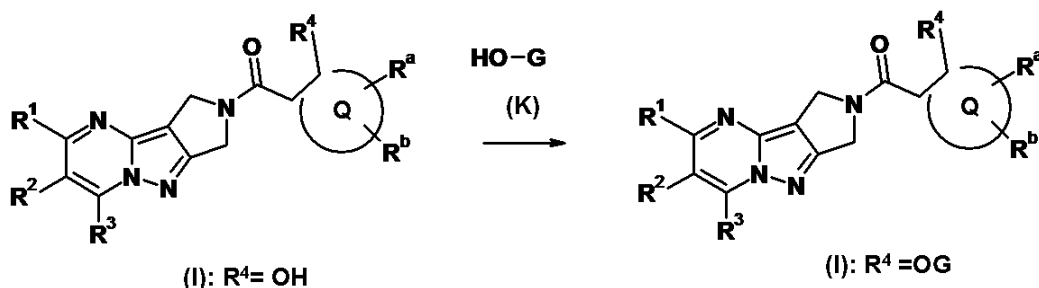
式(B) (式中、 $R^4$ はOGである)の化合物は水、水/THF、水/THF/エタノール又は水/1,4-ジオキサンを使用して、0～100 の温度で式(J) (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、G及びQは先に定義されたとおりである)のエステルのケン化により調製されてもよい。更に、エステルは、例えば、酢酸、TFA 又はHCl を使用して、加水分解し得る。

式(J) (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、G及びQは先に定義されたとおりである)の化合物は好適な溶媒、例えば、DMF、DMA、THF、1,4-ジオキサン、アセトン、ACN 又はこれらの混合物中で20 から200 までの範囲の温度で数分から数時間にわたって塩基、例えば、 $K_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、NaH の存在下で、式(H)の化合物を式(F)の化合物と反応させることにより調製されてもよい。

また、一般式(I) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及びQは先に定義されたとおりであり、かつ $R^4$ はOGである)の化合物は、一般スキーム4に示されるように調製されてもよい。

## 【0018】

## 【化9】



一般スキーム4

## 【0019】

式(I) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及びQは先に定義されたとおりであり、かつ $R^4$ はOGである)の化合物は、溶媒、例えば、THF、1,4-ジオキサン中で、20 から100 までの範囲で数分～数時間にわたってホスフィン、例えば、トリフェニルホスフィン又はトリブ

チルホスフィン及びアゾジカルボキシレート、例えば、DEAD、DIAD、DBADの存在下で、式(1)（式中、 $R^4$ はOHである）の化合物と式(K)のアルコールとの間のミツノブ型反応により調整されてもよい。好ましい条件は溶媒、例えば、1,4-ジオキサン又はTHF 中で0 ~ 40 の温度で数時間にわたって式(K)のアルコールによる式(1)（式中、 $R^4$ はOHである）の化合物の処理からなる。

本発明の化合物は適当な溶媒からの結晶化又は適当な溶媒の蒸発により溶媒分子と会合して単離し得る。

式(1)の化合物（これらは塩基性中心を含む）の医薬上許されるアニオン塩は、通常の様式で調製されてもよい。例えば、遊離塩基の溶液がニート又は好適な溶液中で、好適な酸で処理されてもよく、得られる塩が濾過又は反応溶媒の真空下の蒸発により単離されてもよい。

10

#### 【0020】

式(1)の化合物（これらは酸性中心を含む）の医薬上許されるカチオン塩は、通常の様式で調製されてもよい。例えば、遊離酸の溶液がニート又は好適な溶液中で、好適な塩基で処理されてもよく、得られる塩が濾過又は反応溶媒の真空下の蒸発により単離されてもよい。或る場合には、塩は式(1)の化合物の所望のアルカリ塩又はアルカリ土類塩が沈澱し、又はそれ以外に濃縮及び非溶媒の添加により単離し得る溶媒を使用して、酸の溶液をアルカリ塩又はアルカリ土類塩（例えば、エチルヘキサン酸ナトリウム、オレイン酸マグネシウム）の溶液と混合することにより調製し得る。

塩の両方の型がイオン交換樹脂技術を使用して生成又は相互変換されてもよい。

20

使用される条件に応じて、反応時間は一般に数分~14日である。反応温度は約-30 ~ 約140 、通常-10 ~ 90 、特に約0 ~ 70 である。

式(1)及び関連式の化合物は更に式(1)の化合物を加溶媒分解剤又は水素化分解剤による処理によりそれらの機能性誘導体の一つから遊離することにより得られる。

加溶媒分解又は水素化分解に好ましい出発物質は式I及び関連式に合致するが、1個以上の遊離アミノ基及び/又はヒドロキシル基に代えて相当する保護されたアミノ基及び/又はヒドロキシル基を含むもの、好ましくはN原子に結合されたH原子に代えてアミノ保護基を有するもの、特にHN基に代えて、 $R^*-N$ 基（ $R^*$ はアミノ保護基を表す）を有するもの、及び/又はヒドロキシル基のH原子に代えてヒドロキシル保護基を有するもの、例えば、式Iに合致するが、-COOH 基に代えて、-COOR\*\* 基（ $R^{**}$  はヒドロキシル保護基を表す）を有するものである。

30

複数の同じ又は異なる保護されたアミノ基及び/又はヒドロキシル基が出発物質の分子中に存在することがまた可能である。存在する保護基が互いに異なる場合、それらは多くの場合に選択的に開裂し得る。

#### 【0021】

「アミノ保護基」という用語は一般用語で知られており、アミノ基を化学反応に対して保護（ブロック）するのに適しているが、所望の化学反応が分子中のいずれかで行なわれた後に除去し易い基に関する。このような記載の典型例は、特に、未置換又は置換アシル基、アリール基、アラルコキシメチル基又はアラルキル基である。アミノ保護基は所望の反応（又は反応順序）後に除去されるので、それらの型及びサイズは更に重要ではない。しかしながら、1-20個、特に1-8 個の炭素原子を有するものが好ましい。「アシル基」という用語は本方法に関して最も広い意味で理解されるべきである。それは脂肪族、芳香族脂肪族、芳香族又は複素環のカルボン酸又はスルホン酸、そして、特に、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基そして特にアラルコキシカルボニル基から誘導されたアシル基を含む。このようなアシル基の例はアルカノイル、例えば、アセチル、プロピオニル及びブチリル；アラルカノイル、例えば、フェニルアセチル；アロイル、例えば、ベンゾイル及びトリル；アリールオキシアルカノイル、例えば、POA ；アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC（tert-ブトキシカルボニル）及び2-ヨードエトキシカルボニル；アラルコキシカルボニル、例えば、CBZ（「カルボベンゾキシ」）、4-メトキシベンジルオキシカル

40

50

ボニル及びFmoc；並びにアリールスルホニル、例えば、Mtr である。好ましいアミノ保護基はBOC 及びMtr、更にCBZ、Fmoc、ベンジル及びアセチルである。

「ヒドロキシル保護基」という用語は同様に一般的用語で知られており、ヒドロキシル基を化学反応に対して保護するのに適しているが、所望の化学反応が分子中のいずれかで行なわれた後に除去し易い基に関する。このような記載の典型例は上記未置換又は置換アリール基、アラルキル基又はアシル基、更にまたアルキル基である。ヒドロキシル保護基の性質及びサイズは重要ではない。何とならば、それらは所望の化学反応又は反応順序後に再度開裂されるからである。1-20個、特に1-10個の炭素原子を有する基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、とりわけ、ベンジル、4-メトキシベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチル及びアセチルであり、この場合、ベンジル及びtert-ブチルが特に好ましい。

10

#### 【0022】

式I 及び関連式の化合物は、使用される保護基に応じて、例えば、無機強酸、例えば、塩酸、過塩素酸又は硫酸、強有機カルボン酸、例えば、トリクロロ酢酸、TFA 又はスルホン酸、例えば、ベンゼンスルホン酸もしくはp-トルエンスルホン酸によりそれらの機能性誘導体から遊離される。付加的な不活性溶媒の存在が可能であるが、常に必要とは限らない。好適な不活性溶媒は有機酸、例えば、カルボン酸、例えば、酢酸、エーテル、例えば、テトラヒドロフラン又はジオキサン、アミド、例えば、DMF、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、更にまたアルコール、例えば、メタノール、エタノール又はイソプロパノール、及び水であることが好ましい。上記溶媒の混合物が更に好適である。TFA は更に溶媒を添加しないで過剰で使用されることが好ましく、また過塩素酸は9:1 の比の酢酸と70%の過塩素酸の混合物の形態で使用されることが好ましい。開裂のための反応温度は有利には約0 ～約50 、好ましくは15～30 （室温）である。

20

BOC 基、OtBut 基及びMtr 基は、例えば、好ましくはジクロロメタン中のTFA を使用して、又はジオキサン中の約3 ～5N HClを使用して15-30 で開裂でき、またFmoc基はDMF 中のジメチルアミン、ジエチルアミン又はピペリジンの約5 ～50%の溶液を使用して15-30 で開裂し得る。

水素化分解で除去し得る保護基（例えば、CBZ、ベンジル又はオキサジアゾール誘導体からのアミジノ基の遊離）は、例えば、触媒（例えば、有利にはカーボンの如き担体で担持された、貴金属触媒、例えば、パラジウム）の存在下の水素による処理により開裂し得る。ここで好適な溶媒は先に示されたもの、特に、例えば、アルコール、例えば、メタノールもしくはエタノール、又はアミド、例えば、DMF である。水素化分解は一般に約0 ～100 の温度で約1 バール～200 バールの圧力で、好ましくは20-30 で1-10バールで行なわれる。CBZ 基の水素化分解は、例えば、メタノール中の5 ～10%のPd/Cで、又は20-30 でメタノール/DMF中でPd/C担持ギ酸アンモニウム（水素に代えて）を使用して良く成功する。

30

#### 【0023】

好適な不活性溶媒の例は炭化水素、例えば、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン又はキシレン；塩素化炭化水素、例えば、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリフルオロベンゼン、クロロホルム又はジクロロメタン；アルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール又はtert-ブタノール；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）又はジオキサン；グリコールエーテル、例えば、エチレングリコールモノメチル又はモノエチルエーテル又はエチレングリコールジメチルエーテル（ダイグリム）；ケトン、例えば、アセトン又はブタノン；アミド、例えば、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン（NMP）又はジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル、例えば、アセトニトリル；スルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸、例えば、ギ酸又は酢酸；ニトロ化合物、例えば、ニトロメタン又はニトロベンゼン；エステル、例えば、酢酸エチル、又は前記溶媒の混合物である。

40

50

エステルは、例えば、水、水/THF、水/THF/エタノール又は水/ジオキサン中で、0～100の温度で、HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を使用して、又はLiOH、NaOH又はKOHを使用して加水分解し得る。

遊離アミノ基は通常の様式で有利には不活性溶媒、例えば、ジクロロメタンもしくはTHF中で、かつ/又は塩基、例えば、トリエチルアミンもしくはピリジンの存在下で、-60～+30の温度で、塩化アシルもしくはアシル酸無水物を使用して更にアシル化でき、又は未置換又は置換アルキルハライドを使用してアルキル化し得る。

#### 【0024】

式(I)及び関連式はまたこれらの化合物の光学活性形態(立体異性体)、鏡像体、ラセミ体、ジアステレオマー並びに水和物及び溶媒和物を含む。「化合物の溶媒和物」という用語はそれらの相互の吸引力のために生成する化合物への不活性溶媒分子の付加を意味すると解される。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物又はアルコールである。

「医薬上使用できる誘導体」という用語は、例えば、式Iの化合物の塩及び所謂プロドラッグ化合物を意味すると解される。

「プロドラッグ誘導体」という用語は、例えば、アルキル基又はアシル基、糖又はオリゴペプチドで変性され、生物中で迅速に開裂されて活性化合物を生成する式Iの化合物を意味すると解される。式Iの化合物の「プロドラッグ」は、例えば、血液中の加水分解により、生体内で迅速に変換されて式Iの親化合物を生じる誘導体化合物を表すことが好ましい。T.Higuchi 及びV.Stellaは「新規送系としてのプロドラッグ」、A.C.S.Symposium Series, American Chemical Society (1975)の14巻にプロドラッグ概念の十分な説明を提示している。カルボキシル基を含む化合物についてのプロドラッグとして有益なエステルの例が「薬物デザインにおける生物可逆的キャリアー：理論及び適用」、E.B.Roche 編集, Pergamon Press: New York (1987)の14-21頁に見られる。これらの文献、及びこの明細書中に引用されるあらゆるその他の文献が、参考として本明細書に含まれることが意図されている。

これらはまた、例えば、Int.J.Pharm.115, 61-67 (1995)に記載されているような、本発明の化合物の生物分解性ポリマー誘導体を含む。

#### 【0025】

式(I)及び関連式はまた式Iの化合物の混合物、例えば、2種のジアステレオマーの混合物(例えば、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100又は1:1000の比の)を含む。

これらは立体異性体の化合物の混合物であることが特に好ましい。

医薬製剤は単位投薬当り前もって決められた量の活性成分を含む、投薬単位の形態で投与し得る。このような単位は、例えば、治療される症状、投与の方法並びに患者の年齢、体重及び状態に応じて、本発明の化合物0.5 mg～1 g、好ましくは1 mg～700 mg、特に好ましくは5 mg～100 mgを含むことができ、又は医薬製剤は投薬単位当り前もって決められた量の活性成分を含む投薬単位の形態で投与し得る。好ましい投薬単位製剤は先に示されたような、毎日の用量もしくは部分用量、又は活性成分の相当する比率を含むものである。更に、この型の医薬製剤は医薬業界で一般に知られている、方法を使用して調製し得る。

医薬製剤はあらゆる所望の好適な方法、例えば、経口(頬内又は舌下を含む)方法、直腸方法、鼻内方法、局所(頬内、舌下又は経皮を含む)方法、腔内方法又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内又は皮膚内を含む)方法による投与に適し得る。このような製剤は医薬業界で知られている全ての方法を使用して、例えば、活性成分を一種以上の賦形剤又は一種以上のアジュバントと合わせるにより調製し得る。

経口投与に適した医薬製剤は別々の単位、例えば、カプセル又は錠剤；粉末又は顆粒；水性又は非水性の液体中の溶液又は懸濁液；食用フォーム又はフォーム食品；或いは水中油液体エマルジョン又は油中水液体エマルジョンとして投与し得る。

こうして、例えば、錠剤又はカプセルの形態の経口投与の場合には、活性成分が経口の、無毒性かつ医薬上許される不活性賦形剤、例えば、エタノール、グリセロール、水等と

合わされる。粉末は化合物を適当な微細サイズに微粉碎し、それを同様の様式で微粉碎された医薬賦形剤、例えば、食用炭水化物、例えば、澱粉又はマンニトールと混合することにより調製される。風味料、防腐剤、分散剤及び色素が同様に存在してもよい。

カプセルは先に記載された粉末混合物を調製し、それを成形ゼラチンシェルに充填することにより製造される。滑剤及び潤滑剤、例えば、高分散性ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又は固体形態のポリエチレングリコールが、充填操作の前に粉末混合物に添加し得る。崩壊剤又は可溶化剤、例えば、アガー - アガー、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウムが、カプセルが服用された後に薬物の利用能を改善するために同様に添加されてもよい。

#### 【 0 0 2 6 】

加えて、所望により、又は必要により、好適なバインダー、潤滑剤及び崩壊剤だけでなく、色素が混合物に同様に混入し得る。好適なバインダーとして、澱粉、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコース又はベータ - ラクトース、トウモロコシからつくられた甘味料、天然ゴム及び合成ゴム、例えば、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等が挙げられる。これらの剤形中に使用される潤滑剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる。崩壊剤として、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が挙げられるが、これらに限定されない。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、その混合物を造粒又は乾式プレスし、潤滑剤及び崩壊剤を添加し、全混合物をプレスして錠剤を得ることにより製剤化される。粉末混合物は好適な様式で微粉碎された化合物を上記のように希釈剤又はベース、そして必要によりバインダー、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン又はポリビニル - ピロリドン、溶解遅延剤、例えば、パラフィン、吸収促進剤、例えば、四級塩、及び/又は吸収剤、例えば、ベントナイト、カオリン又はリン酸二カルシウムと混合することにより調製される。粉末混合物はそれをバインダー、例えば、シロップ、澱粉ペースト、アカディア粘液又はセルロースもしくはポリマー物質の溶液で湿らせ、それを篩に押しやることにより造粒し得る。造粒の別法として、粉末混合物は錠剤成形機中で流して、分解されて顆粒を生成する非一様な形状の塊を得ることができる。顆粒は錠剤キャスティング金型への粘着を防止するためにステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク又は鉱油の添加により潤滑し得る。次いで潤滑された混合物がプレスされて錠剤を得る。活性成分はまた易流動性不活性賦形剤と合わされ、次いで造粒工程又は乾式プレス工程を行なわないで直接プレスされて錠剤を得ることができる。セラックシール層、糖又はポリマー物質の層及びワックスの光沢層からなる透明又は不透明保護層が存在してもよい。色素が異なる投薬単位を区別することができるためにこれらの被覆物に添加し得る。

#### 【 0 0 2 7 】

経口液体、例えば、溶液、シロップ及びエリキシル剤は、投薬単位の形態で調製でき、その結果、所定の量が前もって特定された量の化合物を含む。シロップは化合物を好適な風味料とともに水溶液に溶解することにより調製でき、一方、エリキシル剤は無毒性アルコールビヒクルを使用して調製される。懸濁液は無毒性ビヒクル中の化合物の分散により製剤化し得る。可溶化剤及び乳化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテル、防腐剤、風味添加剤、例えば、ペパーミントオイル又は天然甘味料又はサッカリン、或いはその他の人工甘味料等が、同様に添加し得る。

経口投与のための投薬単位製剤は、所望により、マイクロカプセル中に封入し得る。製剤はまたその放出が、例えば、被覆又はポリマー、ワックス等中の粒状物質の被覆又は埋め込みにより延長又は遅延されるような方法で調製し得る。

式(1)、及び関連式の化合物並びにこれらの塩、溶媒和物及び生理学上機能性の誘導体及びその他の活性成分はまたリボソーム送出システム、例えば、小さい単層小胞、大きい単層小胞及び多層小胞の形態で投与し得る。リボソームは種々のリン脂質、例えば、コレ

10

20

30

40

50

ステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンから生成し得る。

式(1)、及び関連式の化合物並びにこれらの塩、溶媒和物及び生理学上機能性の誘導体及びその他の活性成分はまた化合物分子が結合される個々のキャリアーとしてモノクローナル抗体を使用して送出し得る。化合物はまた標的薬物キャリアーとしての可溶性ポリマーに結合し得る。このようなポリマーはポリビニルピロリドン、ビランコポリマー、ポリヒドロキシプロピル-メタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミド-フェノール又はポリエチレンオキサイドポリリシン(パルミトイル基により置換された)を含んでもよい。化合物は更に薬物の制御された放出を得るのに適している生物分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリ-ε-プロラク톤、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ-オルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーに結合されてもよい。

10

#### 【0028】

経皮投与に適した医薬製剤はレシピエントの表皮との延長された、緊密な接触のための独立のプラスターとして投与し得る。こうして、例えば、活性成分がPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) に一般用語で記載されたようなイオン導入法によりプラスターから送出し得る。

局所投与に適した医薬化合物は軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾール又はオイルとして製剤化し得る。

眼又はその他の外部組織、例えば、口及び皮膚の治療のために、製剤は局所軟膏又はクリームとして適用されることが好ましい。軟膏を得るための製剤化の場合、活性成分がパラフィン系又は水混和性のクリームベースとともに使用し得る。また、活性成分が水中油クリームベース又は油中水ベースとともに製剤化されてクリームを得ることができる。

20

眼への局所適用に適した医薬製剤として、点眼液が挙げられ、この場合、活性成分が好適なキャリアー、特に水性溶媒中に溶解又は懸濁される。

口中の局所適用に適した医薬製剤はロゼンジ、香錠及び口洗浄液を含む。

直腸投与に適した医薬製剤は座薬又は浣腸の形態で投与し得る。

キャリアー物質が固体である鼻内投与に適した医薬製剤は、例えば、20-500ミクロンの範囲の粒子サイズを有する粗い粉末を含み、嗅剤が服用される様式で、即ち、鼻の近くに保持された粉末を含む容器からの鼻通路を経由しての迅速な吸入により投与される。キャリアー物質として液体を含む鼻スプレー又は鼻ドロップとしての投与に適した製剤は水又はオイル中の活性成分溶液を含む。

30

吸入による投与に適した医薬製剤は微細な粒状のダスト又はミストを含み、これらはエアゾールを含む加圧ディスペンサー、ネブライザー又は注入器の種々の型により生成し得る。

膣投与に適した医薬製剤はペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として投与し得る。

#### 【0029】

非経口投与に適した医薬製剤として酸化防止剤、緩衝剤、殺細菌剤及び溶質を含む水性及び非水性の無菌注射溶液(これにより製剤が治療されるレシピエントの血液と等張性にされる)、並びに水性及び非水性の無菌懸濁液(これらは懸濁媒体及び増粘剤を含む)が挙げられる。製剤は単一投薬又は多投薬容器、例えば、シールされたアンプル及びバイアル中で投与でき、凍結乾燥状態で貯蔵でき、その結果、注射目的のための無菌キャリアー、例えば、水の添加のみが使用直前に必要である。

40

そのレシピに従って調製される注射溶液及び懸濁液は無菌粉末、顆粒及び錠剤から調製し得る。

先に特別に挙げられた成分に加えて、製剤がまた製剤の特別な型に関して当業界で通常のその他の薬剤を含んでもよいことが言うまでもなく、こうして、例えば、経口投与に適している製剤は風味料を含んでもよい。

式(1)、及び関連式の化合物及びその他の活性成分の治療有効量は、例えば、動物の年

50

齢及び体重、治療を必要とする正確な症状、及びその重度、製剤の性質並びに投与の方法を含む、幾つかの因子に依存し、最終的に治療医師又は獣医により決められる。しかしながら、化合物の有効量は一般に1日当りレシピエント（哺乳類）の体重1 kg当り0.1 ~ 100 mgの範囲、特に典型的には1日当り体重1 kg当り1 ~ 10 mg の範囲である。こうして、70kgの体重の成体の哺乳類についての1日当りの実際の量は通常70 ~ 700 mgであり、この場合、この量は1日当りの個々の用量として、又は通常1日当りの一連の部分用量（例えば、2回、3回、4回、5回又は6回）で投与でき、その結果、合計の毎日の用量は同じである。塩もしくは溶媒和物又はこれらの生理学上機能性の誘導体の有効量は化合物それ自体の有効量の分数として決められる。

更に、本発明は有効量の式(1)及び関連式の化合物を対象に投与することを含む、M1関連疾患を患っている対象の治療方法に関する。本発明は好ましくはそのM1関連疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂、運動障害、記憶障害、慢性神経痛、睡眠障害、癲癇、認知障害、痴呆、幻覚、妄想、パラノイアである、方法に関する。

#### 【実施例】

##### 【0030】

本発明の化合物をプログラムAutoNom (v1.0.1.1)で使用される標準に従って命名した。

式(1)の化合物は直ぐに入手し得る出発物質から液相及び固相の両方の化学プロトコル又は混合液相及び固相プロトコルを使用する、幾つかの合成アプローチにより調製し得る。合成経路の例を以下に実施例に記載する。

特に報告しない限り、以下の実験の記載に使用された市販の出発物質をアルドリッチ、シグマ、ACROS 又はABCRから購入した。

$^1\text{H}$  NMR分析を、BRUKER NMR, 型式DPX-300 MHz FT-NMRを使用して行なった。重水素化溶媒の残留シグナルを内部基準として使用した。化学シフト ( ) を残留溶媒シグナル ( = 2.50 (DMSO- $d_6$  中の $^1\text{H}$  NMRについて) 及び7.26 (CDCl $_3$  中) に関してppm で報告する。s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、br (ブロード)、quint (五重線)。実験の部中の幾つかの化合物は $^1\text{H}$  NMRの記載で記載されたような異なる比の回転異性体の混合物として存在する。

以下に記載される実施例に提示されたMSデータを以下のように得た：質量スペクトル：LC/MS ウォーターズ ZMD (ESI)。

HPLC分析を以下のように2mL/分の流量；8 分の勾配100:0:0.1 % から0:100:0.05 %までの H $_2$ O:CH $_3$ CN:TFA でウォーターズ XbridgeTM C8 50 mm x 4.6 mm カラムを使用してUV検出 (最大プロット)とともに得た。

SFC 精製をサー - ウォーターズからのPrep SFC 100 UV で行なった。

特に報告しない限り、質量指示分取HPLC精製をサンファイア-Prep C18 OBDカラム19x100 mm 5  $\mu$ mを備えた質量指示自動精製Fractionlynx (ウォーターズから)で行なった。全ての精製をACN/H $_2$ O 又はACN/H $_2$ O/HCOOH (0.1%)の勾配で行なった。

マイクロウェーブ化学をバイオテージからの単一モードマイクロウェーブ反応器Emrys<sup>TM</sup> オプチマイザー又はイニシエーター<sup>TM</sup> Sixtyで行なった。

##### 【0031】

方法 A (HATUを使用するアミド生成)：

HATU (1.0-1.2 eq.)をDMF 中のカルボン酸 (1.0-1.2 eq.)及びTEA(2-4 eq.)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で15分間 ~ 1時間攪拌し、その後にアミン (1 eq.)を添加した。得られる混合物を完結まで室温で攪拌した。

方法 B (EDC を使用するアミド生成)：

EDC (1.0-1.2 eq.) をDCM 中のカルボン酸 (1.0-1.2 eq.)及びTEA (2-4 eq.)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で15分間 ~ 1時間攪拌し、その後にアミン (1 eq.)を添加した。得られる混合物を完結まで室温で攪拌した。

方法 C (ベンジルアミン生成)：

アミン (3-10 eq)を無水 DCM (10-20V) 中のベンジルハライド(1 eq)の溶液に添加した。得られる混合物を完結まで室温で攪拌した (通常3-15時間)。その反応混合物をDCM で

10

20

30

40

50



希釈し、塩基性水溶液（通常1N NaOH）及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空で濃縮した。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー又は結晶化により精製した。

方法 D（DIEAを使用するベンジルアミン生成）:

アミン（2-5 eq）及びDIEA（2-5 eq）を無水DCM（10-20V）中のベンジルハライド（1 eq）の溶液に添加した。得られる混合物を室温で完結まで攪拌した（通常3-15時間）。その反応混合物をDCMで希釈し、塩基性水溶液（通常1N NaOH）及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空で濃縮した。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー又は結晶化により精製した。

【0032】

10

方法 E（AcOH中のHClを使用するBoc 保護アミンの脱保護）

HCl（3-5 eq）の32%水溶液をAcOH（5-10 V）中のBoc 保護アミン（1 eq）の溶液に添加した。得られる混合物を室温で完結まで攪拌した（通常1-24時間）。その反応混合物をpH約14までNaOHの水溶液で希釈し、DCMで数回抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー又は結晶化により精製した。

方法 F（T3Pを使用するアミド生成）

T3P（1.0-1.2 eq）をDCM中のカルボン酸（1.0-1.2 eq）、アミン（1.0-1.2 eq）及びDIEA（2-4 eq）の混合物に添加し、その反応混合物を室温で完結まで攪拌した。

方法 G（ミツノブ反応によるアリールアルキルエーテル生成）

20

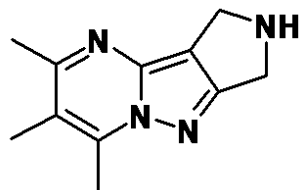
DBAD又はDIAD（1.5-2.5 eq）をTHF中のフェノール（1 eq）、アルコール（1.5-2.5 eq）及びトリブチルホスフィン（1.5-2.5 eq）の混合物に添加し、その反応混合物を室温で完結まで攪拌した。

中間体の調製

中間体 A1: 5,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

【0033】

【化10】



30

【0034】

工程 1: 5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH（25 mL）中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル（2.4 g; 10.7 ミリモル; 1 eq.）及び3-メチル-2,4-ペンタンジオン（1.75 mL; 15 ミリモル; 1.4 eq.）の混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を酢酸エチルと飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液の間に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をACN中ですり碎き、沈澱を濾過して標題化合物（1.7 g, 52%）を白色の固体として得た。母液を真空で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/EtOH, 95/5）により精製して標題化合物（1.5 g, 46%）を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） 4.59-4.53（m, 4H）, 3.34（s, 6H）, 2.27（s, 3H）, 1.47（s, 9H）。HPLC（最大プロット）96.1%; Rt 3.92分 UPLC/MS:（MS+）303.1（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。

40

工程 2: 5,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

1,4-ジオキサン中のHClの4M溶液（1.24 mL; 4.96 ミリモル; 15 eq.）を1,4-ジオキサン（5 mL）中の5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン

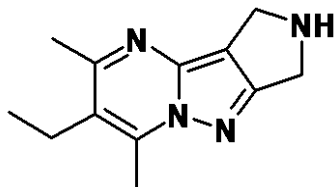
50

-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100 mg; 0.33 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を1,4-ジオキサン中ですり砕いた。濃縮、乾燥させて標題化合物 (65 mg, 82%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.40-10.30 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). HPLC (最大プロット) 100.0%; Rt 1.26分 UPLC/MS: (MS+) 203.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 A2: 6-エチル-5,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン

【0035】

【化11】



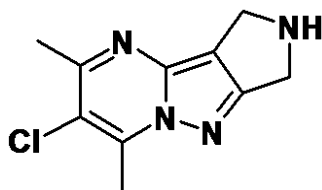
【0036】

AcOH (8 mL) 中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル (0.6 g; 2.68 ミリモル; 1 eq.) 及び3-エチル-2,4-ペンタンジオン (0.36 mL; 2.68 ミリモル; 1 eq.) の混合物を室温で32時間攪拌した。32% のHCl 水溶液 (1.05 mL; 10.7 ミリモル; 4 eq.) を添加し、得られる混合物を更に16時間攪拌した。真空での濃縮後、残渣をMTBE中ですり砕き、沈澱を濾過し、乾燥させた。固体を酢酸エチルに吸収させ、1M NaOH 水溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (450 mg, 94%) をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.05-4.00 (m, 4H), 2.73-2.63 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H). UPLC/MS: (MS+) 217.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 A3: 6-クロロ-5,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

【0037】

【化12】



【0038】

工程 1: 6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH (10 mL) 中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g; 4.46 ミリモル; 1 eq.) 及び3-クロロアセチルアセトン (0.71 mL; 6.24 ミリモル; 1.4 eq.) の溶液を室温で18時間攪拌した。その反応液を激しい攪拌下で水 (100 mL) に注ぎ、沈澱を濾過し、水で3回洗浄し、乾燥させて標題化合物 (1298 mg, 90%) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.60-4.52 (m, 4H), 2.81 (br s, 3H), 2.60-2.57 (m, 3H), 1.48 (s, 9H). HPLC (最大プロット) 98.4%; Rt 3.96 分 UPLC/MS: (MS+) 323 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2: 6-クロロ-5,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

32% のHCl 水溶液 (1.14 mL; 11.62 ミリモル; 3 eq.) をAcOH (6.25 mL) 中の6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert

10

20

30

40

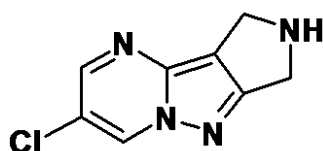
50

-ブチルエステル (1.25 g; 3.87 ミリモル; 1 eq.) の懸濁液に添加し、得られる混合物を室温で2時間攪拌し、次いでMTBE (40 mL) に注いだ。沈澱を濾過し、MTBEで3回洗浄し、乾燥させて標題化合物 (1 g, 100%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.55 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). HPLC (最大プロット) 100.0%; Rt 1.38 分 UPLC/MS: (MS+) 222.9 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 A4: 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

【0039】

【化13】



【0040】

工程 1: 6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g; 8.92 ミリモル; 1 eq.) 及び2-クロロマロンアルデヒド (1.04 g; 9.81 ミリモル; 1.1 eq.) の混合物を室温で18時間攪拌し、次いで水 (30 mL) で希釈した。沈澱を濾過し、カラムクロマトグラフィー (DCM/EA, 95/5から80/20まで) により精製して標題化合物 (1.24 g, 47%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 99.1%; Rt 3.75分

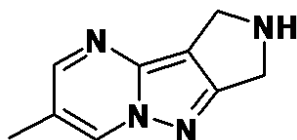
工程 2: 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

32% のHCl 水溶液 (1.2 mL; 12.2 ミリモル; 3 eq.) をAcOH (6 mL) 中の6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g; 4.07 ミリモル; 1 eq.) の懸濁液に添加し、得られる混合物を室温で2時間攪拌し、次いで激しい攪拌下でACN (40 mL) に滴下して注いだ。沈澱を濾過し、ACN で2回洗浄し、乾燥させて標題化合物 (0.85 g, 78%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 10.49 (s, 2H), 9.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 4H) HPLC (最大プロット) 100.0%; Rt 3.76 分 UPLC/MS: (MS+) 195 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 A5: 6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

【0041】

【化14】



【0042】

工程 1: 6-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH (50 mL) 中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5 g; 22.3 ミリモル; 1 eq.) 及び1,1,3,3-テトラエトキシ-2-メチルプロパン (4.32 mL; 22.3 ミリモル; 1 eq.) の混合物を50 で20時間攪拌し、次いで水 (250 mL) で希釈した。沈澱を濾過し、乾燥させて標題化合物 (3.5 g, 57%) を淡ベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98-8.95 (m, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 4H) HPLC (最大プロット) 100.0%; Rt 3.76 分 UPLC/MS: (MS+) 195 ([M+H]<sup>+</sup>).

1 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).HPLC (最大プロット) 99.7%; Rt 3.27 分 UPLC/MS: (MS+) 275.0 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : 6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

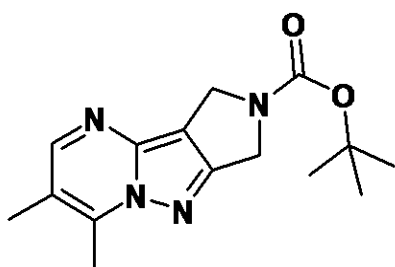
32% のHCl 水溶液(1.61 mL; 16.4 ミリモル; 3 eq.)をAcOH (7.5 mL) 中の6-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g; 5.47 ミリモル; 1 eq.)の溶液に添加し、得られる混合物を室温で28時間攪拌し、次いで激しい攪拌下でEtOH (40 mL)に滴下して注いだ。沈澱を濾過し、EtOH次いでMTBEで洗浄し、乾燥させて標題化合物 (0.75 g, 65%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.50 (s, 2H), 9.06-9.02 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 4H), 2.33 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 100.0%; Rt 4.36分

10

中間体 C1: 6,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0043】

【化15】



20

【0044】

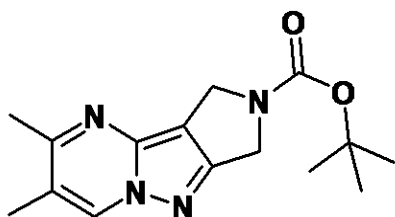
AcOH (5 mL) 中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g; 4.46 ミリモル; 1 eq.)及び(3E)-4-ヒドロキシ-3-メチルブト-3-エン-2-オン (J.Het.Chem.1980, 17(1), 33-37 に従って調製した) (0.6 g; 4.91 ミリモル; 1.1 eq.)の混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を1M NaOH とDCM の間に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られる油をEt<sub>2</sub>O中ですり碎き、沈澱を濾過し、その溶液を真空中で濃縮した。残渣をSFC (カラム :キラルパック IC, 溶離剤 25% MeOH)により精製して標題化合物 (140 mg, 11%)を白色の固体として得、中間体C2を連続して得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.33 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 4H), 2.54 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 3.3 Hz, 9H) HPLC (最大プロット) 87.3%; Rt 3.27分 UPLC/MS: (MS+) 289.1 ([M+H]<sup>+</sup>)

30

中間体 C2 : 5,6-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0045】

【化16】



40

【0046】

中間体C1の調製中に第二の溶出する化合物を白色の固体として単離した (170 mg, 13%)。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.75-4.66 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).UPLC/MS: (MS+) 289.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

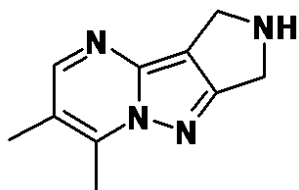
中間体 A6: 6,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]イン

50

デンニ塩酸塩

【 0 0 4 7 】

【 化 1 7 】



【 0 0 4 8 】

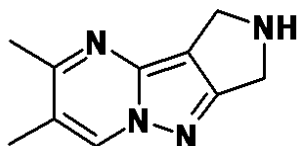
1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (10 mL; 40 ミリモル; 82.4 eq.) をMeOH (2 mL) 中の6,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (140 mg; 0.49 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOH中ですり碎き、沈澱を濾過し、乾燥させて標題化合物 (78 mg, 62%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

10.39 (br s, 2H), 8.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.51-4.48 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 99.9%; Rt 1.03 分 UPLC/MS: (MS+) 189.0 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 A7: 5,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデンニ塩酸塩

【 0 0 4 9 】

【 化 1 8 】



【 0 0 5 0 】

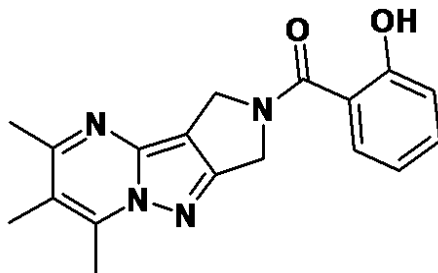
1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (10 mL; 40 ミリモル; 67.8 eq.) をMeOH (2 mL) 中の5,6-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (170 mg; 0.59 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOH中ですり碎き、沈澱を濾過し、乾燥させて標題化合物 (90 mg, 58%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

10.41 (br s, 2H), 8.66-8.17 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.57-4.53 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 99.6%; Rt 1.03分 UPLC/MS: (MS+) 189.0 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 Z1: (2-ヒドロキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 0 5 1 】

【 化 1 9 】



【 0 0 5 2 】

標題化合物を中間体A1及びサリチル酸から出発して方法 B に記載された操作に従って調

10

20

30

40

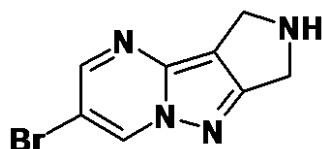
50

製した。再結晶 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の固体 (463 mg, 34%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.90 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 94.4%; Rt 2.44分 UPLC/MS: (MS+) 323.0 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 321.2 ([M-H]<sup>-</sup>).

中間体 A8: 6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

【0053】

【化20】



【0054】

工程 1: 6-ブロモ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH (21 mL) 中のプロモマロンアルデヒド (2.02 g; 13.38 ミリモル; 1 eq.) 及び 3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3 g; 13.38 ミリモル; 1 eq.) の混合物を室温で40分間撹拌した。不溶性物質を濾過により除去し、その溶液を水 (60 mL) で希釈した。沈澱を濾過し、水で3回洗浄し、乾燥させた。iPrOH から再結晶して標題化合物 (2.02 g, 45%) をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 99.8%; Rt 3.54分 UPLC/MS: (MS+) 339.3 及び 341.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

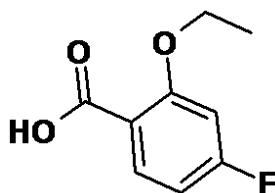
工程 2: 6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (35 mL; 140 ミリモル; 23.7 eq.) を6-ブロモ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g; 5.9 ミリモル; 1 eq.) に添加し、得られる混合物を室温で18時間撹拌した。沈澱を濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させて標題化合物 (1.56 g, 96%) をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.61 (br s, 2H), 9.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 4H). UPLC/MS: (MS+) 239.1 及び 241.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 B1: 2-エトキシ-4-フルオロ-安息香酸

【0055】

【化21】



【0056】

工程 1: 2-エトキシ-4-フルオロ-安息香酸エチルエステル

ヨードエタン (2.56 mL; 32.03 ミリモル; 2.5 eq.) をDMF (20 mL) 中の4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (2 g; 12.81 ミリモル; 1 eq.) 及び炭酸カリウム (5.31 g; 38.43 ミリモル; 3 eq.) の懸濁液に添加し、得られる混合物を80 °Cで3時間撹拌し、次いでMTBE (100 mL) と水 (100 mL) の間に分配した。有機層を水次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (2.3 g, 85%) を淡黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.71 (dd, J = 7.0, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.4, 11.7 Hz,

10

20

30

40

50

1H), 6.83 (dt, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 94.3%; Rt 4.04分 UPLC/MS: (MS+) 213.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

#### 工程 2 : 2-エトキシ-4-フルオロ-安息香酸

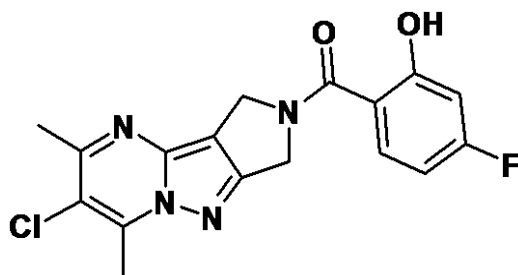
水酸化ナトリウムの5M溶液 (6.5 mL; 32.5 ミリモル; 3 eq.) をEtOH (46 mL)中の2-エトキシ-4-フルオロ-安息香酸エチルエステル (2.3 g; 10.8 ミリモル; 1 eq.)の溶液に添加し、得られる混合物を40 °Cで18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M HClで酸性にした。沈澱を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて標題化合物 (1.8 g, 90%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.56 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.0, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4, 11.7 Hz, 1H), 6.80 (dt, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H). HPLC (最大プロット) 99.3 %; Rt 2.71分 UPLC/MS: (MS+) 185.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

#### 中間体 Z2: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン

【 0 0 5 7 】

【 化 2 2 】



20

【 0 0 5 8 】

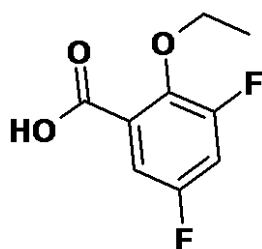
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A3及び4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸から調製し、その化合物が沈澱した。濾過後、DMF で洗浄し、乾燥させて標題化合物を白色の固体 (1.14 g, 82%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 11.47 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.68 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 91.9%; Rt 3.16分 UPLC/MS: (MS+) 361.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 359.4 ([M-H]<sup>-</sup>).

30

#### 中間体 B2: 2-エトキシ-3,5-ジフルオロ-安息香酸

【 0 0 5 9 】

【 化 2 3 】



40

【 0 0 6 0 】

#### 工程 1 : 2-エトキシ-3,5-ジフルオロ-安息香酸エチルエステル

ヨードエタン (1.15 mL; 14.36 ミリモル; 2.5 eq.)をDMF (20 mL) 中の3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (1 g; 5.74 ミリモル; 1 eq.)及び炭酸カリウム (2.38 g; 17.23 ミリモル; 3 eq.) の懸濁液に添加し、得られる混合物を80 °Cで20時間攪拌し、次いでMTBE (100 mL)と水 (50 mL) の間に分配した。有機層を水次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (1.16 g, 88%)を無色の液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.67-7.58 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dq, J = 7.0, 0.6 Hz, 2H), 1.35-1.26 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 99.8

50

%; Rt 4.47分 UPLC/MS: (MS+) 231.2 ( $[M+H]^+$ ).

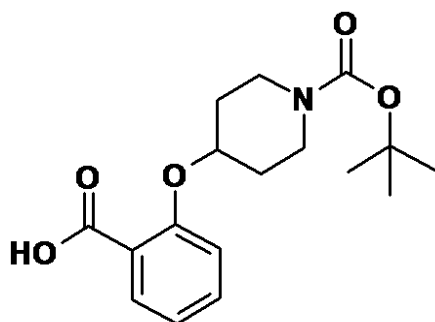
# 工程 2 : 2-エトキシ-3,5-ジフルオロ-安息香酸

水酸化ナトリウムの5M溶液 (3.2 mL; 16 ミリモル; 3.2 eq.) をEtOH (23 mL)中の2-エトキシ-3,5-ジフルオロ-安息香酸エチルエステル (1.16 g; 5.04 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を40 で18時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M HClで酸性にした。沈澱を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて標題化合物 (1.8 g, 90%)を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 13.44 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 4.04 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). HPLC (最大プロット) 79.5%; Rt 3.13分

# 中間体 B3: 4-(2-カルボキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 6 1 】

【 化 2 4 】



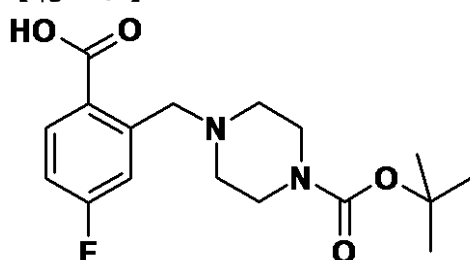
【 0 0 6 2 】

ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.03 g; 9.31 ミリモル; 1.2 eq.) をDCM (20 mL) 中の2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-安息香酸塩酸塩 (2 g; 7.76 ミリモル; 1 eq.) 及びTEA (2.16 mL; 15.5 ミリモル; 2 eq.)の溶液に添加し、得られる混合物を室温で16時間撹拌した。水 (150 mL) を添加し、pHを酸性にした。2相を分離し、水層をDCM で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (1.03 g, 41%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 12.62 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.18 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 99.8%; Rt 3.57 分 UPLC/MS: (MS-) 320.4 ( $[M-H]^-$ ).

# 中間体 B4 : 4-(2-カルボキシ-5-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 6 3 】

【 化 2 5 】



【 0 0 6 4 】

# 工程 1 : 4-(2-ブロモ-5-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

2-ブロモ-5-フルオロ-ベンズアルデヒド (3.00 g, 14.8 ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.75 g, 14.8 ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (4.38 g, 20.7 ミリモル) の混合物をDCE (80 mL) 中で調製し、室温で 3

10

20

30

40

50



時間撹拌した。その反応混合物をDCM (100 mL)で希釈し、次いで $\text{Na}_2\text{CO}_3$ の飽和水溶液と水 (50 mL)の混合物で洗浄した。水層をDCM (100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空で濃縮した。シリカパッド (EtOAc)による濾過による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (5.12 g, 93%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.48 (dd,  $J = 8.8, 5.3$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1H), 6.85 (ddd,  $J = 8.8, 7.8, 3.1$  Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.49-3.42 (m, 4H), 2.50-2.42 (m, 4H), 1.46 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 94.1%; Rt 2.73分 UPLC/MS: (MS+) 373.1 及び375.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

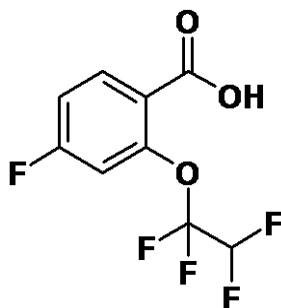
工程 2 : 4-(2-カルボキシ-5-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ヘキサン中のブチルリチウムの1.6M溶液 (2.5 mL, 4.0 ミリモル) を-78 に冷却された無水 $\text{Et}_2\text{O}$ 中の4-(2-ブromo-5-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg, 1.34 ミリモル) の溶液に2時間にわたって3回に分けて添加した。-78 で更に1時間後に、過剰のドライアイスを追加し、冷却浴を除去した。その反応混合物を室温まで温め、真空で濃縮した。残渣を $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和水溶液に吸収させ、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空で濃縮して標題化合物を黄色の油 (391 mg, 78%)として得、更に精製しないで使用した。HPLC (最大プロット) 92.1%; Rt 2.47分 UPLC/MS: (MS+) 339.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), (MS-) 337.4 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

中間体 B5 : 4-フルオロ-2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-安息香酸

【 0 0 6 5 】

【 化 2 6 】



【 0 0 6 6 】

工程 1 : 4-フルオロ-2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステル

4-フルオロ-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル (1.00 g, 5.88 ミリモル)、1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラフルオロ-エタン (3.05 g, 11.76 ミリモル) 及び炭酸セシウム (2.87 g, 8.82 ミリモル) の混合物をDMSO (6 mL)中で調製し、60 で18時間加熱した。その反応混合物をMTBE (100 mL)で希釈し、水 (2x50 mL) 及び食塩水 (50 mL)で洗浄した。水層をMTBE (100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空で濃縮して黄色の油1.85 gを得た。その油をAcOH (6 mL)で吸収させ、60 で加熱し、次いで亜鉛粉末 (1.15 g, 17.6 ミリモル) を1時間にわたって4回に分けて添加した。60 で1時間撹拌した後、その反応混合物をDCM (50 mL)で希釈し、その懸濁液を濾過により除去した。濾液を水 (25 mL)及びNaOHの1N水溶液 (25 mL + pH=14に調節するためのNaOHの5N水溶液)で洗浄した。水層をDCM (25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン/DCM) による精製後に、標題化合物を無色の油 (917 mg, 58%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.04-7.96 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 6.80 (tt,  $J = 51.6, 3.5$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 97.9%; Rt 4.43分

工程 2 : 4-フルオロ-2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-安息香酸

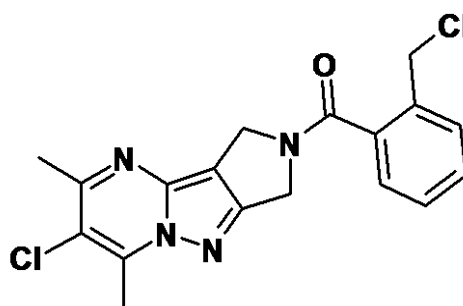
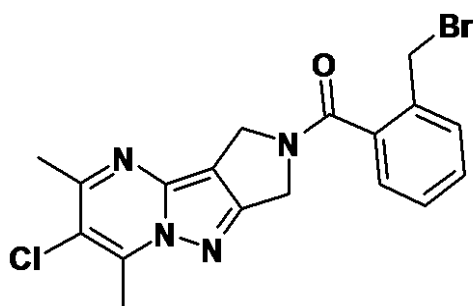
NaOHの5N水溶液 (1.96 mL, 9.82 ミリモル) をMeOH (10 mL)中の4-フルオロ-2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステル (884 mg, 3.27 ミリモル) の溶液に添加した。得られる混合物を室温で15時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を水 (20 mL)で吸収させ、HClの1N水溶液でpH=1まで酸性にした。沈澱を濾過し、水で3回洗浄

し、真空で乾燥させて標題化合物を白色の粉末 (661 mg, 79%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.38 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 6.73 (tt, J = 51.7, 3.5 Hz, 1H) HPLC (最大プロット) 96.8%; Rt 3.72分 UPLC/MS: (MS-) 255.2 ([M-H]<sup>-</sup>).

中間体 Z3 : (2-ブロモメチル-フェニル)-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノンと (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-クロロメチル-フェニル)-メタノンの混合物

【0067】

【化27】



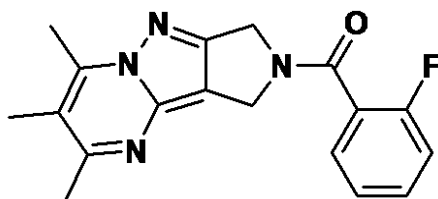
【0068】

DMF (0.22 mL, 2.84 ミリモル) 及び塩化オキサリル (10.7 mL, 124.9 ミリモル) を無水DCM (150 mL) 中の2-ブロモメチル-安息香酸 (レア・ケミカルズ, 13.43 g, 62.4 ミリモル) の懸濁液に添加した。その反応混合物を室温で1時間攪拌し(完全溶解)、次いで真空で濃縮した。残渣を無水DCM で吸収させ、再度濃縮して油状残渣を得た。そのアシルクロリドを無水DCM (150 mL)で吸収させ、0 に冷却した。DCM (150 mL)中の中間体 A3 (14.7 g, 56.8 ミリモル) 及びDIEA (21.2 mL, 124.9 ミリモル) の懸濁液を20分間にわたって添加した。添加の終了時に、その反応が完結した。その反応混合物をDCM (300 mL)で希釈し、水 (300 mL)、HCl の0.1N 水溶液(300 mL)、水 (300 mL)、NaOHの0.1N 水溶液 NaOH (300 mL) 及び食塩水 (300 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮した。ACN を添加し、残留DCM を蒸発させた。沈澱を濾過し、ACN で洗浄し、真空で乾燥させて標題化合物の混合物 (20.0 g, 84%)を得、更に精製しないで使用した (2-ブロモメチル-フェニル)-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン: HPLC (最大プロット) 66%; Rt 3.99 分 UPLC/MS: (MS+) 421.2 及び419.2 ([M+H]<sup>+</sup>)、(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-クロロメチル-フェニル)-メタノン: HPLC (最大プロット) 24%; Rt 3.89 分 UPLC/MS: (MS+) 375.3 ([M+H]<sup>+</sup>)。

中間体 Z5 : (2-フルオロ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【0069】

【化28】



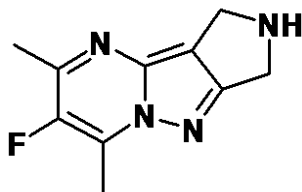
【0070】

標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体A1及び2-フルオロ安息香酸から出発して調製した。ACN からの再結晶により精製して標題化合物 (372 mg, 55%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 95.9%; Rt 3.51分 UPLC/MS: (MS+) 345.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

中間体 A9 : 6-フルオロ-5,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン 塩酸塩

【 0 0 7 1 】

【 化 2 9 】



10

【 0 0 7 2 】

工程1 : 6-フルオロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH (40 mL)中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.3 g; 19.2 ミリモル; 1 eq.)及び3-フルオロペンタン-2,4-ジオン (2.49 g; 21.1 ミリモル; 1.1 eq.)の溶液を室温で18時間攪拌した。3-フルオロペンタン-2,4-ジオン (0.45 g; 3.83 ミリモル; 0.2 eq.) を添加し、その反応混合物を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEAと1M NaOH の間に分配し、水層をEAで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中10~40% のEA) により精製して標題化合物 (3 g, 58%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.4%; Rt 3.83分 UPLC/MS: (MS+) 307.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

工程 2 : 6-フルオロ-5,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

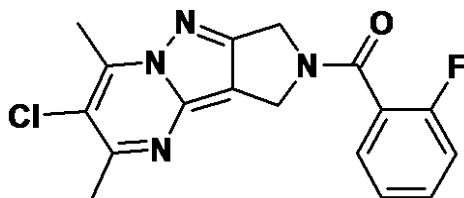
DCM (20 mL) 中の6-フルオロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.39 g; 11.1 ミリモル; 1 eq.) の溶液に2M HCl (10 mL; 20 ミリモル; 1.81 eq.) を添加し、得られる混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をDCM 中ですり碎き、沈澱を濾過して標題化合物 (2 g, 80%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.6%; Rt 1.23分 UPLC/MS: (MS+) 207.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

中間体 Z6 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-フルオロ-フェニル)-メタノン

【 0 0 7 3 】

【 化 3 0 】



40

【 0 0 7 4 】

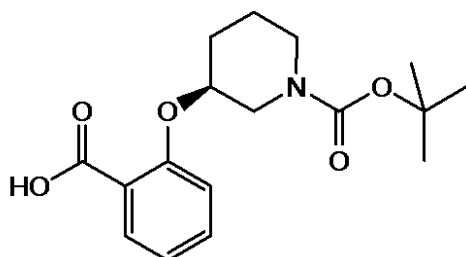
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って2-フルオロ安息香酸及び中間体A3から調製し、その反応混合物から沈澱した。濾過及び乾燥後に、標題化合物を白色の固体 (2.43 g, 91%)として得た。HPLC (最大プロット) 95.9%; Rt 3.51分 UPLC/MS: (MS+) 345.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 B6 : (S)-3-(2-カルボキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 7 5 】

## 【化 3 1】

## キラル



10

## 【 0 0 7 6 】

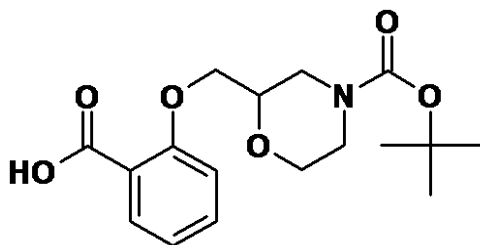
5M NaOH (2 mL) 及びEtOH (2 mL) 中の2-((S)-ピペリジン-3-イルオキシ)-ベンゾニトリル (270 mg; 1.33 ミリモル; 1 eq.)の溶液を2日間にわたって還流して撹拌した。その反応混合物を室温に戻し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.9 g; 13.35 ミリモル; 10 eq.)を少しずつ添加した。30分後、水を添加し、水相をEt<sub>2</sub>Oで2回洗浄した。次いで水相を酸性にし、DCM で3回抽出した。合わせた有機層をNH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (216 mg, 50%)を淡黄色の油として得た。HPLC (最大プロット) 98.2%; Rt 3.76分 UPLC/MS: (MS-) 320.23 ([M-H]<sup>-</sup>).

中間体 B7 : 2-(2-カルボキシ-フェノキシメチル)-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20

## 【 0 0 7 7 】

## 【化 3 2】



## 【 0 0 7 8 】

30

## 工程 1 : tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート

DCM (6 mL)中の2-ヒドロキシメチルモルホリン (720 mg; 6.15 ミリモル; 1 eq.)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.01 g; 9.22 ミリモル; 1.5 eq.) 及び 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (7.5 mg; 0.06 ミリモル; 0.01 eq.)の混合物を室温で16時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中0%~30% EA) により精製して標題化合物 (633 mg, 47%)を無色の油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.09-3.73 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 3H), 3.06-2.83 (m, 1H), 2.83-2.57 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

## 工程 2 : 2-(2-カルボキシ-フェノキシメチル)-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

THF (5 mL)中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (776 µL; 3.94 ミリモル; 2 eq.) の溶液をTHF (15 mL) 中のサリチル酸メチル (1 g; 6.57 ミリモル; 1 eq.) 及びtert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート (641 mg; 2.95 ミリモル; 1.5 eq.)並びにトリフェニルホスフィン (1.03 g; 3.94 ミリモル; 2 eq.)の冷(0℃)溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(EA/ヘプタン) により精製して2-(2-メトキシカルボニル-フェノキシメチル)-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得、これをTHF (10 mL)及びMeOH (10 mL)に溶解した。5M NaOH (1.97 mL; 9.86 ミリモル; 5 eq.)を添加し、得られる混合物を室温で16時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を1M NaOH とDCM の間に分

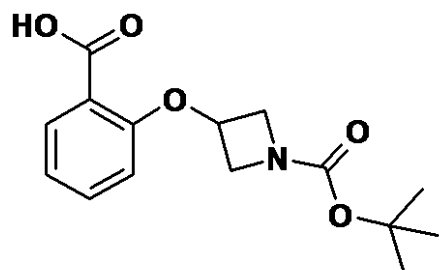
50

配し、水層をDCM で洗浄した。水相を酸性にし、DCM で3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (411 mg, 34%) をオレンジ色の油として得、これを更に精製しないで使用した。HPLC (最大プロット) 89.4%; Rt 3.73分  
UPLC/MS: (MS-) 336.1 ([M-H]<sup>-</sup>).

中間体 B8 : 3-(2-カルボキシ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0079】

【化33】



10

【0080】

工程 1 : 3-(2-ホルミル-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

DMF (20 mL) 中の2-フルオロ-ベンズアルデヒド (0.85 mL; 8.06 ミリモル; 1 eq.)、3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.54 g mg; 8.86 ミリモル; 1.1 eq.) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.23 g; 16.11 ミリモル; 2 eq.) の混合物を120 で16時間撹拌した。3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (279 mg; 1.61 ミリモル; 0.2 eq.) を添加し、その反応混合物を室温で2日間撹拌した。その反応混合物をDCM で希釈し、水次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。Et<sub>2</sub>Oから再結晶して標題化合物 (1.03 g, 46%) を黄色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.4%; Rt 4.07分

20

工程 2 : 3-(2-カルボキシ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

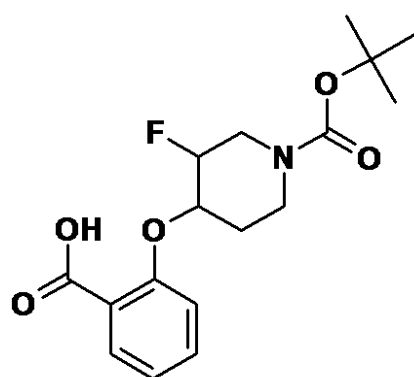
水 (10 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (1.85 g; 20.43 ミリモル; 5.5 eq.) 及びリン酸二水素ナトリウム (1.6 g; 13.37 ミリモル; 3.6 eq.) の溶液を1,4-ジオキサン (10 mL) 中の2-メチル-2-ブテン (3.71 mL) 及び3-(2-ホルミル-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.03 g; 3.71 ミリモル; 1 eq.) の混合物に滴下して添加し、その反応混合物を室温で2時間撹拌した。ジオキサンを真空で蒸発させ、その混合物を水で希釈し、pHを0.1M HClで酸性にした。沈澱を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて標題化合物 (1.02 g, 94%) を白色の固体として得た。UPLC/MS: (MS-) 292.4 ([M-H]<sup>-</sup>).

30

中間体 B9 : 4-(2-カルボキシ-フェノキシ)-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0081】

【化34】



40

【0082】

50

### 工程 1 : 3-フルオロ-4-(2-ホルミル-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

NaH (55-65%; 44 mg; 1.09 ミリモル; 1.2 eq.) をTHF (15 mL)中の3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200 mg; 0.91 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で15分間攪拌し、その後に2-フルオロ-ベンズアルデヒド (113 mg; 0.91 ミリモル; 1 eq.) を滴下して添加した。その反応混合物を室温で15時間次いで60 で更に4時間攪拌した。NaH (44 mg; 1.09 ミリモル; 1.2 eq.) を添加し、得られる混合物を60 で2時間攪拌した。その溶液を食塩水で希釈し、EAで2回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM次いでEtOAc) により精製して標題化合物 (196 mg, 66%)を黄色の油として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.38 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08-4.80 (m, 2H), 4.16-3.98 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.42-2.95 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

### 工程 2 : 4-(2-カルボキシ-フェノキシ)-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

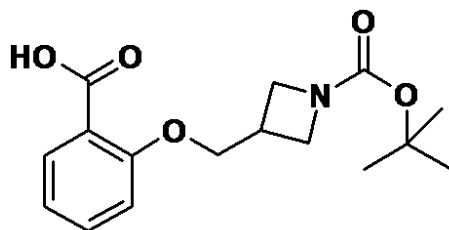
水 (4 mL)中の亜塩素酸ナトリウム (274 mg; 3.03 ミリモル; 5 eq.)及びリン酸二水素ナトリウム (291 mg; 2.42 ミリモル; 40 eq.) の溶液を1,4-ジオキサン (4 mL)中の2-メチル-ブト-2-エン (0.5 mL)及び3-フルオロ-4-(2-ホルミル-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (196 mg; 0.61 ミリモル; 1 eq.) の溶液に滴下して添加し、得られる混合物を室温で3時間攪拌した。ジオキサンを真空中で蒸発させ、pHを1M HClで酸性にした。その溶液を酢酸エチルで2回抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (205 mg, 100%) を黄色の油として得た。UP LC/MS: (MS-) 338.2 ([M-H]<sup>-</sup>).

20

### 中間体 B10 : 3-(2-カルボキシ-フェノキシメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 8 3 】

【 化 3 5 】



30

【 0 0 8 4 】

### 工程 1 : 3-(2-ホルミル-フェノキシメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

DMF (20 mL)中の2-フルオロ-ベンズアルデヒド (0.85 mL; 8.06 ミリモル; 1 eq.)、3-ヒドロキシメチル-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.66 g; 8.86 ミリモル; 1.1 eq.)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.23 g; 16.11 ミリモル; 2 eq.) の混合物を120 で7日間攪拌した。その反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、DCM で2回抽出した。合わせた有機層を食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA, 95/5 ~ 60/40)により精製して標題化合物 (810 mg, 35%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 96.2%; Rt 4.15分

40

### 工程 2 : 3-(2-カルボキシ-フェノキシメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水 (8 mL)中の亜塩素酸ナトリウム (1.37 g; 15.10 ミリモル; 5.5 eq.) 及びリン酸二水素ナトリウム (1.19 g; 9.89 ミリモル; 3.6 eq.) の溶液を1,4-ジオキサン (8 mL)中の2-メチル-2-ブテン (2.7 mL) 及び3-(2-ホルミル-フェノキシメチル)-アゼチジン-1-

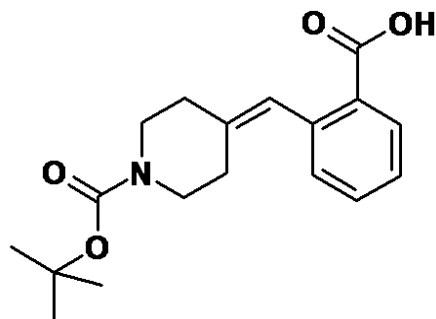
50

カルボン酸 tert-ブチルエステル (800 mg; 2.75 ミリモル; 1 eq.) の混合物に滴下して添加し、得られる混合物を室温で1時間撹拌した。1,4-ジオキサンを真空で蒸発させ、水を添加し、pHを1M HClで酸性にした。沈澱を濾過して標題化合物 (827 mg, 98%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 100%; Rt 3.58 分 UPLC/MS: (MS-) 306.4 ([M-H]<sup>-</sup>) .

中間体 B11 : 4-(2-カルボキシ-ベンジリデン)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 8 5 】

【 化 3 6 】



10

【 0 0 8 6 】

工程 1 : 2-(ジエトキシ-ホスホリルメチル)-安息香酸メチルエステル

20

2-ブロモメチル-安息香酸メチルエステル (5 g; 21.83 ミリモル; 1 eq.) 及び亜リン酸トリエチルエステル (4.53 mL; 26.19 ミリモル; 1.2 eq.) の混合物を150 で16時間撹拌し、次いで真空で濃縮して標題化合物 (6.54 g, 定量的) を黄色の油として得た。HPLC (最大プロット) 88.8%; Rt 3.11分

工程 2 : 4-(2-メトキシカルボニル-ベンジリデン)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム (526 mg; 12.05 ミリモル; 1.2 eq.) をTHF (10 mL) 中の2-(ジエトキシ-ホスホリルメチル)-安息香酸メチルエステル (3.45 g; 12.05 ミリモル; 1.2 eq.) 及び15-クラウン-5 (60 μL; 0.30 ミリモル; 0.03 eq.) の冷 (0 ) 溶液に添加し、その反応混合物を室温で30分間撹拌し、その後にTHF (10 mL) 中の1-boc-ピペリジン-4-オン (2 g; 10.04 ミリモル; 1 eq.) の溶液を0 で10分間にわたって滴下して添加した。その反応混合物を室温で2日間撹拌し、次いで水で希釈し、EAで2回抽出した。合わせた有機相を1M (NaOH) 次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA, 95/5 ~ 50/50) により精製して標題化合物 (450 mg, 14%) を白色の固体として得た。UPLC/MS: (MS+) 332.3 ([M+H]<sup>+</sup>) .

30

工程 3 : 4-(2-カルボキシ-ベンジリデン)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

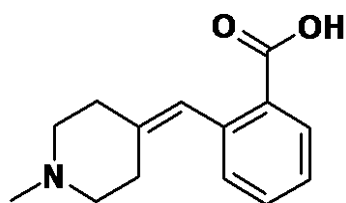
1M NaOH (2 mL; 2 ミリモル; 6.63 eq.) をEtOH (2 mL) 中の4-(2-メトキシカルボニル-ベンジリデン)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100 mg; 0.30 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残渣をDCM と1M HClの間に分配し、2相を分離した。水層をDCM で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (90 mg, 94%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 98.9%; Rt 4.37分 UPLC/MS: (MS-) 316.4 ([M-H]<sup>-</sup>) .

40

中間体 B12 : 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イリデンメチル)-安息香酸

【 0 0 8 7 】

## 【化 3 7】



## 【 0 0 8 8】

工程 1 : 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イリデンメチル)-安息香酸メチルエステル

NaH (55-65%, 231 mg; 5.3 ミリモル; 1.2 eq.) をTHF (5 mL)中の2-(ジエトキシ-ホスホリルメチル)-安息香酸メチルエステル (中間体 B11 工程 1から) (1.52 g; 5.3 ミリモル; 1.2 eq.)及び15-クラウン-5 (26  $\mu$ L; 0.13 ミリモル; 0.03 eq.) の冷 (0 ) 溶液に添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後THF (5 mL)中の1-メチル-ピペリジン-4-オン (500 mg; 4.42 ミリモル; 1 eq.)の溶液を 0 で10分間にわたって滴下して添加した。得られる混合物を室温で3.5 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水に吸収させ、EAで2回抽出した。合わせた有機物を1M NaOH 次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM ~ DCM 中 10% MeOH) により精製して標題化合物 (230 mg, 21%)を黄色の油として得た。UPLC/MS: (MS+) 246.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

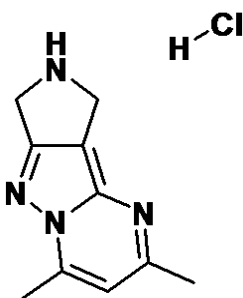
工程 2 : 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イリデンメチル)-安息香酸

1M NaOH (2 mL; 2 ミリモル; 4.9 eq.) をEtOH (2 mL) 中の2-(1-メチル-ピペリジン-4-イリデンメチル)-安息香酸メチルエステル (100 mg; 0.41 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌した。pHを1M HClで5に調節し、その溶液を真空中で濃縮して標題化合物を白色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。HPLC (最大プロット) 99.1%; Rt 1.69分

中間体 A10 : 5,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

## 【 0 0 8 9】

## 【化 3 8】



## 【 0 0 9 0】

工程 1 : 5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH (3.1 mL) 中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (700 mg; 3.12 ミリモル; 1 eq.) 及びペンタン-2,4-ジオン (0.35 mL; 3.43 ミリモル; 1.1 eq.) の溶液を室温で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注いだ。沈澱を濾過し、乾燥させて標題化合物 (890 mg, 97%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 98.8%; Rt 3.32分

工程 2 : 5,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (3.34 mL; 91.5 ミリモル; 29.9 eq.) を1,4-ジオキサン (8 mL) 中の5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2

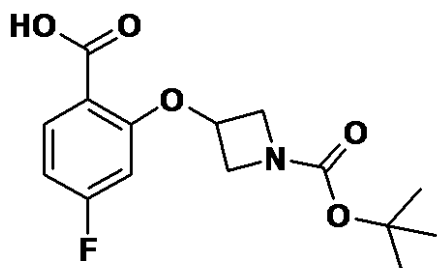


-カルボン酸 tert-ブチルエステル (900 mg; 3.06 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空で濃縮して標題化合物 (740 mg, 定量的) を黄色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。UPLC/MS: (MS+) 189.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 B13 : 3-(2-カルボキシ-5-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 9 1 】

【 化 3 9 】



10

【 0 0 9 2 】

工程 1 : 3-(5-フルオロ-2-ホルミル-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

tBuOK (948 mg; 8.44 ミリモル; 1.2 eq.) を1,4-ジオキサン (5 mL) 中の3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.46 g; 8.44 ミリモル; 1.2 eq.) の溶液に添加し、その溶液を室温で15分間攪拌し、その後1,4-ジオキサン (5 mL) 中の2,4-ジフルオロ-ベンズアルデヒド (1 g; 7.04 ミリモル; 1 eq.) の溶液を滴下して添加した。その反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いで水で希釈した。その溶液をDCMで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA) により精製して標題化合物 (705 mg, 34%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 6.99-6.72 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.07-4.85 (m, 1H), 4.40 (ddd, J = 9.9, 6.4, 1.1 Hz, 2H), 4.10 (ddd, J = 9.9, 4.0, 1.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 96.4%; Rt 4.22分

20

30

工程 2 : 3-(2-カルボキシ-5-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

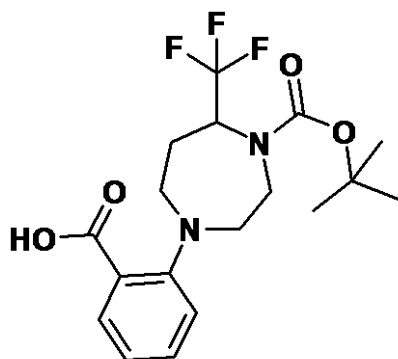
水 (7 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (1.19 g; 13.13 ミリモル; 5.5 eq.) 及びリン酸二水素ナトリウム (1.03 g; 8.59 ミリモル; 3.6 eq.) の溶液を1,4-ジオキサン (7 mL) 中の2-メチル-2-ブテン (2.39 mL) 及び3-(5-フルオロ-2-ホルミル-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (705 mg; 2.39 ミリモル; 1 eq.) の混合物に滴下して添加した。その反応混合物を室温で16時間攪拌し、1,4-ジオキサンを真空で濃縮した。その水溶液を水で希釈し、pHを0.1M HClで酸性にした。沈澱を濾過し、乾燥させて標題化合物 (625 mg, 84%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.17 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 7.6, 2.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 5.25-4.87 (m, 1H), 4.41 (ddd, J = 10.1, 6.4, 1.2 Hz, 2H), 4.11 (ddd, J = 10.0, 4.0, 1.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 96.4%; Rt 3.60分

40

中間体 B14 : 4-(2-カルボキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 9 3 】

【化 4 0】



10

【 0 0 9 4】

工程 1 : 2-(5-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンズアルデヒド

DMSO (20 mL) 及び水 (20 mL) 中の 5-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン塩酸塩 (1.17 g; 4.83 ミリモル; 1.2 eq.), 炭酸ナトリウム 10 水和物 (2.13 g; 20.14 ミリモル; 5 eq.) 及び 2-フルオロ-ベンズアルデヒド (500 mg; 4.03 ミリモル; 1 eq.) の混合物を 160

で 4 時間撹拌した。その溶液を EA で希釈し、有機層を水で 3 回次いで食塩水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 15% ~ 33% の EA) により精製して標題化合物 (350 mg, 32%) を黄色の油として得た。

HPLC (最大プロット) 97.9%; Rt 5.23 分

20

工程 2 : 4-(2-ホルミル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ACN 中の 2-(5-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-ベンズアルデヒド (350 mg; 1.29 ミリモル; 1 eq.), ジ-tert-ブチルジカーボネート (309 mg; 1.41 ミリモル; 1.1 eq.) 及び ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン (31 mg; 0.26 ミリモル; 0.2 eq.) の溶液を室温で 2 時間次いで 50 °C で 1 時間撹拌した。真空での濃縮後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 5% ~ 25%) により精製して標題化合物 (160 mg, 33%) を無色の油として得た。HPLC (最大プロット) 97.9%; Rt 5.23 分

工程 3 : 4-(2-カルボキシ-フェニル)-7-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

水 (2 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (214 mg; 2.36 ミリモル; 5.5 eq.) 及びリン酸二水素ナトリウム (186 mg; 1.55 ミリモル; 3.6 eq.) の溶液を 1,4-ジオキサン (2 mL) 中の 4-(2-ホルミル-フェニル)-7-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (160 mg; 0.43 ミリモル; 1 eq.) の混合物に滴下して添加した。その反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、1,4-ジオキサンを真空で濃縮した。その水溶液を水で希釈し、pH を 0.1M HCl で酸性にし、EA で 2 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (140 mg, 84%) を黄色の固体として得た。UPLC/MS: (MS+) 389.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

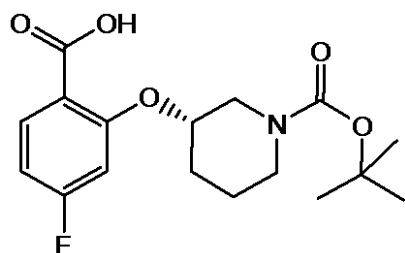
中間体 B15 : (S)-3-(2-カルボキシ-5-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

【 0 0 9 5】

## 【化 4 1】

## キラル



【 0 0 9 6 】

工程 1 : (S)-3-(5-フルオロ-2-ホルミル-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

tBuOK (434 mg; 3.87 ミリモル; 1.1 eq.)を1,4-ジオキサン (3 mL) 中の2,4-ジフルオロ-ベンズアルデヒド (500 mg; 3.52 ミリモル; 1 eq.)及び(S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (779 mg; 3.87 ミリモル; 1.1 eq.)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で15分間撹拌した。その溶液を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA)により精製して標題化合物 (208 mg, 18%)を白色の固体の固体として得た。HP LC (最大プロット) 92.8%; Rt 4.46分

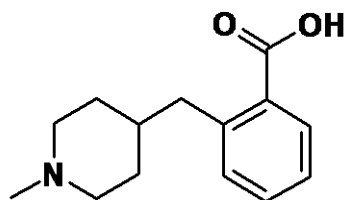
工程 2 : (S)-3-(2-カルボキシ-5-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水 (2 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (320 mg; 3.54 ミリモル; 5.5 eq.)及びリン酸二水素ナトリウム (278 mg; 2.32 ミリモル; 3.6 eq.) の溶液を1,4-ジオキサン (2 mL) 中の2-メチル-2-ブテン (0.64 mL)及び(S)-3-(5-フルオロ-2-ホルミル-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (208 mg; 0.64 ミリモル; 1 eq.)の混合物に滴下して添加した。その反応混合物を室温で16時間撹拌し、1,4-ジオキサンを真空中で濃縮した。その水溶液を水で希釈し、pHを0.1M HClで酸性にした。その混合物をDCM で2回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (202 mg, 93%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 94.3%; Rt 3.89分 UPLC/MS: (MS-) 338.4 ([M-H]<sup>-</sup>).

中間体 B16 : 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-安息香酸

【 0 0 9 7 】

## 【化 4 2】



【 0 0 9 8 】

工程 1 : 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-安息香酸メチルエステル

MeOH (1 mL) 及びTHF (1 mL) 中の2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-安息香酸メチルエステル (中間体 B12 工程 1から) (130 mg; 0.53 ミリモル; 1 eq.) 及び10% Pd/C (約50% のH<sub>2</sub>O) (34 mg) の混合物をH<sub>2</sub>雰囲気 (10パール) 下で室温で3時間撹拌した。触媒を濾別し、その溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA)により精製して標題化合物 (97 mg, 74%) を白色の固体として得た。UPLC/MS: (MS+) 248.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-安息香酸

EtOH (3 mL) 中の2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-安息香酸メチルエステル (9

10

20

30

40

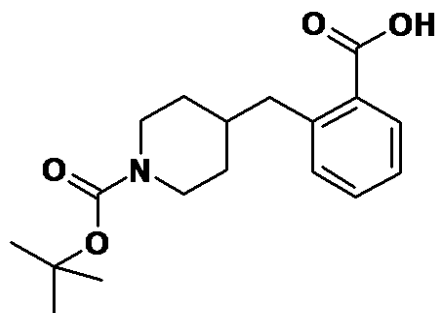
50

7 mg; 0.39 ミリモル; 1 eq.) 及び 5M NaOH (2 mL) の混合物を 60 °C で 4 時間撹拌した。冷却後、その溶液を 1M HCl で中和し、凍結乾燥して標題化合物を白色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。HPLC (最大プロット) 99.8% Rt 1.77 分 UPLC/MS: (MS+) 248.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 B17 : 4-(2-カルボキシ-ベンジル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 0 9 9 】

【 化 4 3 】



10

【 0 1 0 0 】

工程 1 : 4-(2-メトキシカルボニル-ベンジル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

MeOH (2 mL) 及び THF (2 mL) 中の 4-(2-メトキシカルボニル-ベンジリデン)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (中間体 B11 工程 1 から) (350 mg; 1.06 ミリモル; 1 eq.) 及び 10% Pd/C (約 50% H<sub>2</sub>O) (67 mg) の混合物を室温で 3 時間にわたって H<sub>2</sub> 雰囲気 (10 バール) 下で撹拌した。触媒を濾別し、その溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA) により精製して標題化合物 (330 mg, 94%) を無色の油として得た。HPLC (最大プロット) 97.4%; Rt 5.20 分

20

工程 2 : 4-(2-カルボキシ-ベンジル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

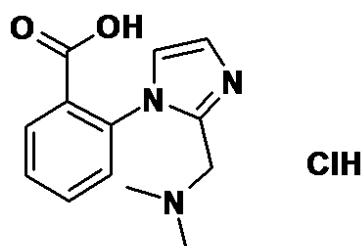
EtOH (3 mL) 中の 4-(2-メトキシカルボニル-ベンジル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (330 mg; 0.99 ミリモル; 1 eq.) 及び 1M NaOH (2 mL; 2 ミリモル; 2 eq.) の混合物を 60 °C で 16 時間撹拌した。pH を 1M HCl で酸性にし、その混合物を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (295 mg, 93%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.8%; Rt 4.40 分 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.17 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 1.80-1.57 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.28-1.14 (m, 2H).

30

中間体 B18 : 2-(2-ジメチルアミノメチル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸塩酸塩

【 0 1 0 1 】

【 化 4 4 】



40

【 0 1 0 2 】

工程 1 : 2-(2-ジメチルアミノメチル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸エチルエステル

DMSO (3 mL) 中の 2-フルオロ-安息香酸エチルエステル (200 mg; 1.19 ミリモル; 10 eq.)、(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-ジメチル-アミン (149 mg; 1.19 ミリモル; 1 eq.)

50

.) 及び炭酸セシウム (775 mg; 2.38 ミリモル; 2 eq.) の混合物を120 で16時間撹拌した。その混合物をEAで希釈し、水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (58 mg, 18%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 95.7%; Rt 1.80分

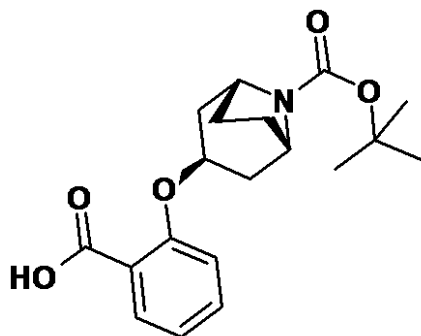
工程 2 : 2-(2-ジメチルアミノメチル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸塩酸塩

THF (2 mL) 及びEtOH (2 mL) 中の2-(2-ジメチルアミノメチル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸エチルエステル (58 mg; 0.21 ミリモル; 1 eq.) 及び5M NaOH (0.43 mL; 2.13 ミリモル; 10 eq.) の混合物を室温で4時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。5M HClを添加し、その溶液を真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製しないで使用した。

中間体 B19 : (1S,3R,5R)-3-(2-カルボキシ-フェノキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 1 0 3 】

【 化 4 5 】



【 0 1 0 4 】

工程 1 : (1S,3R,5R)-3-(2-シアノ-フェノキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

tBuOK (1.43 g; 12.7 ミリモル; 2.2 eq.)をTHF (10 mL) 中のtert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (2.63 g; 11.6 ミリモル; 2 eq.)の溶液に添加し、その反応混合物を室温で15分間撹拌し、その後にTHF (10 mL) 中の2-フルオロベンゾニトリル (627  $\mu$ L; 5.78 ミリモル; 1 eq.) の溶液を滴下して添加した。その反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで水で希釈し、EAで2回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中10% ~ 25% のEA) により精製して標題化合物 (2 g, 97%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.3%; Rt 4.91分  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.74 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J = 8.6, 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.07 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 4.93 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.22-2.00 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

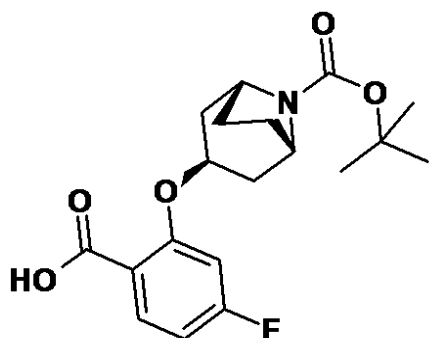
工程 2 : (1S,3R,5R)-3-(2-カルボキシ-フェノキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

5M NaOH (10 mL) 及びエチレングリコール (5 mL) 中の(1S,3R,5R)-3-(2-シアノ-フェノキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.85 g; 5.63 ミリモル; 1.00 eq.) の混合物を6時間にわたって還流して撹拌した。その溶液をDCM で2回洗浄し、pHを5M HClで酸性にした。水層をEAで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られる油をACN 中ですり碎き、沈澱を濾過して標題化合物 (110 mg, 6%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 97.2%; Rt 4.16分 UPLC/MS: (MS-) 346.2 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

中間体 B20 : (1S,3R,5R)-3-(2-カルボキシ-5-フルオロ-フェノキシ)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 1 0 5 】

## 【化 4 6】



## 【0106】

工程 1 : (1S,3R,5R)-3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

tBuOK (1.63 g; 14.5 ミリモル; 1.1 eq.)をTHF (7 mL)中の(1R,5S)-3-ヒドロキシ-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3 g; 13.2 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を1時間にわたって還流して攪拌し、その後、穏やかな還流を維持して1-ブromo-2,4-ジフルオロ-ベンゼン (1.65 mL; 14.5 ミリモル; 1.1 eq.)を滴下して添加した。その反応混合物を更に1.5 時間にわたって還流して攪拌し、次いで水で希釈し、MTBEで2回抽出した。合わせた有機物を水次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中5%のEA) により精製して標題化合物 (4 g, 79%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.8%; Rt 5.91分

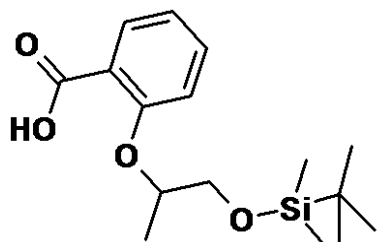
工程 2 : (1S,3R,5R)-3-(2-カルボキシ-5-フルオロ-フェノキシ)-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ヘキサン中のnBuLi の1.6M溶液 (1.72 mL; 2.75 mL; 1.1 eq.) を15分間にわたってTHF (15 mL)中の(1S,3R,5R)-3-(2-ブromo-5-フルオロ-フェノキシ)-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g; 2.5 ミリモル; 1 eq.) の冷 (-78 ) 溶液に添加し、得られる混合物を-78 で30分間攪拌し、その後、二酸化炭素をその反応液に吹き込んだ。吹き込みを維持しながらその反応混合物を室温に戻した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加し、続いてEA及び0.1M HClを添加した。2相を分離し、水層をEAで抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン/EA から結晶化して標題化合物 (522 mg, 57%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 86.2 %; Rt 4.36分 UPLC/MS: (MS-) 364.3 ([M-H]<sup>-</sup>).

中間体 B21 : 2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-メチル-エトキシ]-安息香酸

## 【0107】

## 【化 4 7】



## 【0108】

工程 1 : 2-(2-ホルミル-フェノキシ)-プロピオン酸メチルエステル

DMF (50 mL)中の2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (1 g; 8.19 ミリモル; 1 eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.4 g; 24.6 ミリモル; 3 eq.) 及び2-ブromo-プロピオン酸メチルエステル (3.42 g; 20.5 ミリモル; 2.5 eq.) の混合物を120 で45分間攪拌し、次いでEAで希釈した。その溶液を水で3回次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した

。カラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中15%～33%のEA）により精製して標題化合物（1.56 g, 91%）を無色の油として得た。HPLC（最大プロット）96.3%; Rt 3.18分

#### 工程 2 : 2-(2-ヒドロキシメチル-フェノキシ)-プロパン-1-オール

ホウ水素化リチウム（458 mg; 21 ミリモル; 3 eq.）を1,4-ジオキサン（20 mL）中の2-(2-ホルミル-フェノキシ)-プロピオン酸メチルエステル（1.46 mg; 7 ミリモル; 1 eq.）の溶液に添加し、得られる混合物を室温で2時間撹拌した。EAによる希釈後、その溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物（960 mg, 75%）を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.37-7.32 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59-4.33 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

10

#### 工程 3 : 2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアルデヒド

二酸化マンガン（4.02 g; 26.3 ミリモル; 5 eq.）をDCM（50 mL）中の2-(2-ヒドロキシメチル-フェノキシ)-プロパン-1-オール（960 mg; 5.3 ミリモル; 1 eq.）の溶液に添加し、得られる混合物を室温で1.5時間撹拌した。その懸濁液をセライト（登録商標）の短いプラグにより濾過した。その溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物（705 mg, 74%）を無色の油として得た。UPLC/MS: (MS+) 181.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

【0109】

#### 工程 4 : 2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-メチル-エトキシ]-ベンズアルデヒド

20

Tert-ブチル-クロロ-ジメチル-シラン（649 mg; 4.3 ミリモル; 1.1 eq.）を1,4-ジオキサン（20 mL）中の2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-ベンズアルデヒド（705 mg; 3.91 ミリモル; 1 eq.）、DIEA（867 μL; 4.69 ミリモル; 1.2 eq.）及び1H-イミダゾール（27 mg; 0.39 ミリモル; 0.1 eq.）の溶液に添加し、得られる混合物を室温で10分間撹拌した。EAによる希釈後、その溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中20%～50%のEA）により精製して標題化合物（690 mg, 60%）を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.47-10.33 (m, 1H), 7.72-7.55 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 - 0.75 (m, 9H), 0.04-0.07 (m, 6H).

30

#### 工程 5 : 2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-メチル-エトキシ]-安息香酸

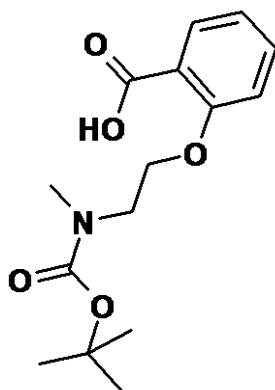
水（10 mL）中の亜塩素酸ナトリウム（1.17 g; 12.9 ミリモル; 5.5 eq.）及びリン酸二水素ナトリウム（1.01 g; 8.44 ミリモル; 3.6 eq.）の溶液を1,4-ジオキサン（10 mL）中の2-メチル-2-ブテン（2 mL）及び2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-メチル-エトキシ]-ベンズアルデヒド（690 mg; 2.34 ミリモル; 1 eq.）の混合物に滴下して添加した。その反応混合物を室温で1.5時間撹拌した。EAによる希釈後、その溶液を1M HClで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物（690 mg, 95%）を白色の固体として得た。UPLC/MS: (MS-) 309.1 ([M-H]<sup>-</sup>).

#### 中間体 B22 : 2-[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-エトキシ]-安息香酸

40

【0110】

## 【化 4 8】



10

## 【0 1 1 1】

工程 1 : (2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

ACN (50 mL) 中の2-メチルアミノ-エタノール (2.5 g; 33.3 ミリモル; 1 eq.)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (7.99 g; 36.6 ミリモル; 1.1 eq.) 及びジメチル-ピリジン-4-イル-アミン (813 mg; 6.66 ミリモル; 0.2 eq.) の混合物を室温で16時間攪拌した。EAによる希釈後、その溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中25% ~ 70% のEA) により精製して標題化合物 (4 g, 62%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.70-4.61 (m, 1H), 3.46 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.80 (br s, 3H), 1.38 (br s, 9H).

20

工程 2 : [2-(2-ホルミル-フェノキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

tBuOK (2.69 g; 24 ミリモル; 1.2 eq.) を1,4-ジオキサン (30 mL) 中の(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.5 g; 20 ミリモル; 1 eq.) 及び2-フルオロ-ベンズアルデヒド (2.97 g; 24 ミリモル; 1.2 eq.) の溶液に少しずつ添加し、その反応混合物を室温で20分間攪拌した。EAによる希釈後、その溶液を水で2回次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中15% ~ 50% のEA) により精製して標題化合物 (1.6 g, 29%) を無色の油として得た。HPLC (最大プロット) 89.3%; Rt 4.21分

30

工程 3 : 2-[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-エトキシ]-安息香酸

水 (25 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (2.85 g; 31.5 ミリモル; 5.5 eq.) 及びリン酸二水素ナトリウム (2.47 g; 20.6 ミリモル; 3.6 eq.) の溶液を1,4-ジオキサン (25 mL) 中の2-メチル-2-ブテン (5.7 mL) 及び[2-(2-ホルミル-フェノキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.6 g; 5.73 ミリモル; 1 eq.) の混合物に滴下して添加した。その反応混合物を室温で1.5 時間攪拌した。EAによる希釈後、その溶液を1M HClで酸性にし、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (2.1 g, 93%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.66-7.59 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 0H), 7.16-7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-6.94 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.54-3.48 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96-2.86 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.42-1.31 (m, 9H).

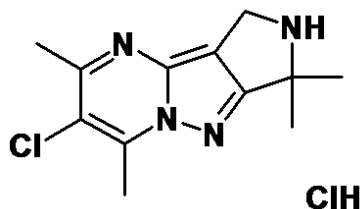
40

中間体 A11 : 6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

## 【0 1 1 2】



## 【化 4 9】



## 【 0 1 1 3 】

工程 1 : 2-[(2-シアノエチル)アミノ]-2-メチルプロパン酸

10

アクリロニトリル (5.13 g, 96.9 ミリモル) を水 (40 mL) 中の 2-アミノ-2-メチルプロパン酸 (10 g, 96.9 ミリモル) 及び水酸化ナトリウム (3.9 g, 96.9 ミリモル) の冷 (0) 溶液に添加し、得られる混合物を室温で 16 時間撹拌した。AcOH (6 mL) を添加し、沈澱を濾過した。固体を 95% EtOH (50 mL) に吸収させ、1 時間にわたって 0 に冷却した。沈澱を濾過し、EtOH (25 mL) で洗浄し、乾燥させて標題化合物 (12 g, 80%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.37 (s, 1H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H)。

工程 2 : 2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シアノエチル)アミノ]-2-メチルプロパン酸

20

MeOH 中の水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムの 40% 溶液 (12.85 g, 76.8 ミリモル) をアセトニトリル (700 mL) 中の 2-[(2-シアノエチル)アミノ]-2-メチルプロパン酸 (12 g, 76.8 ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (33.6 g, 153.6 ミリモル) を添加し、得られる混合物を室温で 3 日間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残渣を水 (200 mL) に吸収させた。その水溶液を Et<sub>2</sub>O で 2 回洗浄し、pH をクエン酸で 3.5 に調節し、EA で 2 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (16.5 g, 84%) を淡黄色の液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40-1.37 (m, 15H)。

工程 3 : メチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シアノエチル)アミノ]-2-メチルプロパノエート

30

ヨウ化メチル (12.5 mL, 193.2 ミリモル) を DMF (150 mL) 中の 2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シアノエチル)アミノ]-2-メチルプロパン酸 (16.5 g, 64.4 ミリモル) 及び KHCO<sub>3</sub> (12.9 g, 193.2 ミリモル) の混合物に添加し、その反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。水による希釈後、その溶液をヘキサン / EA の 1/1 混合物で 2 回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (16.5 g, 95%) を黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.61-3.55 (m, 5H), 2.71 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 1.42-1.36 (m, 15H)。

## 【 0 1 1 4 】

工程 4 : tert-ブチル 4-シアノ-2,2-ジメチル-3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート

40

NaH (60%, 3 g; 73.2 ミリモル) を 1,4-ジオキサン (300 mL) 中の メチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シアノエチル)アミノ]-2-メチルプロパノエート (16.5 g, 61.0 ミリモル) の溶液に添加し、その反応混合物を 100 で 4 時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を水 (200 mL) に吸収させ、pH をクエン酸で 3.5 に調節した。その溶液を EA で 2 回抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (11.5 g, 79%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

12.24 (s, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 15H)。

工程 5 : tert-ブチル 3-アミノ-6,6-ジメチル-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキシレート

ヒドラジン塩酸塩 (4.95 g, 72.4 ミリモル) を EtOH (300 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-2,2-ジメチル-3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (11.5 g, 48.2 ミリモル) の

50

溶液に添加し、その反応混合物を85℃で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEA (200 mL) に吸収させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA中3%のMeOH) により精製して標題化合物 (5.5 g, 46%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.12 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 6H), 1.44-1.41 (m, 9H)。

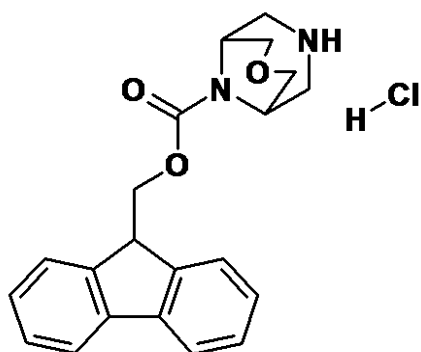
工程 6 : 6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン塩酸塩

AcOH (1.5 mL) 中の3-アミノ-6,6-ジメチル-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg; 1.98 ミリモル; 1 eq.) 及び3-クロロ-ペント-2,4-ジオン (226 µL; 1.98 ミリモル; 1.00 eq.) の混合物を室温で1時間攪拌し、その後HCl の32% 水溶液 (584 µL; 5.94 ミリモル; 3 eq.) を添加した。得られる混合物を4時間攪拌し、次いでiPrOH (6 mL) に注いだ。生成した沈澱を濾過し、乾燥させて標題化合物 (388 mg, 68%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.37 (brs, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.74 (s, 6H). HPLC (最大プロット) 98.1%, Rt 1.97 分 UPLC/MS: (MS+) 234.1 ([M+H]<sup>+</sup>)。 10

中間体 D1 : 3-オキサ-7,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル塩酸塩

【0115】

【化50】



【0116】

工程 1 : 3-オキサ-7,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-7,9-ジカルボン酸 7-tert-ブチル エステル 9-(9H-フルオレン-9-イルメチル) エステル

3-オキサ-7,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル (716 mg, 3.14 ミリモル, WuXy AppTech) 及び9-フルオレニルメトキシカルボニル-N-ヒドロキシスクシンイミド (1058 mg, 3.14 ミリモル) の混合物を無水THF (11 mL) 中で調製し、室温で2.5 時間攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮して黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後、標題化合物を白色のフォーム (1.36 g, 93%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.35-3.49 (m, 9H), 3.17-2.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). HPLC (最大プロット) 96.5%; Rt 5.07分 UPLC/MS: (MS+) 451.4 ([M+H]<sup>+</sup>)。 40

工程 2 : 3-オキサ-7,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル塩酸塩

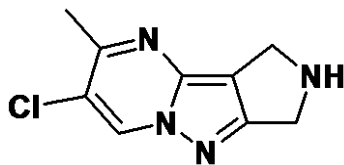
3-オキサ-7,9-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン-7,9-ジカルボン酸 7-tert-ブチルエステル 9-(9H-フルオレン-9-イルメチル) エステル (1.29 g, 2.76 ミリモル) を1,4-ジオキサン中のHCl の4N溶液 (10 mL) に溶解した。得られる混合物を室温で1.5 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮して無色の油を得た。その油をEt<sub>2</sub>O (20 mL) で吸収させ、沈澱を生じた。沈澱を濾過し、Et<sub>2</sub>O で2回洗浄し、真空中で乾燥させて標題化合物を白色の粉末 (1.06 g, 92%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47-7.31 (m, 4H), 4.61-4.44 (m, 2H) 50

), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.02-3.84 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.09-2.90 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 97.4%; Rt 2.94分 UPLC/MS: (MS+) 351.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 A12 : 6-クロロ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン

【 0 1 1 7 】

【 化 5 1 】



【 0 1 1 8 】

工程 1 : 3-クロロ-4,4-ジエトキシ-ブタン-2-オン

DCM (100 mL) 中のBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O の溶液(9.35 mL; 108 ミリモル; 2 eq.) を-30 で50分間にわたってジエトキシメトキシ-エタン (18 mL; 108 ミリモル; 2 eq.) に滴下して添加した。その反応混合物をこの温度で更に40分間攪拌し、次いで室温に戻し、室温で1時間攪拌した。 -78 に冷却した後、1-クロロ-プロパン-2-オン (4.3 mL; 54 ミリモル; 1 eq.) 続いてDIEA (28 mL; 162 ミリモル; 3 eq.)をその温度を-70 より低い温度に保つような速度で滴下して添加した。得られる混合物を-70 で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注いだ。2層を分離し、水相をDCM で抽出した。合わせた有機物を冷希H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (6 g, 48%) を褐色の油として得、これを更に精製しないで使用した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70-3.44 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.30-1.17 (m, 6H).

工程 2 : 6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

AcOH (26 mL) 中の3-アミノ-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.8 g; 25.9 ミリモル; 1 eq.)及び3-クロロ-4,4-ジエトキシ-ブタン-2-オン (5.6 g; 25.9 ミリモル; 1 eq.) の溶液を室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、生成した沈澱を濾過し、乾燥させた。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中30% EA)により精製して標題化合物 (1.7 g, 22%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.48 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).HPLC (最大プロット) 97.0%, Rt 3.93分 UPLC/MS: (MS+) 309.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 3 : 6-クロロ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン

HCl の32% 溶液 (1.79 mL)をAcOH (5.8 mL)中の6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.70 g; 5.51 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌した。その溶液をDCM で希釈し、1M NaOHで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (900 mg, 78%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.37 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 4H), 3.70-3.53 (m, 1M), 2.55 (s, 3H).HPLC (最大プロット) 99.8%, Rt 1.20分 UPLC/MS: (MS+) 209.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 A13 : 6-クロロ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン

【 0 1 1 9 】

## 【化 5 2】



## 【 0 1 2 0】

工程 1 : 6-クロロ-7-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を中間体 A12 工程 2 (140 mg, 2%)の精製中に白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58 (s, 1H), 4.67-4.58 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).HPLC (最大プロット) 96.4%, Rt 4.13分 UPLC/MS: (MS+) 309.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

工程 2 : 6-クロロ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン

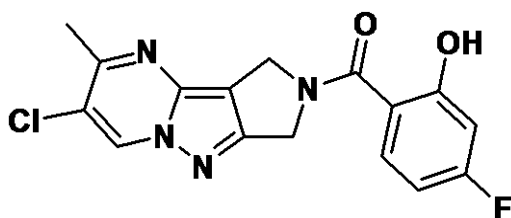
HCl の32% 溶液 (0.14 mL) をAcOH (0.5 mL)中の6-クロロ-7-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (140 mg; 0.44 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間撹拌した。その溶液をDCM で希釈し、1M NaOHで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (80 mg, 86%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.48 (s, 1H), 4.12-4.03 (m, 4H), 3.73-3.57 (m, 1H), 2.80 (s, 3H).HPLC (最大プロット) 99.6%, Rt 1.33分 UPLC/MS: (MS+) 209.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

中間体 Z7 : (6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 1 2 1】

## 【化 5 3】



30

## 【 0 1 2 2】

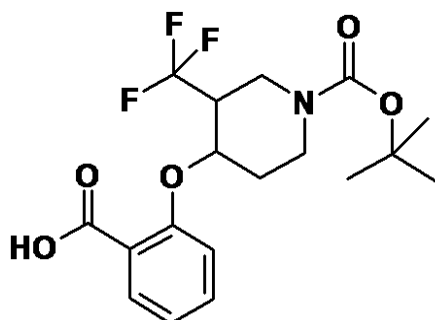
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸及び中間体 A12から出発して調製した。完結後、水を添加し、沈殿を濾過し、乾燥させて標題化合物 (400 mg, 79%)をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.72-10.52 (m, 1H), 9.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 2H), 4.69-4.59 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.55 (s, 1H).HPLC (最大プロット) 98.4%, Rt 3.09分 UPLC/MS: (MS+) 347.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 B23 : 4-(2-カルボキシ-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

## 【 0 1 2 3】

## 【化 5 4】



## 【 0 1 2 4】

工程 1 : 4-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

tBuOK (136 mg; 1.21 ミリモル; 1.5 eq.) を1,4-ジオキサン (10 mL)中の4-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (239 mg; 0.89 ミリモル; 1.1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を50℃で15分間撹拌した。室温に冷却した後、2-フルオロ-ベンズアルデヒド (100 mg; 0.81 ミリモル; 1 eq.)を添加し、その反応液を50℃で30分間撹拌した。その溶液を水で希釈し、EAで3回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中10%~30%のEA)により精製して標題化合物 (181 mg, 60%)を無色の油として得た。HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 5.02分 UPLC/MS: (MS+) 274.2 ([M-(Boc)+H]<sup>+</sup>).

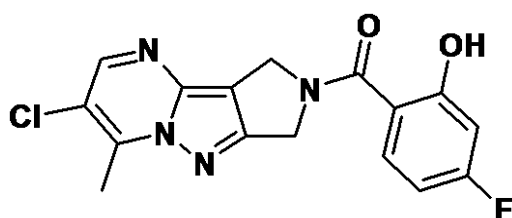
工程 2 : 4-(2-カルボキシ-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水 (1 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (219 mg; 2.42 ミリモル; 5 eq.) 及びリン酸二水素ナトリウム (233 mg; 1.94 ミリモル; 4 eq.)の溶液を1,4-ジオキサン (4 mL)中の2-メチル-2-ブテン (1 mL)及び4-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (181 mg; 0.48 ミリモル; 1 eq.)の混合物に滴下して添加した。その反応混合物を室温で1時間撹拌し、1,4-ジオキサンを真空中で濃縮した。その水溶液を水で希釈し、pHを0.1M HClで酸性にした。その混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (86 mg, 46%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 97.3%, Rt 4.39分 UPLC/MS: (MS-) 388.3 ([M-H]<sup>-</sup>).

中間体 Z8 : (6-クロロ-7-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 1 2 5】

## 【化 5 5】



## 【 0 1 2 6】

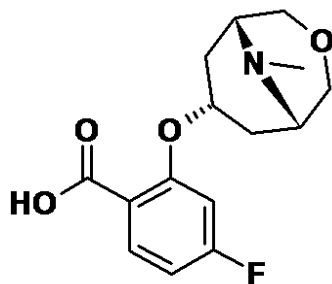
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A13及び4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸から出発して調製した。完結後、水を添加し、沈殿を濾過し、乾燥させて標題化合物 (110 mg, 62%)をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.70-10.61 (m, 1H), 8.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 4.89-4.80 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.82 (s, 1H) UPLC/MS: (MS+) 347.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 B24 : 4-フルオロ-2-((1R,5S,7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノ

ン-7-イルオキシ)-安息香酸

【 0 1 2 7 】

【 化 5 6 】



10

【 0 1 2 8 】

工程 1 : (1R,5S,7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オール

THF 中の  $\text{LiAlH}_4$  の 1M 溶液 (9.7 mL; 9.7 ミリモル; 1.5 eq.) を 0 で THF (20 mL) 中の 9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン (1 g; 6.44 ミリモル; 1 eq.) の溶液に滴下して添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、その後に THF 中の  $\text{LiAlH}_4$  の 1M 溶液 (3 mL; 3 ミリモル; 0.47 eq.) を添加した。得られる混合物を室温で 4 時間攪拌した。水 (480  $\mu\text{L}$ ) 続いて 1M NaOH (480  $\mu\text{L}$ ) 及び水 (1.44 mL) を添加した。その懸濁液をセライト (登録商標) の短いプラグにより濾過し、その溶液を真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM 中 5% ~ 30% の MeOH) により精製して標題化合物 (806 mg, 80%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 5.66 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.13 - 3.87 (m, 3H), 3.74 (dt,  $J = 11.6, 0.9$  Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 1.57 (dq,  $J = 15.6, 1.3$  Hz, 2H).

20

工程 2 : (1R,5S,7S)-7-(2-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン

tBuOK (416 mg; 3.7 ミリモル; 1.1 eq.) を THF (10 mL) 中の (1R,5S,7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-7-ol (530 mg; 3.4 ミリモル; 1 eq.) 及び 1-ブロモ-2,4-ジフルオロ-ベンゼン (765  $\mu\text{L}$ ; 6.7 ミリモル; 2 eq.) の溶液に滴下して添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。tBuOK (416 mg; 3.7 ミリモル; 1.1 eq.) を添加し、得られる混合物を 50 で 16 時間攪拌した。水を添加し、その溶液を EA で 3 回抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA / ヘプタン) により精製して標題化合物 (675 mg, 61%) を黄色の油として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.58 (dd,  $J = 8.8, 6.4$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 11.2, 2.9$  Hz, 1H), 6.72 (ddd,  $J = 8.8, 8.1, 2.8$  Hz, 1H), 4.72 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 11.0, 2.3$  Hz, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 2.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.49 - 2.40 (s, 5H), 1.72 - 1.53 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 95.9%, Rt 2.45 分 UPLC/MS: (MS+) 330.2 及び 332.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

30

工程 3 : 4-フルオロ-2-((1R,5S,7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イルオキシ)-安息香酸リチウム塩

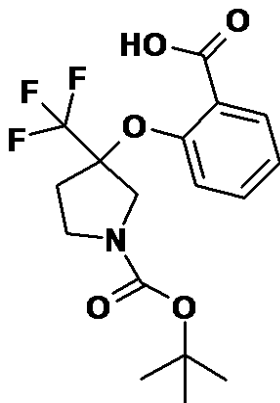
ヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6M 溶液 (625  $\mu\text{L}$ ; 1 ミリモル; 1 eq.) を -78 で 10 分間にわたって THF (3 mL) 中の (1R,5S,7S)-7-(2-ブロモ-5-フルオロ-フェノキシ)-9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン (300 mg; 0.91 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を -78 で 30 分間攪拌し、その後に二酸化炭素をその溶液に吹き込んだ。吹き込みを維持しながらその溶液を室温に戻し、次いで真空で濃縮して標題化合物を黄色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。UPLC/MS: (MS+) 296.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

40

中間体 B25 : 3-(2-カルボキシ-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【 0 1 2 9 】

## 【化 5 7】



10

## 【 0 1 3 0 】

工程 1 : 3-(2-(ホルミル-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

tBuOK (136 mg; 1.2 ミリモル; 1.5 eq.)を10 で1,4-ジオキサン (10 mL) 中の3-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (247 mg; 0.97 ミリモル; 1.2 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で15分間攪拌し、その後2-フルオロ-ベンズアルデヒド (100 mg; 0.81 ミリモル; 1 eq.) を添加した。その反応混合物を100 で3時間攪拌し、次いで飽和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で希釈し、EAで2回抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM)により精製して標題化合物 (95 mg, 33%) を無色の油として得た。HPLC (最大プロット) 98.2%, Rt 4.87分

20

工程 2 : 3-(2-カルボキシ-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

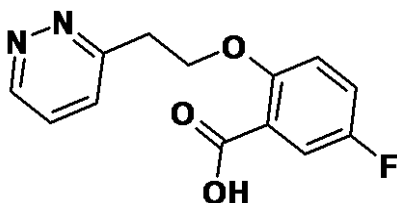
水 (2 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (120 mg; 1.32 ミリモル; 5 eq.) 及びリン酸二水素ナトリウム (127 mg; 1.06 ミリモル; 4 eq.) の溶液を1,4-ジオキサン (2 mL) 中の2-メチル-2-ブテン (0.25 mL) 及び3-(2-(ホルミル-フェノキシ)-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (95 mg; 0.26 ミリモル; 1 eq.) の混合物に滴下して添加した。その反応混合物を室温で3時間攪拌し、1,4-ジオキサンを真空中で濃縮した。その水溶液を水で希釈し、pHを0.1M HCl で酸性にした。その混合物をEAで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (100 mg, 定量的) を無色の油として得た。HPLC (最大プロット) 93.5%, Rt 4.22分 UPLC/MS : (MS-) 374.3 ([M-H]<sup>-</sup>).

30

中間体 B26 : 5-フルオロ-2-(2-ピリダジン-3-イル-エトキシ)-安息香酸

## 【 0 1 3 1 】

## 【化 5 8】



40

## 【 0 1 3 2 】

工程 1 : 5-フルオロ-2-(2-ピリダジン-3-イル-エトキシ)-安息香酸メチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って4-フルオロ-2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル及び2-ピリダジン-3-イル-エタノールから出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中10% のEAからEAまで) により精製して標題化合物 (60 mg, 23%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.77-7.63 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.48

50

(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H). HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.84 分 UPLC/MS: (MS+) 277.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

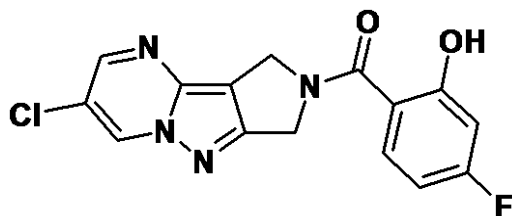
工程 2 : 5-フルオロ-2-(2-ピリダジン-3-イル-エトキシ)-安息香酸

NaOH (87 mg; 2.17 ミリモル; 10 eq.) を THF (1 mL) 中の 5-フルオロ-2-(2-ピリダジン-3-イル-エトキシ)-安息香酸メチルエステル (60 mg; 0.22 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。その溶液を水で希釈し、0.1M HCl で酸性にし、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (57 mg, 定量的) を黄色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。UPLC/MS: (MS+) 263.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

中間体 Z9 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン

【 0 1 3 3 】

【 化 5 9 】



【 0 1 3 4 】

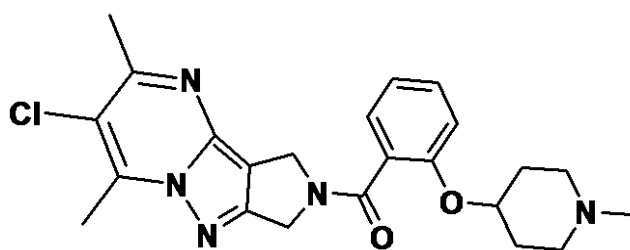
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A4 及び 4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸から出発して調製した。完結後、水を添加し、沈殿を濾過し、乾燥させて標題化合物 (480 mg, 66%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.88-10.29 (m, 1H), 9.60 (dd, J = 5.0, 2.3 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.88-4.81 (m, 2H), 4.72-4.63 (m, 2H) UPLC/MS: (MS+) 333.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

式 (I) の化合物の調製

実施例 1 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 1 3 5 】

【 化 6 0 】



【 0 1 3 6 】

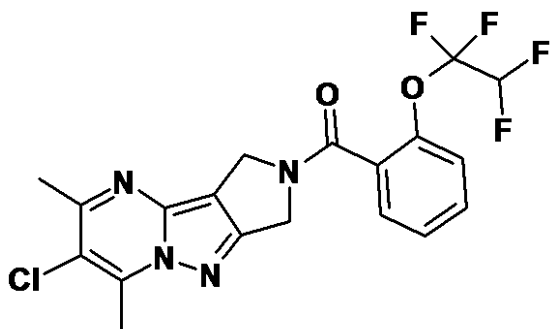
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-安息香酸塩酸塩から出発して調製した。ACN からの再結晶による精製後に、標題化合物を白色の固体 (72 mg, 42%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.32 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 2H), 5.02-5.01 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.39 (br s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.75 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 99.2%; Rt 2.56 分 UPLC/MS: (MS+) 440.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 1 3 7 】



## 【化 6 1】



10

## 【 0 1 3 8】

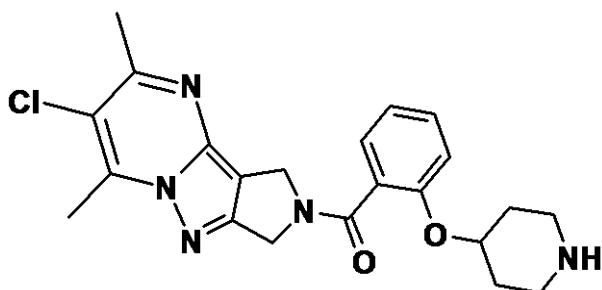
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)安息香酸から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (59 mg, 23%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.66-7.58 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 2H), 6.73 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H). HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 4.31 分 UPLC/MS: (MS+) 443.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 441.4 ([M-H]<sup>-</sup>). 融点: 184-186 (ACN)

実施例 3 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

20

## 【 0 1 3 9】

## 【化 6 2】



30

## 【 0 1 4 0】

工程 1 : 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び中間体 B3 から出発して調製した。水処理後に、粗標題化合物 (2.78 g) を淡黄色の固体として得、更に精製しないで次の工程で使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.33 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 5.00-4.99 (m, 2H), 4.65 (br s, 2H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H), 1.41 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 95.6%, Rt 4.39 分 UPLC/MS: (MS+) 426.4 ([M-Boc+2H]<sup>+</sup>).

40

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

1,4-ジオキサン中の HCl の 4M 溶液 (6.6 mL; 26.4 ミリモル; 5 eq.) を 1,4-ジオキサン (30 mL) 中の 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.78 g; 5.28 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を DCM と飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液の間に分配し、2 相を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (1.78 g, 79%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46-7.39 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H)

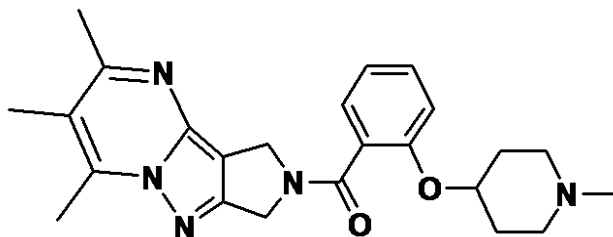
50

), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.62 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 92.5%; Rt 2.69分 UPLC/MS: (MS+) 426.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 4 : [2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 4 1 】

【 化 6 3 】



10

【 0 1 4 2 】

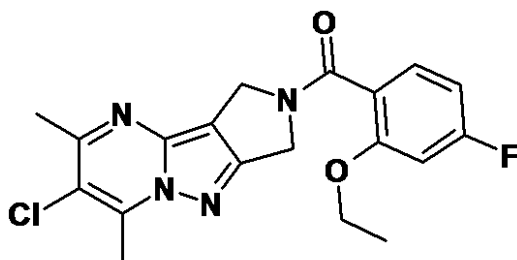
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A1及び2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-安息香酸塩酸塩から出発して調製した。質量指示分取HPLCによる精製後に、標題化合物を白色の固体 (65 mg, 31%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.34 (m, 2H), 7.13-6.99 (m, 2H), 5.00 (s, 0.7H), 4.97 (s, 1.3H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (s, 1.3H), 4.59 (s, 0.7H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.78-2.77 (m, 5H), 2.72 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 99.5%; Rt 2.25分 UPLC/MS: (MS+) 420.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 5 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-エトキシ-4-フルオロ-フェニル)-メタノン

【 0 1 4 3 】

【 化 6 4 】



30

【 0 1 4 4 】

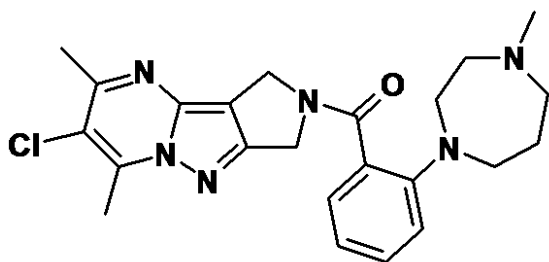
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A3及び中間体B1から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (135 mg, 60%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.39-7.31 (m, 1H), 7.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.83 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 1.5H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 4.05分 UPLC/MS: (MS+) 389.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 6 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-フェニル]-メタノン

【 0 1 4 5 】

【化 6 5】



【 0 1 4 6】

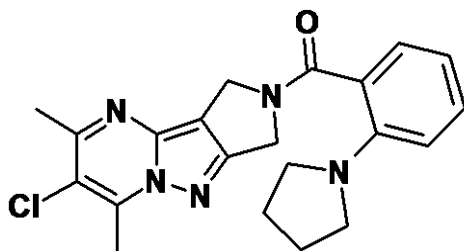
10

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)安息香酸塩酸塩半水和物から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (45 mg, 31%) として得た。HPLC (最大プロット) 95.6%, Rt 2.74 分 UPLC/MS: (MS+) 439.4 ( $[M+H]^+$ ), (MS-) 437.5 ( $[M-H]^-$ ).

実施例 7 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピロリジン-1-イル-フェニル)-メタノン

【 0 1 4 7】

【化 6 6】



20

【 0 1 4 8】

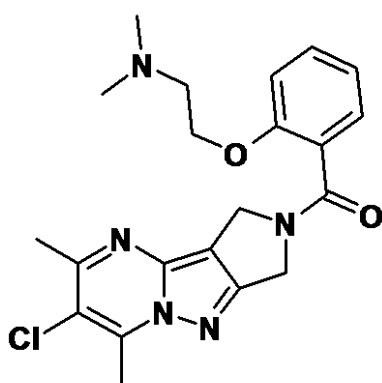
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸 (ウクロルグシンセシス社) から出発して調製し、反応混合物から沈澱させた。濾過後、DMF で 2 回洗浄し、結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (15 mg, 7%) として得た。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.31-7.16 (m, 2H), 6.80-6.68 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.78-4.63 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.83 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 1.90-1.75 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 99.3%, Rt 3.65 分 UPLC/MS: (MS+) 396.4 ( $[M+H]^+$ ).

30

実施例 8 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 1 4 9】

【化 6 7】



40

【 0 1 5 0】

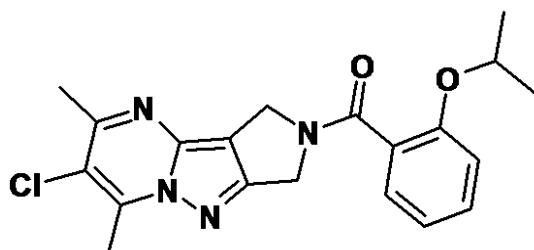
50

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸塩酸塩 (エナミン) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM/EtOH/ NH<sub>3</sub> 水溶液)、続いて結晶化 (MIBK) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (542 mg, 34%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.31 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 2.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 1.2H), 2.61 (s, 1.8H), 2.26 (s, 6H) HPLC (最大プロット) 99.4%, Rt 2.69 分 UPLC/MS: (MS+) 414.4 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 156-159 (MIBK) 元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>): 計算値: C 60.94%, H 5.84%, N 16.92%; 実測値: C 60.85%, H 5.94%, N 16.75%

実施例 9: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-イソプロポキシ-フェニル)-メタノン

【 0 1 5 1 】

【 化 6 8 】



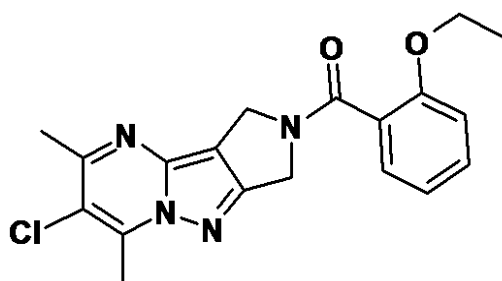
【 0 1 5 2 】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-イソプロポキシ安息香酸 (ウクルグシンセシス社) から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を淡ベージュ色の粉末 (44 mg, 35%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.83 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 98.0%, Rt 4.17 分 UPLC/MS: (MS+) 385.1 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 383.1 ([M-H]<sup>-</sup>).

実施例 10: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-エトキシ-フェニル)-メタノン

【 0 1 5 3 】

【 化 6 9 】



【 0 1 5 4 】

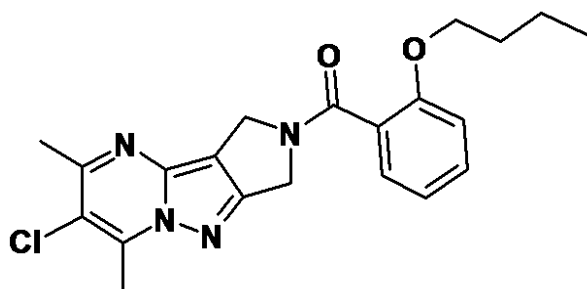
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-エトキシ安息香酸から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (184 mg, 66%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.47-7.39 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 1.5H), 2.78 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 1.5H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 1.5H) HPLC (最大プロット) 98.6%, Rt 3.87 分 UPLC/MS: (MS+) 371.0

( $[M+H]^+$ ) 融点: 164-167 (ACN).

実施例 11 : (2-ブトキシ-フェニル)-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 5 5 】

【 化 7 0 】



10

【 0 1 5 6 】

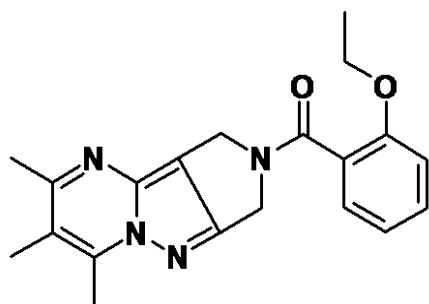
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-ブトキシ安息香酸から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (142 mg, 61%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.47-7.39 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.05 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.77 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1.5H), 0.75 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1.5H). HPLC (最大プロット) 99.1%,  $R_t$  4.55 分 UPLC/MS: (MS+) 399.4 ( $[M+H]^+$ ) 融点: 167-169 (ACN)

20

実施例 12 : (2-エトキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 5 7 】

【 化 7 1 】



30

【 0 1 5 8 】

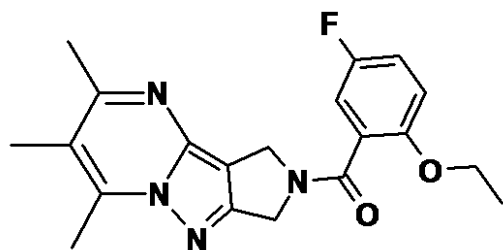
標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体 A1 及び 2-エトキシ安息香酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EA, 50/50 から EA まで) による精製後に、標題化合物を白色の固体 (29 mg, 38%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) 7.39-7.28 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 2H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.26 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 95.3%;  $R_t$  3.22 分 UPLC/MS: (MS+) 351.0 ( $[M+H]^+$ ).

40

実施例 13 : (2-エトキシ-5-フルオロ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 5 9 】

## 【化 7 2】



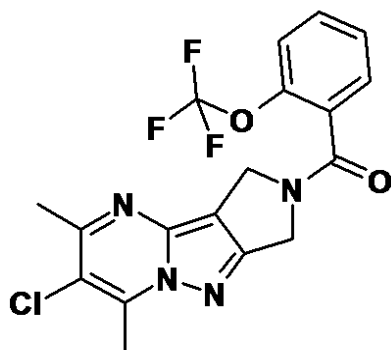
## 【 0 1 6 0】

標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体A1及び2-エトキシ-5-フルオロ安息香酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル/EA, 50/50 からEAまで）による精製後に、標題化合物を白色の固体（82 mg, 70%）として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.04-6.95 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 4.97-4.90 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 3H), 2.51-2.45 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.25-1.16 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 96.7%; Rt 3.77分 UPLC/MS: (MS+) 369.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 14 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 1 6 1】

## 【化 7 3】



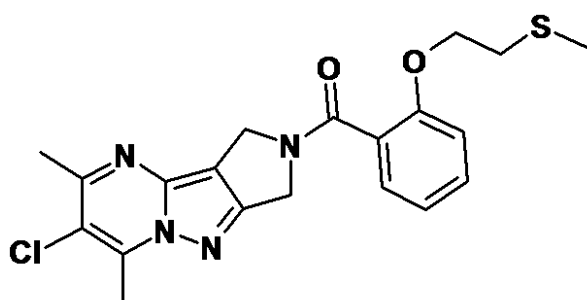
## 【 0 1 6 2】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A3及び2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (97 mg, 41%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.71-7.61 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 4.25分 UPLC/MS: (MS+) 411.0 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 179-181 (ACN)

実施例 15 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-メチルスルファニル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

## 【 0 1 6 3】

## 【化 7 4】



## 【 0 1 6 4】

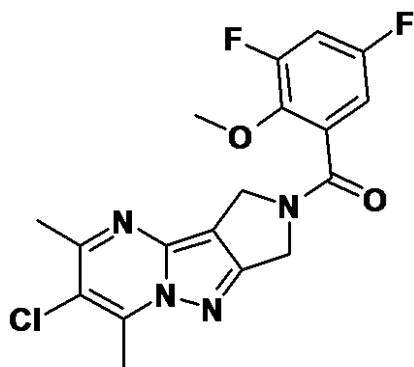
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A3及び2-(2-メチルスルファニル-エトキシ)-安息香酸 (ウクロルグシンセシス社) から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (325 mg, 81%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

7.48-7.41 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 2.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.01 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.4%, Rt 4.02分 UPLC/MS: (MS+) 417.3 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 415.5 ([M-H]<sup>-</sup>). 融点: 183-185 (ACN)

実施例 16 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-メタノン

【 0 1 6 5 】

【 化 7 5 】



【 0 1 6 6 】

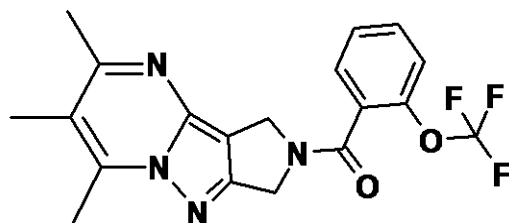
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A3及び3,5-ジフルオロ-2-メトキシ安息香酸 (JRD フルオロケミカルズ社) から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を淡ベージュ色の粉末 (80 mg, 35%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

7.54-7.45 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.84 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 98.7%, Rt 3.99分 UPLC/MS: (MS+) 393.4 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 185-187 (ACN).

実施例 17 : (2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 6 7 】

【 化 7 6 】



【 0 1 6 8 】

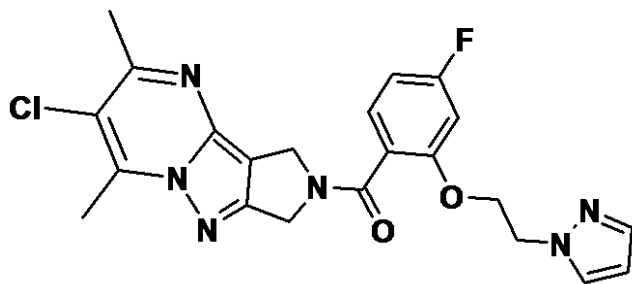
標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体A1及び2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EA, 50/50からEAまで) による精製後に、標題化合物を無色の油 (30 mg, 37%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.53-7.46 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 5.06-5.01 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 3H), 2.59-2.58 (m, 3H), 2.32 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 94.6%; Rt 4.02分 UPLC/MS: (MS+) 391.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 18 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]イン

デン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-ピラゾール-1-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 1 6 9 】

【 化 7 7 】



10

【 0 1 7 0 】

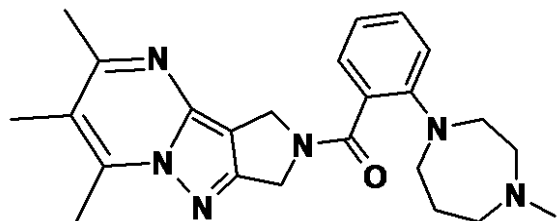
DMF (2.5 mL) 中の中間体 Z2 (100 mg; 0.28 ミリモル; 1 eq.)、1-(2-プロモエチル)-1H-ピラゾール (97 mg; 0.55 ミリモル; 2 eq.) 及び  $K_2CO_3$  (115 mg; 0.83 ミリモル; 3 eq.) の混合物を150 で20分間撹拌した (MW加熱)。その反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (24 mg, 19%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 7.33-7.19 (m, 3H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 5.63-5.61 (m, 1H), 4.96 (s, 0.7H), 4.94 (s, 1.3H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 2H), 4.23 (s, 1.3H), 4.19 (s, 0.7H), 2.93 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.63 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 96.3%; Rt 3.31分 UPLC/MS: (MS+) 455.4 ( $[M+H]^+$ ).

20

実施例 19 : [2-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H, 3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 7 1 】

【 化 7 8 】



30

【 0 1 7 2 】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A1及び2-(4-メチルペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル)安息香酸塩酸塩半水和物から出発して調製した。質量指示分取HPLC による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (80 mg, 46%) として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 7.35-7.27 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 5.10-4.77 (m, 3H), 4.52-4.28 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.70-2.58 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 6H), 1.97-1.87 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 96.2 %; Rt 2.25分 UPLC/MS: (MS+) 419.2 ( $[M+H]^+$ ).

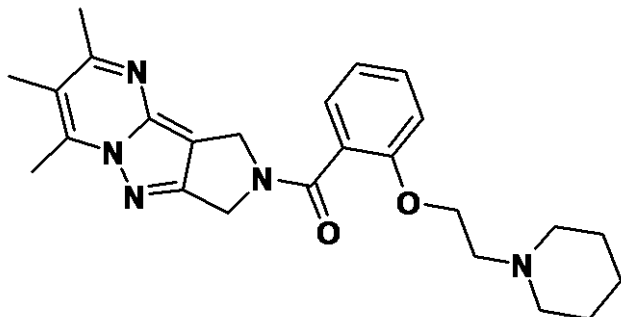
40

実施例 20 : [2-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H, 3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 7 3 】



## 【化 79】



10

## 【0174】

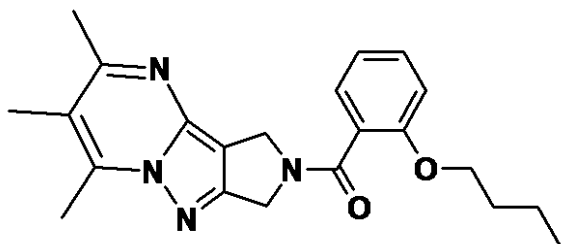
中間体 Z1 (100 mg; 0.31 ミリモル; 1 eq.) を THF (3 mL) 及び DMF (2 mL) 中の NaH (油中 60%, 17.6 mg; 0.4 ミリモル; 1.3 eq.) の懸濁液に添加し、得られる混合物を室温で 10 分間攪拌し、その後 1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 (86 mg; 0.47 ミリモル; 1.5 eq.) を添加した。その反応混合物を室温で 7 日間攪拌し、その時間中に NaH 及び 1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩の数回の添加を行なった。その反応混合物を水と DCM の間に分配し、2 相を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (66 mg, 49%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.31 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 2H), 5.01 (s, 0.7H), 4.98 (s, 1.3H), 4.65 (s, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.75-2.69 (m, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.42 (br s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.59-1.26 (m, 8H) HPLC (最大プロット) 98.4%; Rt 2.33 分 UPLC/MS: (MS+) 434.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 21 : (2-ブトキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【0175】

## 【化 80】



30

## 【0176】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A1 及び 2-ブトキシ安息香酸から出発して調製した。質量指示分取 HPLC による精製後に、標題化合物を黄色の固体 (77 mg, 49%) として得た。

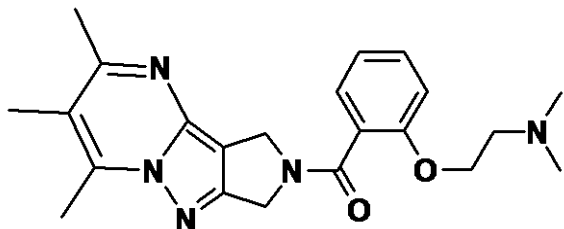
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.31 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 2H), 5.02 (s, 0.7H), 5.00 (s, 1.3H), 4.63 (br s, 2H), 4.04-3.98 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 98.8%; Rt 3.74 分 UPLC/MS: (MS+) 379.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 22 : [2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【0177】

## 【化 8 1】



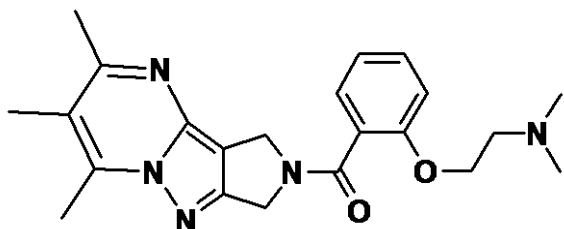
## 【 0 1 7 8 】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A1 及び 2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸から出発して調製した。結晶化 (DCM/Et<sub>2</sub>O) による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (110 mg, 21%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.47-7.39 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 1.5H), 2.68 (s, 1.5H), 2.55-2.50 (m, 3.5H), 2.45 (s, 1.5H), 2.26 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1.5H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 99.1%, Rt 2.22 分 UPLC/MS: (MS+) 394.2 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 148-150 (DCM/Et<sub>2</sub>O).

実施例 23 : 酢酸 2-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニルエステル

## 【 0 1 7 9 】

## 【化 8 2】



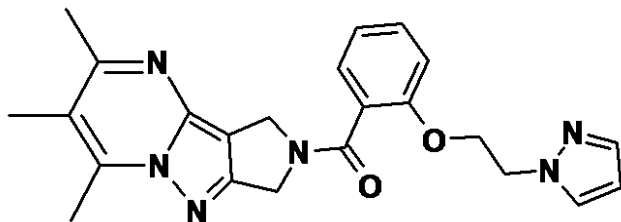
## 【 0 1 8 0 】

標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体 A1 及びアセチルサリチル酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EA, 50/50 から EA まで) による精製後に、標題化合物を白色の固体 (200 mg, 66%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 7.66-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.58-4.54 (m, 2H), 2.71 (s, 1.5H), 2.68 (s, 1.5H), 2.52 (s, 1.5H), 2.45 (s, 1.5H), 2.27 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1.5H), 2.17 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 89.1%; Rt 3.27 分 UPLC/MS: (MS+) 365.15 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 24 : [2-(2-ピラゾール-1-イル-エトキシ)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 1 8 1 】

## 【化 8 3】



## 【 0 1 8 2 】

DMF (2.5 mL) 中の中間体 Z1 (100 mg; 0.31 ミリモル; 1 eq.)、1-(2-ブロモエチル)-1H-ピラゾール (81 mg; 0.47 ミリモル; 1.5 eq.) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129 mg; 0.93 ミリモル; 3

10

20

30

40

50

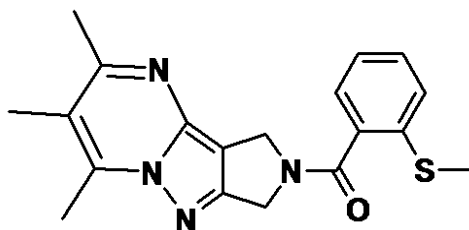
eq.)の混合物を140 で40分間撹拌した(MW 加熱)。1-(2-ブromoエチル)-1H-ピラゾール (54.3 mg; 0.31 ミリモル; 1 eq.) を添加し、その反応混合物を140 で更に20分間撹拌した(MW 加熱)。その反応混合物をDCM と水の間に分配し、2相を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (46 mg, 36%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.27 (m, 3.3H), 7.20-7.19 (m, 0.7H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.63-5.62 (m, 0.7H), 5.61-5.59 (m, 0.3H), 5.00 (s, 0.7H), 4.97 (s, 1.3H), 4.48-4.45 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 2H), 4.26 (s, 1.3H), 4.22 (s, 0.7H), 2.80 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.32 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 90.6%; Rt 2.69分 UPLC/MS: (MS+) 417.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

実施例 25 : (2-メチルスルファニル-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 8 3 】

【 化 8 4 】



20

【 0 1 8 4 】

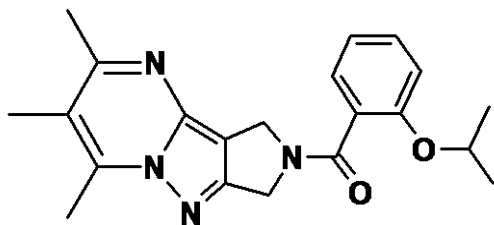
標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体A1及び2-(メチルチオ)安息香酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EA, 50/50からEAまで) による精製後に、標題化合物を白色の固体 (31 mg, 42%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.20 (m, 4H), 5.04-5.02 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.52-2.45 (m, 5H).HPLC (最大プロット) 94.0%; Rt 3.56分 UPLC/MS: (MS+) 353.14 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 26 : (2-イソプロポキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

30

【 0 1 8 5 】

【 化 8 5 】



40

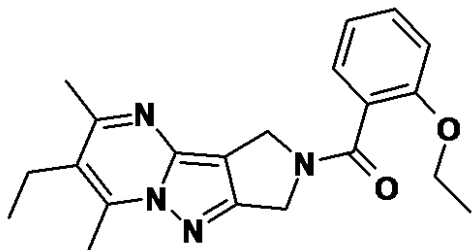
【 0 1 8 6 】

DMF (2.5 mL) 中の中間体Z1 (50 mg; 0.15 ミリモル; 1 eq.)、2-ヨードプロパン (77 mg; 0.45 ミリモル; 3 eq.)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg; 0.45 ミリモル; 3 eq.)の混合物を140 で20分間撹拌した (MW加熱)。その反応混合物をDCM と水の間に分配し、2相を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (3.7 mg, 7%) を褐色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.0%; Rt 3.89分 UPLC/MS: (MS+) 365.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 27 : (2-エトキシ-フェニル)-(6-エチル-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 1 8 7 】

## 【化 8 6】



## 【 0 1 8 8 】

10

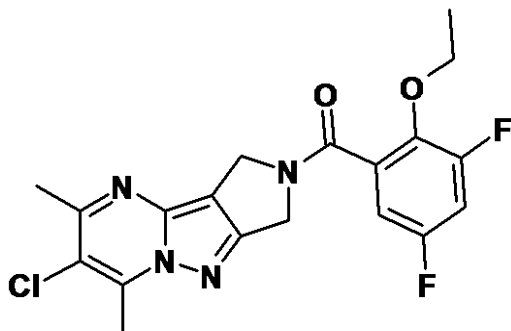
T3P (DMF中50%) (0.18 mL; 0.62 ミリモル; 1.3 eq.) をDCE (10 mL) 中の中間体A2 (100 mg; 0.46 ミリモル; 1 eq.)、2-エトキシ-安息香酸 (85 mg; 0.51 ミリモル; 1.1 eq.) 及びDIEA (243  $\mu$ L; 1.43 ミリモル; 3.1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で16時間撹拌した。その溶液をDCM で希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(EA)により精製して標題化合物 (105 mg, 63%)を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.47-7.39 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.57 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H), 1.26-1.19 (m, 3H), 1.16-1.08 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 98.6%; Rt 3.59分 UPLC/MS: (MS+) 365.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 28 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-エトキシ-3,5-ジフルオロ-フェニル)-メタノン

## 【 0 1 8 9 】

## 【化 8 7】



30

## 【 0 1 9 0 】

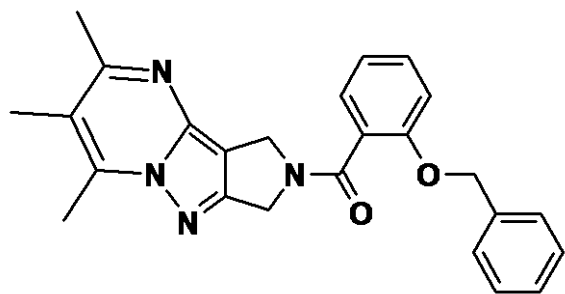
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A3及び中間体B2から出発して調製した。結晶化 (ACN/iPr<sub>2</sub>O) による精製後に、標題化合物を淡ページユ色の粉末 (60 mg, 25%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.54-7.44 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 4.32分 UPLC/MS: (MS+) 407.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 405.4 ([M-H]<sup>-</sup>) 融点: 153-155 (ACN/iPr<sub>2</sub>O)

40

実施例 29 : (2-ベンジルオキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 1 9 1 】

## 【化 8 8】



## 【 0 1 9 2】

10

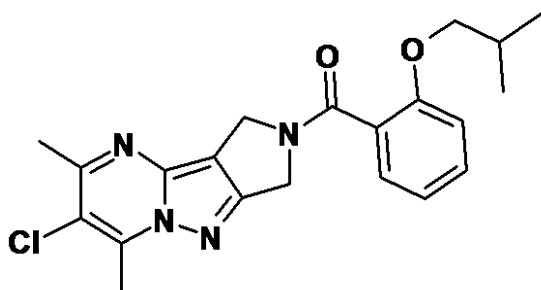
標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体 A1 及び 2-ベンジルオキシ安息香酸から出発して調製した。質量指示分取 HPLC による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (76 mg, 44%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.39-7.32 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 2H), 5.15 (s, 0.7H), 5.14 (s, 1.3H), 5.04 (s, 0.7H), 5.01 (s, 1.3H), 4.64 (s, 1.3H), 4.63 (s, 0.7H), 2.77 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.29 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 99.8%; Rt 3.69 分 UPLC/MS: (MS+) 419.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例 30 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-イソブトキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 1 9 3】

20

## 【化 8 9】



## 【 0 1 9 4】

30

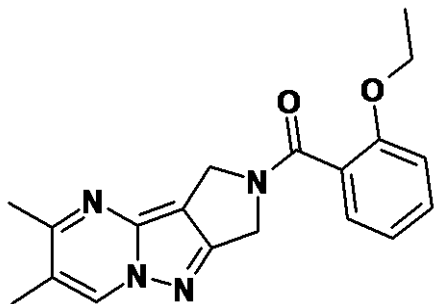
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-(2-メチルプロポキシ)安息香酸 (エナミン社) から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (192 mg, 83%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.47-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.82 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.83 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 1.98-1.83 (m, 1H), 0.83 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 99.7%, Rt 4.56 分 UPLC/MS: (MS+) 399.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 融点: 184-187 °C (ACN)

実施例 31 : (5,6-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-エトキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 1 9 5】

40

【化 9 0】



10

【 0 1 9 6】

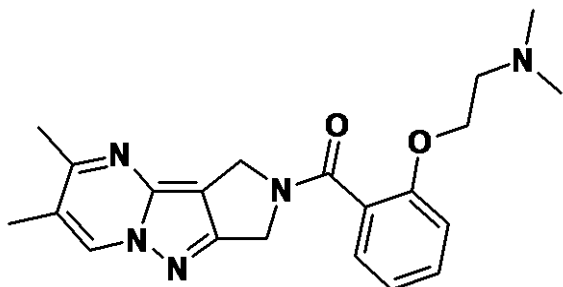
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A7 及び 2-エトキシ安息香酸から出発して調製した。質量指示分取 HPLC による精製後に、標題化合物を白色の固体 (28 mg, 36%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (s, 0.5H), 8.35 (s, 0.5H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.83-4.82 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 2.70 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.33 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 1.26-1.20 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 96.2%; Rt 3.02 分 UPLC/MS: (MS+) 337.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 32 : [2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-(5,6-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

20

【 0 1 9 7】

【化 9 1】



30

【 0 1 9 8】

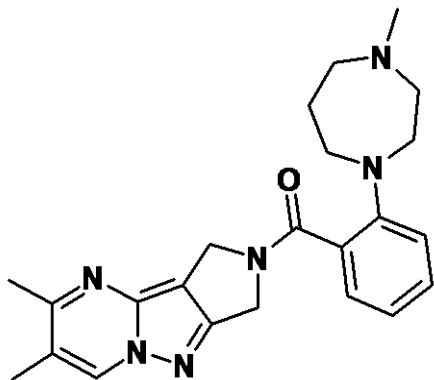
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A7 及び 2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸から出発して調製した。質量指示分取 HPLC による精製後に、標題化合物を黄色の固体 (80 mg, 61%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.40 (s, 0.5H), 8.35 (s, 0.5H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.80-4.39 (m, 2H), 4.59 (br s, 2H), 4.13 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 94.8%; Rt 2.02 分 UPLC/MS: (MS+) 380.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 33 : (5,6-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-フェニル]-メタノン

40

【 0 1 9 9】

## 【化 9 2】



10

## 【 0 2 0 0 】

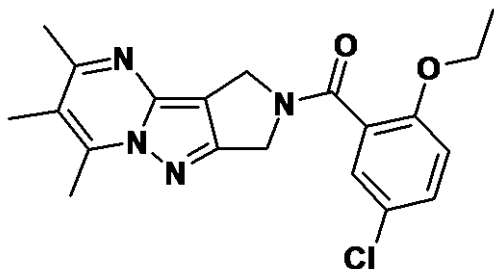
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A7 及び 2-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)安息香酸塩酸塩から出発して調製した。質量指示分取 HPLC による精製後に、標題化合物を淡褐色の固体 (42 mg, 45%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.40 (s, 0.5H), 8.34 (s, 0.5H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.90-4.67 (m, 3H), 4.44-4.24 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 6H), 2.71 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.45-2.32 (m, 5H), 2.09 (s, 1.5H), 2.08 (s, 1.5H), 1.81-1.72 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 96.8%; Rt 2.11 分 UPLC/MS: (MS+) 405.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 34 : (5-クロロ-2-エトキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 2 0 1 】

## 【化 9 3】



30

## 【 0 2 0 2 】

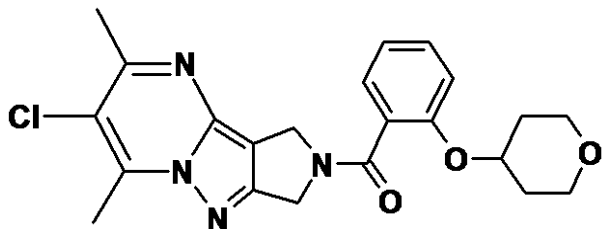
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A1 及び 5-クロロ-2-エトキシ-安息香酸 (ウクロルグシンセシス社) から出発して調製し、その反応混合物から沈澱させた。濾過及び熱 ACN 中のスラリー化後に、標題化合物を白色の粉末 (40 mg, 29%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.72 (s, 1.5H), 2.69 (s, 1.5H), 2.52 (s, 1.5H), 2.46 (s, 1.5H), 2.27 (s, 1.5H), 2.26 (s, 1.5H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 1.5H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.5%, Rt 3.66 分 UPLC/MS: (MS+) 385.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 35 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

## 【 0 2 0 3 】

【化 9 4】



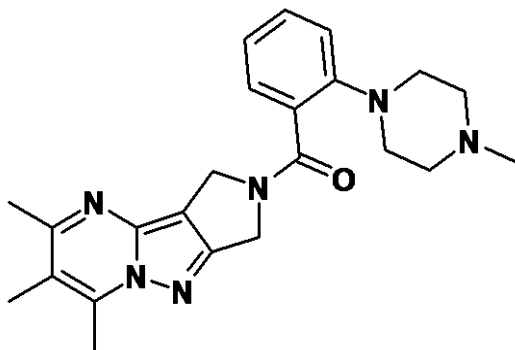
【 0 2 0 4】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)安息香酸から出発して調製し、反応混合物から沈澱させた。濾過及び乾燥後に、標題化合物をベージュ色の固体 (138 mg, 84%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.33 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 5.02-5.01 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 98.8%; Rt 3.42 分 UPLC/MS: (MS+) 427.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 36 : [2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 2 0 5】

【化 9 5】



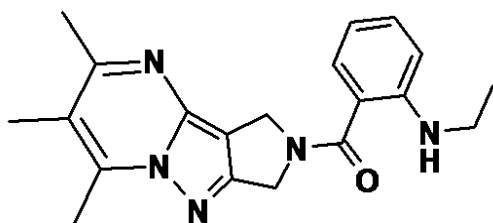
【 0 2 0 6】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A1 及び 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)安息香酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM/アセトン)、続いて結晶化 (EtOH) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (10 mg, 6%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.45-7.37 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 4.97-4.65 (br m, 3H), 4.27 (br s, 1H), 3.16 (br s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 2.73 (s, 1.5H), 2.69 (s, 1.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.46 (s, 1.5H), 2.31-2.20 (m, 7H), 2.03 (s, 1.5H), 2.02 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 96.7%; Rt 2.25 分 UPLC/MS: (MS+) 405.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 37 : (2-エチルアミノ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 2 0 7】

【化 9 6】



10

20

30

40

50



## 【 0 2 0 8 】

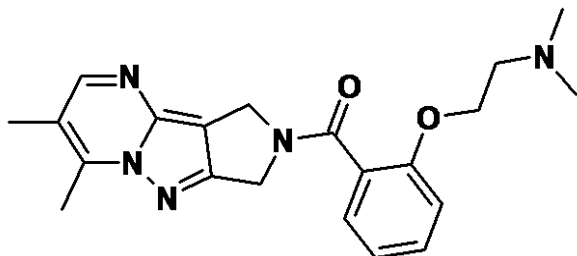
標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体A1及び2-エチルアミノ安息香酸から出発して調製した。質量指示分取HPLCによる精製後に、標題化合物を白色の固体 (22 mg, 25%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.26 (m, 2H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.05-4.85 (m, 4H), 3.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.78 (br s, 3H), 2.55 (br s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 91.6%; Rt 3.02分 UPLC/MS: (MS+) 350.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 38 : [2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-(6,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 2 0 9 】

10

## 【 化 9 7 】



## 【 0 2 1 0 】

20

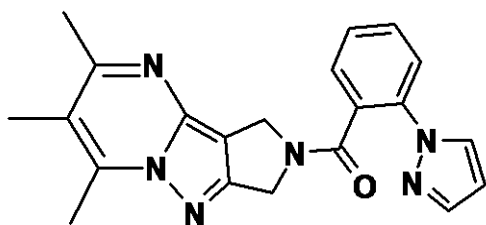
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A6及び2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸から出発して調製した。質量指示分取HPLCによる精製後に、標題化合物を黄色の固体 (80 mg, 70%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.86 (s, 0.5H), 8.85 (s, 0.5H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.13 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.24 (br s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 95.6%; Rt 1.95分 UPLC/MS: (MS+) 380.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 39 : (2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 2 1 1 】

30

## 【 化 9 8 】



## 【 0 2 1 2 】

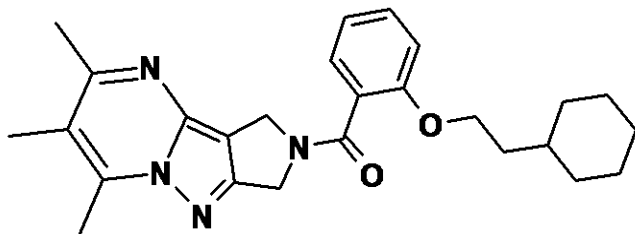
40

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A1及び2-(1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸から出発して調製した。質量指示分取HPLCによる精製後に、標題化合物をオフホワイトの固体 (91 mg, 49%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.91-7.89 (m, 1H), 7.68-7.40 (m, 5H), 6.38-6.36 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.37 (s, 1.3H), 4.31 (s, 0.7H), 2.74 (s, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.27 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 99.4%; Rt 2.81分 UPLC/MS: (MS+) 373.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 40 : [2-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 2 1 3 】

## 【化 9 9】



## 【 0 2 1 4】

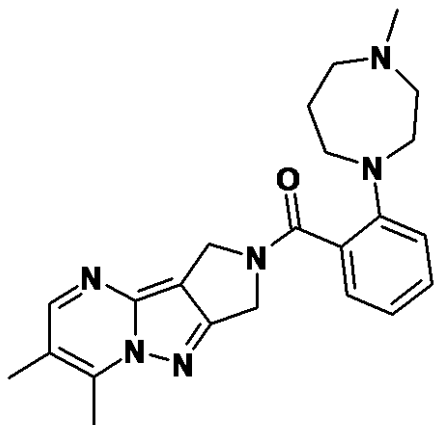
DMF (2.5 mL) 中の中間体Z1 (100 mg; 0.31 ミリモル; 1 eq.)、(2-ブロモエチル) シクロヘキサン (74  $\mu$ L; 0.47 ミリモル; 1.5 eq.) 及び $K_2CO_3$  (129 mg; 0.93 ミリモル; 3 eq.) の混合物を140 で20分間撹拌した (MW 加熱)。その反応混合物をDCM と水の間に分配し、2相を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (93 mg, 69%) を白色の固体として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 7.39-7.31 (m, 2H), 7.04-6.91 (m, 2H), 5.02 (s, 0.7H), 5.00 (s, 1.3H), 4.62 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.65-1.28 (m, 8H), 1.00-0.79 (m, 5H) HPLC (最大プロット) 99.6%; Rt 4.46分 UPLC/MS: (MS+) 433.4 ( $[M+H]^+$ ).

実施例 41 : (6,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-フェニル]-メタノン

## 【 0 2 1 5】

## 【化 1 0 0】



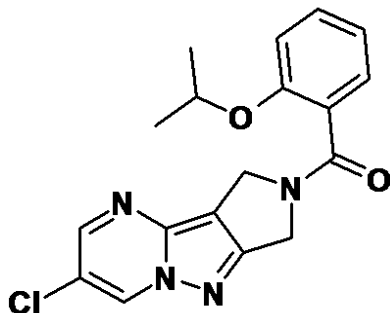
## 【 0 2 1 6】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A6及び2-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)安息香酸塩酸塩半水和物から出発して調製した。質量指示分取HPLCによる精製後に、標題化合物を淡褐色の固体 (19 mg, 31%) として得た。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ) 8.88 (m, 0.5H), 8.85 (m, 0.5H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 3H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 6H), 2.50-2.43 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.25-2.24 (m, 3H), 2.09 (s, 1.5H), 2.08 (s, 1.5H), 1.80-1.73 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 98.2%; Rt 2.06分 UPLC/MS: (MS+) 405.5 ( $[M+H]^+$ ).

実施例 42 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-イソプロポキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 2 1 7】

## 【化 1 0 1】



10

## 【 0 2 1 8】

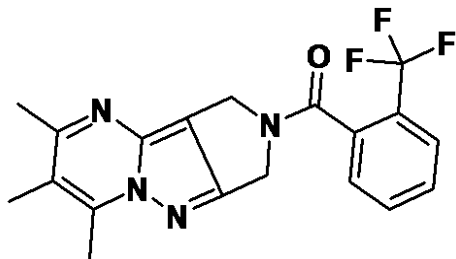
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A4 及び 2-イソプロポキシ安息香酸 (ウクロルグシンセシス社) から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を淡黄色の粉末 (49 mg, 27%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 9.56 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.87-4.81 (m, 2H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 100 %, Rt 3.65 分 UPLC/MS: (MS+) 357.0 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 160 -161 (ACN)

実施例 43 : (2-トリフルオロメチル-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

20

## 【 0 2 1 9】

## 【化 1 0 2】



30

## 【 0 2 2 0】

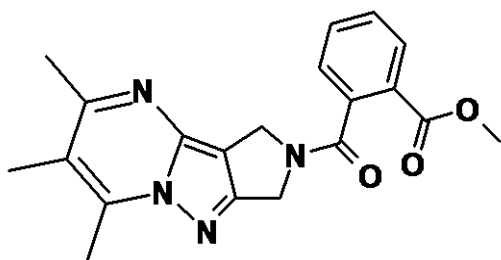
T3P (DMF 中 50%) (0.18 mL; 0.62 ミリモル; 3 eq.) を DCE 中の中間体 A1 (50 mg; 0.21 ミリモル; 1 eq.), 2-トリフルオロメチル-安息香酸 (43 mg; 0.23 ミリモル; 1.1 eq.) 及び DIEA (109 μL; 0.64 ミリモル; 3.1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で 16 時間攪拌した。その溶液を DCM で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA) により精製して標題化合物 (35 mg, 45%) を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.92-7.77 (m, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 2.73 (s, 1.6H), 2.68 (s, 1.4H), 2.53 (s, 1.4H), 2.46 (s, 1.6H), 2.27 (s, 1.4H), 2.26 (s, 1.6H) HPLC (最大プロット) 97.3%, Rt 3.45 分 UPLC/MS: (MS+) 375.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 44 : 2-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-安息香酸メチルエステル

## 【 0 2 2 1】

## 【化 1 0 3】



## 【 0 2 2 2】

10

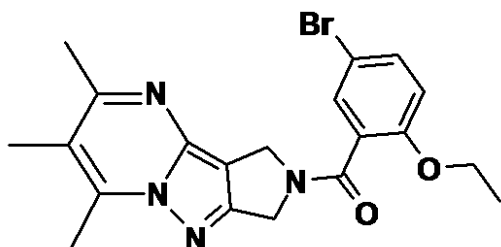
標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体 A1 及びモノメチルフタレートから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル/EA, 50/50 から EA まで）による精製後に、標題化合物をオフホワイトの固体（203 mg, 66%）として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.04-8.01 (m, 1H), 7.63-7.38 (m, 3H), 5.02-5.00 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 3H), 2.72-2.65 (s, 3H), 2.53-2.44 (s, 3H), 2.25-2.24 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 91.8%; Rt 3.20 分 UPLC/MS: (MS+) 365.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 45 : (5-ブロモ-2-エトキシ-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 2 2 3】

## 【化 1 0 4】

20



## 【 0 2 2 4】

標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体 A1 及び 5-ブロモ-2-エトキシ-安息香酸から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物をオフホワイトの固体（99 mg, 55%）として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.48-7.43 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 5.01-4.63 (m, 4H), 4.11-4.02 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 98.0%; Rt 3.63 分 UPLC/MS: (MS+) 429.0 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 208-215 (ACN)

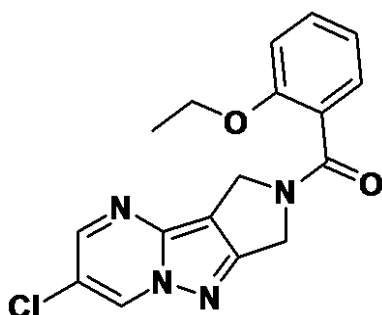
30

実施例 46 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-エトキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 2 2 5】

## 【化 1 0 5】

40



## 【 0 2 2 6】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A4 及び 2-エトキシ安息香酸から出発して調製し、反応混合物から沈澱させた。濾過及び水による 3 回の洗浄後に、標題化

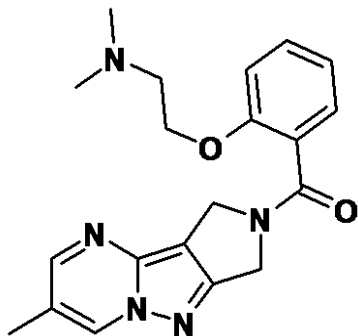
50

物を白色の粉末 (132 mg, 48%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.60 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.5H), 9.57 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.5H), 8.63 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.5H), 8.58 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.5H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H), 1.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.1%,  $R_t$  3.35分 UPLC/MS: (MS+) 343.0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例 47 : [2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-(6-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【0227】

【化106】



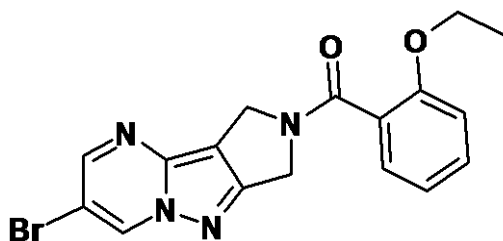
【0228】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A5及び2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM/EtOH/  $\text{NH}_3$  水溶液) による精製後に、標題化合物をベージュ色のフォーム (28 mg, 9%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.01-8.97 (m, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 0.5H), 8.41 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 0.5H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 4.14 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 98.5%,  $R_t$  1.87分 UPLC/MS: (MS+) 366.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例 48 : (6-ブロモ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-エトキシ-フェニル)-メタノン

【0229】

【化107】



【0230】

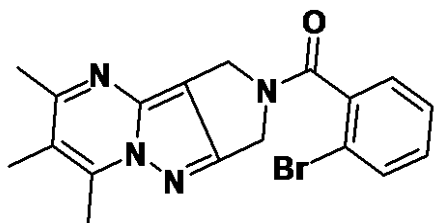
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A8及び2-エトキシ安息香酸から出発して調製し、反応混合物から沈澱させた。その反応混合物を水で希釈し、沈澱を濾過して標題化合物を淡ベージュ色の粉末 (1.97 g, 94%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.63 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 0.5H), 9.61 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 0.5H), 8.64 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 0.5H), 8.59 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 0.5H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H), 1.24 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.5%,  $R_t$  3.20分 UPLC/MS: (MS+) 387.3

及び389.3 ( $[M+H]^+$ ).

実施例 49 : (2-ブromo-フェニル)-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 2 3 1 】

【 化 1 0 8 】



10

【 0 2 3 2 】

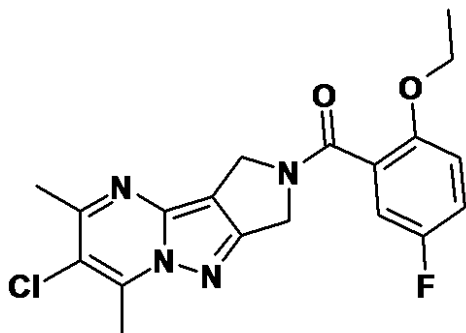
標題化合物を方法 B に記載された操作に従って中間体A1及び2-ブromo安息香酸から出発して調製した。カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (570 mg, 35%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.65-7.61 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.31-2.30 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 96.0%, Rt 3.09 分 UPLC/MS: (MS+) 385.0 及び387.0 ( $[M+H]^+$ ).

実施例50 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-エトキシ-5-フルオロ-フェニル)-メタノン

20

【 0 2 3 3 】

【 化 1 0 9 】



30

【 0 2 3 4 】

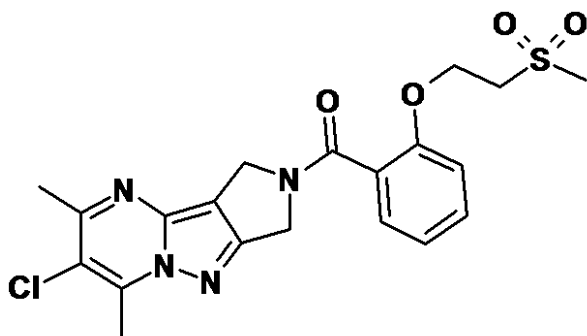
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A3及び2-エトキシ-5-フルオロ安息香酸 (ウクロルグシンセシス) から出発して調製した。熱ACN 中のスラリー化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (140 mg, 69%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.33-7.23 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 4.03分 UPLC/MS: (MS+) 389.4 ( $[M+H]^+$ ).

40

実施例51 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-メタンスルホニル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 3 5 】

【化 1 1 0】



10

【 0 2 3 6】

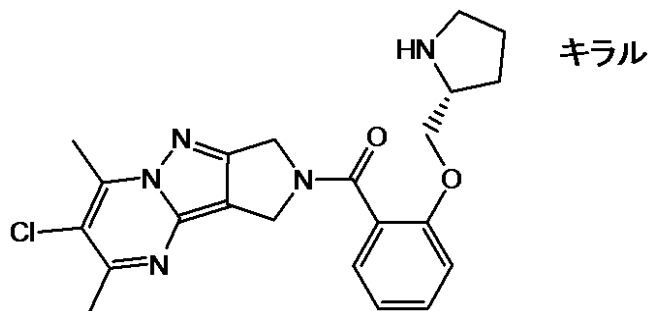
3-クロロ過安息香酸 (77%, 276 mg, 1.12 ミリモル) を 0 に冷却されたDCM (4 mL)中の(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-メチルスルファニル-エトキシ)-フェニル]-メタノン (実施例15, 234 mg, 0.56 ミリモル) の溶液に少しずつ添加した。5分後、冷却浴を除去し、得られる混合物を室温で30分間撹拌した。その反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、NaHSO<sub>3</sub>の水溶液(2x20 mL)、NaOHの0.1N水溶液 (20 ml)及び水 (20 ml)で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。熱ACN (3 mL)中のスラリー化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (187 mg, 74%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.51-7.43 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.4, 7.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 3.21分 UPLC/MS: (MS+) 449.3 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 447.4 ([M-H]<sup>-</sup>).

20

実施例 52 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 3 7】

【化 1 1 1】



30

【 0 2 3 8】

工程 1 : (R)-2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体Z4及びN-Boc-D-プロリノールから出発して調製した。質量指示分取HPLCによる精製後に、標題化合物を白色のフォーム (107 mg, 69%)として得た。HPLC (最大プロット) 95.8%, Rt 4.61分 UPLC/MS: (MS+) 526.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((R)-1-ピロリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

DCM (5 mL)中の(R)-2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (90 mg; 0.17 ミリモル; 1 eq.)及び2M HCl (3 mL; 6 ミリモル; 35 eq.

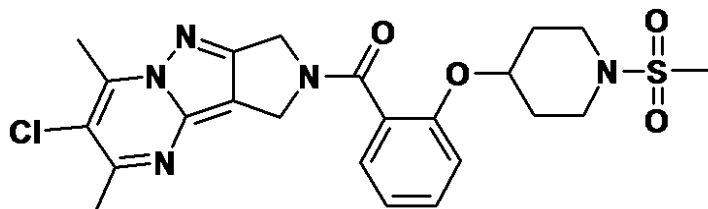
50

) の溶液を室温で18時間攪拌し、次いで濃縮、乾燥させた。1M NaOH を添加し、DCM で数回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。MTBEから結晶化して標題化合物 (30 mg, 41%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 7.46-7.39 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.82-4.54 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.61-2.58 (m, 5H), 1.73-1.30 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 97.1%, Rt 2.65 分 UPLC/MS: (MS+) 426.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 53 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 3 9 】

【 化 1 1 2 】



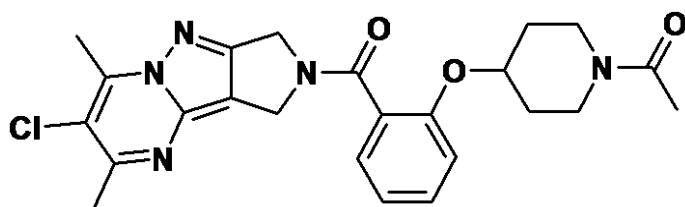
【 0 2 4 0 】

0 の DCM (3 mL) 中の実施例 3 (100 mg; 0.23 ミリモル; 1 eq.) 及び TEA (82  $\mu$ L; 0.59 ミリモル; 2.5 eq.) の溶液にメタンスルホニルクロリド (22  $\mu$ L; 0.28 ミリモル; 1.2 eq.) を添加した。その反応混合物を室温で16時間攪拌した。その溶液を DCM で希釈し、0.1M HCl 及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (42 mg, 35%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.43-7.34 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 4.98 (s, 0.7H), 4.97 (s, 1.3H), 4.69-4.64 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 98.0%, Rt 3.61 分 UPLC/MS: (MS+) 504.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 54 : 1-{4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-イル}-エタノン

【 0 2 4 1 】

【 化 1 1 3 】



【 0 2 4 2 】

無水酢酸 (27  $\mu$ L; 0.28 ミリモル; 1.2 eq.) を DCM (3 mL) 中の実施例 3 (100 mg; 0.23 ミリモル; 1 eq.) 及び TEA (82  $\mu$ L; 0.59 ミリモル; 2.5 eq.) の懸濁液に添加し、得られる混合物を室温で2時間攪拌した。その溶液を DCM で希釈し、0.1M HCl 及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (72 mg, 66%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.35 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 2H), 4.71-4.58 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 99.4%, Rt 3.16 分 UPLC/MS: (MS+) 468.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 55 : [2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

10

20

30

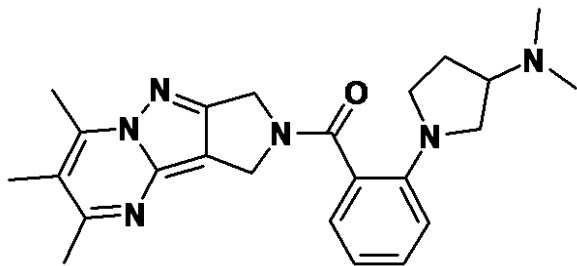
40

50



【 0 2 4 3 】

【 化 1 1 4 】



10

【 0 2 4 4 】

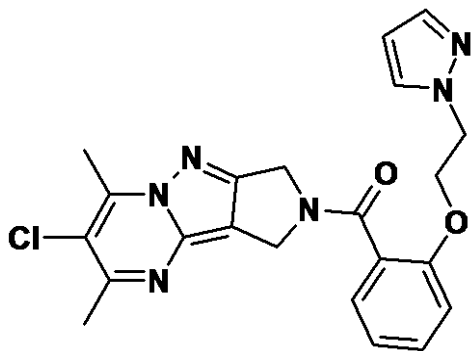
中間体Z5 (55 mg; 0.17 ミリモル; 1 eq.) 及び3-(ジメチルアミノ)ピロリジン (1 mL) の混合物を150 (MW加熱) で1.5 時間撹拌した。その溶液を水で希釈し、DCM で3回抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製し、続いて1M NaOH で洗浄して標題化合物 (36 mg, 51%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.35-7.23 (m, 2H), 6.84-6.68 (m, 2H), 5.11-4.73 (m, 3H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.61-3.14 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 99.6%, Rt 2.3分 UPLC/MS: (MS+) 419.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 56 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ピラゾール-1-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 4 5 】

【 化 1 1 5 】



30

【 0 2 4 6 】

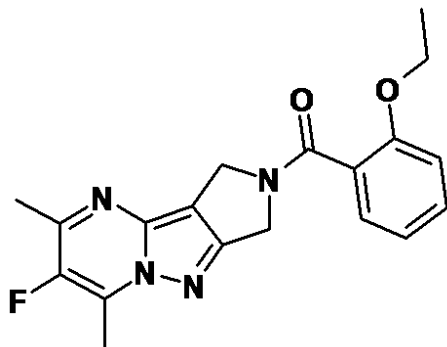
DMF (2.5 mL) 中の中間体Z4 (100 mg; 0.29 ミリモル; 1 eq.)、1-(2-プロモエチル)-1H-ピラゾール (102 mg; 0.58 ミリモル; 2 eq.) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (121 mg; 0.88 ミリモル; 3 eq.) の混合物を150 (MW加熱) で40分間撹拌した。その混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製し、続いてSPE-NH<sub>2</sub> カラムにより濾過して標題化合物 (27 mg, 21%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.26 (m, 3.5H), 7.19-7.18 (m, 0.5H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.63-5.60 (m, 1H), 4.98 (s, 0.7H), 4.96(s, 1.3H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.24 (s, 1.3H), 4.21 (s, 0.7H), 2.93 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.62 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 3.16分 UPLC/MS: (MS+) 437.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 57 : (2-エトキシ-フェニル)-(6-フルオロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 2 4 7 】

## 【化 1 1 6】



10

## 【 0 2 4 8】

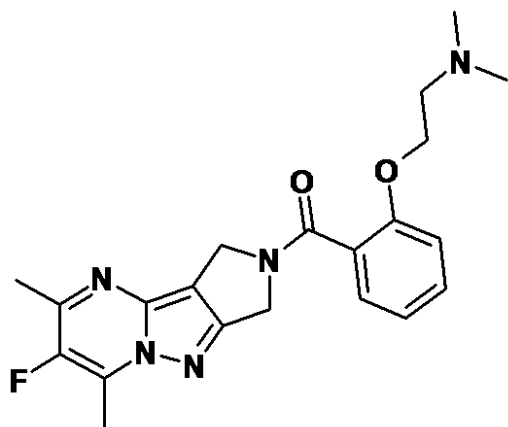
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って 2-エトキシ安息香酸及び中間体 A9 から出発して調製した。処理後、残渣をジエチルエーテル中ですり砕き、固体を濾過して標題化合物 (82 mg, 56%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46-7.40 (m, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.4, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 2.70 (d, J = 2.7 Hz, 1.5H), 2.66 (d, J = 2.7 Hz, 1.5H), 2.55 (d, J = 3.2 Hz, 1.5H), 2.47 (d, J = 3.2 Hz, 1.5H), 1.25-1.20 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 99.3%, Rt 3.41分; UPLC/MS: (MS+) 355.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 58 : [2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-(6-フルオロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 2 4 9】

## 【化 1 1 7】



30

## 【 0 2 5 0】

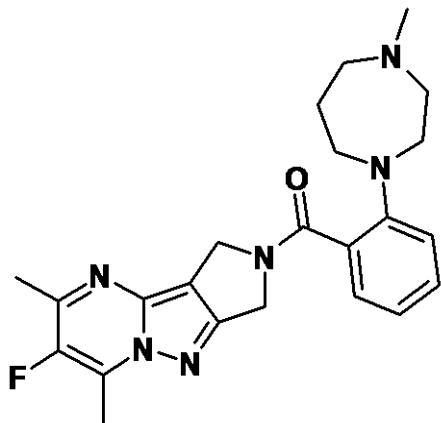
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って 2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸及び中間体 A9 から出発して調製した。処理後、残渣を質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (51 mg, 31%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46-7.39 (m, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.4, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.67-4.44 (m, 2H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 2.7 Hz, 1.5H), 2.66 (d, J = 2.7 Hz, 1.5H), 2.54-2.47 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.27分 UPLC/MS: (MS+) 398.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 59 : (6-フルオロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-フェニル]-メタノン

## 【 0 2 5 1】

## 【化 1 1 8】



10

## 【 0 2 5 2】

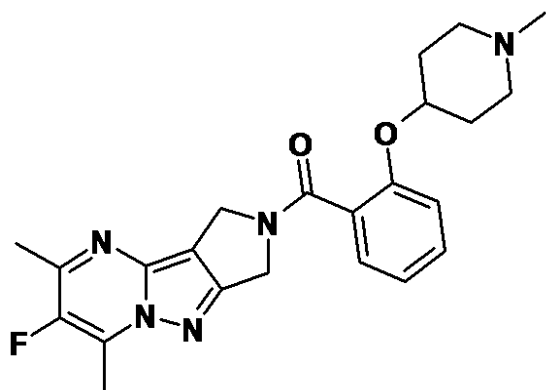
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って2-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)安息香酸塩酸塩半水和物及び中間体A9から出発して調製した。処理後、残渣を質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (89 mg, 51%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.42 分 UPLC/MS: (MS+) 423.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 60 : (6-フルオロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

20

## 【 0 2 5 3】

## 【化 1 1 9】



30

## 【 0 2 5 4】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-安息香酸塩酸塩及び中間体A9から出発して調製した。処理後、残渣を質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (50 mg, 29%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

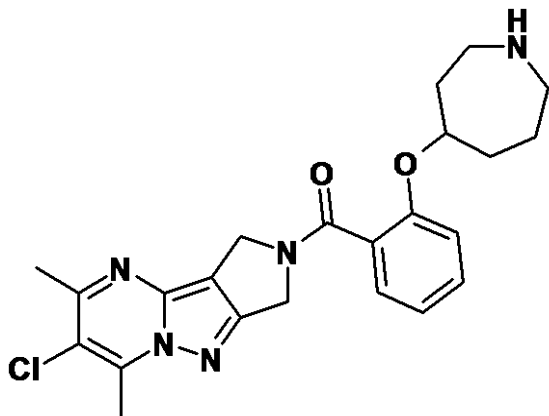
7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.83-4.41 (m, 5H), 2.69 (d, J = 2.8 Hz, 1.5H), 2.66 (d, J = 2.8 Hz, 1.5H), 2.54-2.47 (m, 3H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 99.5%, Rt 2.42分 UPLC/MS: (MS+) 424.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 61 : [2-(アゼパン-4-イルオキシ)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

## 【 0 2 5 5】

【化 1 2 0】



10

【 0 2 5 6】

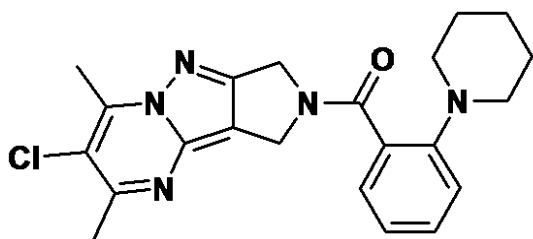
標題化合物を方法 G に記載された操作に従って4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル及び中間体Z4から出発して調製した。処理後、残渣をDCM (5 mL)に吸収させ、TFA (5 mL)を添加した。その反応混合物を5分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。1M NaOH で希釈し、DCM で抽出した後、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (50 mg, 39%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.45-7.39 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 4.28-4.80 (m, 2H), 4.72-4.51 (m, 3H), 2.84-2.55 (m, 10H), 1.96-1.35 (m, 7H) HPLC (最大プロット) 98.4%, Rt 2.78分 UPLC/MS: (MS+) 440.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 62 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-メタノン

【 0 2 5 7】

【化 1 2 1】



30

【 0 2 5 8】

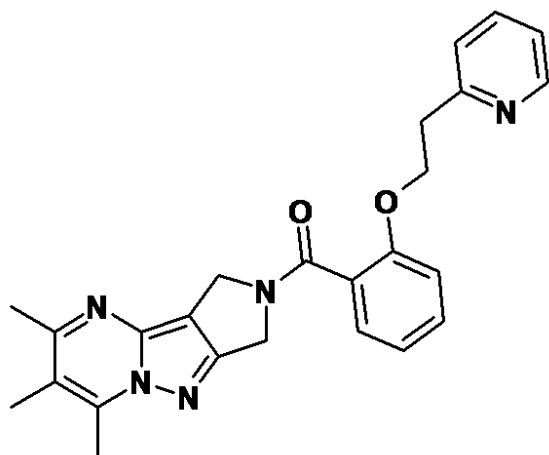
中間体Z6 (100 mg; 0.29 ミリモル; 1 eq.) 及びピペリジン (1 mL; 10.1 ミリモル; 35 eq.)の混合物を160 (MW加熱) で4時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、DCM で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。ACN から再結晶して標題化合物 (58 mg, 49%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.31 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.19-4.89 (m, 3H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 1.57-1.42 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 97.3%, Rt 3.16分 UPLC/MS : (MS+) 410.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 63 : [2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 2 5 9】

## 【化 1 2 2】



10

## 【 0 2 6 0】

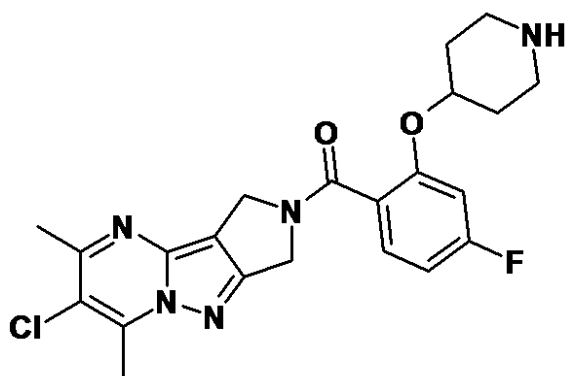
標題化合物を方法 G に記載された操作に従って2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン及び中間体Z1から出発して調製した。処理後、残渣を質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (52 mg, 39%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24-8.09 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.25-6.98 (m, 5H), 6.59-6.36 (m, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.75 (s, 1.5H), 2.71 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.49 (s, 1.5H), 2.29 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 93.2%, Rt 2.22分 UPLC/MS: (MS+) 428.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 64 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

## 【 0 2 6 1】

## 【化 1 2 3】



30

## 【 0 2 6 2】

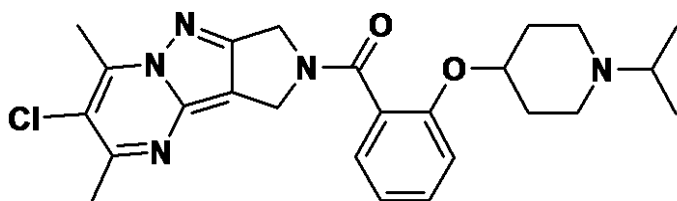
標題化合物を方法 G に記載された操作に従って1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン及び中間体Z2から出発して調製した。処理後、残渣をDCM (5 mL) に吸収させ、TFA (5 mL) を添加した。その反応混合物を5分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。1M NaOH で希釈し、DCM で抽出した後、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (45 mg, 37%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 96%, Rt 2.80分 UPLC/MS: (MS+) 444.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 65 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

## 【 0 2 6 3】

## 【化 1 2 4】



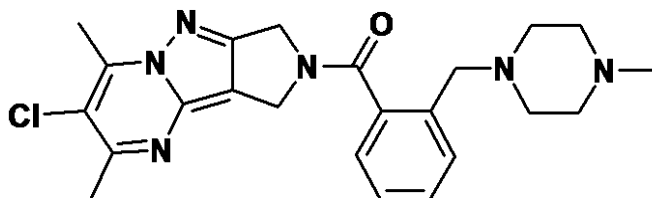
## 【 0 2 6 4】

DCM (3 mL) 中の実施例 3 (100 mg; 0.23 ミリモル; 1 eq.) の溶液にアセトン (52  $\mu$ L; 0.70 ミリモル; 3 eq.) 及び AcOH (16  $\mu$ L; 0.28 ミリモル; 1.2 eq.) を添加し、次いで数分後にトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (149 mg; 0.70 ミリモル; 3 eq.) を添加した。その反応混合物を室温で 60 時間攪拌し、アセトン (104  $\mu$ L; 1.41 ミリモル; 6 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (50 mg; 0.23 ミリモル; 1 eq.) を添加した。その反応混合物を 5 時間攪拌し、次いで DCM で希釈した。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (45 mg, 41%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.41-7.33 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 2H), 4.99 (s, 0.8H), 4.98 (s, 1.2H), 4.66-4.49 (m, 3H), 2.98-2.14 (m, 5H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.09 (s, 6H) HPLC (最大プロット) 93.8%; Rt 2.80 分 UPLC/MS: (MS+) 468.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 66 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

## 【 0 2 6 5】

## 【化 1 2 5】



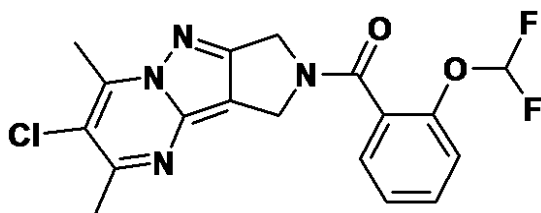
## 【 0 2 6 6】

標題化合物を方法 F に記載された操作に従ってリチウム 2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル] ベンゾエート (アポロ・サイエンティフィック) 及び中間体 A3 から出発して調製した。処理後、ACN から再結晶して標題化合物 (79 mg, 47%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.30 (m, 4H), 5.01 (br s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.57-1.75 (m, 6H), 1.89 (s, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.63 (br s, 2H) HPLC (最大プロット) 99.5%, Rt 2.27 分 UPLC/MS: (MS+) 439.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 67 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ジフルオロメトキシ-フェニル)-メタノン

## 【 0 2 6 7】

## 【化 1 2 6】



## 【 0 2 6 8】

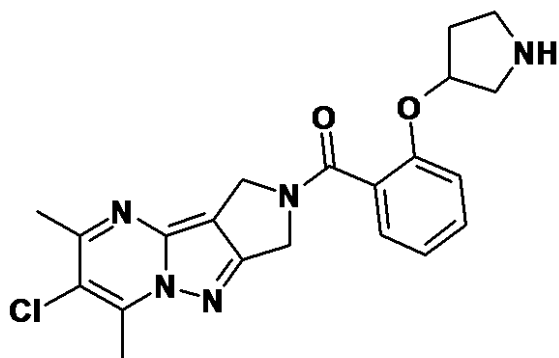
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って 2-(ジフルオロメトキシ)安息香酸及び中間体 A3 から出発して調製した。処理後、ACN から再結晶して標題化合物 (140 mg, 92%) を

白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.50-7.44 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 2H), 6.58 (t,  $J = 73.9$  Hz, 1H), 5.03-5.02 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.62 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 3.82分 UPLC/MS: (MS+) 393.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例 68 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 6 9 】

【 化 1 2 7 】



10

【 0 2 7 0 】

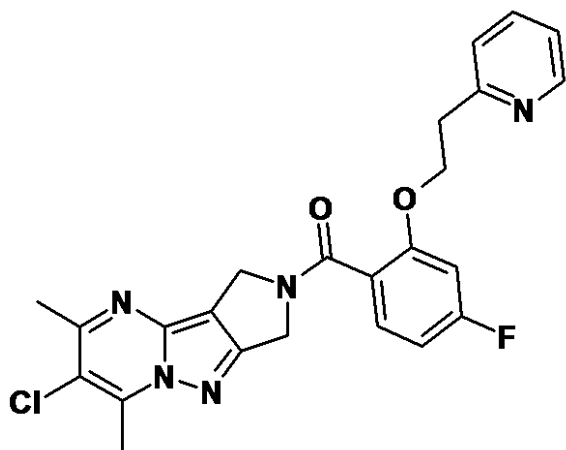
標題化合物を方法 G に記載された操作に従って DL-3-ピロリジノール及び中間体 Z4 から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH/TEA, 97/3/2) により精製して標題化合物 (221 mg, 92%) を黄色のフォームとして得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.48-7.39 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.87-4.78 (m, 2H), 4.60-4.44 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.46-1.29 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 96.3%, Rt 2.67分 UPLC/MS: (MS+) 412.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

20

実施例 69 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 7 1 】

【 化 1 2 8 】



30

40

【 0 2 7 2 】

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って 2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン及び中間体 Z2 から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EA) により精製し、続いて MeOH 中ですり砕き、濾過して標題化合物 (221 mg, 92%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.24-8.11 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.62-6.39 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.0

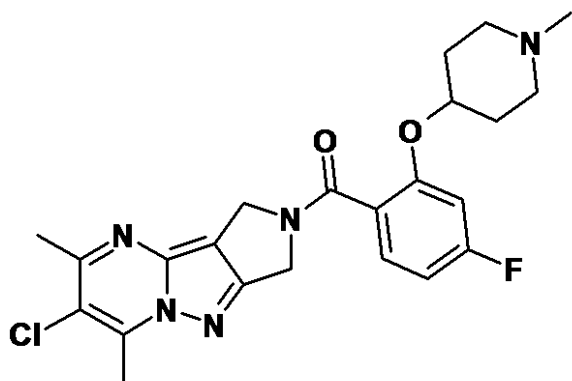
50

6-3.99 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.88 (s, 1.5H), 2.84 (s, 1.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.59 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 98.7%, Rt 2.64分; UPLC/MS: (MS+) 446.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 70 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 7 3 】

【 化 1 2 9 】



10

【 0 2 7 4 】

DCE (7 mL) 中の実施例 64 (100 mg; 0.21 ミリモル; 1 eq.)、パラホルムアルデヒド (56 mg; 0.62 ミリモル; 3 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (88 mg; 0.42 ミリモル; 2 eq.) の混合物を16時間にわたって還流して撹拌した。パラホルムアルデヒド (56 mg; 0.62 ミリモル; 3 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (88 mg; 0.42 ミリモル; 2 eq.) を添加し、その反応混合物を1時間にわたって還流して撹拌した。その混合物をEAと1M NaOH の間に分配し、水層をEAで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM 中2%~5%のMeOH) により精製し、続いてACN から再結晶して標題化合物 (34 mg, 35%) を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.44-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.92-4.69 (m, 2H), 4.69-4.37 (m, 3H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.61 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 97.4%, Rt 2.81分 UPLC/MS: (MS+) 458.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

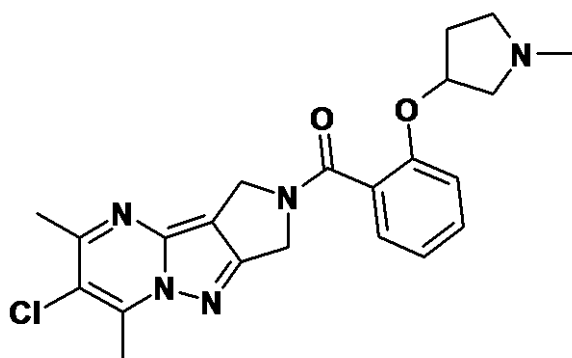
20

30

実施例 71 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 7 5 】

【 化 1 3 0 】



40

【 0 2 7 6 】

THF (12 mL) 中の実施例 68 (150 mg; 0.36 ミリモル; 1 eq.)、ホルムアルデヒド (0.27 mL; 3.64 ミリモル; 10 eq.) 及びNaBH<sub>4</sub> (69 mg; 1.82 ミリモル; 5 eq.) の混合物を0℃に冷却し、TFA (1 mL)を添加した。その反応混合物を室温で18時間撹拌し、次いでEA

50

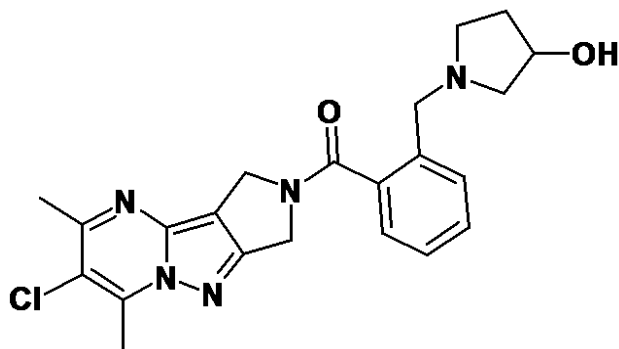


で希釈した。有機相を0.1M NaOH で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH/TEA) により精製して標題化合物 (75 mg, 48%) を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.47-7.38 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.65-4.42 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 4H), 2.62 (s, 1.5H), 2.60-2.52 (m, 2.5H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.19 (s, 1.5H), 2.18 (s, 1.5H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 95.6%, Rt 2.63分 UPLC/MS: (MS+) 426.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例72 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【0277】

【化131】



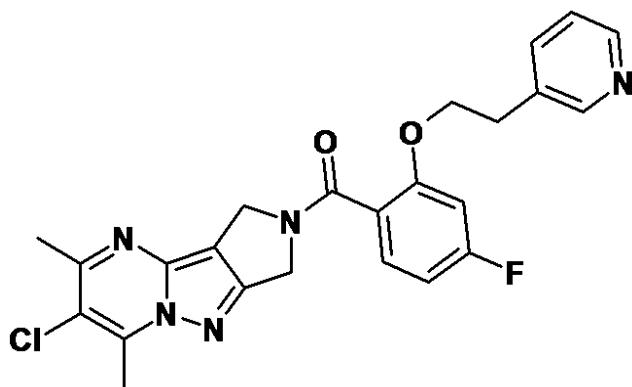
【0278】

標題化合物を方法Cに記載された操作に従って中間体Z3及び3-ピロリジノールから出発して調製した。熱ACN中のスラリー化による精製後に、標題化合物を淡ベージュ色の粉末 (65 mg, 64%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.44-7.31 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.57-4.37 (m, 3H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.69-2.59 (m, 2.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 97.4%, Rt 2.59分 UPLC/MS: (MS+) 426.5 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 424.5 ([M-H]<sup>-</sup>). 融点: 210-217 (ACN)

実施例73 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-ピリジン-3-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【0279】

【化132】



【0280】

標題化合物を方法Gに記載された操作に従って2-(3-ピリジル)エタン-1-オール及び中間体Z2から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中50%から100%までのEA) 続いてEtOHからの再結晶により精製して標題化合物 (104 mg, 40%) を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.4, 4.7

10

20

30

40

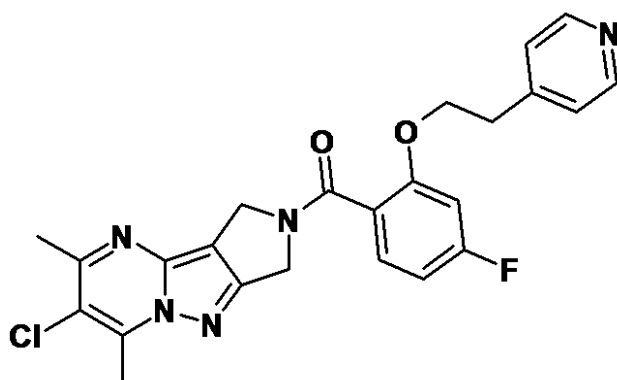
50

Hz, 0.5H), 7.78 (dd,  $J = 1.4, 4.7$  Hz, 0.5H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.30 (ddd,  $J = 3.7, 6.8, 8.3$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 6.95-6.75 (m, 2H), 4.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.32 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.23-3.98 (m, 2H), 2.96 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.89 (s, 1.5 H), 2.83 (s, 1.5H), 2.65 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.7%, Rt 2.78分 UPLC/MS: (MS+) 466.4 ( $[M+H]^+$ ).

実施例 74 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 8 1 】

【 化 1 3 3 】



10

【 0 2 8 2 】

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン及び中間体Z2から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中50% から100%までのEA) 続いてEtOHからの再結晶により精製して標題化合物 (95 mg, 37%) を白色の粉末として得た。

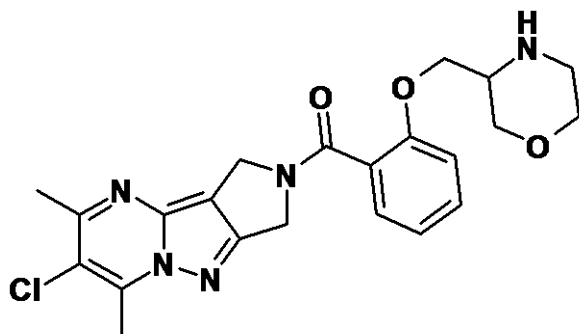
$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 8.01 (dd,  $J = 1.5, 4.4$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 1.5, 4.4$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 4.1, 6.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.19-7.01 (m, 3H), 6.86 (td,  $J = 2.1, 8.4$  Hz, H), 4.72 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.95 (t,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 2.88 (s, 1.5H), 2.83 (s, 1.5H), 2.65 (s, 1.5 H), 2.57 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.7%, Rt 2.68分 UPLC/MS: (MS+) 466.4 ( $[M+H]^+$ ).

30

実施例 75 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(モルホリン-3-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 8 3 】

【 化 1 3 4 】



40

【 0 2 8 4 】

工程 1 : 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

THF 中のボラン-テトラヒドロフラン錯体の1M溶液 (8.65 mL; 8.65 ミリモル; 2 eq.) をTHF (10 mL) 中のモルホリン-3,4-ジカルボン酸 4-tert-ブチルエステル (1 g; 4.32 ミリモル; 1 eq.) の冷 (0 ) 溶液に添加し、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。その溶液をEAで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾

50

燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA/ヘプタン) により精製して標題化合物 (600 mg, 64%) を無色の油として得た。

工程 2 : 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル エステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート及び中間体 Z4 から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM から DCM 中 20% の MeOH まで) により精製して標題化合物 (694 mg, 93%) を黄色の油として得、これを更に精製しないで使用した。HPLC (最大プロット) 97.3%, Rt 4.42 分 UPLC/MS: (MS+) 542.6 及び 544.6 ( $[M+H]^+$ )。 10

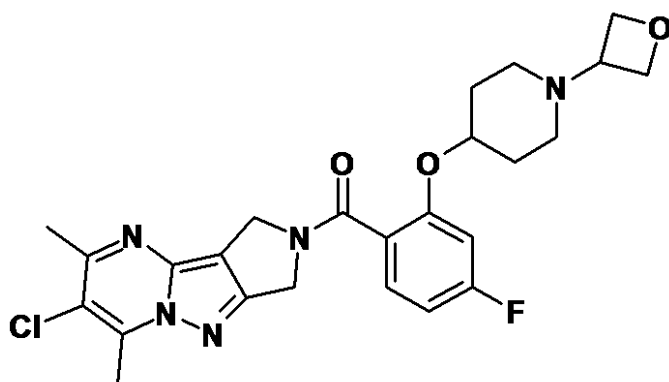
工程 3 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(モルホリン-3-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

1,4-ジオキサン中の HCl の 4M 溶液 (3.2 mL; 12.7 ミリモル; 10 eq.) を 1,4-ジオキサン (10 mL) 中の 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル エステル (690 mg; 1.27 ミリモル; 1 eq.) の懸濁液に添加し、続いて水 (130  $\mu$ L) を添加し、得られる混合物を室温で 16 時間撹拌した。真空中での濃縮後に、残渣を DCM と 1M NaOH の間に分配し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。EA から結晶化して標題化合物 (240 mg, 43%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ ) 7.44-7.30 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.31 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 5H), 2.69 (s, 1.1H), 2.61 (s, 1.9H), 1.94 (brs, 1H) HPLC (最大プロット) 94.4%, Rt 2.72 分 UPLC/MS: (MS+) 442.5 ( $[M+H]^+$ )。 20

実施例 76 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 8 5 】

【 化 1 3 5 】



【 0 2 8 6 】

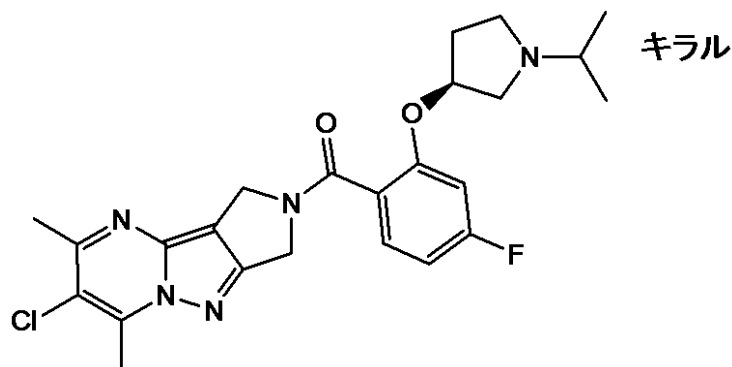
DCE (6 mL) 中の実施例 64 (110 mg; 0.25 ミリモル; 1 eq.)、3-オキセタノン (22  $\mu$ L; 0.37 ミリモル; 1.5 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (53 mg; 0.25 ミリモル; 1 eq.) の混合物を 50 で 16 時間撹拌した。その反応混合物を DCM で希釈し、飽和  $NaHCO_3$  水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。EA から結晶化して標題化合物 (86 mg, 69%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ ) 7.34 (td, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 6.80-6.63 (m, 2H), 5.07-4.92 (m, 2H), 4.66 (br s, 2H), 4.61-4.47 (m, 4H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 2.92 (s, 1.8H), 2.86 (s, 1.2H), 2.70 (s, 1.2H), 2.63 (s, 1.8H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 97.1%, Rt 2.90 分 UPLC/M 50

S: (MS+) 500.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 77 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]イン  
デン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((S)-1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル  
]-メタノン

【 0 2 8 7 】

【 化 1 3 6 】



10

【 0 2 8 8 】

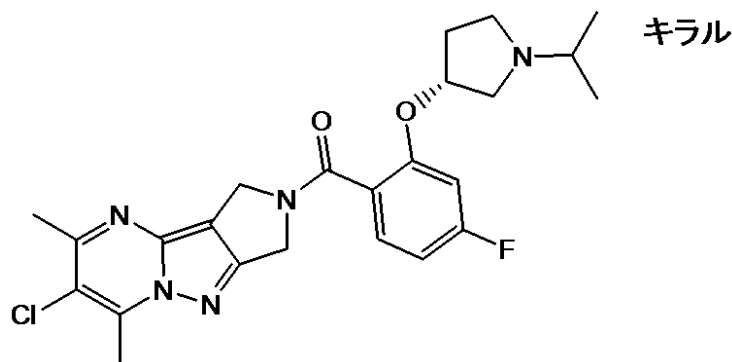
DCE (4 mL) 中の実施例 83 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)、アセトン (0.13 mL; 1.74 ミリモル; 5 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (74 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.) の混合物を 50 で 16 時間撹拌した。その反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA から EA/MeOH/TEA 90/10/2 まで) により精製して標題化合物 (66 mg, 40%) を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.40-7.31 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.76-4.44 (m, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.38-2.13 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 98.5%, Rt 2.88 分 UPLC/MS: (MS+) 472.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 78 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]イン  
デン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((R)-1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル  
]-メタノン

【 0 2 8 9 】

【 化 1 3 7 】



30

40

【 0 2 9 0 】

DCE (4 mL) 中の実施例 80 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)、アセトン (0.13 mL; 1.74 ミリモル; 5 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (74 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.) の混合物を 50 で 16 時間撹拌した。その反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (140 mg, 85%) を黄色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.40-7.31 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4

50

.76-4.44 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.38-2.13 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 92.6%, Rt 2.89分 UPLC/MS: (MS+) 472.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

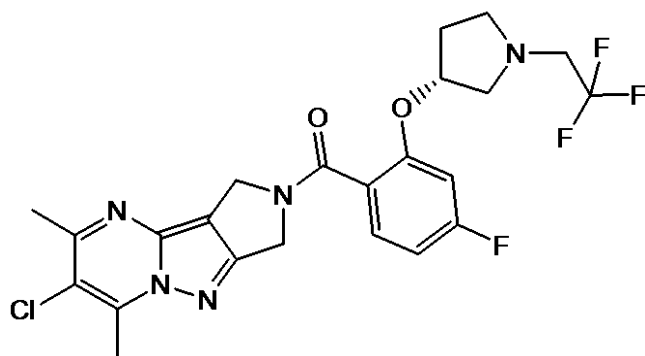
実施例 79 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-{4-フルオロ-2-[(R)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-フェニル}-メタノン

【 0 2 9 1 】

【 化 1 3 8 】

キラル

10



20

【 0 2 9 2 】

2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (97 mg; 0.42 ミリモル; 1.2 eq.)をDCM (4 mL)中の実施例 80 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.) 及びTEA (0.19 mL; 1.4 ミリモル; 4 eq.) の冷 (0 ) 溶液に滴下して添加し、その反応混合物を室温で16時間撹拌した。2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (97 mg; 0.42 ミリモル; 1.2 eq.) を添加し、その反応混合物を室温で24時間撹拌した。その反応混合物をDCM で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (144 mg, 81%)を黄色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

7.41-7.32 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.29-3.04 (m, 3H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 0.93-0.81 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 93.6%, Rt 3.29分 UPLC/MS: (MS+) 512.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

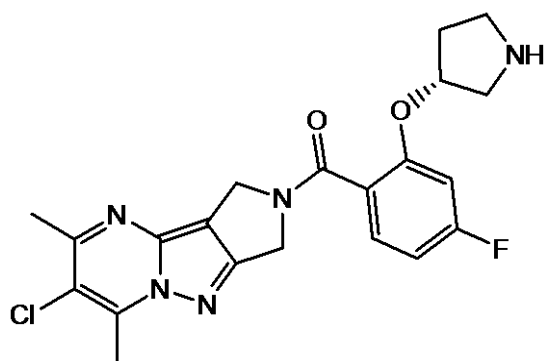
実施例 80 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((R)-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 9 3 】

【 化 1 3 9 】

キラル

40



【 0 2 9 4 】

工程 1 : (R)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[

50

a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って N-tert-ブトキシカルボニル-(R)-(+)-3-ピロリジン及び中間体 Z2 から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EA / ヘプタン, 1/4 から 1/1 まで) により精製して標題化合物 (640 mg, 44%) を黄色の油として得た。HPLC (最大プロット) 96.6%, Rt 4.50 分 UPLC/MS: (MS+) 530.4 ([M+H]<sup>+</sup>) .

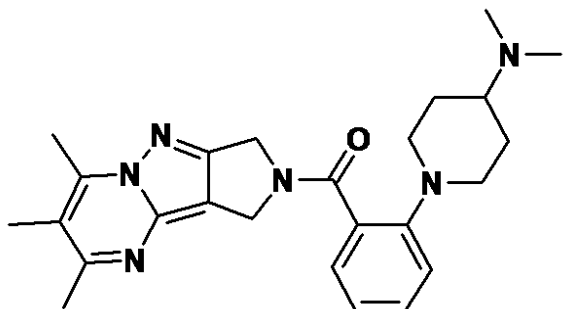
工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((R)-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

HCl (1.3 mL) を 1,4-ジオキサン (10 mL) 中の (R)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (700 mg; 1.32 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、室温で 16 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。その反応混合物を DCM で希釈し、0.1M NaOH で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (550 mg, 97%) を黄色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.40-7.31 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 2H), 4.62-4.43 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.62 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 97.2%, Rt 2.74 分 UPLC/MS: (MS+) 430.4 ([M+H]<sup>+</sup>) .

実施例 81 : [2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-(5,6,7-トリメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 2 9 5 】

【 化 1 4 0 】



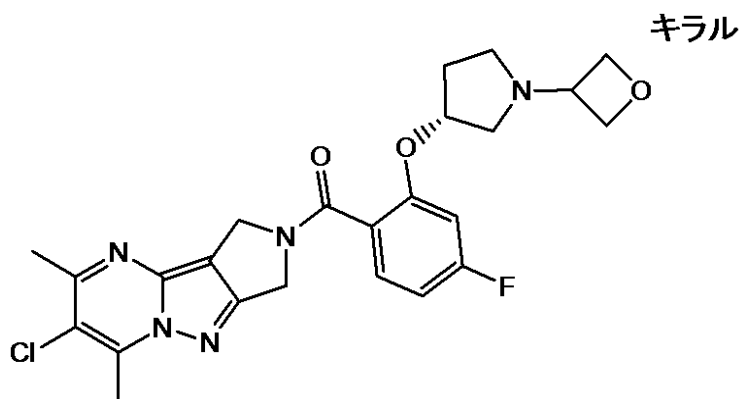
【 0 2 9 6 】

中間体 Z5 (100 mg; 0.31 ミリモル; 1 eq.) 及び 4-(ジメチルアミノ) ピペリジン (0.3 mL) の混合物を 150 で 7 時間攪拌した。4-(ジメチルアミノ) ピペリジン (0.2 mL) を添加し、その反応混合物を 150 で 2 時間攪拌した。その反応混合物を DCM で希釈し、0.1M NaOH で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (55 mg, 41%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.31 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.11-4.92 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 99.6%, Rt 2.33 分 UPLC/MS: (MS+) 433.5 ([M+H]<sup>+</sup>) .

実施例 82 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((R)-1-オキセタン-3-イル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 2 9 7 】

【化 1 4 1】



10

【 0 2 9 8】

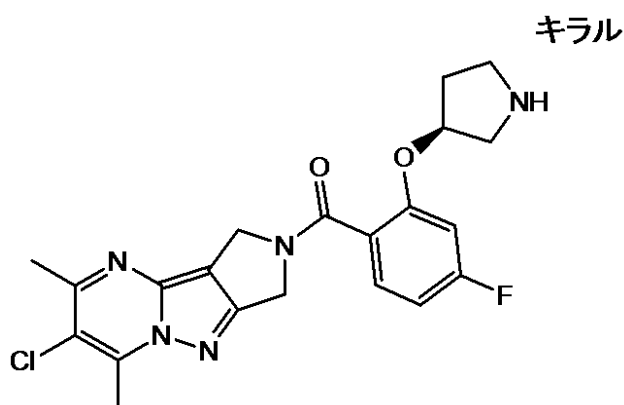
DCE (4 mL)中の実施例 80 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)、3-オキセタノン (38 mg; 0.52 ミリモル; 1.5 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (74 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)の混合物を50 で16時間攪拌した。その反応混合物をDCM で希釈し、0.1M NaOHで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (55 mg, 41%) を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.41-7.31 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.69-4.48 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.56 (s, 1.5H), 2.42-2.15 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 99.5%, Rt 2.74分 UPLC/MS: (MS+) 486.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 83 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((S)-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノンギ酸塩

【 0 2 9 9】

【化 1 4 2】



30

【 0 3 0 0】

工程 1 : (S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従ってN-boc-(S)-3-ヒドロキシピロリジン及び中間体Z2から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 20% から50% までのEA) により精製して標題化合物 (1 g, 95%) を黄色の油として得た。HPLC (最大プロット) 96.7%, Rt 4.51分 UPLC/MS: (MS+) 530.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((S)-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノンギ酸塩

50

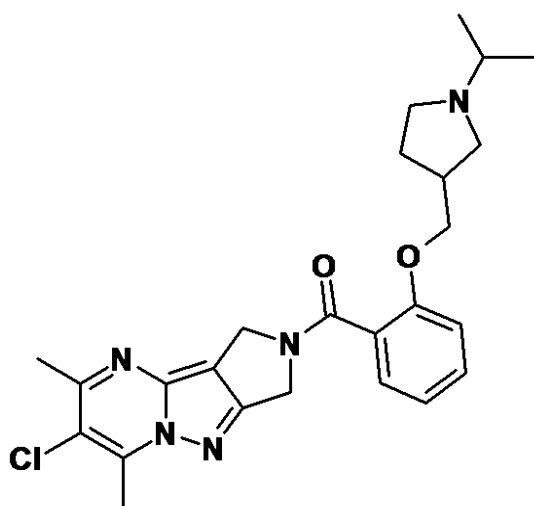
HCl (2.64 mL) を1,4-ジオキサン (10 mL) 中の(S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.4 g; 2.64 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣をDCMに吸収させ、0.1M NaOHで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (48 mg, 4%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.28 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.91 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.63-4.42 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 1H), 3.08-2.85 (m, 3H), 2.83 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 93.3%, Rt 2.67分 UPLC/MS: (MS+) 430.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

実施例 84 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 0 1 】

【 化 1 4 3 】



20

【 0 3 0 2 】

30

工程 1 : 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従ってtert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート及び中間体Z2から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中20%のEAからEAまで) により精製して標題化合物 (321 mg, 38%)を黄色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 98.2%, Rt 4.58分 UPLC/MS: (MS+) 526.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-メタノンギ酸塩

40

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (1.5 mL; 5.99 ミリモル; 10 eq.) を1,4-ジオキサン (10 mL)中の3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (315 mg; 0.6 ミリモル; 1 eq.)の懸濁液に添加し、続いて水 (30 μL) を添加し、得られる混合物を室温で5時間攪拌した。真空での濃縮後に、残渣をDCMと1M NaOHの間に分配し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (51 mg, 18%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 97.4%, Rt 2.74分 UPLC/MS: (MS+) 426.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

【 0 3 0 3 】

工程 3 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデ

50



ン-2-イル)-[2-(1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

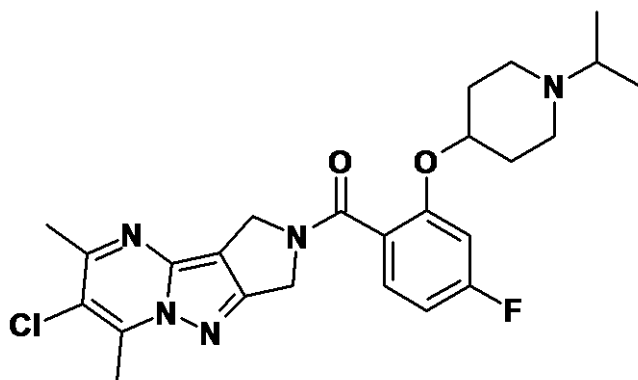
トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (90 mg; 0.42 ミリモル; 4 eq.) をDCM (3 mL) 中の(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-メタノンギ酸塩 (50 mg; 0.11 ミリモル; 1 eq.)、アセトン (47  $\mu$ L; 0.64 ミリモル; 6 eq.)及びAcOH (7  $\mu$ L; 0.13 ミリモル; 1.2 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間撹拌した。その溶液をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (47 mg, 76%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.44-7.30 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 5.07-4.92 (m, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.09-3.86 (m, 2H), 2.88 (d, J = 18.2 Hz, 4H), 2.65 (d, J = 23.0 Hz, 5H), 2.50-2.05 (m, 3H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.58 (dt, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.02-0.81 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 94.3%, Rt 2.92分 UPLC/MS: (MS+) 468.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

実施例 85 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 0 4 】

【 化 1 4 4 】



20

【 0 3 0 5 】

DCM (6 mL)中の実施例 64 (110 mg; 0.25 ミリモル; 1 eq.)、アセトン (109  $\mu$ L; 1.49 ミリモル; 6 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (210 mg; 0.99 ミリモル; 4 eq.)の混合物を室温で60時間撹拌した。その反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (68 mg, 56%) を黄色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.33 (td, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.80-6.63 (m, 2H), 5.05-4.91 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.36 (br s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.78-2.52 (m, 6H), 2.46-2.24 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 6H) HPLC (最大プロット) 94.1%, Rt 3.02分 UPLC/MS: (MS+) 486.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

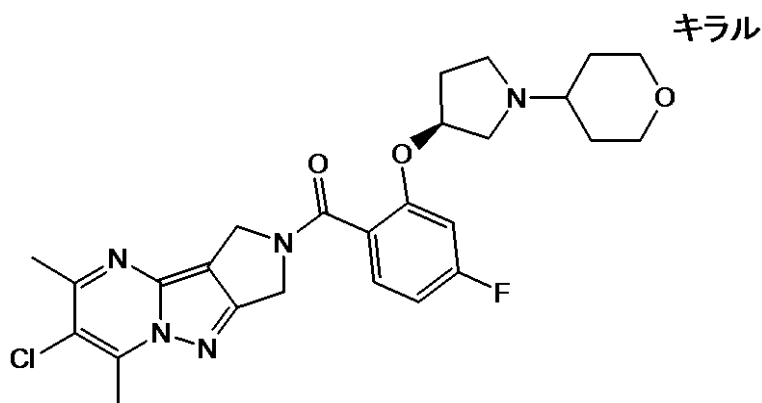
30

実施例 86 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-{4-フルオロ-2-[(S)-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-フェニル}-メタノン

【 0 3 0 6 】

40

## 【化 1 4 5】



10

## 【 0 3 0 7】

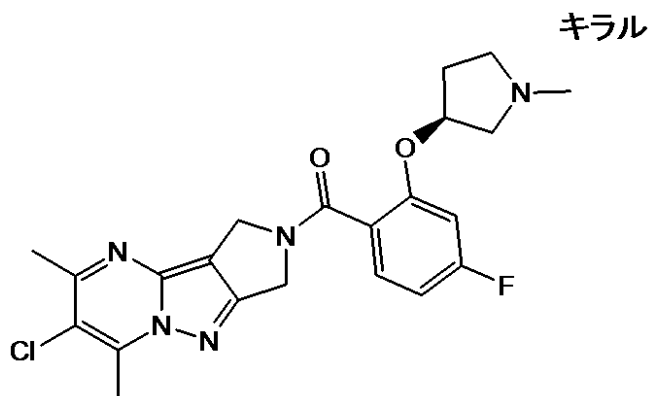
DCE (4 mL) 中の実施例 83 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)、テトラヒドロピラン-4-オン (52 mg; 0.52 ミリモル; 1.5 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (74 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.) の混合物を 50 で 16 時間撹拌した。その反応混合物を DCM で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA から EA/MeOH/TEA, 90/10/2 まで) により精製して標題化合物 (100 mg, 56%) を白色のフォームとして得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.41-7.30 (m, 1H), 6.99 (dd,  $J = 11.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.73-4.45 (m, 2H), 3.75-3.58 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.79-2.63 (m, 3H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.35-2.14 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.30-1.02 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 94.2%, Rt 2.83 分 UPLC/MS: (MS+) 514.6 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

20

実施例 87 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((S)-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

## 【 0 3 0 8】

## 【化 1 4 6】



30

40

## 【 0 3 0 9】

TFA (1 mL) を THF (12 mL) 中の実施例 83 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)、ホルムアルデヒド (0.26 mL; 3.49 ミリモル; 10 eq.) 及び  $\text{NaBH}_4$  (66 mg; 1.74 ミリモル; 5 eq.) の冷 (0 ) 混合物に添加し、得られる混合物を室温で 16 時間撹拌した。その反応混合物を EA で希釈し、0.1M NaOH で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA から EA/MeOH/TEA, 90/10/2 まで) により精製して標題化合物 (35 mg, 23%) を黄色のフォームとして得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.40-7.31 (m, 1H), 6.98 (dd,  $J = 11.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.87 (td,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 4.66-4.40 (m, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.7

50

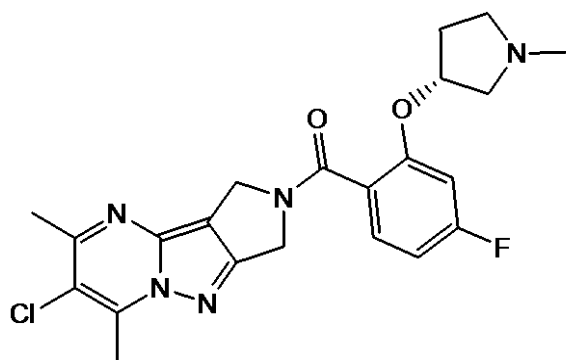
9 - 2.70 (m, 1H), 2.62 (s, 1.5H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.55 (s, 1.5H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H), 1.78-1.63 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 94.9%, Rt 2.74分 UPLC/MS: (MS+) 444.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 88 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((R)-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 1 0 】

【 化 1 4 7 】

キラル



10

【 0 3 1 1 】

20

TFA (15  $\mu$ L) を THF (12 mL) 中の実施例 80 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)、ホルムアルデヒド (0.26 mL; 3.49 ミリモル; 10 eq.) 及び NaBH<sub>4</sub> (66 mg; 1.74 ミリモル; 5 eq.) の冷 (0 ) 混合物に添加し、得られる混合物を室温で16時間攪拌した。その反応混合物をEAで希釈し、0.1M NaOH で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EAからEA/MeOH/TEA, 90/10/2まで) により精製して標題化合物 (50 mg, 32%) を黄色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.39-7.30 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.66-4.45 (m, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.62 (s, 1.5H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.55 (s, 1.5H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H), 1.81-1.60 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 96.7%, Rt 2.74分 UPLC/MS: (MS+) 444.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

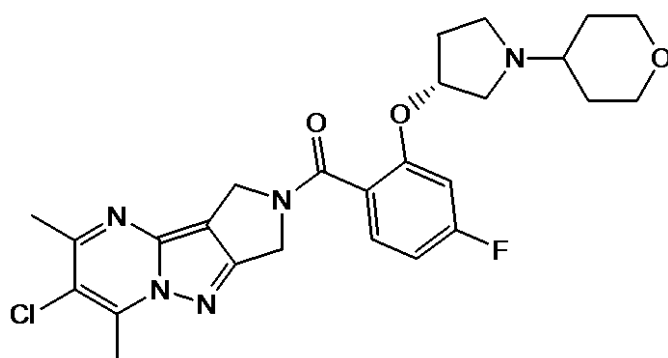
30

実施例 89 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-{4-フルオロ-2-[(R)-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-フェニル}-メタノン

【 0 3 1 2 】

【 化 1 4 8 】

キラル



40

【 0 3 1 3 】

DCE (4 mL) 中の実施例 80 (150 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.)、テトラヒドロピラン-4-

50

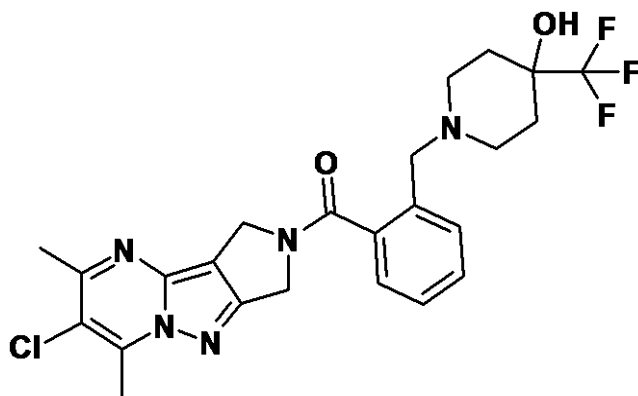
オン (52 mg; 0.52 ミリモル; 1.5 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (74 mg; 0.35 ミリモル; 1 eq.) の混合物を50 で16時間撹拌した。その反応混合物をDCM で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EAからEA/MeOH/TEA, 90/10/2まで) により精製して標題化合物 (80 mg, 45%) を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.41-7.31 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.75-4.44 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.79-2.64 (m, 3H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.31-1.03 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 95.1%, Rt 2.83分 UPLC/MS: (MS+) 514.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

実施例 90 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 3 1 4 】

【 化 1 4 9 】



20

【 0 3 1 5 】

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体Z3及び4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-オール塩酸塩 (エナミン) から出発して調製した。熱ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (64 mg, 53%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.47-7.31 (m, 4H), 5.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 2H), 4.53-4.33 (m, 2H), 3.47 (br s, 2H), 2.83 (s, 1.5H), 2.77 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.07-0.87 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 3.06分 UPLC/MS: (MS+) 508.5 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 506.5 ([M-H]<sup>-</sup>) 融点: 223-227 (ACN)

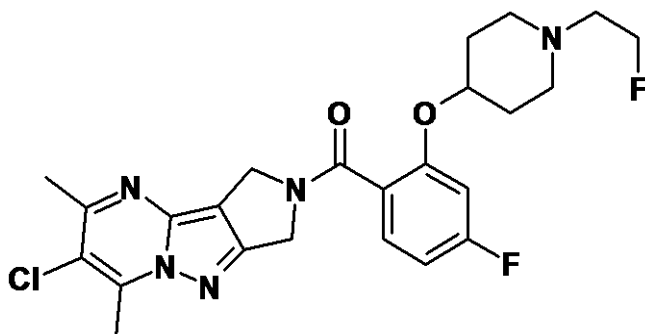
30

実施例 91 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-{4-フルオロ-2-[1-(2-フルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-メタノン

【 0 3 1 6 】

40

【化 1 5 0】



10

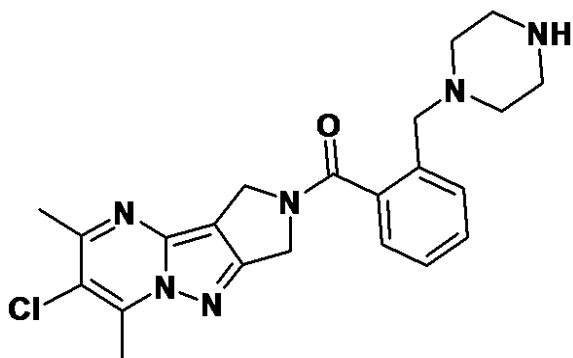
【 0 3 1 7】

1-ブromo-2-フルオロ-エタン (19 mg; 0.15 ミリモル; 1.1 eq.) をDMF (2 mL) 中の実施例 64 (60 mg; 0.14 ミリモル; 1 eq.) 及びNaHCO<sub>3</sub> (114 mg; 1.35 ミリモル; 10 eq.) の懸濁液に添加し、その反応混合物を100 (MW加熱) で30分間撹拌した。1-ブromo-2-フルオロ-エタン (9 mg; 0.07 ミリモル; 0.5 eq.) を添加し、その反応混合物を100 (MW加熱) で30分間撹拌した。沈澱を濾過し、母液を真空で濃縮した。残渣をDCM で希釈し、1M NaOH で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM 中5%から20% までのMeOH) 続いてEAからの結晶化により精製して標題化合物 (33 mg, 49%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.28 (m, 1H), 6.8 20 4-6.61 (m, 2H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.66 (br s, 2H), 4.56 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.46-4.29 (m, 2H), 2.91 (s, 1.8H), 2.86 (s, 1.2H), 2.73-2.48 (m, 7H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 98.5%, Rt 2.96分 UPLC/MS: (MS+) 490.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 92 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-メタノン

【 0 3 1 8】

【化 1 5 1】



30

【 0 3 1 9】

標題化合物を方法 C に記載された操作に従って中間体Z3及びピペラジンから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28%アンモニア水溶液) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (145 mg, 72%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

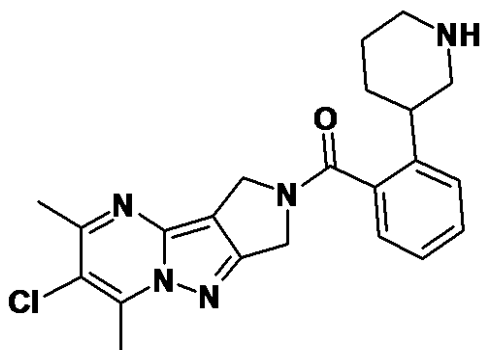
40

7.39-7.27 (m, 4H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.9 1 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.37 (br s, 4H) HPLC (最大プロット) 95.9%, Rt 2.29分 UPLC/MS: (MS+) 425.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 93 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-3-イル-フェニル)-メタノン

【 0 3 2 0】

## 【化 1 5 2】



10

## 【 0 3 2 1】

工程 1: 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 3-(2-カルボキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (バイオ・ファーマ) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (606 mg, 77%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.44-7.27 (m, 4H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.61-4.46 (m, 2H), 4.26-4.03 (m, 2H), 2.94-2.57 (m, 9H), 2.04 (br s, 1H), 1.75-1.47 (m, 3H), 1.33 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 99.8%, Rt 4.82 分 UPLC/MS: (MS+) 510.6 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

工程 2: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-3-イル-フェニル)-メタノン

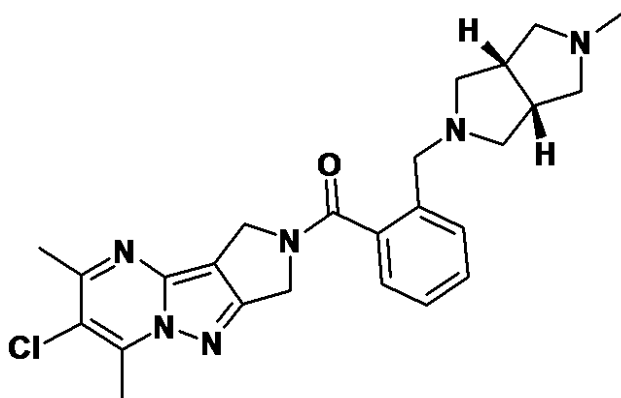
標題化合物を方法 E に記載された操作に従って 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28% のアンモニア水溶液) による精製後に、標題化合物を淡黄色のフォーム (336 mg, 76%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 2.97-2.75 (m, 5H), 2.74-2.37 (m, 6H), 2.20 (s, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 96.8%, Rt 2.80 分 UPLC/MS: (MS+) 410.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 94: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((3aR,6aS)-5-メチル-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イルメチル)-フェニル]-メタノン

## 【 0 3 2 2】

## 【化 1 5 3】



40

## 【 0 3 2 3】

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び (3aR,6aS)-2-メチル-オク

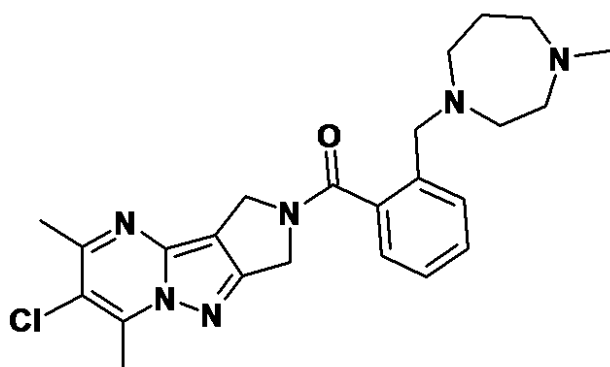
50

タヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロールニ塩酸塩 (ケムブリッジ) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28%のアンモニア水溶液)、続いてACNからの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (91 mg, 41%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.48-7.32 (m, 4H), 4.85 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.83 (s, 1.5H), 2.78 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.42-2.22 (m, 8H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.67 (s, 1.5H), 1.60 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.8%, Rt 2.24分 UPLC/MS: (MS+) 465.5 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 174-177 (ACN)

実施例 95 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 3 2 4 】

【 化 1 5 4 】



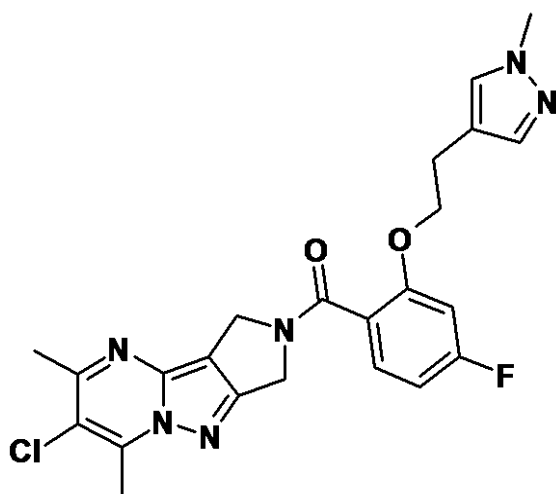
【 0 3 2 5 】

標題化合物を方法 C に記載された操作に従って中間体Z3及び1-メチル-[1,4]ジアゼパンから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28%のアンモニア水溶液)、続いてACNからの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (91 mg, 41%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.27 (m, 4H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.62-4.57 (m, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.91 (s, 1.9H), 2.85 (s, 1.1H), 2.70 (s, 1.1H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.61 (s, 1.9H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.09 (s, 1.1H), 2.07 (s, 1.9H), 1.66-1.55 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 2.21分 UPLC/MS: (MS+) 453.5 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 138-141 (ACN)

実施例 96 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-{4-フルオロ-2-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-メタノン

【 0 3 2 6 】

【 化 1 5 5 】



10

20

30

40

50

## 【 0 3 2 7 】

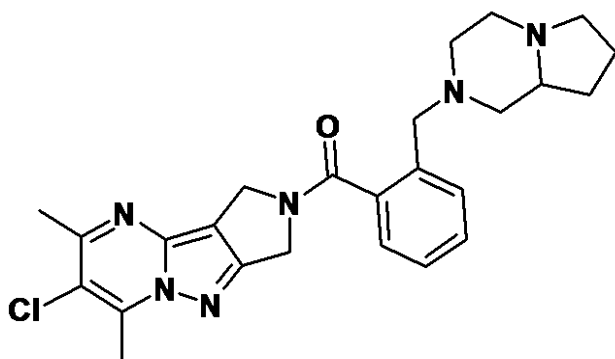
標題化合物を方法 G に記載された操作に従って2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノール (104 mg; 0.82 ミリモル; 1.5 eq.) 及び中間体Z2から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM中2% のMeOH) 続いて質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (60 mg, 23%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.39 (s, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.46 (s, 1.5H), 3.41 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.75 (m, 2H), 2.63 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.5%, Rt 3.56分; UPLC/MS: (MS+) 469.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

10

実施例 97 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル)-フェニル]-メタノン

## 【 0 3 2 8 】

## 【 化 1 5 6 】



20

## 【 0 3 2 9 】

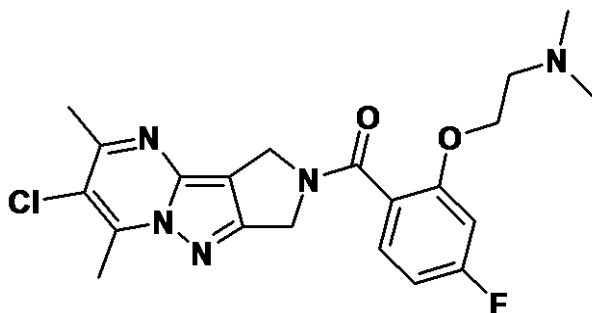
標題化合物を方法 C に記載された操作に従って中間体Z3及びオクタヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン (ケムブリッジ) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28%のアンモニア水溶液)、続いてACN からの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (111 mg, 67%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.27 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 2.94-2.59 (m, 10H), 2.29-2.13 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.76-1.15 (m, 7H) HPLC (最大プロット) 99.6%, Rt 2.41分 UPLC/MS: (MS+) 465.4 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 180-182 (ACN)

30

実施例 98 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-メタノン

## 【 0 3 3 0 】

## 【 化 1 5 7 】



40

## 【 0 3 3 1 】

DMA (20 mL) 中の中間体Z2 (1 g; 2.74 ミリモル; 1 eq.)、(2-クロロ-エチル)-ジメチル-アミン塩酸塩 (474 mg; 3.29 ミリモル; 1.2 eq.)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (947 mg; 6.85 ミリモル; 2.5 eq.)の混合物を60 °Cで6時間撹拌した。その反応混合物をDCM で希釈し、食塩水で

50



洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM/EtOH/NH<sub>4</sub>OH, 90/9.5/0.5) 続いてACN からの再結晶により精製して標題化合物 (400 mg, 34%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.31 (m, 1H), 6.83-6.68 (m, 2H), 5.02-4.97 (m, 2H), 4.68 (br s, 2H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (s, 1.8H), 2.88 (s, 1.2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 1.2H), 2.64 (s, 1.8H), 2.32 (br s, 6H) HPLC (最大プロット) 99.7%, Rt 2.65分 UPLC/MS: (MS+) 432.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

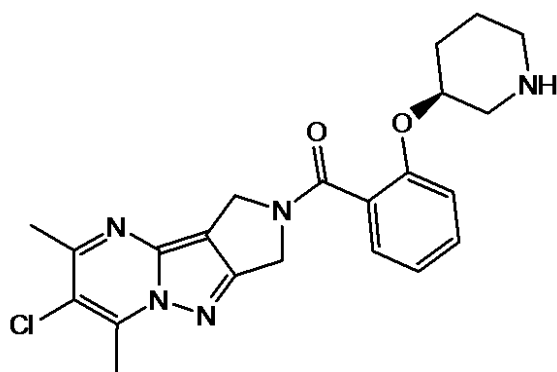
実施例 99 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 3 2 】

【 化 1 5 8 】

キラル

10



20

【 0 3 3 3 】

工程 1 : (S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体B6及び中間体Z4から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EA/ヘプタン) により精製して標題化合物 (270 mg, 76%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.41-7.32 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.01-5.00 (m, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.29-4.03 (m, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 2H), 1.42 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 99.1%, Rt 4.60分 UPLC/MS: (MS+) 526.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

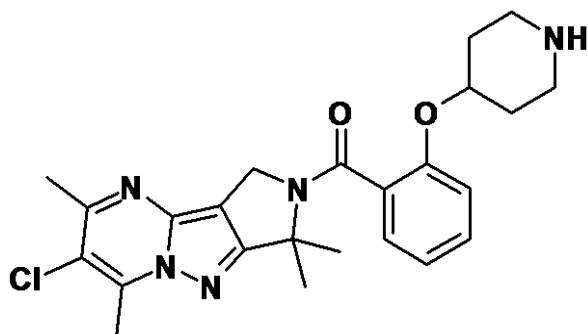
DCM (2 mL) 中の(S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (270 mg; 0.51 ミリモル; 1 eq.) 及びTFA (2 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOH で塩基性にし、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (176 mg, 81%) を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.41-7.33 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.02-5.01 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.33 (br s, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 2.85分 UPLC/MS: (MS+) 426.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 100 : (6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【 0 3 3 4 】

【化 1 5 9】



10

【 0 3 3 5】

工程 1 : 4-[2-(6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A11 及び中間体B3から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘプタンからヘプタン中50% のEAまで）により精製して標題化合物（306 mg, 79%）を白色の固体として得た。HPLC（最大プロット）99.9%, Rt 5.18分 UPLC/MS: (MS+) 554.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

20

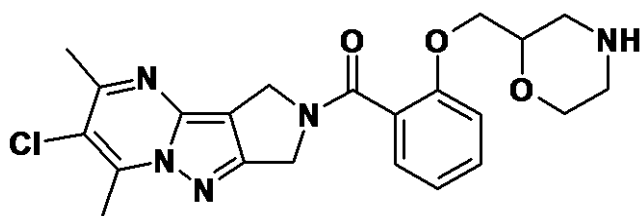
1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液（0.55 mL; 2.21 ミリモル; 4 eq.）を1,4-ジオキサン（6 mL）中の4-[2-(6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（306 mg; 0.55 ミリモル; 1 eq.）の懸濁液に添加し、続いて水（60 μL）を添加し、得られる混合物を室温で16時間撹拌した。1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液（0.55 mL; 2.21 ミリモル; 4 eq.）を添加し、得られる混合物を室温で3時間撹拌した。濃縮して標題化合物（34 mg, 定量的）をオレンジ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.37-7.17 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.85-4.67 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (br s, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.87-1.71 (m, 2H) HPLC（最大プロット）99.8%, Rt 3.09分 UPLC/MS: (MS+) 454.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 101 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(モルホリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【 0 3 3 6】

【化 1 6 0】



40

【 0 3 3 7】

工程 1 : 2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B7及び中間体A3から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中40% から70% までのEA）により精製して標題化合物（367 mg, 98%）を黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.45

50

-7.30 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09-4.96 (m, 2H), 4.84-4.53 (m, 2H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.84-3.55 (m, 3H), 3.52-3.30 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.78-2.65 (m, 3H), 2.61 (s, 2H), 1.47-1.32 (m, 9H).) UPLC/MS: (MS+) 542.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

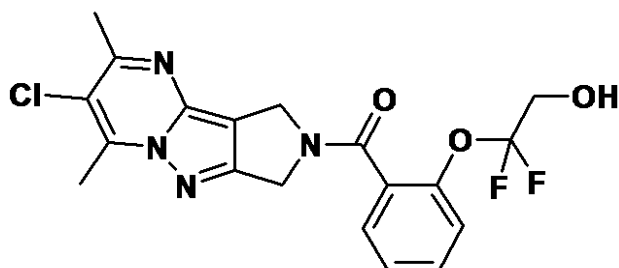
工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(モルホリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-メタノン

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (0.6 mL; 2.39 ミリモル; 4 eq.) を1,4-ジオキサン (3 mL) 中の2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (366 mg; 0.6 ミリモル; 1 eq.)の懸濁液に添加し、続いて水 (30  $\mu$ L) を添加し、得られる混合物を室温で16時間撹拌した。1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (0.3 mL; 1.2 ミリモル; 2 eq.)を添加し、得られる混合物を室温で3時間撹拌した。真空で濃縮して標題化合物 (298 mg, 定量的) をオレンジ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.95-4.77 (m, 2H), 4.69-4.39 (m, 2H), 4.27-4.06 (m, 2H), 4.06-3.87 (m, 1H), 3.77-3.53 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.92-2.74 (m, 4H), 2.72-2.53 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 99.5%, Rt 2.70分 UPLC/MS: (MS+) 442.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 102 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 3 8 】

【 化 1 6 1 】



【 0 3 3 9 】

工程 1 : [2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ジフルオロ-酢酸エチルエステル

水素化ナトリウム (55-65%; 98 mg; 2.45 ミリモル; 1.2 eq.)をDMF (10 mL) 中の中間体Z4 (700 mg; 2.04 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で5分間撹拌し、その後にエチルブROMOジフルオロアセテート (315  $\mu$ L; 2.45 ミリモル; 1.2 eq.) を添加した。その反応混合物を100 (MW 加熱) で20分間撹拌し、次いでEAで希釈した。その溶液を水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中の25% から35% までの酢酸エチル) により精製して標題化合物 (60 mg, 6%)を無色の油として得た。UPLC/MS: (MS+) 464.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

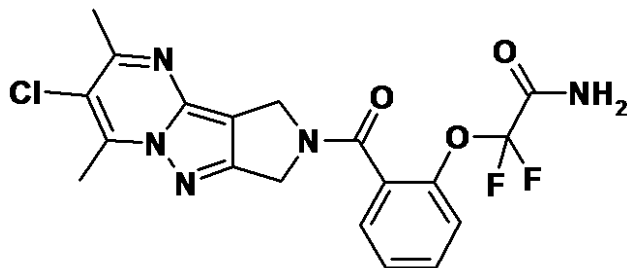
工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

ホウ水素化リチウム (2.81 mg; 0.13 ミリモル; 1 eq.)を1,4-ジオキサン (1 mL)中の[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ジフルオロ-酢酸エチルエステル (60 mg; 0.13 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で1.5 時間撹拌した。その溶液をEAで希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中30% から75% までのEA) 続いてACN からの結晶化により精製して標題化合物 (12 mg, 22%) を得た。HPLC (最大プロット) 98.4%, Rt 3.46分 UPLC/MS: (MS+) 423.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 103 : 2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-2,2-ジフルオロ-アセトアミド

【 0 3 4 0 】

【 化 1 6 2 】



10

【 0 3 4 1 】

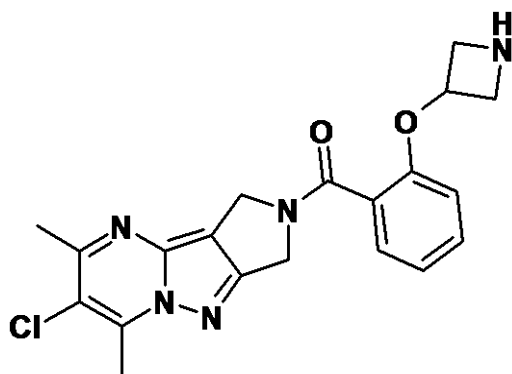
[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ジフルオロ-酢酸エチルエステル(実施例 102 工程 1 から) (70 mg; 0.15 ミリモル; 1 eq.)にNH<sub>4</sub>OH/MeOH を添加し、その反応混合物を室温で1.5 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEAに吸収させ、飽和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (25 mg, 38%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.6%, Rt 3.28分 UPLC/MS : (MS+) 436.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 104 : [2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノンギ酸塩

【 0 3 4 2 】

【 化 1 6 3 】



30

【 0 3 4 3 】

工程 1 : 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B8及び中間体A3から出発して調製した。処理後、残渣をACN からの再結晶により精製して標題化合物 (1.07 g, 66%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.41-7.33 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 5.03-5.02 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 2H) HP LC (最大プロット) 99.1%, Rt 4.24分 UPLC/MS: (MS-) 496.5 ([M-H]<sup>-</sup>).

40

工程 2 : [2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノンギ酸塩

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (2.51 mL; 10.04 ミリモル; 5 eq.) を1,4-ジオキサン (15 mL)中の3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1 g; 2.01 ミリモル; 1 eq.)の溶液に添加し、得られる混合物を室温で3.5 時間攪拌した。1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (1 mL; 4 ミリモル; 2 eq.)を添加し、その反応混

50

合物を室温で2.5 時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを塩基性にした。その溶液をDCM で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (60 mg, 7%)を白色の固体として得た。

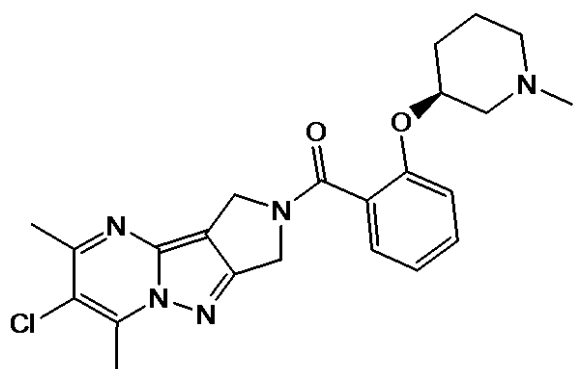
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.41 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.60 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 97.3%, Rt 2.45分 UPLC/MS: (MS+) 398.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例 105 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 4 4 】

【 化 1 6 4 】

キラル



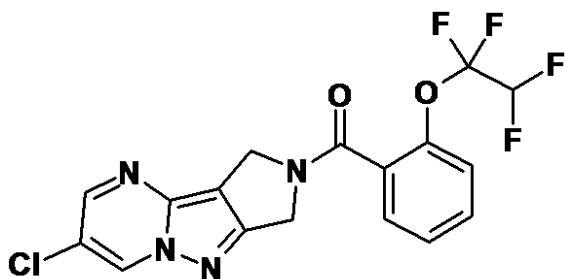
【 0 3 4 5 】

標題化合物89 mg (86%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.39-7.31 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 5.00 (br s, 2H), 4.65 (br s, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.64-2.62 (m, 3H), 2.24 (br s, 3H), 2.07-1.87 (m, 3H), 1.77-1.50 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 98%; Rt 2.71分 UPLC/MS: (MS+) 440.5 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例 106 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 4 6 】

【 化 1 6 5 】



【 0 3 4 7 】

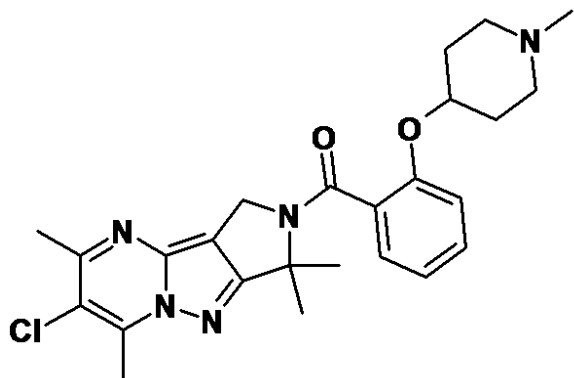
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A4及び2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-安息香酸から出発して調製した。熱ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物を淡黄色の粉末 (112 mg, 62%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 0.6H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 0.4H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 0.4H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 0.6H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 5.87 (tt, J = 53.0, 2.8 Hz, 1H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 99.8%, Rt 3.86分 UPLC/MS: (MS+) 415.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 融点: 194-196 (ACN)

実施例 107 : (6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペン

タ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 4 8 】

【 化 1 6 6 】



10

【 0 3 4 9 】

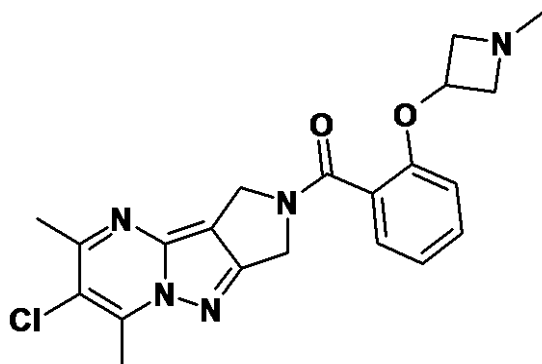
DCE (5 mL)中の実施例100 (100 mg; 0.22 ミリモル; 1 eq.)、パラホルムアルデヒド (60 mg; 0.66 ミリモル; 3 eq.)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (93 mg; 0.44 ミリモル; 2 eq.)及びAcOH (13  $\mu$ L; 0.22 ミリモル; 1 eq.)の混合物を65 で16時間撹拌した。1M NaOH を添加し、2相を分離した。水層をDCM で2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM 中5% から20% までのMeOH) により精製して標題化合物 (82 mg, 80%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.44-7.32 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 2H), 4.42-4.25 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 8H), 1.56 (br s, 2H) HPLC (最大プロット) 98.6%, Rt 3.15分 UPLC/MS: (MS+) 468.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 108 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メチル-アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 5 0 】

【 化 1 6 7 】



30

【 0 3 5 1 】

DCE (5 mL)中の実施例 104 (112 mg; 0.25 ミリモル; 1 eq.)、パラホルムアルデヒド (68 mg; 0.76 ミリモル; 3.00 eq.)及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (107 mg; 0.50ミリモル; 2 eq.) の混合物を2時間にわたって還流して撹拌した。1M NaOH を添加し、EtOAc で数回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (22 mg, 21%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.33(m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 2H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.51 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 98%, Rt 1.92分 UPLC/MS: (MS+) 412.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

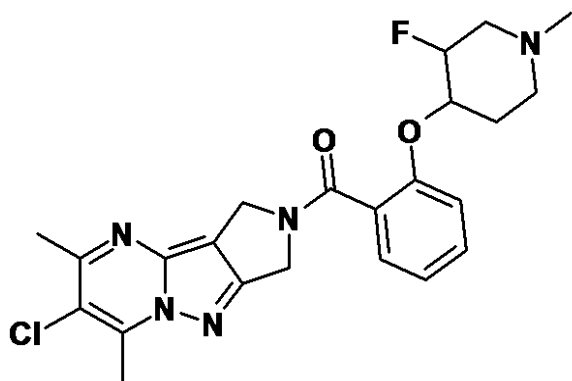
40

50

実施例 109 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 5 2 】

【 化 1 6 8 】



10

【 0 3 5 3 】

工程 1 : 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B9及び中間体A3から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中50% から100%までのEA）により精製して標題化合物（1.07 g, 66%）をオフホワイトの固体として得た。HPLC（最大プロット）93.8%, Rt 4.44分 UPLC/MS: (MS+) 544.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-フルオロ-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

1,4-ジオキササン中のHCl の4M溶液（10 mL; 400 ミリモル; 136 eq.）を4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（160 mg; 0.29 ミリモル; 1 eq.）の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O中ですり碎き、濃縮、乾燥して標題化合物（140 mg, 99%）を淡黄色の固体として得た。UPLC/MS: (MS+) 444.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

工程 3 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

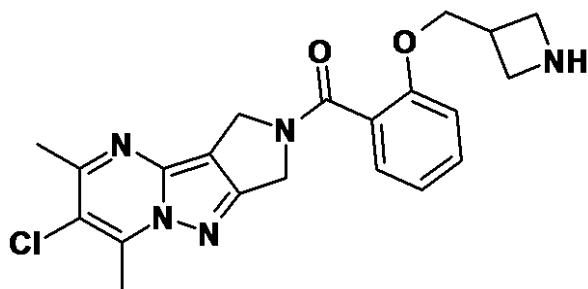
DCE（1.5 mL）中の(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-フルオロ-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩（124 mg; 0.26 ミリモル; 1 eq.）、パラホルムアルデヒド（70 mg; 0.78 ミリモル; 1 eq.）、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（110 mg; 0.52 ミリモル; 2 eq.）及びAcOH（30 μL; 0.52 ミリモル; 2 eq.）の混合物を1.5 時間にわたって還流して攪拌した。その反応混合物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、EAで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物（20 mg, 6%）を白色の固体として得た。HPLC（最大プロット）97.0%, Rt 2.70分 UPLC/MS: (MS+) 458.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

実施例 110 : [2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン塩酸塩

【 0 3 5 4 】

【化 1 6 9】



【 0 3 5 5】

10

工程 1 : 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B10 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、残渣をACN からの再結晶により精製して標題化合物 (952 mg, 71%)を白色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.43-7.33 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 5.00-4.99 (m, 2H), 4.61-4.59 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 1.36 (s, 9H)  
HPLC (最大プロット) 97.3%, Rt 4.26分 UPLC/MS: (MS+) 5.12.5 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

20

工程 2 : 2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン塩酸塩

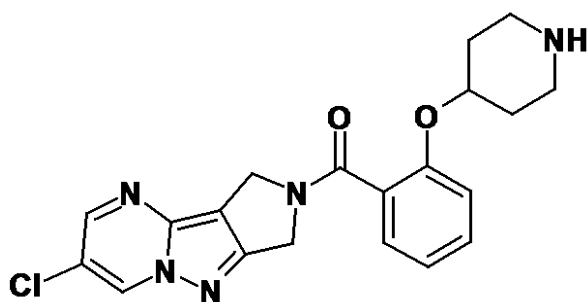
TFA (5 mL)及びDCM (5 mL)中の3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシメチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (920 mg; 1.8 ミリモル; 1 eq.) の溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOH で塩基性にし、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (10 mg, 1%)を黄色のガムとして得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 10.56 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 2H), 5.09 (s, 0.6H), 5.05 (s, 1.4H), 4.83 (s, 1.4H), 4.70 (s, 0.6H), 4.43-4.27 (m, 3H), 3.93-3.78 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.78 (s, 1H) HPLC (最大プロット) 99.3%, Rt 2.65分 UPLC/MS: (MS+) 412.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

30

実施例111 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 5 6】

【化 1 7 0】



40

【 0 3 5 7】

工程 1: 4-[2-(6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A4及び中間体B3から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標

50



題化合物を淡黄色のフォーム (177 mg, 82%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.72 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.55H), 8.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.45H), 8.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 0.45H), 8.36 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.55H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.11-6.97 (m, 2H), 5.04 (s, 0.9H), 5.01 (s, 1.1H), 4.69 (br s, 2H), 4.59-4.49 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.42 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 4.26分 UPLC/MS: (MS+) 498.5 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

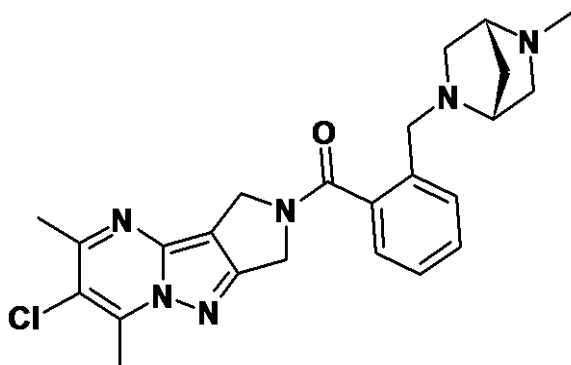
工程 2: (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

標題化合物を方法 E に記載された操作に従って4-[2-(6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。標題化合物を更に精製しないで淡黄色のフォーム (112 mg, 82%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.72 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.55H), 8.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 0.45H), 8.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 0.45H), 8.36 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.55H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.09-6.94 (m, 2H), 5.04 (s, 0.9H), 5.01 (s, 1.1H), 4.70 (br s, 2H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 2.27分 UPLC/MS: (MS+) 398.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例112: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【0358】

【化171】



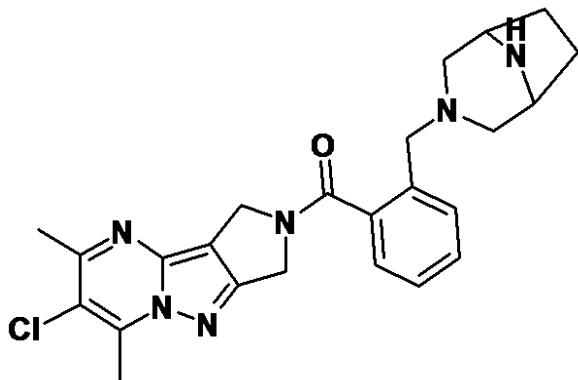
【0359】

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体Z3及び(1R,4R)-2-メチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン二臭化水素酸塩 (エナミン) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28%のアンモニア水溶液) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (97 mg, 60%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.39-7.26 (m, 4H), 5.09-4.93 (m, 2H), 4.65-4.53 (m, 2H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.91 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 2.72-2.50 (m, 7H), 2.21 (s, 1.2H), 2.18 (s, 1.8H), 1.55 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 2.21分 UPLC/MS: (MS+) 451.5 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例113: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【0360】

【化 1 7 2】



10

【0361】

工程 1: 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3,8-ジアザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び 3,8-ジアザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル塩酸塩 (ケム・イムペックス) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (181 mg, 92%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.46-7.27 (m, 4H), 5.06-4.98 (m, 2H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.14-3.94 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 9H) HPLC (最大プロット) 99.4%, Rt 3.80分 UPLC/MS: (MS+) 551.5 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 549.6 ([M-H]<sup>-</sup>).

20

工程 2: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3,8-ジアザ-ビスクロ[3.2.1]オクト-3-イルメチル)-フェニル]-メタノン

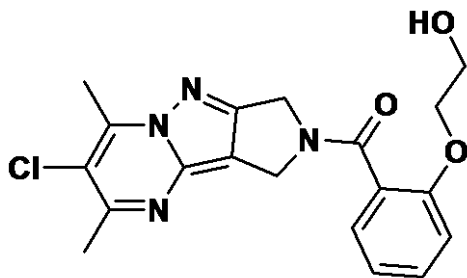
標題化合物を方法 E に記載された操作に従って 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3,8-ジアザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。熱 EtOH からの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (64 mg, 45%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.46-7.27 (m, 4H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.63-4.58 (m, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.65 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.59-1.35 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 2.40分 UPLC/MS: (MS+) 451.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 114: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【0362】

【化 1 7 3】



40

【0363】

標題化合物を方法 F に記載された操作に従って 2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-安息香酸及び中間体 A3 から出発して調製した。処理後、残渣を質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (43 mg, 14%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.43-7.33 (m, 2H),

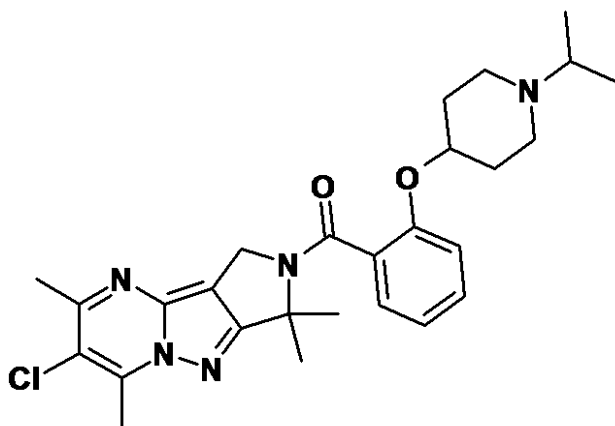
50

7.11-7.04 (m, 2H), 5.03 (s, 0.7H), 5.02 (s, 1.3H), 4.68 (s, 1.3H), 4.65 (s, 0.7H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 3.06分 UPLC/MS: (MS+) 387.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 115 : (6-クロロ-1,1,5,7-テトラメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 6 4 】

【 化 1 7 4 】



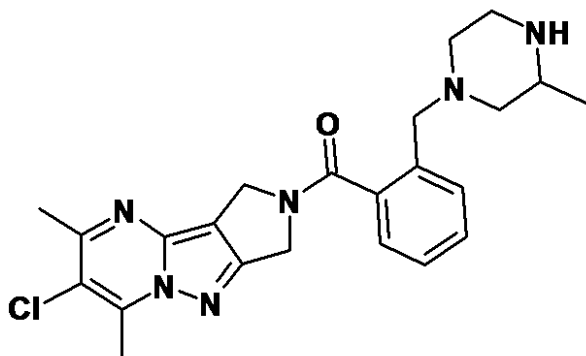
【 0 3 6 5 】

DCE (5 mL)中の実施例 100 (98 mg; 0.22 ミリモル; 1 eq.)、アセトン (95  $\mu$ L; 1.3 ミリモル; 6 eq.)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (183 mg; 0.86 ミリモル; 4 eq.) 及びAcOH (15  $\mu$ L; 0.26 ミリモル; 1 eq.)の混合物を室温で16時間撹拌した。アセトン (95  $\mu$ L; 1.3 ミリモル; 6 eq.)、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (183 mg; 0.86 ミリモル; 4 eq.)及びAcOH (15  $\mu$ L; 0.26 ミリモル; 1 eq.)を添加し、得られる混合物を室温で24時間撹拌した。1M NaOH を添加し、2相を分離した。水層をDCM で2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM 中5%から20% までのMeOH) により精製して標題化合物 (78 mg, 72%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.44-7.33 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.42-4.27 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 8H), 1.68-1.44 (m, 2H), 0.79 (d, J = 6.2 Hz, 6H) HPLC (最大プロット) 86.3%, Rt 3.27 分 UPLC/MS: (MS+) 496.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 116 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 3 6 6 】

【 化 1 7 5 】



【 0 3 6 7 】

工程 1: 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-2-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 C に記載された操作に従って中間体 Z3 及び 2-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (アボロ・サイエンティフィック) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (177 mg, 85%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.28 (m, 4H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.71-4.49 (m, 2H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.93-2.59 (m, 9H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 9H), 0.94-0.86 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 3.70 分 UPLC/MS: (MS+) 539.6 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 537.7 ([M-H]<sup>-</sup>).

10

工程 2: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

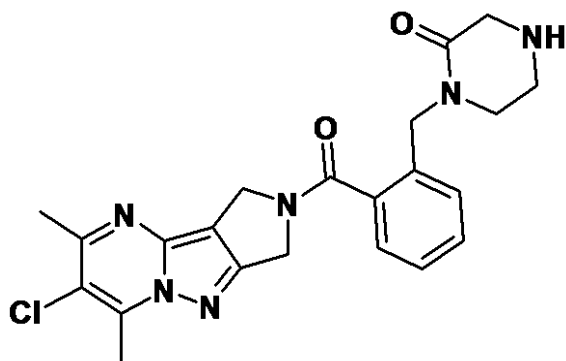
標題化合物を方法 E に記載された操作に従って 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-2-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。熱 ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (62 mg, 49%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.27 (m, 4H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.64-4.50 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.91 (s, 1.9H), 2.85 (s, 1.1H), 2.82-2.63 (m, 4.1H), 2.60 (s, 1.9H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.66 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 0.91-0.84 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 2.30 分 UPLC/MS: (MS+) 439.4 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 195-200 (ACN)

20

実施例 117: 1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペラジン-2-オン

【0368】

【化176】



30

【0369】

工程 1: 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム (55-65%, 21 mg, 0.54 ミリモル) を無水 THF (3 mL) 中の 3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (107 mg, 0.54 ミリモル) の溶液に添加した。得られる混合物を室温で 45 分攪拌し、次いで中間体 Z3 (150 mg, 0.36 ミリモル) を添加した。室温で 24 時間攪拌した後、その反応混合物を THF/DCM (2:1, 150 mL) で希釈し、食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM/THF) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (101 mg, 52%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.47-7.33 (m, 4H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.90 (s, 1.9H), 2.84 (s, 1.1H), 2.69 (s, 1.1H), 2.61 (s, 1.9H), 1.47-1.41 (m, 9H) HPLC (最大プロット) 98.7%, Rt 3.95 分 UPLC/MS: (MS+) 539.5 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 537.5 ([M-H]<sup>-</sup>).

40

50

工程 2: 1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペラジン-2-オン

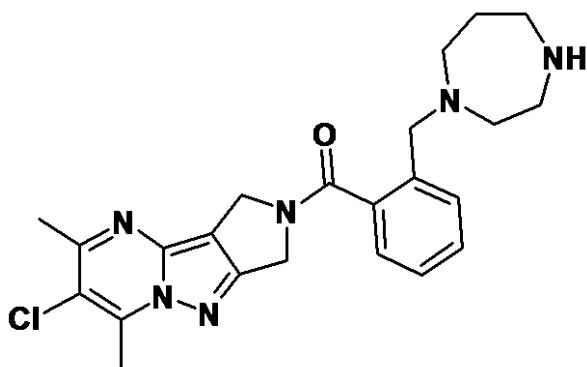
標題化合物を方法 E に記載された操作に従って4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (34 mg, 44%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.47-7.32 (m, 4H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.57-4.51 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 1.9H), 2.84 (s, 1.1H), 2.68 (s, 1.1H), 2.60 (s, 1.9H) HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 2.48分 UPLC/MS: (MS+) 439.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 437.4 ([M-H]<sup>-</sup>) 融点: 176-183 (ACN)

10

実施例 118 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル-フェニル)-メタノン

【 0 3 7 0 】

【 化 1 7 7 】



20

【 0 3 7 1 】

工程 1: 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体Z3及び[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (170 mg, 88%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.27 (m, 4H), 5.03-4.97 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.69 (br s, 2H), 3.31-3.14 (m, 4H), 2.91 (s, 1.9H), 2.85 (s, 1.1H), 2.70 (s, 1.1H), 2.61 (s, 1.9H), 2.60-2.52 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 9H) HPLC (最大プロット) 98.4%, Rt 3.55分 UPLC/MS: (MS+) 539.5 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 537.5 ([M-H]<sup>-</sup>).

30

工程 2: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル-フェニル)-メタノン

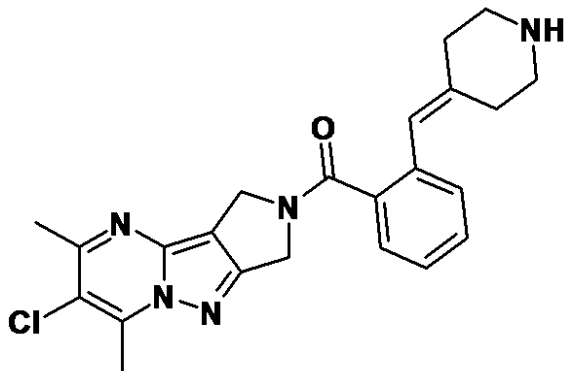
標題化合物を方法 E に記載された操作に従って4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。熱ACN 中のスラリー化による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (87 mg, 67%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.27 (m, 4H), 5.06-4.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.91 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 2.72-2.54 (m, 11H), 1.62-1.51 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 99.6%, Rt 2.20分 UPLC/MS: (MS+) 439.4 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 185-192 (ACN)

40

実施例 119 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン

【 0 3 7 2 】

## 【化 1 7 8】



10

## 【 0 3 7 3】

工程 1 : 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジリデン]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 F に記載された操作に従って中間体B11 及び中間体A3から出発して調製した。処理後に、残渣をACN からの再結晶により精製して標題化合物 (80 mg, 58%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.40-7.31 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.00 (s, 0.7H), 4.99 (s, 1.3H), 4.46 (s, 1.3H), 4.43 (s, 0.7H), 3.41-3.33 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 6H) HPLC (最大プロット) 98.8%, Rt 4.84分 UPLC/MS: (MS+) 522.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

20

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-4-イル)メチル-フェニル)-メタノン

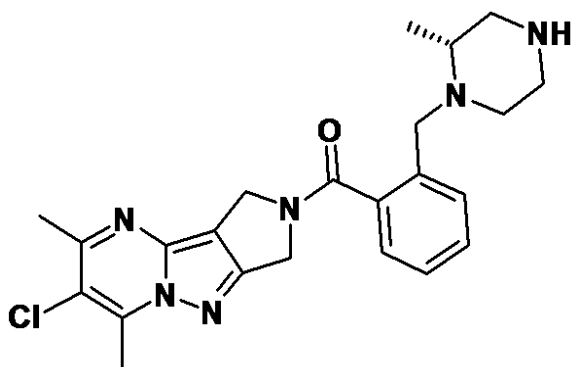
DCM (1 mL)中の4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジリデン]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (80 mg; 0.15 ミリモル; 1 eq.)及びTFA (1 mL)の混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOH で塩基性にし、DCM で2回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (40 mg, 62%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.41-7.25 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.01-5.00 (m, 2H), 4.47-4.45 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 5H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 96%, Rt 2.63分 UPLC/MS: (MS+) 422.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

30

実施例 120 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((R)-2-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

## 【 0 3 7 4】

## 【化 1 7 9】



40

## 【 0 3 7 5】

工程 1 : (R)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[

50

a) インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び (R)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン/EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (150 mg, 76%) として得た。HPLC (最大プロット) 97.2%, Rt 3.55 分 UPLC/MS: (MS+) 539.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

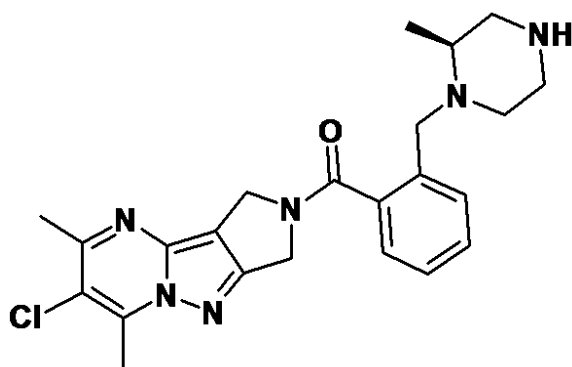
工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((R)-2-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

標題化合物を方法 E に記載された操作に従って (R)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。熱 ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (55 mg, 47%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.27 (m, 4H), 5.11-4.91 (m, 2H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.07 (br s, 1H), 2.91 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 2.71-2.56 (m, 6H), 2.54-2.38 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.21-1.94 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 99.1%, Rt 2.31 分 UPLC/MS: (MS+) 439.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 121 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-2-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 3 7 6 】

【 化 1 8 0 】



【 0 3 7 7 】

工程 1 : (S)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び (S)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン/EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (159 mg, 80%) として得た。HPLC (最大プロット) 97.2%, Rt 3.55 分 UPLC/MS: (MS+) 539.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

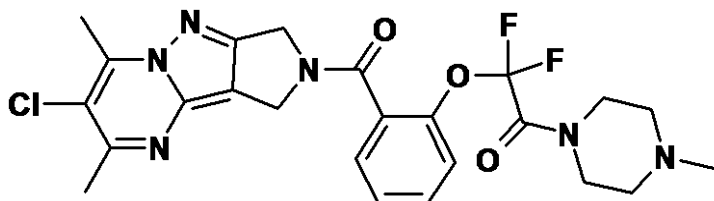
工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-2-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

標題化合物を方法 E に記載された操作に従って (S)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。熱 ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (54 mg, 48%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.27 (m, 4H), 5.11-4.91 (m, 2H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.07 (br s, 1H), 2.91 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 2.71-2.56 (m, 6H), 2.54-2.38 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.21-1.94 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 2.29 分 UPLC/MS: (MS+) 439.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 122 : 2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-2,2-ジフルオロ-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン

【 0 3 7 8 】

【 化 1 8 1 】



10

【 0 3 7 9 】

工程 1 : 2-ブromo-2,2-ジフルオロ-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン

1-メチル-ピペラジン (1.23 g; 12.3 ミリモル; 5 eq.) を THF (50 mL) 中のブromo-ジフルオロ-酢酸エチルエステル (500 mg; 2.46 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEAに吸収させ、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (450 mg, 71%) を黄色の油として得た。

工程 2 : 2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-2,2-ジフルオロ-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン

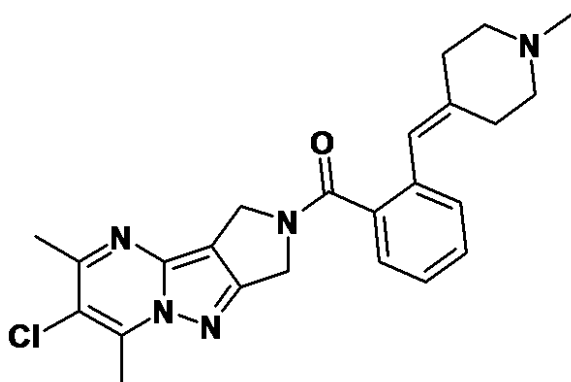
20

NaH (55-65%, 16 mg; 0.4 ミリモル; 1.1 eq.) を DMF (2 mL) 中の中間体 Z4 (125 mg; 0.36 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で5分間攪拌し、その後2-ブromo-2,2-ジフルオロ-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン (94 mg; 0.36 ミリモル; 1 eq.) を添加した。その反応混合物を90 °Cで2時間攪拌した。真空中での濃縮後に、質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (30 mg, 16%) を白色のフォームとして得た。HPLC (最大プロット) 94.3%, Rt 2.95分 UPLC/MS: (MS+) 519.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 123 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イリデンメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 3 8 0 】

【 化 1 8 2 】



40

【 0 3 8 1 】

標題化合物を方法 F に記載された操作に従って中間体B12 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、残渣を質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (71 mg, 38%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.47 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 2H), 4.58-4.44 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.83-2.72 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 2.64-2.60 (m, 4H), 2.53-2.49 (m, 3H), 2.46 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.70分 UPLC/MS: (MS+) 436.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

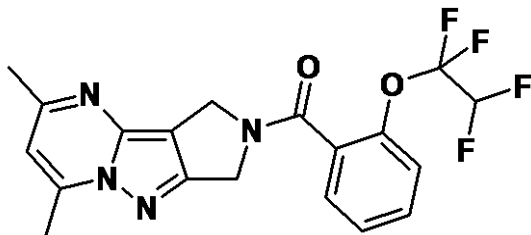
50



実施例 124 : (5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 8 2 】

【 化 1 8 3 】



10

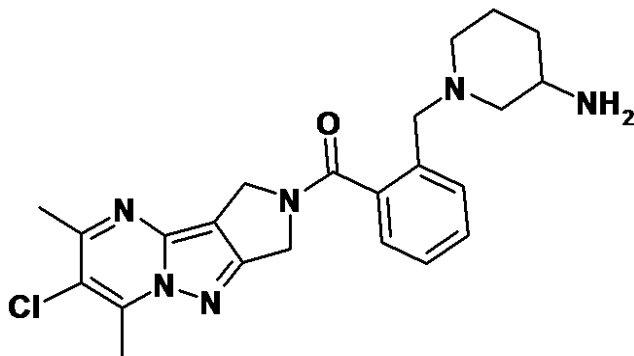
【 0 3 8 3 】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-安息香酸及び中間体 A10から出発して調製した。処理後、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM からDCM 中2%のMeOHまで) により精製して標題化合物 (98 mg, 54%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.66-7.58 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 2H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.75-6.52 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.45 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 99.0%, Rt 3.47分 UPLC/MS: (MS+) 409.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 125 : [2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 3 8 4 】

【 化 1 8 4 】



30

【 0 3 8 5 】

工程 1 : {1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体Z3及びピペリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン/EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (168 mg, 85%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.43-7.27 (m, 4H), 5.14-4.80 (m, 3H), 4.67-4.47 (m, 2H), 3.75-3.33 (m, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.65-2.50 (m, 3H), 2.27 (br s, 3H), 1.62-1.18 (m, 13H) HPLC (最大プロット) 97.9%, Rt 3.49分 UPLC/MS: (MS+) 539.5 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 537.5 ([M-H]<sup>-</sup>).

40

工程 2 : [2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

{1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (160 mg, 0.30 ミリモル) をジオキサン中のHCl の4N溶液(2 mL, 8 ミリモル) に添加し、続いて水 (0.5 mL)を添加した。得られる混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮

50

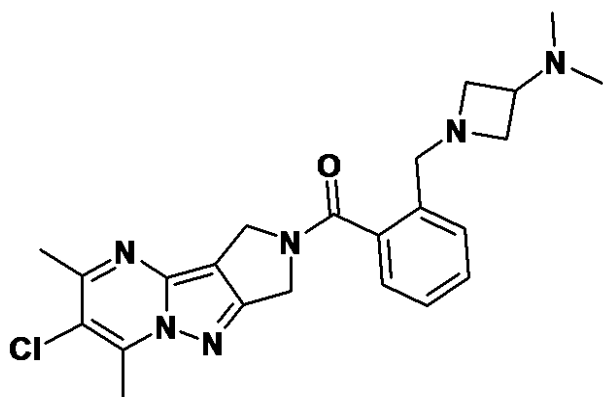
した。残渣を水 (5 mL) 及びNaOHの1N水溶液 (15 mL) で吸収させ、次いでDCM (2x25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で濃縮した。ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (46 mg, 35%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

7.47-7.31 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.70-2.43 (m, 5H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.02-0.83 (m, 1H), 0.83-0.65 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 99.4%, Rt 2.21分 UPLC/MS: (MS+) 439.3 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 165-170 (ACN)

実施例 126 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-ジメチルアミノ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 3 8 6 】

【 化 1 8 5 】



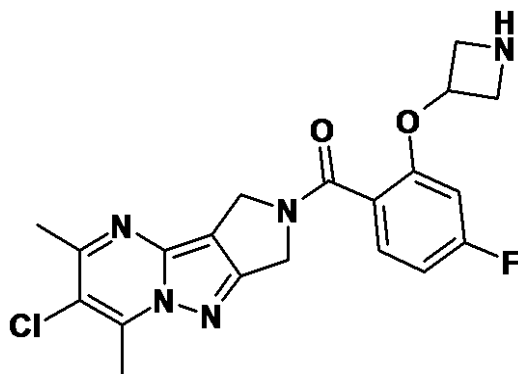
【 0 3 8 7 】

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及びアゼチジン-3-イル-ジメチル-アミン 二塩酸塩 (マトリックス・サイエンティフィック) から出発して調製した。ACN からの結晶化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (71 mg, 44%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46-7.30 (m, 4H), 4.87 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.64-2.49 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.85 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 96.6%, Rt 2.28分 UPLC/MS: (MS+) 439.3 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 159-162 (ACN)

実施例 127 : [2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-フルオロ-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 3 8 8 】

【 化 1 8 6 】



【 0 3 8 9 】

工程 1 : 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 B13 及び中間体 A3 から出発して調

10

20

30

40

50

製した。処理後、カラムクロマトグラフィー（ヘプタン/EA）により精製して標題化合物（472 mg, 95%）を白色の固体として得た。HPLC（最大プロット）98.4%, Rt 4.41分 UPLC/MS: (MS+) 516.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

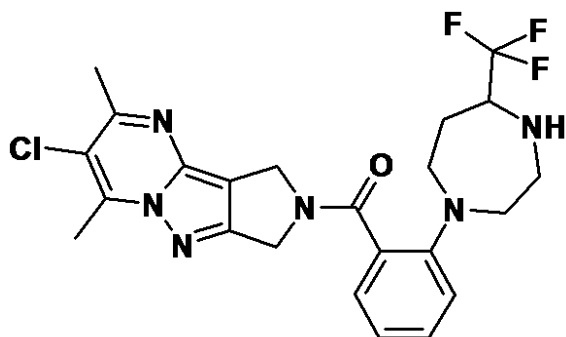
工程 2: [2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-4-フルオロ-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

DCM (4 mL)中の3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (472 mg; 0.91 ミリモル; 1 eq.)及びTFA (4 mL)の溶液を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOH で塩基性にし、DCMで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られる固体を水中ですり碎き、濾過して標題化合物 (70 mg, 18%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.31 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.38 (dt, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 5.04-4.96 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.63 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 94.9%, Rt 2.56分 UPLC/MS: (MS+) 416.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 128: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(5-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【0390】

【化187】



【0391】

工程 1: 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニル]-7-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B14 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー（ヘプタン中25% から50% までのEA）により精製して標題化合物 (90 mg, 42%) を無色の油として得た。HPLC（最大プロット）88.2%, Rt 5.29分 UPLC/MS: (MS+) 593.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(5-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-フェニル]-メタノン

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液(0.38 mL; 1.52 ミリモル; 10 eq.) 中の4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニル]-7-トリフルオロメチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (90 mg; 0.15 ミリモル; 1 eq.) の懸濁液を室温で3時間攪拌した。1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液(0.38 mL; 1.52 ミリモル; 10 eq.) を添加し、その反応混合物を室温で45分間攪拌した。真空中での濃縮後に、質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (14 mg, 17%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.12 (br s, 2H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.67-4.28 (m, 3H), 4.22-3.74 (m, 4H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 94.6%, Rt 2.94分 UPLC/MS: (MS+) 493.2 ([M+H]<sup>+</sup>)

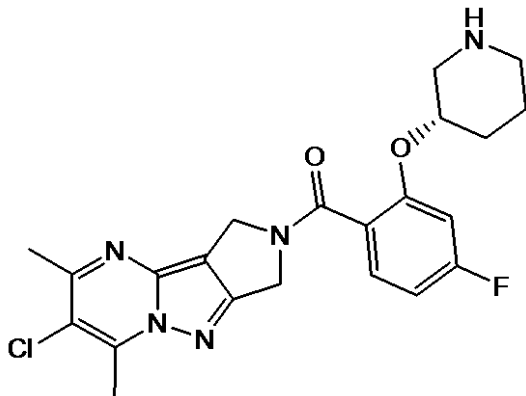
<sup>+</sup>).

実施例 129 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((S)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 3 9 2 】

【 化 1 8 8 】

キラル



【 0 3 9 3 】

工程 1 : (S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B15 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA)により精製して標題化合物 (288 mg, 91%)をオフホワイトの固体として得た。HPLC (最大プロット) 98.8%, Rt 4.73分 UPLC/MS: (MS<sup>+</sup>) 544.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((S)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

DCM (3 mL)中の(S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (288 mg; 0.53 ミリモル; 1 eq.)及びTFA (3 mL)の混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOH で塩基性にし、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。得られる固体を水中ですり碎き、濾過して標題化合物 (82 mg, 35%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.29 (m, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.01-4.99 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.29-.23 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.78-1.56 (m, 3H), 1.51-1.36 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 98.7%, Rt 2.82分 UPLC/MS: (MS<sup>+</sup>) 444.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 130 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 3 9 4 】

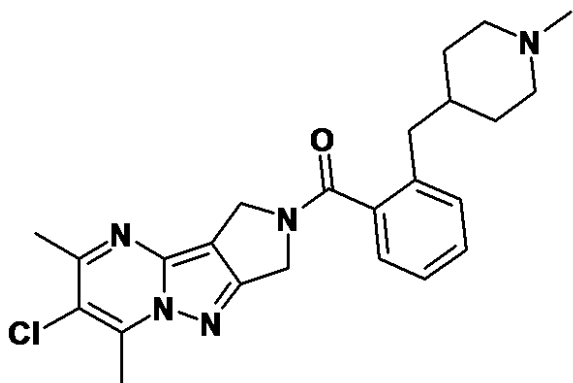
10

20

30

40

【化 1 8 9】



10

【 0 3 9 5】

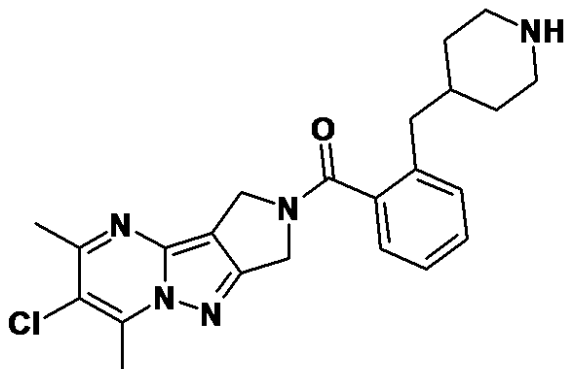
標題化合物を方法 F に記載された操作に従って中間体B16 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (35 mg, 22%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.23 (m, 4H), 5.03-5.00 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.61-2.58 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.75分 UPLC/MS: (MS+) 438.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 131 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン

20

【 0 3 9 6】

【化 1 9 0】



30

【 0 3 9 7】

工程 1 : 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 F に記載された操作に従って中間体B17 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (210 mg, 47%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.8%, Rt 4.93分 UPLC/MS: (MS+) 524.5 ([M+H]<sup>+</sup>)

40

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン

DCM (2 mL) 中の4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (210 mg; 0.4 ミリモル; 1 eq.) 及びTFA (2 mL) の混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOH で塩基性にし、DCM で2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (131 mg, 77%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.24 (m, 4H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.51 (s, 1.3H), 4.48 (s, 0.7H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 4

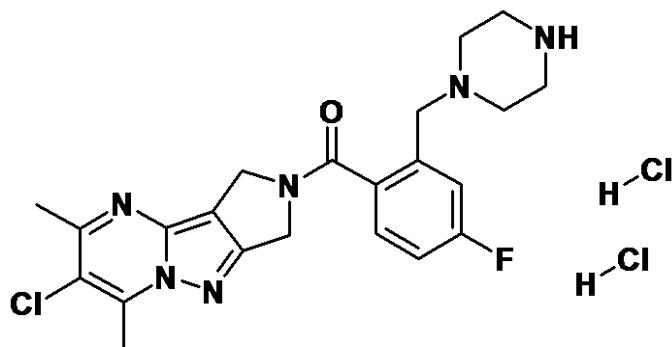
50

H), 1.19-1.06 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.75分 UPLC/MS: (MS+) 424.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 132 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(4-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-メタノン二塩酸塩

【 0 3 9 8 】

【 化 1 9 1 】



10

【 0 3 9 9 】

工程 1 : 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

中間体B4 (80%, 391 mg, 0.92 ミリモル)、中間体 A3 (287 mg, 1.11 ミリモル)、T3P (DMF中50%, 1.00 mL, 1.68 ミリモル) 及びDIEA (0.47 mL, 2.77 ミリモル) の混合物を無水DMF (6 mL) 中で調製し、60 で24時間加熱した。その反応混合物をNaOHの1N水溶液で希釈し、EtOAc (50 + 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮して黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン/EtOAc) による精製後に、標題化合物を黄色のフォーム (141 mg, 24%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

7.38-7.31 (m, 1H), 7.19-6.92 (m, 2H), 5.01-4.95 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.43-2.29 (m, 4H), 1.37 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 84.6%, Rt 3.46分 UPLC/MS: (MS+) 543.5 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 541.5 ([M-H]<sup>-</sup>).

30

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(4-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-メタノン二塩酸塩

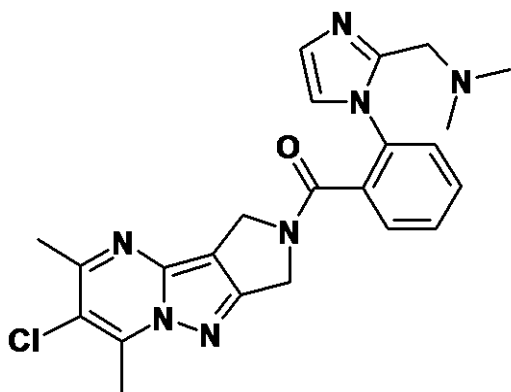
4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (133 mg, 0.21 ミリモル) をジオキサン中のHCl の4N溶液 (2mL, 8.0 ミリモル) 及び水 (0.4 mL) の混合物に添加した。室温で1時間攪拌した後、その反応混合物をNaOHの1N水溶液 (15 mL) で希釈し、DCM (3x25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28%のアモニア水溶液) による精製後に、親化合物を白色の固体として得た。その固体をDCM (2 mL) に溶解し、次いでEt<sub>2</sub>O中のHCl の2N溶液(0.5 mL)、続いてEt<sub>2</sub>O (2 mL) を添加した。沈澱を濾過し、Et<sub>2</sub>Oで3回洗浄し、真空中で乾燥させて標題化合物を白色の粉末 (34 mg, 32%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 7.76-7.67 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.40-3.21 (m, 8H), 2.80 (s, 1.5H), 2.76 (s, 1.5H), 2.63 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 99.9 %, Rt 2.39分 UPLC/MS: (MS+) 443.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 441.4 ([M-H]<sup>-</sup>).

40

実施例 133 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノメチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-メタノン

【 0 4 0 0 】

## 【化 1 9 2】



10

## 【 0 4 0 1】

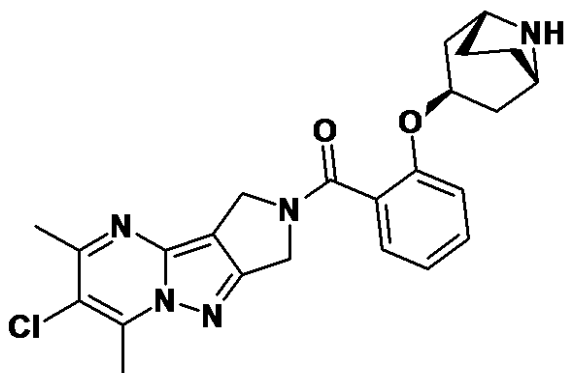
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B18 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) により精製して標題化合物 (45 mg, 47%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.81-7.55 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 4.84-4.51 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.87-2.75 (m, 3H), 2.63-2.53 (m, 3H), 2.38-2.12 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 97.2%, Rt 2.55 分 UPLC/MS: (MS+) 450.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 134 : {2-[(1S,3R,5R)-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)オキシ]-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

20

## 【 0 4 0 2】

## 【化 1 9 3】



30

## 【 0 4 0 3】

工程 1 : (1S,3R,5R)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B19 及び中間体A3から出発して調製した。完結後に、水を添加し、沈澱を濾過して標題化合物 (114 mg, 65%)を淡黄色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 4.76分 UPLC/MS: (MS+) 552.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

40

工程 2 : {2-[(1S,3R,5R)-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)オキシ]-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

(1S,3R,5R)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (114 mg; 0.21 ミリモル; 1 eq.) 及び1,4-ジオキサン中のHCl の 4M溶液 (2 mL; 8 ミリモル; 38.7 eq.) の混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を0.1M NaOH で希釈し、DCM で2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネ

50

シウムで乾燥させ、真空で濃縮した。ACN から結晶化して標題化合物 (66 mg, 71%) を白色の固体として得た。

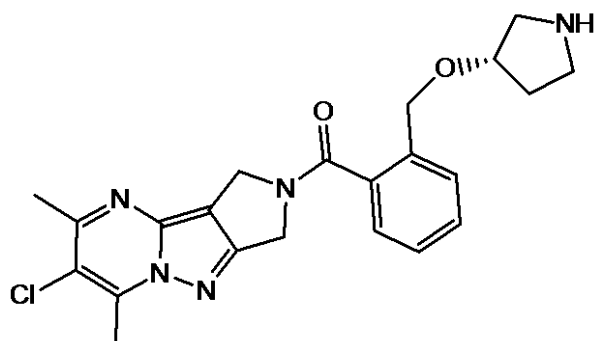
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 7.49-7.35 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 1H), 7.10-6.92 (m, 2H), 4.96-4.67 (m, 3H), 4.67-4.40 (m, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.43-2.15 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 22H), 1.55-1.32 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 98.4%, Rt 2.66分 UPLC/MS: (MS+) 452.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

実施例 135 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-メタノン

【0404】

【化194】

キラル



【0405】

工程 1 : (S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジルオキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム (55-65%; 23.4 mg; 0.54 ミリモル; 1.5 eq.)をTHF (3 mL)中の(S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100 mg; 0.54 ミリモル; 1.5 eq.) の溶液に添加し、その混合物を室温で30分間攪拌し、その後に中間体Z3 (150 mg; 0.36 ミリモル; 1 eq.) を添加した。その反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで DCM で希釈した。その溶液を水次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA)により精製して標題化合物 (60 mg, 32%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 100%, Rt 4.36 分

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-メタノン

DCM (2 mL)中の(S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジルオキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (60 mg; 0.11 ミリモル; 1 eq.)及びTFA (2 mL)の混合物を室温で15分間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOH で塩基性にし、DCM で2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して標題化合物 (49 mg, 定量的) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.46-7.33 (m, 4H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.68-4.46 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 3.26-2.97 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.70-2.58 (m, 3H), 1.96-1.59 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.56 分 UPLC/MS: (MS+) 426.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

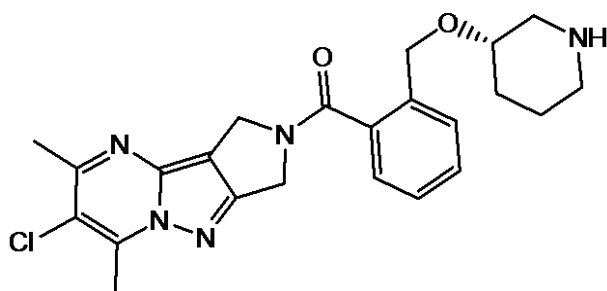
実施例 136 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-ピロリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-メタノン

【0406】



【化 1 9 5】

キラル



10

【 0 4 0 7】

工程 1 : (S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム (55-65%; 23.4 mg; 0.54 ミリモル; 1.5 eq.) をTHF (3 mL)中の(S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (108 mg; 0.54 ミリモル; 1.5 eq.)の溶液に添加し、その混合物を室温で30分間攪拌し、その後に中間体Z3 (150 mg; 0.36 ミリモル; 1 eq.)を添加した。その反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでDCMで希釈した。その溶液を水次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/EA)により精製して標題化合物 (50 mg, 26%)を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 4.71分 UPLC/MS: (MS+) 540.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-((S)-ピペリジン-3-イルオキシメチル)-フェニル]-メタノン

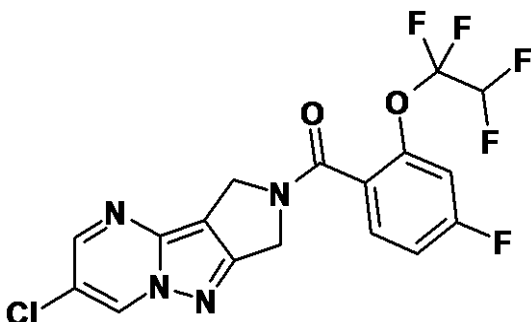
DCM (2 mL)中の(S)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (50 mg; 0.09 ミリモル; 1 eq.)及びTFA (2 mL)の混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を水に吸収させ、pHを5M NaOHで塩基性にし、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して標題化合物 (40 mg, 98%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.26 (m, 4H), 5.03-4.88 (m, 2H), 4.63-4.47 (m, 4H), 3.63-3.30 (m, 1H), 2.94-2.71 (m, 5H), 2.62-2.53 (m, 3H), 1.83-0.72 (m, 7H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.63分 UPLC/MS: (MS+) 440.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 138 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 0 8】

【化 1 9 6】



40

【 0 4 0 9】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A4及び中間体B5から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH) そしてACN 中のスラリー化

50

による精製後に、標題化合物をオフホワイトの粉末 (409 mg, 54%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.61 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 9.59 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.76 (tt, J = 51.5, 3.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (s, 1H) HPLC (最大プロット) 99.7%, Rt 4.02分 UPLC/MS: (MS+) 433.1 ([M+H]<sup>+</sup>) 融点: 208-210

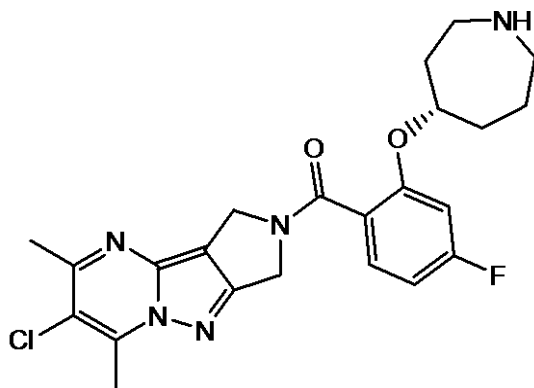
実施例 139 : [2-((S)-アゼパン-4-イルオキシ)-4-フルオロ-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 4 1 0 】

【 化 1 9 7 】

キラル

10



20

【 0 4 1 1 】

工程 1 : (S)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体 Z2 及び 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 50% から 80% までの EA) 続いてキラル分離 (SFC - キラルセル OJ-H) により精製して標題化合物 (180 mg, 28%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 90.6%, Rt 4.96分 UPLC/MS: (MS+) 558.5 ([M+H]<sup>+</sup>) .

30

工程 2 : [2-((S)-アゼパン-4-イルオキシ)-4-フルオロ-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノンギ酸塩

1,4-ジオキサン中の HCl の 4M 溶液 (2 mL) 中の (S)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (180 mg; 1.11 ミリモル; 1 eq.) の溶液を室温で 16 時間攪拌した。残渣を 0.1M NaOH で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (38 mg, 7%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.34 (s, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.5, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.93-4.72 (m, 3H), 4.54 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.03-2.75 (m, 6.7H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.11-1.49 (m, 6.3H) HPLC (最大プロット) 90.3%, Rt 2.91分 UPLC/MS: (MS+) 458.4 ([M+H]<sup>+</sup>) .

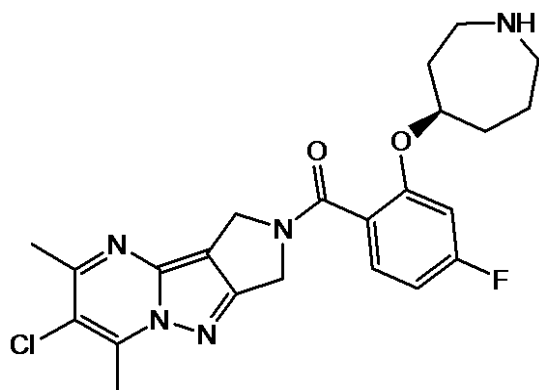
40

実施例 140 : [2-((R)-アゼパン-4-イルオキシ)-4-フルオロ-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 4 1 2 】

【化 1 9 8】

キラル



10

【 0 4 1 3】

工程 1 : (R)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を実施例139 工程 1 に記載されたキラル分離中に白色の固体として単離した (173 mg, 28%)。HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 4.95分 UPLC/MS: (MS+) 558.5 ([M+H]<sup>+</sup>)。

20

工程 2 : [2-((R)-アゼパン-4-イルオキシ)-4-フルオロ-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

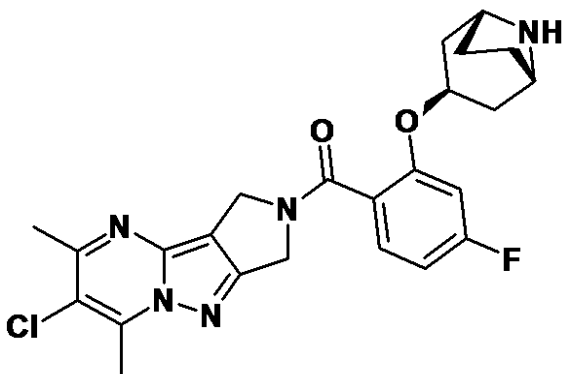
1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液(2 mL)中の(R)-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (173 mg; 0.31 ミリモル; 1 eq.) の溶液を室温で16時間撹拌した。残渣を0.1M NaOHで希釈し、DCM で2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (27 mg, 17%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.34 (s, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.5, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.54 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 3.10-2.74 (m, 7H), 2.61 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.11-1.49 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 96.2%, Rt 2.91分 UPLC/MS: (MS+) 458.4 ([M+H]<sup>+</sup>)。

30

実施例 141 : {2-[(1S,3R,5R)-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)オキシ]-4-フルオロ-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 4 1 4】

【化 1 9 9】



40

【 0 4 1 5】

工程 1 : (1S,3R,5R)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロ

50

ペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

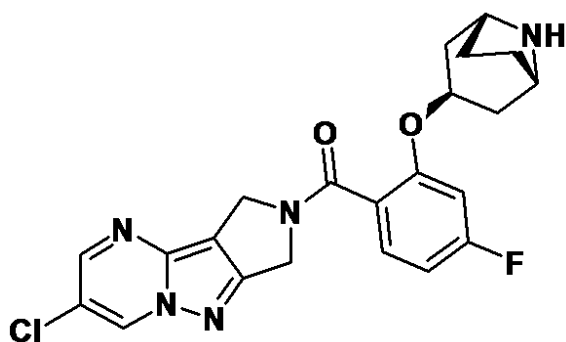
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B20 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー（ヘプタン中20% から60% までのEA）により精製して標題化合物（532 mg, 85%）を白色の固体として得た。HPLC（最大プロット）96.2 %, Rt 5.00分 UPLC/MS: (MS+) 570.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : {2-[(1S,3R,5R)-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)オキシ]-4-フルオロ-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン塩酸塩

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液(5 mL; 20.00 ミリモル; 21.4 eq.)及びMeOH (1 mL) 中の(1S,3R,5R)-3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (532 mg; 0.93 ミリモル; 1 eq.)の溶液を室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。水を添加し、得られる溶液を真空中で濃縮した。残渣をトルエン中で懸濁させ、真空中で濃縮した。iPrOH から結晶化して標題化合物 (116 mg, 25%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.02 (s, 2H), 7.40 (ddd, J = 8.4, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 11.8, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 4.58 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.29 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.67 (m, 6H) HPLC（最大プロット）99.8%, Rt 2.84分 UPLC/MS: (MS+) 470.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 142 : {2-[(1S,3R,5R)-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)オキシ]-4-フルオロ-フェニル}-(6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン塩酸塩

【 0 4 1 6 】  
【 化 2 0 0 】



【 0 4 1 7 】

工程 1 : (1S,3R,5R)-3-[2-(6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B20 及び中間体A4から出発して調製した。処理後、ヘプタン/MTBE からの結晶化により精製して標題化合物 (135 mg, 76%)を白色の固体として得た。HPLC（最大プロット）97.5%, Rt 4.58分 UPLC/MS: (MS+) 542.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : {2-[(1S,3R,5R)-(8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)オキシ]-4-フルオロ-フェニル}-(6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン塩酸塩

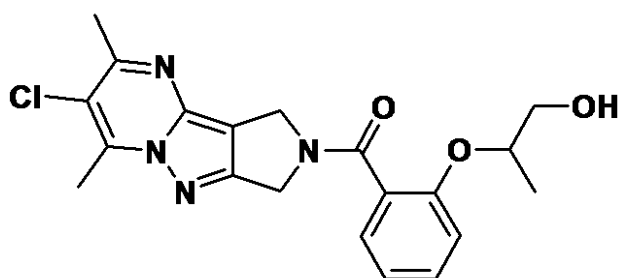
1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液(1 mL; 4 ミリモル; 16 eq.)及びMeOH (5 mL) 中の (1S,3R,5R)-3-[2-(6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 ter

t-ブチルエステル (135 mg; 0.25 ミリモル; 1 eq.) の溶液を室温で16時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。水を添加し、得られる溶液を真空で濃縮した。残渣をトルエン中で懸濁させ、真空で濃縮した。iPrOH から結晶化して標題化合物 (27 mg, 22%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60 (dd, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.62 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.6, 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.83 (br s, 3H), 4.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.29 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.08-1.71 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 96.7%, Rt 2.44分 UPLC/MS: (MS+) 442.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 143 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 1 8 】

【 化 2 0 1 】



【 0 4 1 9 】

工程 1 : {2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-メチル-エトキシ]-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B21 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中15% から30% までのEA) により精製して標題化合物 (540 mg, 47%)を黄色のフォームとして得た。HPLC (最大プロット) 94.4%, Rt 3.34分 UPLC/MS: (MS+) 515.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

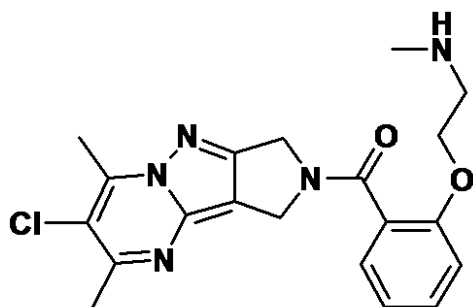
工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

THF 中のフッ化テトラブチル-アンモニウムの1M溶液 (1.26 mL; 1.26 ミリモル; 1.2 eq.) をTHF (5 mL)中の{2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-メチル-エトキシ]-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン (540 mg; 1.05 ミリモル; 1 eq.)の冷 (0 ) 溶液に添加し、得られる混合物を室温で2.5 時間攪拌した。EAによる希釈後に、その溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中50% のEAからEAまで) により精製して標題化合物 (200 mg, 48%)を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.52-7.36 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 1H), 7.23-7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 4.96-4.73 (m, 3H), 4.55-4.38 (m, 2H), 3.51-3.37 (m, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 1.24-1.11 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 2H) HPLC (最大プロット) 99.1%, Rt 3.35 分 UPLC/MS: (MS+) 401.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 144 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 2 0 】

【化 2 0 2】



10

【 0 4 2 1】

工程 1 : {2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-エチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B22 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中25% から50% までのEA) により精製して標題化合物 (1.54 g, 81%)を黄色のフォームとして得た。HPLC (最大プロット) 94.5%, Rt 4.44分 UPLC/MS: (MS+) 500.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

20

1,4-ジオキササン中のHCl の4M溶液(7.7 mL; 30.8 ミリモル; 10 eq.) 及びDCM (25 mL) 中の{2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-エチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.54 mg; 3.08 ミリモル; 1 eq.)の溶液を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。DCM による希釈後に、その溶液を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (1.2 g, 89%) を黄色の粉末として得た。

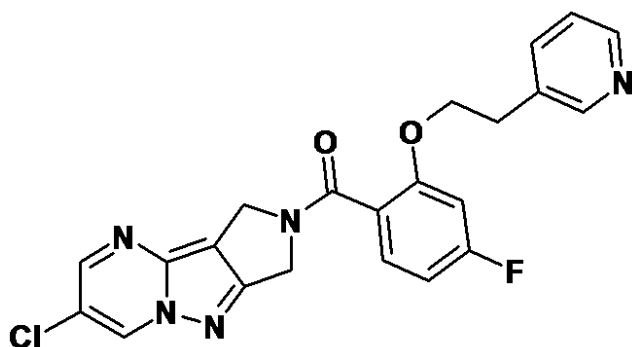
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.12 (br s, 2H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.67-4.28 (m, 3H), 4.22-3.74 (m, 4H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 94.7%, Rt 2.61分 UPLC/MS: (MS+) 400.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 145 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-ピリジン-3-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 2 2】

【化 2 0 3】



40

【 0 4 2 3】

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体Z2及び2-ピリジン-3-イル-エタノールから出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中40% のEAからEAまで) 続いてEAからの再結晶により精製して標題化合物 (60 mg, 46%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.63 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H), 9.60 (d, J = 2.3 Hz,

50

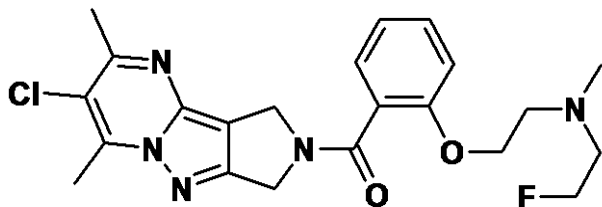
0.5H), 8.66 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.5H), 8.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.5H), 8.39-8.28 (m, 1H), 7.92-7.68 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.96-6.74 (m, 2H), 4.84-4.67 (m, 2H), 4.32 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.20-3.98 (m, 2H), 2.96 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H) HPLC (最大プロット) 98.0%, Rt 2.40分 UPLC/MS: (MS+) 438.3 ( $[M+H]^+$ ).

実施例 146 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-{2-[(2-フルオロ-エチル)-メチル-アミノ]-エトキシ}-フェニル)-メタノン

【 0 4 2 4 】

【 化 2 0 4 】

10



【 0 4 2 5 】

DMF 中の実施例 144 (100 mg; 0.23 ミリモル; 1 eq.)、1-ブromo-2-フルオロ-エタン (47 mg; 0.37 ミリモル; 1.6 eq.) 及び  $\text{NaHCO}_3$  (193 mg; 2.29 ミリモル; 10 eq.) の混合物を 100 で 30 分間撹拌した。1-ブromo-2-フルオロ-エタン (47 mg; 0.37 ミリモル; 1.6 eq.) を添加し、得られる混合物を 100 で 30 分間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。EA による希釈後に、その溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EA から EA 中 10% の MeOH まで) により精製して標題化合物 (50 mg, 49%) を白色のフォームとして得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )

20

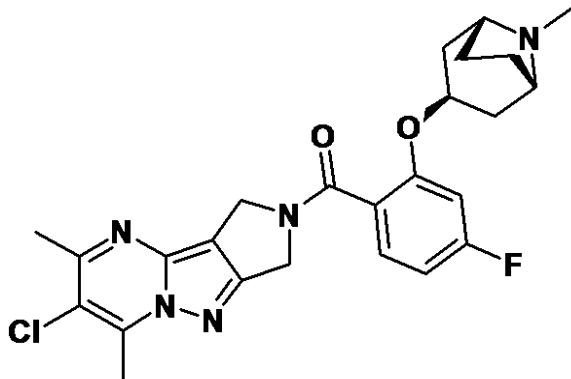
7.51-7.39 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.59 (d,  $J = 19.7$  Hz, 2H), 4.37 (td,  $J = 5.0, 3.2$  Hz, 1H), 4.21 (td,  $J = 5.1, 3.3$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.71 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 97.5%, Rt 2.65分 UPLC/MS: (MS+) 446.2 ( $[M+H]^+$ ).

30

実施例 147 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((1S,3R,5R)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【 0 4 2 6 】

【 化 2 0 5 】



40

【 0 4 2 7 】

DCE (5 mL) 中の実施例 141 (256 mg; 0.54 ミリモル; 1 eq.)、パラホルムアルデヒド (491 mg; 5.45 ミリモル; 10 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (231 mg; 1.09 ミリモル; 2 eq.) の混合物を 3 日間にわたって還流して撹拌した。0.1M NaOH を添

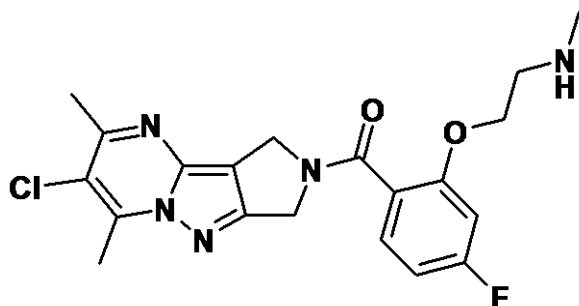
50

加し、2相を分離した。水層をDCMで3回抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をMeOH中のHClの1.25M溶液中で懸濁させ、溶媒を真空で蒸発させた。固体をiPrOHに吸収させ、その溶液を2時間にわたって0℃に冷却した。沈澱を濾過し、乾燥させて標題化合物 (39 mg, 14%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.22 (br s, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 3H), 4.59 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.66-2.54 (m, 6H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 6H) HPLC (最大プロット) 98.0%, Rt 2.85分 UPLC/MS: (MS+) 484.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 148 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【0428】

【化206】



【0429】

工程 1 : {2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-エチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体 Z2 及び (2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (中間体 B22 工程1から) から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 25% から 65% までの EA) により精製して標題化合物 (100 mg, 70%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 97.9%, Rt 4.60分 UPLC/MS: (MS+) 518.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

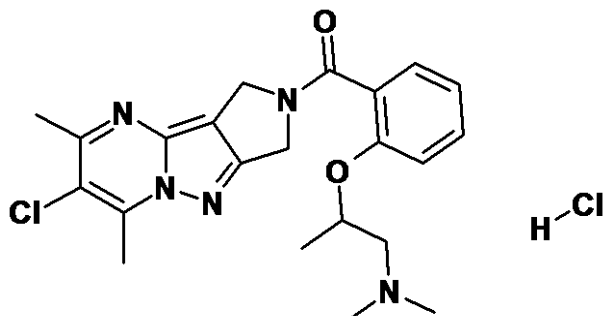
1,4-ジオキサン中の HCl の 4M 溶液 (0.72 mL; 2.9 ミリモル; 15 eq.) を DCM (5 mL) 中の {2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-エチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (100 mg; 0.19 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。残渣を熱 MTBE 中で懸濁させ、濾過し、乾燥させて標題化合物 (60 mg, 68%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.92-8.69 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 1H), 7.00-6.90 (td, J = 8.5, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.89-4.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.65-4.51 (m, 2H), 4.41-4.32 (m, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.85 (s, 1.7H), 2.81 (s, 1.3H), 2.62 (s, 1.3H), 2.57 (s, 1.7H), 2.53 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 97.0%, Rt 2.73分 UPLC/MS: (MS+) 418.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 149 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【0430】



【化 2 0 7】



10

【 0 4 3 1】

工程 1 : 2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-プロピオンアルデヒド

DMP (291 mg; 0.69 ミリモル; 1.25 eq.) を 0 で DCM (10 mL) 中の実施例 143 (220 mg; 0.55 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間撹拌した。その溶液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中25% から65% までの EA) により精製して標題化合物 (170 mg, 78%) を白色の固体として得た。UPLC/MS: (MS+) 399.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

20

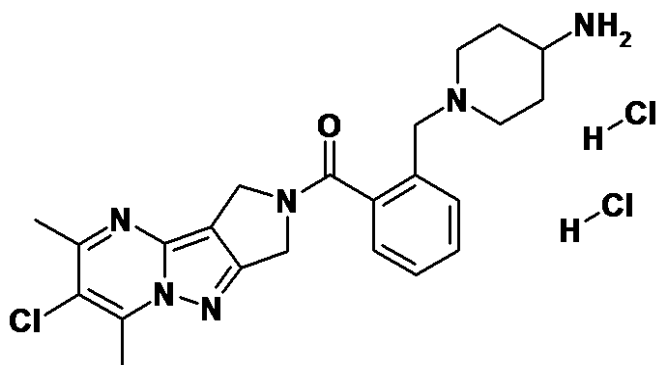
DCE (10 mL) 中の2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-プロピオンアルデヒド (170 mg; 0.43 ミリモル; 1 eq.)、THF 中のジメチル-アミンの1M溶液 (2.1 mL; 2.1 ミリモル; 5 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (117 mg; 0.55 ミリモル; 1.3 eq.) の混合物を 70 で16時間撹拌した。その溶液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM から DCM 中20% の MeOH まで) 続いて1,4-ジオキサン中の HCl の4M溶液による塩酸塩の生成及び熱 MTBE からの結晶化により精製して標題化合物 (40 mg, 20%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.83 (br s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.6, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.90-4.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.71-4.41 (m, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.82 (s, 1.5H), 2.75 (br s, 6H), 2.63 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 1.30-1.22 (m, 3H) HP LC (最大プロット) 98.7%, Rt 2.79分 UPLC/MS: (MS+) 428.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 150 : [2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン二塩酸塩

【 0 4 3 2】

【化 2 0 8】



40

【 0 4 3 3】

工程1 : {1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]イ

50

ンデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び 4-N-Boc-アミノ-ピペリジンから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (136 mg, 68%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.27 (m, 4H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.05-3.01 (m, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.75-2.60 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.99-0.80 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 96.1%, Rt 3.36分 UPLC/MS: (MS+) 539.3 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 537.2 ([M-H]<sup>-</sup>).

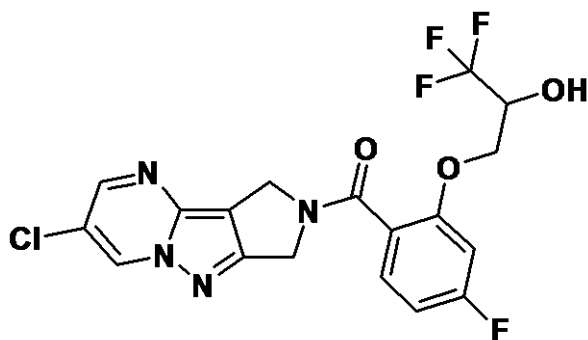
工程 2 : [2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン二塩酸塩

ジオキサン中の HCl の 4N 溶液 (1.0 mL, 4 ミリモル) をジオキサン (1.0 mL) 中の {1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (136 mg, 0.24 ミリモル) の溶液に添加した。室温で 3 時間攪拌した後、沈澱を濾過し、ジオキサンで 2 回洗浄した。固体を水 (2 mL) に溶解し、凍結乾燥して標題化合物をオフホワイトの粉末 (82 mg, 64%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.97-10.60 (m, 1H), 8.63-8.24 (m, 3H), 8.15-7.98 (m, 1H), 7.76-7.41 (m, 3H), 5.08-4.86 (m, 2H), 4.73-4.48 (m, 2H), 4.44-4.17 (m, 2H), 3.60-2.96 (m, 5H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.63 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.23-1.78 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 96.1 %, Rt 2.23分 UPLC/MS: (MS+) 439.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 151 : (6-クロロ-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 3 4 】

【 化 2 0 9 】



【 0 4 3 5 】

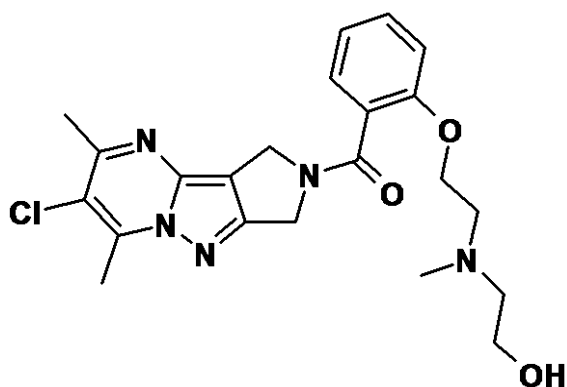
フッ化セシウム (45 mg; 0.3 ミリモル; 1 eq.) を DMF (2.3 mL) 中の中間体 Z9 (100 mg; 0.3 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後 2-トリフルオロメチルオキシラン (37 mg; 0.33 ミリモル; 1.1 eq.) を添加した。得られる混合物を 130 (マイクロウェーブ加熱) で 30 分間攪拌した。沈澱を濾過し、濾液を真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 50% の EA から EA まで) により精製して標題化合物 (66 mg, 49%) をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

9.58 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.29 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.69-4.47 (m, 2H), 4.42-4.05 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 98.8%, Rt 3.56分 UPLC/MS: (MS+) 445.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 152 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-エトキシ}-フェニル)-メタノン

【 0 4 3 6 】

【化 2 1 0】



10

【 0 4 3 7】

工程 1 : [2-(2-{[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-メチル-アミノ}-エトキシ)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

DCE (10 mL) 中の実施例 144 (100 mg; 0.25 ミリモル; 1 eq.)、(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-アセトアルデヒド (87 mg; 0.50 ミリモル; 2 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (58 mg; 0.28 ミリモル; 1.1 eq.) の混合物を70 で1時間攪拌した。その溶液を0.1M NaOHで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EAからEA中10%のMeOHまで) により精製して標題化合物 (45 mg, 32%) を黄色の油として得た。HPLC (最大プロット) 95.0%, Rt 4.26分 UPLC/MS: (MS+) 558.3 ([M+H]<sup>+</sup>) .

20

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-エトキシ}-フェニル)-メタノン

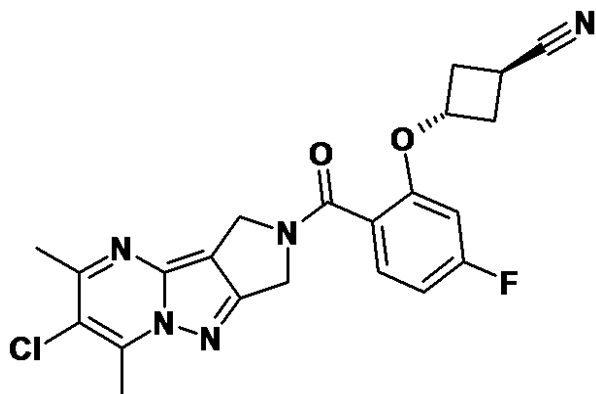
[2-(2-{[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-メチル-アミノ}-エトキシ)-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン (40 mg; 0.07 ミリモル; 1 eq.) 及びTHF 中のフッ化テトラブチル-アンモニウムの1M溶液 (0.09 mL; 0.09 ミリモル; 1.2 eq.) の混合物を室温で3時間攪拌した。その溶液をEAで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EAからEA中20%のMeOHまで) により精製して標題化合物 (12 mg, 38%) を無色の油として得た。HPLC (最大プロット) 95.8%, Rt 2.56分 UPLC/MS: (MS+) 444.3 ([M+H]<sup>+</sup>) .

30

実施例 153 : 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-シクロブタンカルボニトリル

【 0 4 3 8】

【化 2 1 1】



40

【 0 4 3 9】

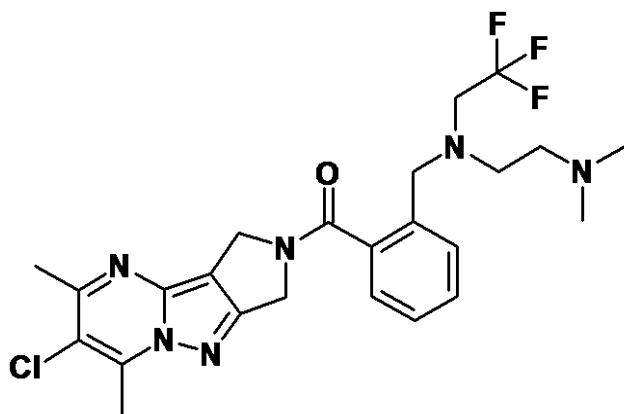
50

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体 Z2 及び 3-ヒドロキシ-シクロブタンカルボニトリル (シス/トランスの混合物, 7/3) から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 5% の EA から EA まで) 続いて ACN / MTBE からの再結晶により精製して標題化合物 (33 mg, 13%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.43-7.31 (m, 1H), 6.91-6.73 (m, 1H), 6.49 (dt, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 5.10-4.91 (m, 3H), 4.72-4.51 (m, 2H), 3.31-3.11 (m, 1H), 3.03-2.78 (m, 5H), 2.78-2.51 (m, 5H) HPLC (最大プロット) 92.2%, Rt 4.01 分 UPLC/MS: (MS+) 440.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 154 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-メタノン

【 0 4 4 0 】

【 化 2 1 2 】



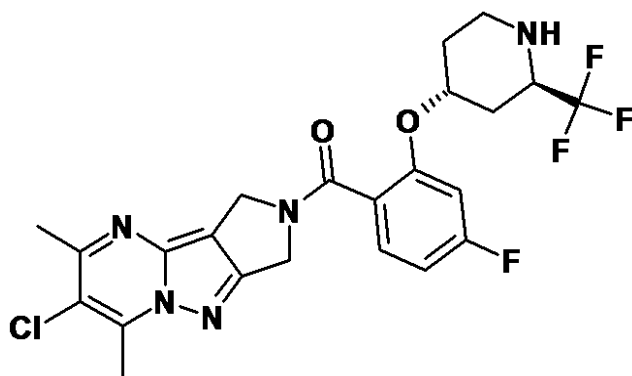
【 0 4 4 1 】

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び N,N-ジメチル-N'-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-エタン-1,2-ジアミン (エナミン社) から出発して調製した。結晶化 (ACN) による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (157 mg, 42%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03-7.91 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 5.12 (s, 0.8H), 5.10 (s, 1.2H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.42 (s, 0.8H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 7H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.90 (s, 1.8H), 2.84 (s, 1.2H), 2.74-2.59 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 97.8%, Rt 2.97 分 UPLC/MS: (MS+) 509.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 567.4 ([M+OAc]<sup>-</sup>) 融点: 168-174 (ACN)

実施例 155 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((2R,4R)-2-トリフルオロメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 4 2 】

【 化 2 1 3 】



【 0 4 4 3 】

工程 1 : シス-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブ

10

20

30

40

50

チルエステル

NaBH<sub>4</sub> (76 mg; 2 ミリモル; 2 eq.) を -10 で MeOH (8 mL) 中の 1-Boc-2-トリフルオロメチル-ピペリジン-4-オン (スモール・モレキュールズ社) (267 mg; 1 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を -10 で 1 時間撹拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (3 mL) を添加し、得られる混合物を室温に戻した。MeOH を真空で蒸発させ、得られる水層を DCM で 4 回抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物 (269 mg, 100%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.74 (br s, 1H), 4.19-3.93 (m, 2H), 3.42-3.17 (m, 1H), 2.14-1.90 (m, 2H), 1.90-1.52 (m, 3H), 1.52-1.37 (m, 9H).

【 0 4 4 4 】

10

工程 2 : トランス-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体 Z2 及び シス-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 5% の EA から EA まで) により精製して標題化合物 (115 mg, 38%) を白色のフォームとして得た。HPLC (最大プロット) 91.4%, Rt 5.44 分 UPLC/MS: (MS+) 612.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 3 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((2R,4R)-2-トリフルオロメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

20

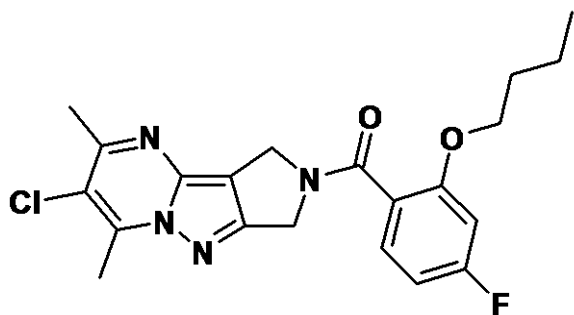
1,4-ジオキサン中の HCl の 4M 溶液 (0.47 mL; 1.87 ミリモル; 10 eq.) を 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の トランス-4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-2-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (115 mg; 0.19 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。5M NaOH を添加し、その混合物を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を ACN / 水に溶解し、凍結乾燥して標題化合物 (34 mg, 35%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.29 (m, 1H), 6.91-6.74 (m, 1H), 6.74-6.60 (m, 1H), 5.12-4.91 (m, 2H), 4.84-4.53 (m, 3H), 3.56-3.29 (m, 1H), 3.07-2.79 (m, 5H), 2.78-2.55 (m, 3H), 2.22-1.99 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.86-1.56 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 92.5%, Rt 3.10 分 UPLC/MS: (MS+) 512.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 156 : (2-プトキシ-4-フルオロ-フェニル)-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 4 4 5 】

【 化 2 1 4 】



40

【 0 4 4 6 】

標題化合物を実施例 155 工程 2 の精製中に白色の固体 (35 mg, 17%) として単離した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.27 (m, 1H), 6.80-6.58 (m, 2H), 5.08-4.92 (m, 2H), 4.78-4.50 (m, 2H), 4.08-3.91 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.75-2.58 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.48-1.26 (m, 2H), 0.85 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 3H) HPLC (最大プロット)

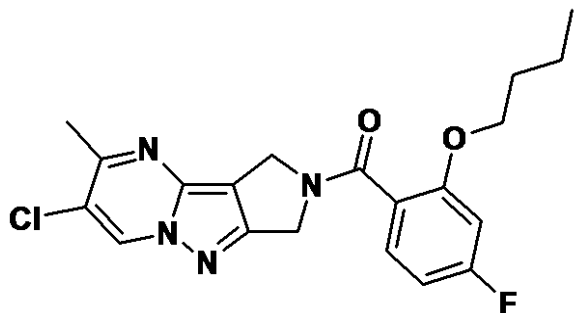
50

94.0%, Rt 4.73分 UPLC/MS: (MS+) 417.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 157 : (2-プトキシ-4-フルオロ-フェニル)-(6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【 0 4 4 7 】

【 化 2 1 5 】



10

【 0 4 4 8 】

標題化合物を実施例 158 工程 2の精製中に白色の固体(40 mg, 23%)として単離した。

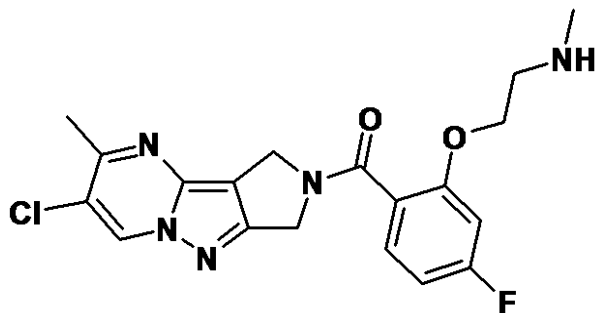
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.86 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 2.60 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 0.76 (td, J = 7.4, 4.8 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 98 .7%, Rt 4.38分 UPLC/MS: (MS+) 403.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 158 : (6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【 0 4 4 9 】

【 化 2 1 6 】



30

【 0 4 5 0 】

工程 1 : {2-[2-(6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-エチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体Z7及び(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (中間体 B22 工程1から) から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中25% から55% までのEA) により精製して標題化合物 (92 mg, 43%) を淡黄色のガムとして得た。HPLC (最大プロット) 94.5%, Rt 4.32分 UPLC/MS: (MS+) 504.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

40

工程 2 : (6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (456 μL; 1.83 ミリモル; 10 eq.)をDCM (2 mL) 中の{2-[2-(6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-エチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (92 mg; 0.18 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (15 mg, 19%

50

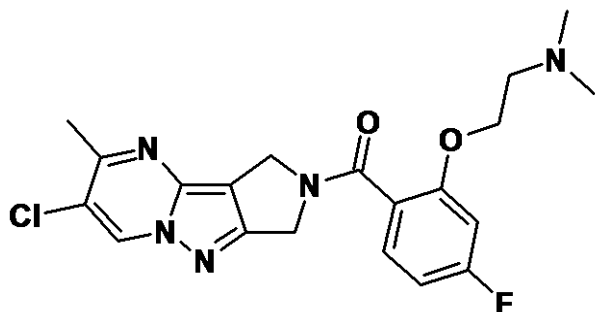
) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.55-9.45 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 9.01-8.78 (s, 2H), 7.43 (ddd,  $J = 8.4, 6.7, 4.5$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 11.1, 2.3$  Hz, 1H), 6.95 (td,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.26 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.60 (s, 1.5H), 2.57-2.51 (m, 4.5H) HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 2.48分 UPLC/MS: (MS+) 404.3 ([M+H] $^+$ ).

実施例 159 : (6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-メタノン

【 0 4 5 1 】

【 化 2 1 7 】

10



【 0 4 5 2 】

20

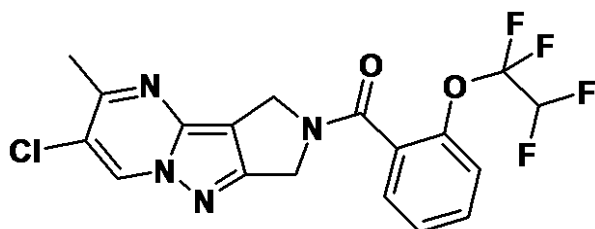
(2-クロロ-エチル)-ジメチル-アミン塩酸塩 (49 mg; 0.57 ミリモル; 1.2 eq.) をDMA (4 mL) 中の中間体 Z7 (100 mg; 0.29 ミリモル; 1 eq.) 及び $\text{K}_2\text{CO}_3$  (79 mg; 0.57 ミリモル; 2 eq.) の懸濁液に添加し、60 で16時間撹拌した。その混合物をEAで希釈し、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM からDCM 中2%のMeOHまで) により精製して標題化合物 (30 mg, 24%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.49 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.09 (dd,  $J = 11.6$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.9-6.84 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.15 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 98.7%, Rt 2.49分 UPLC/MS: (MS+) 418.3 ([M+H] $^+$ ).

30

実施例 160 : (6-クロロ-5-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 5 3 】

【 化 2 1 8 】



40

【 0 4 5 4 】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体A12 及び2-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-安息香酸から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中50% のEAからEAまで) により精製して標題化合物 (230 mg, 75%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 6.92-6.54 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.54 (s, 1H) HPLC (最大プロット) 97.7%, Rt 4.04分 UPLC/MS: (MS+) 429.2 ([M+H] $^+$ ).

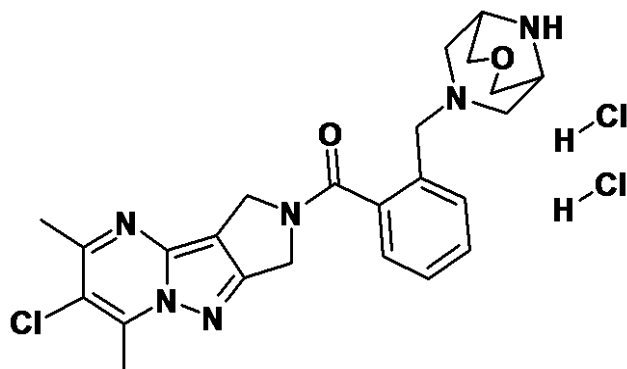
実施例 161 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]イ

50

ンデン-2-イル)-[2-(3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-7-イルメチル)-フェニル]-メタノン二塩酸塩

【 0 4 5 5 】

【 化 2 1 9 】



10

【 0 4 5 6 】

工程 1 : 7-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び中間体 D1 から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標題化合物を無色のグルー (390 mg, 81%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.42-7.24 (m, 7H), 5.01-4.95 (m, 2H), 4.62-4.52 (m, 3H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.67-3.35 (m, 7H), 2.94-2.81 (m, 5H), 2.68 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H) HPLC (最大プロット) 98.6%, Rt 4.23 分 UPLC/MS: (MS+) 689.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-7-イルメチル)-フェニル]-メタノン二塩酸塩

30

ピペリジン (0.4 mL) を DMF (4 mL) 中の 7-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル (354 mg, 0.44 ミリモル) の溶液に添加した。得られる混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈した。沈澱を濾過し、水で 2 回洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28% のアンモニア水溶液) による精製後に、親化合物を水 (8 mL) に溶解し、その溶液を凍結乾燥して標題化合物を黄色の固体 (170 mg, 72%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.92 (br s, 2H), 10.01 (br s, 1H), 7.95-7.78 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19-4.04 (m, 4H), 3.97-3.70 (m, 6H), 2.86 (s, 1.5H), 2.82 (s, 1.5H), 2.63 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.26 分 UPLC/MS: (MS+) 467.3 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 465.4 ([M-H]<sup>-</sup>).

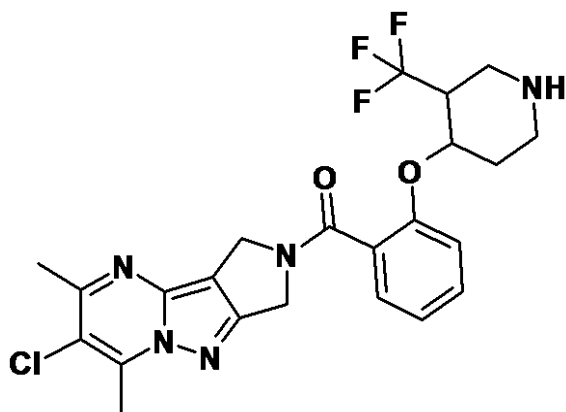
40

実施例 162 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

【 0 4 5 7 】



【化 2 2 0】



10

【 0 4 5 8】

工程 1 : 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B23 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー（ヘプタン中10% から60% までのEA）により精製して標題化合物（116 mg, 88%）を淡黄色の固体として得た。HPLC（最大プロット）98.9%, Rt 5.05分 UPLC/MS: (MS+) 594.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メタノン塩酸塩

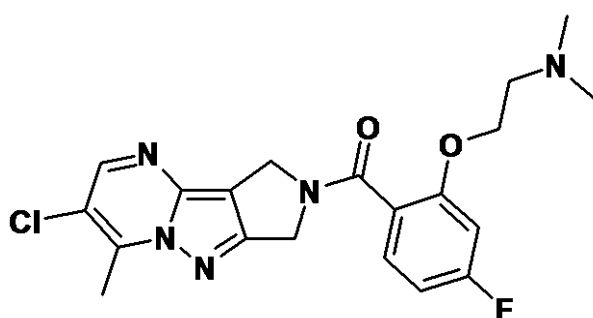
1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液（4 mL; 16 ミリモル; 82 eq.）を1,4-ジオキサン（2 mL）中の4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（116 mg; 0.20 ミリモル; 1 eq.）の溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。冷iPrOH から結晶化して標題化合物（65 mg, 62%）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.14 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.87 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.63-4.34 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.20-2.88 (m, 3H), 2.85 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H) HPLC（最大プロット）96.5%, Rt 3.12分 UPLC/MS: (MS+) 494.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

30

実施例 163 : (6-クロロ-7-メチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-メタノン

【 0 4 5 9】

【化 2 2 1】



40

【 0 4 6 0】

(2-クロロ-エチル)-ジメチル-アミン塩酸塩（41 mg; 0.29 ミリモル; 1.2 eq.）をDMA（4 mL）中の中間体 Z8（110 mg; 0.24 ミリモル; 1 eq.）及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（66 mg; 0.48 ミリモ

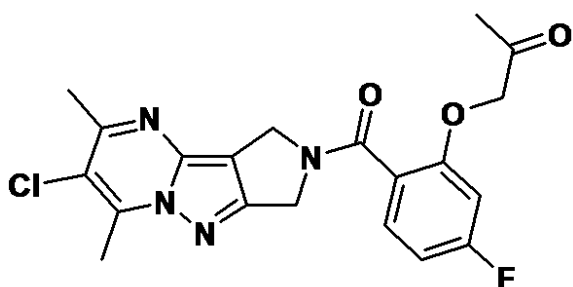
50

ル; 2 eq.) の懸濁液に添加し、60 で16時間撹拌した。その混合物をEAで希釈し、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (25 mg, 25%) をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.70-4.57 (m, 2H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 94.2%, Rt 2.59分 UPLC/MS: (MS+) 418.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 164 : 1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-プロパン-2-オン

【0461】

【化222】



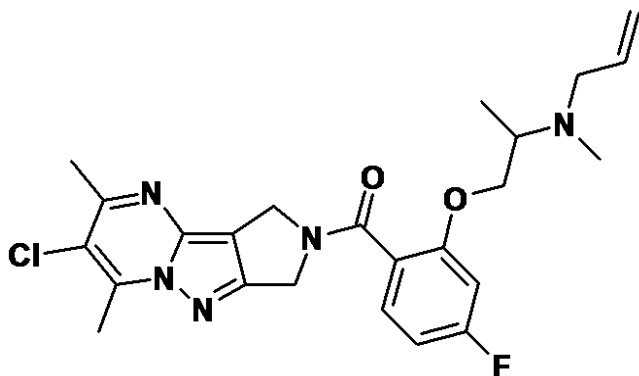
【0462】

DMF (10 mL) 中の中間体 Z2 (500 mg; 1.37 ミリモル; 1 eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (189 mg; 1.37 ミリモル; 1 eq.) 及び1-クロロ-プロパン-2-オン (190 mg; 2.1 ミリモル; 1.5 eq.) の混合物を室温で2日間撹拌した。その懸濁液をEAで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。熱EAから結晶化して標題化合物 (330 mg, 58%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.35 (ddd, J = 8.4, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H), 2.11 (d, J = 2.9 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 98.0%, Rt 3.57分 UPLC/MS: (MS+) 417.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 165 : {2-[2-(アリル-メチル-アミノ)-プロポキシ]-4-フルオロ-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン

【0463】

【化223】



【0464】

DCE (5 mL) 中の実施例 164 (150 mg; 0.36 ミリモル; 1 eq.)、アリル-メチル-アミン (51 mg; 0.72 ミリモル; 2 eq.) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (99 mg; 0.47 ミリモル; 1.3 eq.) の混合物を70 で2時間撹拌した。その懸濁液をEAで希釈し、水

10

20

30

40

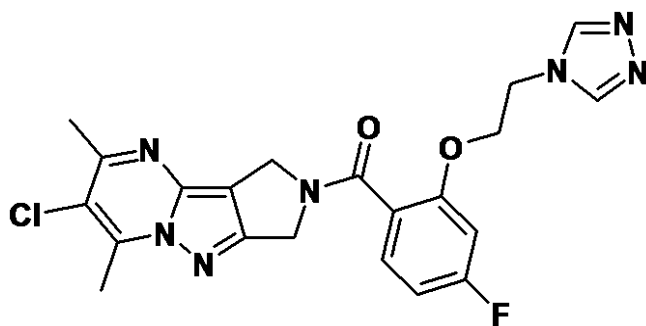
50

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（EAからEA中12%のMeOHまで）により精製して標題化合物（95 mg, 56%）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.45-7.29 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 1H), 6.87 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.57-5.37 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 16.8, 5.8 Hz, 1H), 4.86-4.71 (m, 3H), 4.70-4.46 (m, 2H), 4.13-3.90 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 3H), 2.84 (s, 1.6H), 2.80 (s, 1.4H), 2.61 (s, 1.4H), 2.55 (s, 1.6H), 2.02 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 0.88 (dd, J = 6.5, 1.9 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 94.9%, Rt 2.97分 UPLC/MS: (MS+) 472.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 166 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 6 5 】

【 化 2 2 4 】



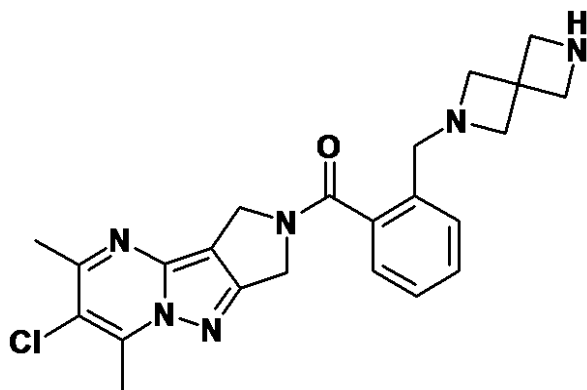
【 0 4 6 6 】

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体 Z2 及び 2-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-エタノールから出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー（EA 中 30% の MeOH）続いて ACN からの結晶化により精製して標題化合物（25 mg, 20%）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.36 (s, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 2H), 4.45-4.26 (m, 6H), 2.87 (s, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.56 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 99.4%, Rt 2.83分 UPLC/MS: (MS+) 456.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 167 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2,6-ジアザ-スピロ [3.3]ヘプト-2-イルメチル)-フェニル]-メタノン

【 0 4 6 7 】

【 化 2 2 5 】



【 0 4 6 8 】

工程 1 : 6-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-2,6-ジアザ-スピロ [3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

20

30

40

50

標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及び 2-N-Boc-2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン半シュウ酸塩 (シャンハイ・スピードケミカル) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, EtOAc / THF) による精製後に、標題化合物を淡黄色のフォーム (185 mg, 62%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.29 (m, 4H), 5.04-4.99 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.27-3.22 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.36 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 86%, Rt 3.37分 UPLC/MS: (MS+) 537.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 535.5 ([M-H]<sup>-</sup>).

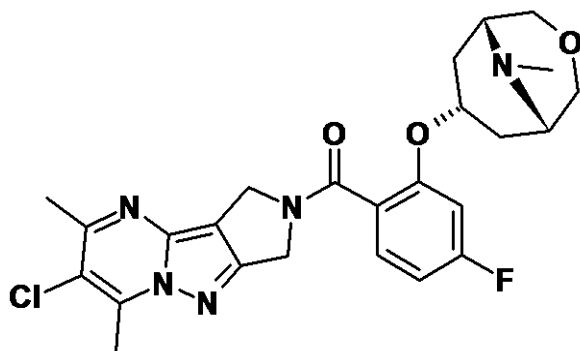
工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2,6-ジアザ-スピロ [3.3]ヘプト-2-イルメチル)-フェニル]-メタノン

標題化合物を方法 E に記載された操作に従って 6-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-ベンジル]-2,6-ジアザ-スピロ [3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28% のアンモニア水溶液) による精製後に、標題化合物をオフホワイトのフォーム (62 mg, 47%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.27 (m, 4H), 5.03-4.97 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.58-3.51 (m, 4H), 3.28-3.15 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 97.7%, Rt 2.26分 UPLC/MS: (MS+) 437.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 168 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-((1R,5S,7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノン-7-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 6 9 】

【 化 2 2 6 】



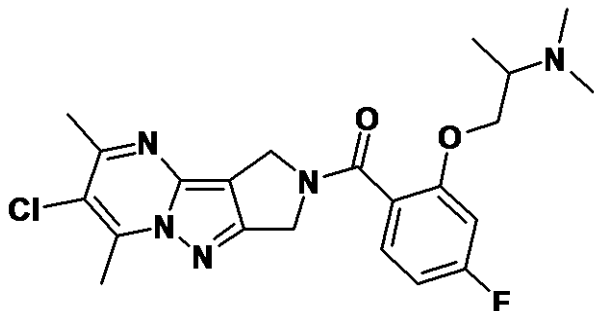
【 0 4 7 0 】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 B24 及び中間体 A3 から出発して調製した。処理後、質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (185 mg, 41%) をオレンジ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.47-7.27 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 4.87-4.38 (m, 5H), 3.63-3.44 (m, 2H), 3.37-3.05 (m, 2H), 2.85-2.84 (m, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.63-2.61 (m, 1.5H), 2.58-2.50 (m, 3.5H), 2.43-2.26 (m, 5H), 1.61-1.43 (m, 2H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 2.68分 UPLC/MS: (MS+) 500.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 169 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(2-ジメチルアミノ-プロポキシ)-4-フルオロ-フェニル]-メタノン

【 0 4 7 1 】

【化 2 2 7】



10

【 0 4 7 2】

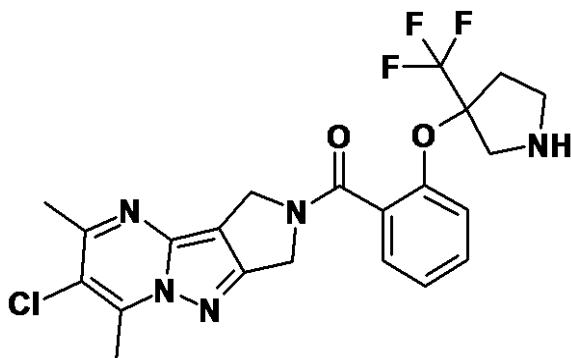
DCE (2 mL) 中の実施例 164 (90 mg; 0.22 ミリモル; 1 eq.)、THF 中のジメチルアミンの2M溶液及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (59 mg; 0.28 ミリモル; 1.3 eq.) の混合物を50 で1時間攪拌し、その後にトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (59 mg; 0.28 ミリモル; 1.3 eq.) を添加した。得られる混合物を70 で3時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その溶液を0.1M NaOH で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EAからEA中10%のMeOHまで) により精製して標題化合物 (27 mg, 28%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.42-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.13-3.89 (m, 2H), 2.92-2.74 (m, 4H), 2.61 (s, 1.4H), 2.56 (s, 1.6H), 2.06 (s, 6H), 0.95-0.78 (m, 3H) HPLC (最大プロット) 99.9%, Rt 2.77分 UPLC/MS: (MS+) 446.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 170 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 7 3】

【化 2 2 8】



30

【 0 4 7 4】

工程 1 : 3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体B25 及び中間体A3から出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (DCM/EtOH/NH<sub>4</sub>OH, 100/2.7/0.3) により精製して標題化合物d (98 mg, 63%)を淡黄色の油として得た。HPLC (最大プロット) 87.0%, Rt 5.14分 UPLC/MS: (MS+) 580.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

工程 2 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メタノン

1,4-ジオキサン中のHCl の4M溶液 (1.06 mL; 4.22 ミリモル; 25 eq.) を1,4-ジオキサン (10 mL) 中の3-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェノキシ]-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン

50

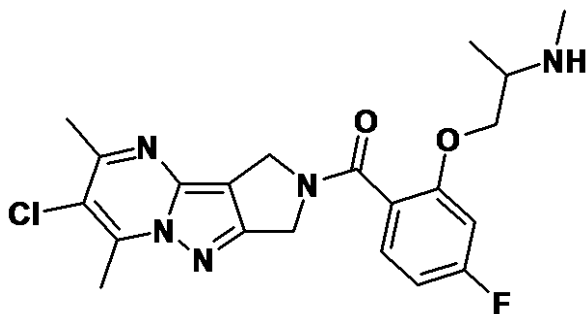
酸 tert-ブチルエステル (98 mg; 0.17 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、得られる混合物を室温で20時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残渣をDCM と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の間に分配し、水層をDCM で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (15 mg, 25%) を白色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 95.9%, Rt 3.23分 UPLC/MS: (MS+) 480.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 171 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-メチルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 7 5 】

【 化 2 2 9 】

10



【 0 4 7 6 】

20

THF (1 mL) 中のPd(dba)<sub>2</sub> (5.2 mg; 0.01 ミリモル; 0.05 eq.) 及び1,4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (3.8 mg; 0.01 ミリモル; 0.05 eq.) の混合物を10分間攪拌し、次いでTHF (3 mL) 中の{2-[2-(アリル-メチル-アミノ)-プロポキシ]-4-フルオロ-フェニル}-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン (85 mg; 0.18 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、続いて2-メルカプト安息香酸 (31 mg; 0.20 ミリモル; 1.1 eq.) を添加し、その反応混合物を60 °C で2時間攪拌した。その溶液をEAで希釈し、0.1M NaOH で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。質量指示分取HPLCにより精製して標題化合物 (10 mg, 13%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.25 (s, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 6.99-6.80 (m, 1H), 4.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.84 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.25 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 0.96 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 3H) HPLC (最大プロット) 99.7%, Rt 2.82分 UPLC/MS: (MS+) 432.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

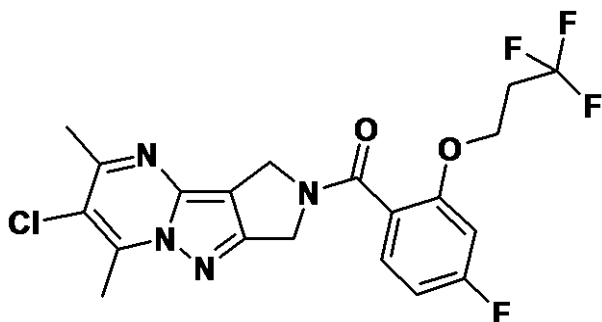
30

実施例 172 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロポキシ)-フェニル]-メタノン

【 0 4 7 7 】

【 化 2 3 0 】

40



【 0 4 7 8 】

標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体Z2及び3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-オールから出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー(ヘプタン中50

50

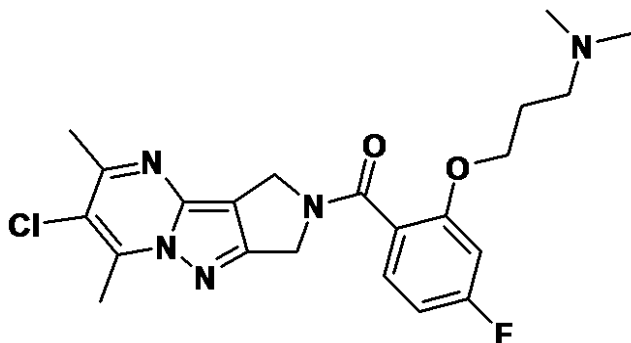
% のEAからEAまで) 続いてACN からの結晶化により精製して標題化合物 (30 mg, 24%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.46-7.29 (m, 1H), 7.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.62 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 92.9%, Rt 4.32分 UPLC/MS: (MS+) 457.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 173 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[2-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-4-フルオロ-フェニル]-メタノン

【 0 4 7 9 】

【 化 2 3 1 】

10



20

【 0 4 8 0 】

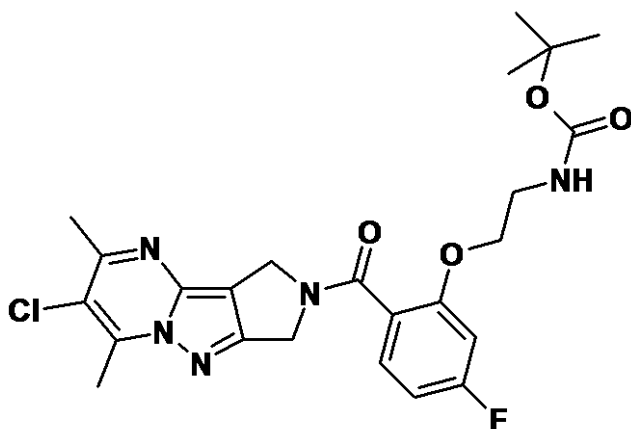
標題化合物を方法 G に記載された操作に従って中間体 Z2 及び 3-ジメチルアミノ-プロパン-1-オールから出発して調製した。処理後、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 25% から 65% までの EA) により精製して標題化合物 (10 mg, 8%) を淡黄色の固体として得た。HPLC (最大プロット) 99.0%, Rt 2.83分 UPLC/MS: (MS+) 446.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 174 : {2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【 0 4 8 1 】

【 化 2 3 2 】

30



40

【 0 4 8 2 】

DMF (5 mL) 中の中間体 Z2 (250 mg; 0.69 ミリモル; 1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg; 0.82 ミリモル; 1.2 eq.) 及び (2-クロロ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (アポロ・サイエンティフィック) (246 mg; 1.37 ミリモル; 2 eq.) の混合物を 145 °C で 45 分間攪拌し (マイクロウェーブ加熱)、次いで EA で希釈した。その溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 40% の EA から EA まで) により精製して標題化合物 (240 mg, 69%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.45-7.23 (m, 1H), 7.10 (dt, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 7.

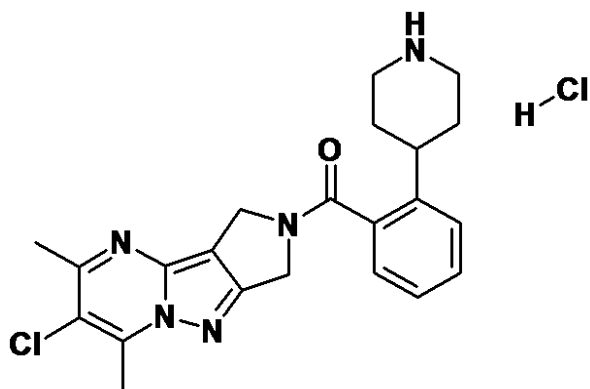
50

01-6.77 (m, 2H), 4.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.85 (s, 1.6H), 2.80 (s, 1.4H), 2.62 (s, 1.4H), 2.55 (s, 1.6H), 1.25-1.09 (m, 9H) HPLC (最大プロット) 98.9%, Rt 4.34分 UPLC/MS: (MS+) 504.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 175 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-4-イル-フェニル)-メタノン塩酸塩

【 0 4 8 3 】

【 化 2 3 3 】



10

【 0 4 8 4 】

工程 1: 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 4-(2-カルボキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (アスタテク) から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) による精製後に、標題化合物を無色の油 (361 mg, 73%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.45-7.28 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.07-3.93 (m, 2H), 2.86-2.52 (m, 9H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) HPLC (最大プロット) 99.5%, Rt 4.83分 UPLC/MS: (MS+) 510.4 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 508.4 ([M-H]<sup>-</sup>)

工程 2: (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-(2-ピペリジン-4-イル-フェニル)-メタノン塩酸塩

標題化合物を方法 E に記載された操作に従って 4-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28%のアンモニア水溶液) による精製後に、親化合物を HCl の 0.1N 水溶液に溶解し、その溶液を凍結乾燥して標題化合物を淡黄色の粉末 (99 mg, 43%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98-8.72 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.35-3.22 (m, 2H), 3.03-2.76 (m, 6H), 2.63 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.04-1.81 (m, 4H) HPLC (最大プロット) 99.2%, Rt 2.70分 UPLC/MS: (MS+) 410.3 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 408.3 ([M-H]<sup>-</sup>).

実施例 176 : 1-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-フェニル]-エタノン

【 0 4 8 5 】

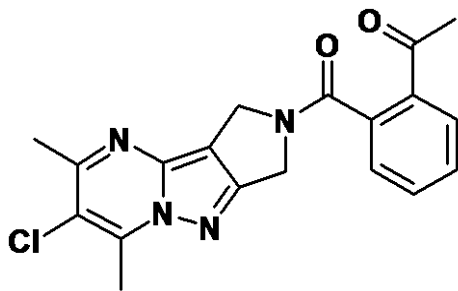
20

30

40



## 【化 2 3 4】



## 【 0 4 8 6】

10

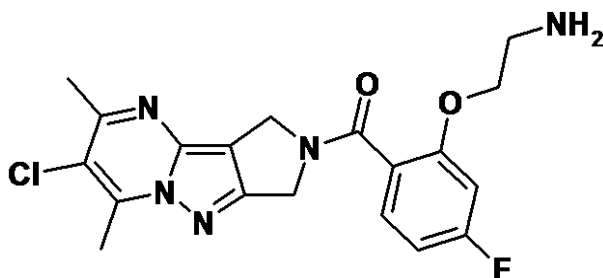
標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び 2-アセチル-安息香酸から出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, ヘプタン / EtOAc) 続いて EtOAc 中のスラリー化による精製後に、標題化合物を白色の粉末 (796 mg, 56%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.08-8.03 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.84 (s, 1.5H), 2.79 (s, 1.5H), 2.62 (s, 1.5H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (s, 1.5H) HPLC (最大プロット) 100%, Rt 3.17 分 UPLC/MS: (MS+) 369.3 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 367.3 ([M-H]<sup>-</sup>).

実施例 177 : [2-(2-アミノ-エトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-メタノン塩酸塩

20

## 【 0 4 8 7】

## 【化 2 3 5】



30

## 【 0 4 8 8】

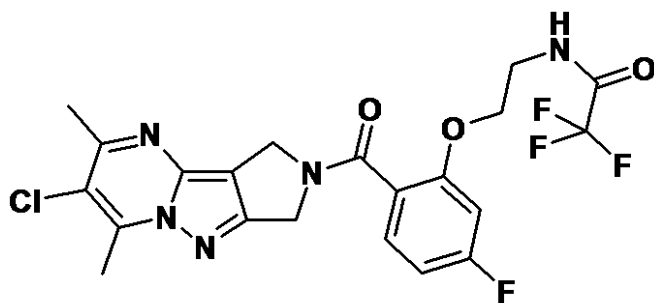
1,4-ジオキササン中の HCl の 4M 溶液 (1.67 mL; 6.7 ミリモル; 15 eq.) を DCM (10 mL) 中の実施例 174 (225 mg; 0.45 ミリモル; 1 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮して標題化合物 (180 mg, 92%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.92 (br s, 3H), 7.44 (ddd, J = 8.4, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.32-4.26 (m, 2H), 3.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 1.6H), 2.82 (s, 1.4H), 2.62 (s, 1.4H), 2.56 (s, 1.6H) HPLC (最大プロット) 99.4%, Rt 2.69 分 UPLC/MS: (MS+) 404.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

実施例 178 : N-{2-[2-(6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-カルボニル)-5-フルオロ-フェノキシ]-エチル}-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド

40

## 【 0 4 8 9】

## 【化 2 3 6】



## 【 0 4 9 0】

10

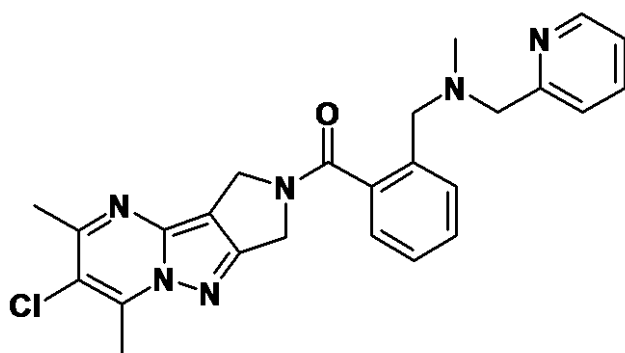
無水トリフルオロ酢酸 (31  $\mu$ L; 0.22 ミリモル; 1.2 eq.) を 0 で DCM (5 mL) 中の実施例 177 (80 mg; 0.18 ミリモル; 1 eq.) 及び DIEA (41  $\mu$ L; 0.24 ミリモル; 1.3 eq.) の溶液に添加し、その反応混合物を室温で15分間攪拌し、その後に無水トリフルオロ酢酸 (31  $\mu$ L; 0.22 ミリモル; 1.2 eq.) 及び DIEA (41  $\mu$ L; 0.24 ミリモル; 1.3 eq.) を添加した。得られる混合物を室温で20分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中40% のEAからEAまで) により精製して標題化合物 (70 mg, 7%) を白色のフォームとして得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.45 (br s, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 6.89 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.85 (s, 1.6H), 2.81 (s, 1.4H), 2.62 (s, 1.4H), 2.55 (s, 1.6H) HPLC (最大プロット) 98.8%, Rt 3.94分 UPLC/MS: (MS+) 500.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20

実施例 179 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-{2-[(メチル-ピリジン-2-イル)メチル-アミノ]-メチル}-フェニル}-メタノン

## 【 0 4 9 1】

## 【化 2 3 7】



30

## 【 0 4 9 2】

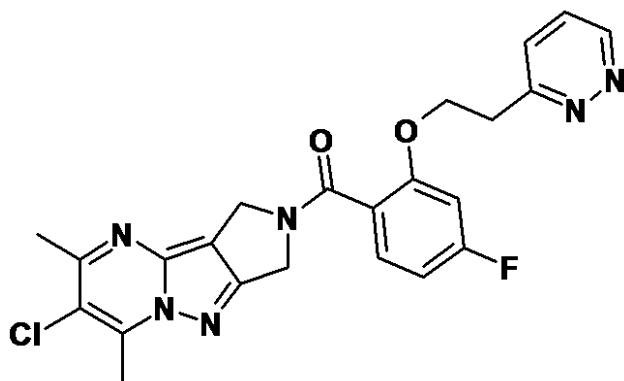
標題化合物を方法 D に記載された操作に従って中間体 Z3 及びメチル-ピリジン-2-イルメチル-アミンから出発して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, DCM / EtOH / 28% のアンモニア水溶液) による精製後に、標題化合物を白色のフォーム (138 mg, 6%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.31-8.27 (m, 1H), 7.53-7.35 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.63 (br s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.87 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.01 (s, 3H) HPLC (最大プロット) 99.8%, Rt 2.93分 UPLC/MS: (MS+) 461.3 ([M+H]<sup>+</sup>), (MS-) 459.3 ([M-H]<sup>-</sup>).

40

実施例 180 : (6-クロロ-5,7-ジメチル-1H,3H-2,4,7a,8-テトラアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-[4-フルオロ-2-(2-ピリダジン-3-イル-エトキシ)-フェニル]-メタノン

## 【 0 4 9 3】

【化 2 3 8】



10

【0 4 9 4】

標題化合物を方法 A に記載された操作に従って中間体 A3 及び中間体 B26 から出発して調製した。処理後、質量指示分取 HPLC により精製して標題化合物 (6 mg, 7%) を褐色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.79-8.67 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.12-6.97 (m, 1H), 6.82-6.68 (m, 2H), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.64 (s, 2H) HPLC (最大プロット) 91.4%, Rt 2.98 分 UPLC/MS: (MS+) 467.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

【0 4 9 5】

20

#### 実施例 181 : M1 PAM アッセイ

M1-CHO 細胞を実験前日に 384 ウェルプレート (蓋付きの 3750 コーニング・ホワイト 384w プレート) 中の培地 (HAM's F12, P/S, 10% FCS) に 10 000 細胞 / ウェルで入れる。実験の日に、細胞を PBS で洗浄し、IPone バッファを添加する (グルコース 5.5 mM, NaCl 146 mM, MgCl<sub>2</sub> 0.5 mM, HEPES 10 mM, LiCl 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, KCl 4.2 mM)。次いで希釈された化合物 (1% DMSO 最終濃度) を EC<sub>20</sub> のアセチルコリンと一緒に添加し、室温で 1 時間にわたって細胞とともにインキュベートする。次いでシスバイオからの IP-One HTRF アッセイを使用して IP1 の細胞内濃度を測定する。

式 (I) の化合物の活性範囲は下記のとおりである。

\* 1 ~ 2 μM

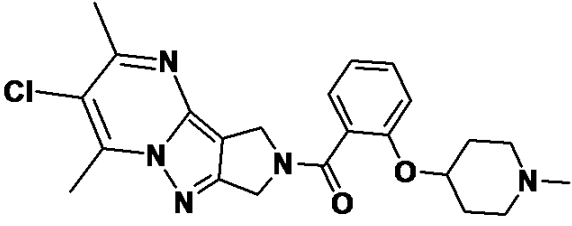
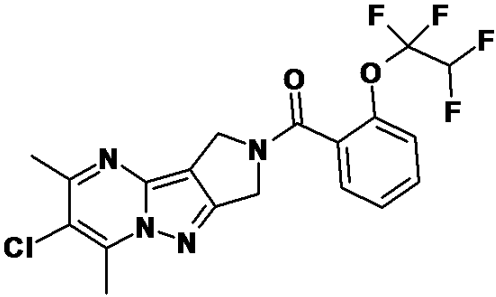
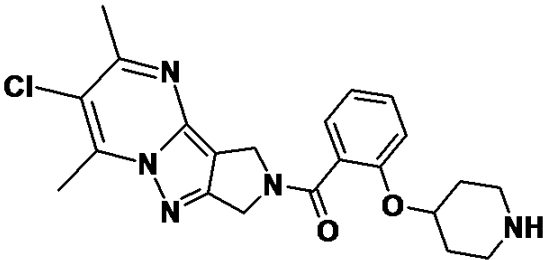
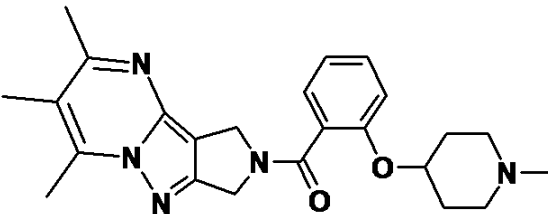
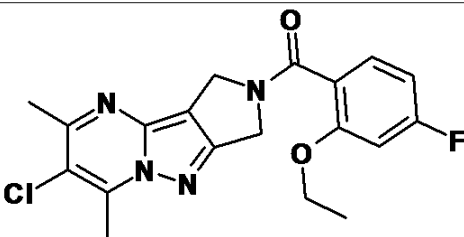
30

\*\* 0.2 ~ 1 μM

\*\*\* 0.2 μM 未満

【0 4 9 6】

## 【化 2 3 9】

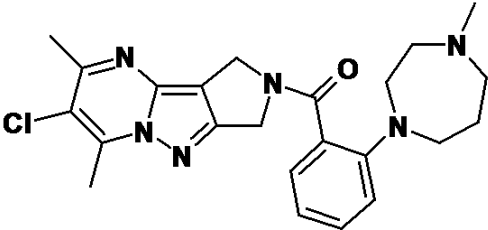
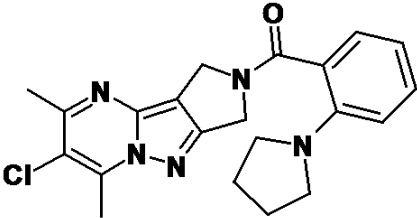
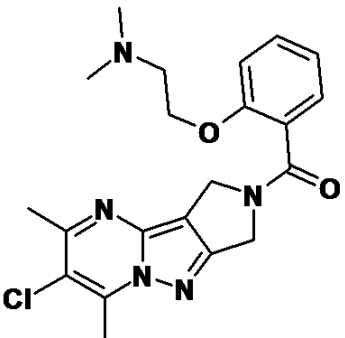
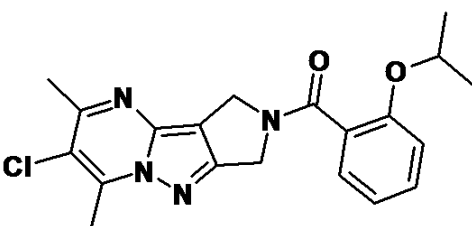
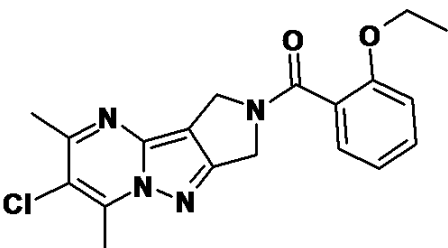
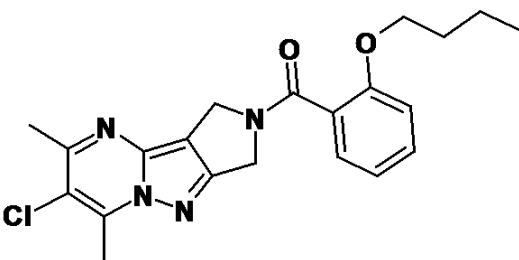
| 実施例 | 構造  | M1 PAM<br>EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|---|---------------------------------|
| 1   |    | ***                             |
| 2   |    | ***                             |
| 3   |   | ***                             |
| 4   |  | **                              |
| 5   |  | **                              |

10

20

30

40

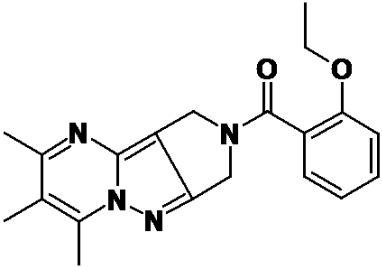
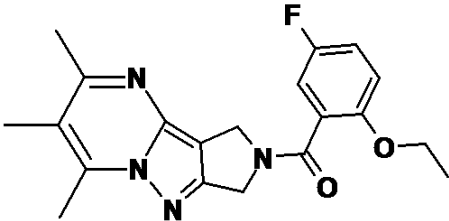
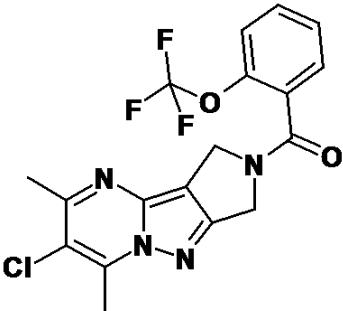
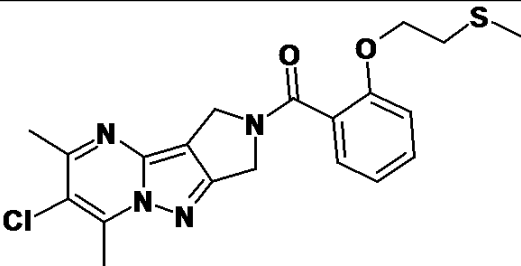
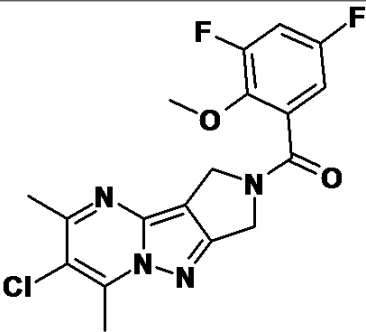
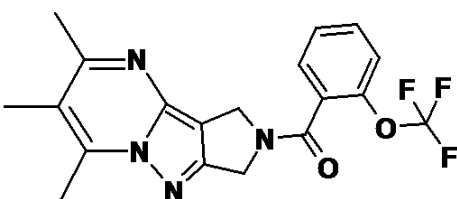
|    |   |    |
|----|---|----|
| 6  |    | ** |
| 7  |    | ** |
| 8  |    | ** |
| 9  |  | ** |
| 10 |  | ** |
| 11 |  | ** |

10

20

30

40

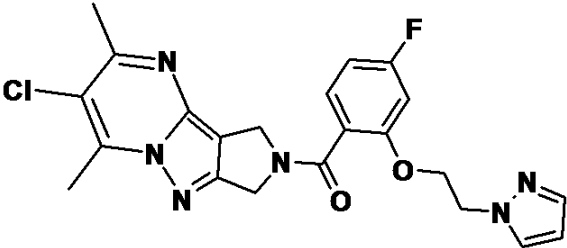
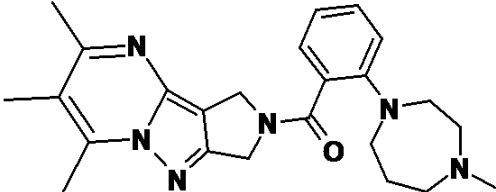
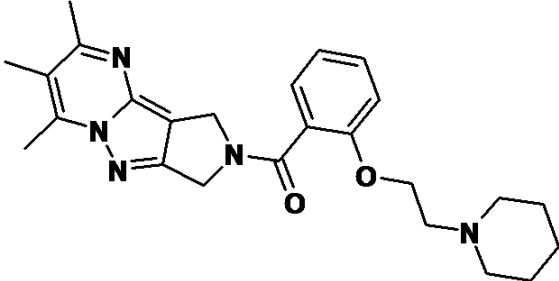
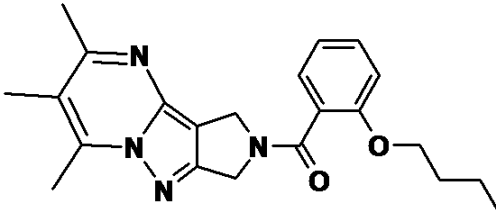
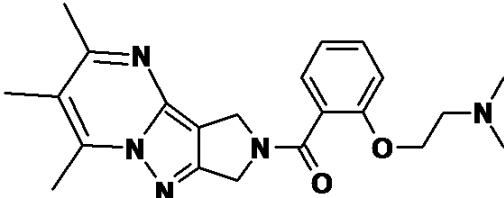
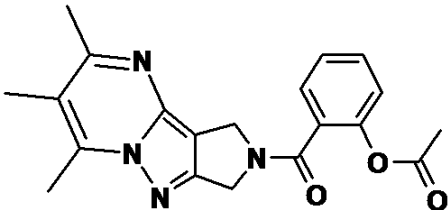
|    |   |    |
|----|---|----|
| 12 |    | ** |
| 13 |    | ** |
| 14 |   | ** |
| 15 |  | ** |
| 16 |  | ** |
| 17 |  | ** |

10

20

30

40

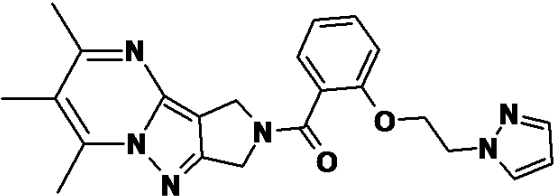
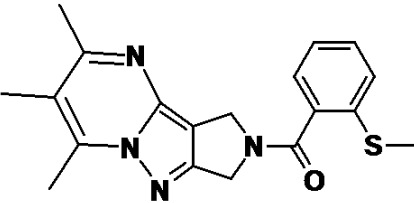
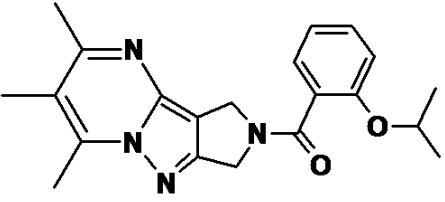
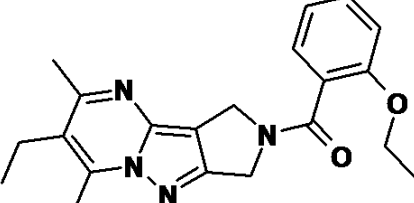
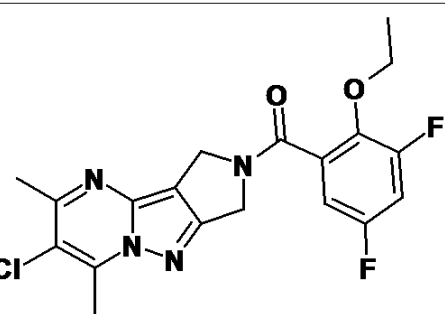
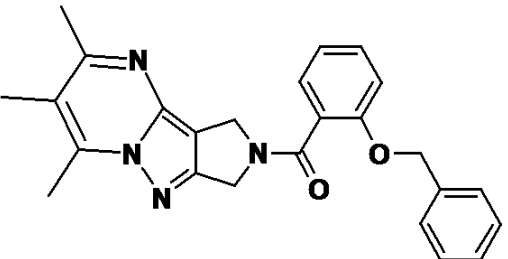
|    |   |    |
|----|---|----|
| 18 |    | ** |
| 19 |    | ** |
| 20 |    | ** |
| 21 |   | ** |
| 22 |  | ** |
| 23 |  | ** |

10

20

30

40

|    |   |    |
|----|---|----|
| 24 |    | ** |
| 25 |    | ** |
| 26 |    | ** |
| 27 |   | *  |
| 28 |  | *  |
| 29 |  | *  |

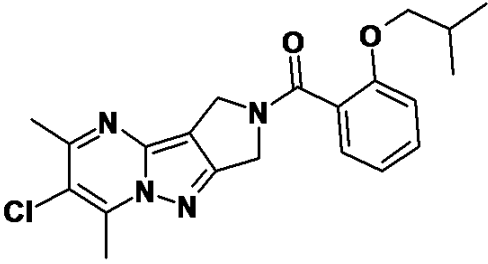
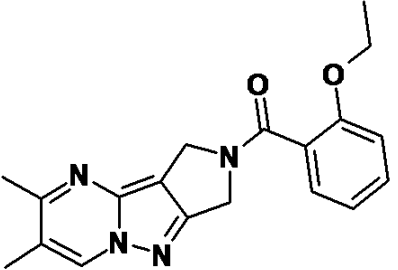
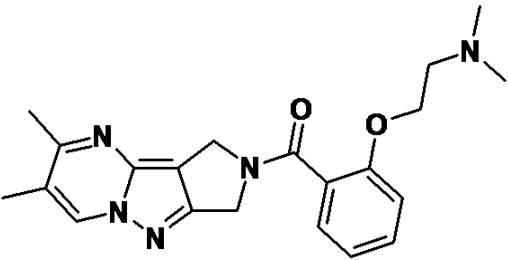
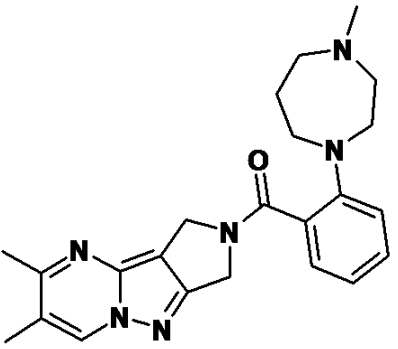
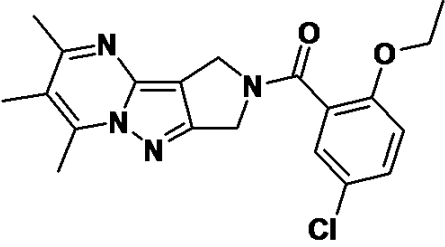
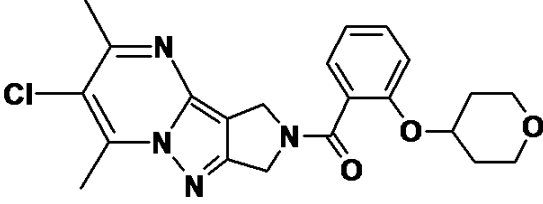
10

20

30

40



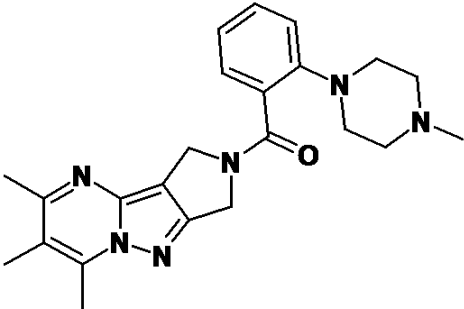
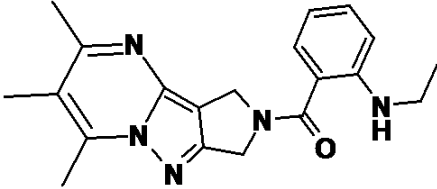
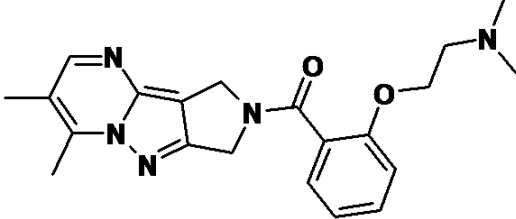
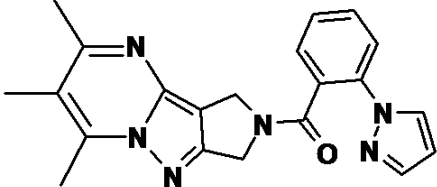
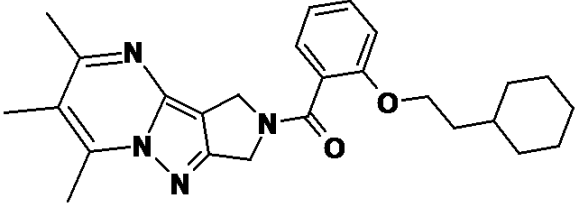
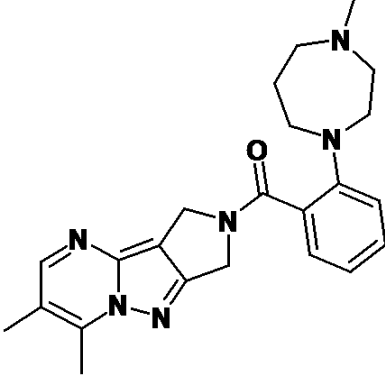
|    |   |   |
|----|---|---|
| 30 |    | * |
| 31 |    | * |
| 32 |   | * |
| 33 |  | * |
| 34 |  | * |
| 35 |  | * |

10

20

30

40

|    |   |   |
|----|---|---|
| 36 |    | * |
| 37 |    | * |
| 38 |    | * |
| 39 |   | * |
| 40 |  | * |
| 41 |  | * |

10

20

30

40

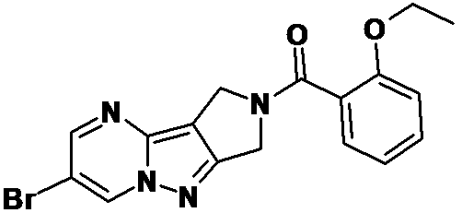
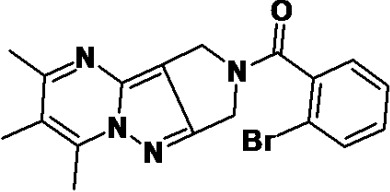
|    |  |   |
|----|--|---|
| 42 | <br><chem>CC(C)Oc1ccccc1C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3Cl</chem>     | * |
| 43 | <br><chem>Cc1c(C)c2nc3ccccc3n2c1C(=O)c4ccccc4C(F)(F)F</chem> | * |
| 44 | <br><chem>Cc1c(C)c2nc3ccccc3n2c1C(=O)c4ccccc4C(=O)OC</chem>  | * |
| 45 | <br><chem>CCOc1cc(Br)ccc1C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3C</chem>     | * |
| 46 | <br><chem>CCOc1ccccc1C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3Cl</chem>        | * |
| 47 | <br><chem>CN(C)CCOc1ccccc1C(=O)N2CC3=C(N2)N=CN=C3C</chem>    | * |

10

20

30

40

|    |   |   |
|----|---|---|
| 48 |  | * |
| 49 |  | * |

10

## 【 0 4 9 7 】

## 実施例 182 : 医薬製剤の調製

## 製剤1 - 錠剤

式(I)の化合物を約1:2 の質量比で乾燥ゼラチンバインダーと乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として添加する。その混合物を錠剤プレス中で240-270 mgの錠剤（錠剤当り80-90 mgの本発明の活性化合物）に成形する。

## 製剤2 - カプセル

20

式(I)の化合物を約1:1 の質量比で澱粉希釈剤と乾燥粉末として混合する。その混合物を250 mgのカプセル（カプセル当り125 mgの本発明の活性化合物）に充填する。

## 製剤3 - 液体

式(I)の化合物（1250 mg）、蔗糖（1.75 g）及びキサンタンガム（4 mg）をブレンドし、No.10 メッシュU.S.篩に通し、次いで水中の微結晶性セルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロースの既に調製された溶液（11:89, 50 mg）と混合する。安息香酸ナトリウム（10 mg）、風味料、及び着色剤を水で希釈し、攪拌しながら添加する。次いで十分な水を添加して5 mLの合計容積を生成する。

## 製剤4 - 錠剤

式(I)の化合物を約1:2 の質量比で乾燥ゼラチンバインダーと乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として添加する。その混合物を錠剤プレス中で450-900 mgの錠剤（150-300 mgの本発明の活性化合物）に成形する

30

## 製剤5 - 注射

式(I)の化合物をバッファー入りの無菌の食塩水の注射可能な水性媒体に約5 mg/mL の濃度まで溶解する。

## フロントページの続き

|               |           |               |       |  |
|---------------|-----------|---------------|-------|--|
| (51)Int.Cl.   |           | F I           |       |  |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |  |
| A 6 1 P 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 |       |  |
| A 6 1 P 25/16 | (2006.01) | A 6 1 P 25/16 |       |  |
| A 6 1 P 25/18 | (2006.01) | A 6 1 P 25/18 |       |  |
| A 6 1 P 25/02 | (2006.01) | A 6 1 P 25/02 |       |  |
| A 6 1 P 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04 |       |  |
| A 6 1 P 25/20 | (2006.01) | A 6 1 P 25/20 |       |  |
| A 6 1 P 25/08 | (2006.01) | A 6 1 P 25/08 |       |  |

(31)優先権主張番号 12171415.8

(32)優先日 平成24年6月11日(2012.6.11)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 61/657,978

(32)優先日 平成24年6月11日(2012.6.11)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100082005

弁理士 熊倉 禎男

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72)発明者 スウィンネン ドミニク

ベルギー 1 4 2 0 プレン ラルー シュマン ドュ ボスケ デル ヴォ 6 2

(72)発明者 モンターニュ シリル

フランス エフ - 0 1 6 3 0 サン ジュニ ブイイ リュー ド リヨン 1

(72)発明者 ボメル ヴァンサン

フランス エフ - 7 4 5 7 0 グロワジー シュマン デュ ボワ デ ベッス 2 2 8

(72)発明者 クアトロパーニ アンナ

スイス ツェーハー 1 2 0 7 ジュネーヴ ルート ド シェンヌ 2

(72)発明者 モレット ジェローム

フランス エフ - 0 1 2 1 0 ヴェルソネ ルート ド ディヴォンヌ 1 4 9

(72)発明者 ゲルバー パトリック

スイス ツェーハー 1 1 6 3 エトワ シュマン ド ブラ リオンデ 1 9

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 2 3 1 2 6 ( J P , A )

特表 2 0 1 0 - 5 0 9 3 3 9 ( J P , A )

特表 2 0 0 4 - 5 2 5 9 3 7 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 7 0 4 9 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )