(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6952695号
(P6952695)
(45)発行日　令和3年10月20日(2021.10.20)　(24)登録日　令和3年9月30日(2021.9.30)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	104Z
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	471/04	CSP
A61K 31/517	(2006.01)	C07D	519/00	311
A61K 31/506	(2006.01)	C07D	519/00	301
A61K 31/519	(2006.01)	A61K	31/517	

請求項の数 18　(全 243 頁)　最終頁に続く

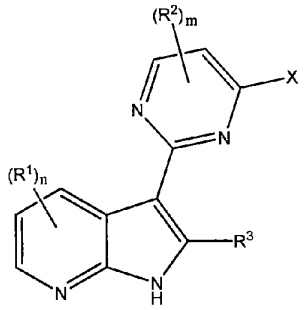
(21)出願番号　特願2018-529614(P2018-529614)
(86)(22)出願日　平成28年12月8日(2016.12.8)
(65)公表番号　特表2018-536681(P2018-536681A)
(43)公表日　平成30年12月13日(2018.12.13)
(86)国際出願番号　PCT/CN2016/109079
(87)国際公開番号　WO2017/097234
(87)国際公開日　平成29年6月15日(2017.6.15)
審査請求日　令和1年10月11日(2019.10.11)
(31)優先権主張番号　201510908329.2
(32)優先日　平成27年12月9日(2015.12.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　515014990
サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパニー・リミテッド
SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.
中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア（番地なし）
Northern Industrial Area, Songshan Lake, Dongguan, Guangdong 523000, China
(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】インフルエンザウイルス複製の阻害剤、その適用方法および使用

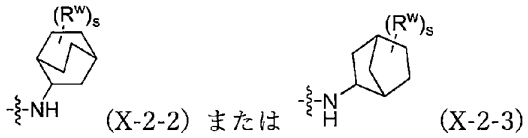
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、または薬学的に許容され得る塩。
【化１】



(I)

式中、
各R^1およびR^3は、独立に、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、OR^b、$-NR^cR^d$、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル、またはC_{6-10}アリールであり、ここで、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル、及びＣ

$_{6-10}$アリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$ハロアルキルから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、
ｎは０、１、２または３であり、
各Ｒ^{2}は、独立に、Ｃ$_{6-10}$アリール、５員から１４員までのヘテロアリール、Ｆ、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｒ^{b}がＣ$_{6-10}$アリールであるＯＲ^{b}、Ｃ$_{3-12}$カルボシクリル、または３員から１２員までのヘテロシクリルであるか、または隣り合う２つのＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒に、Ｃ$_{6-10}$芳香環、５員から１０員までの複素芳香環、Ｃ$_{3-12}$炭素環式環、または３員から１２員までの複素環式環を形成し、ここで、Ｃ$_{6-10}$アリール、５員から１４員までのヘテロアリール、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-12}$カルボシクリル、３員から１２員までのヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$芳香環、５員から１０員までの複素芳香環、Ｃ$_{3-12}$炭素環式環、および３員から１２員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、Ｒ^{2}はＦではなく、ｍが２であるとき、Ｒ^{2}は２つとも同時にＦではなく、
各Ｒ’は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、＝Ｏ、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｒ^{b}Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、Ｒ^{d}Ｒ^{c}Ｎ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、３員から６員までのヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、または５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、３員から６員までのヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、および５員から６員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$ハロアルキルから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、
ｍは１または２であり、
Ｘは、以下のサブ式の１つを有し、
【化２】



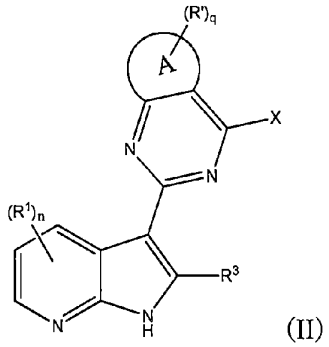
各Ｒ^{w}は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、またはｔ－ブチルであり、ここで、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、およびｔ－ブチルの各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されており、
各Ｕは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ$_{3}$、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、＝Ｏ、Ｎ$_{3}$、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、またはｔ－ブチルであり、
ｓは、独立に、０、１、２または３であり、かつ
各Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、およびＲ^{d}は、独立に、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、３員から６員までのヘテロシクリル、またはＣ$_{6-10}$アリールであるか、またはＲ^{c}およびＲ^{d}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、３員から６員までの複素環式環を形成し、ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-6}$シクロア

ルキル、３員から６員までのヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、および３員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルアミノから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

【請求項２】

式（ＩＩ）を有する請求項１に記載の化合物。

【化３】



(II)

式中、Ａは、C_{6-10}芳香環、５員から１０員までの複素芳香環、C_{3-12}炭素環式環、または３員から１２員までの複素環式環であり、および

ｑは、０、１、２、３、４または５である。

【請求項３】

各R^1およびR^3は、独立に、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、OR^b、$-NR^cR^d$、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、またはフェニルであり、ここで、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、およびフェニルの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、OR^b、$-NR^cR^d$、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されている、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

各R^2は、独立に、フェニル、ナフチル、５員から６員までのヘテロアリール、Ｆ、C_{2-6}アルキニル、R^bがC_{6-10}アリールであるOR^b、C_{3-6}カルボシクリル、または５員から６員までのヘテロシクリルであるか、または隣り合う２つのR^2は、それらが結合している原子と一緒に、ベンゼン環、５員から６員までの複素芳香環、C_{5-6}炭素環式環、または５員から６員までの複素環式環を形成し、ここで、フェニル、ナフチル、５員から６員までのヘテロアリール、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}カルボシクリル、または５員から６員までのヘテロシクリル、ベンゼン環、５員から６員までの複素芳香環、C_{5-6}炭素環式環、および５員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではなく、ｍが２であるとき、R^2は２つとも同時にＦではない

請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

各Ｒ’は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_{1-9}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンまたは５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、C_{1-9}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンおよび５員から６員までのヘテロアリールの

各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、$-NR^cR^d$、メチル、エチル、ｎ－プロピルまたはｉ－プロピルから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている請求項１または２に記載の化合物。

【請求項６】

各R^a、R^b、R^c、およびR^dは、独立に、Ｈ、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、３員から６員までのヘテロシクリル、またはフェニルであるか、またはR^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、５員から６員までの複素環式環を形成し、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{3-6}シクロアルキル、３員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、および５員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキルまたはメトキシから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている
請求項１または２に記載の化合物。

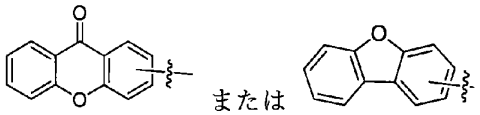
【請求項７】

Ａは、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環、ナフタレン環または５員から６員までの複素芳香環である請求項２に記載の化合物。

【請求項８】

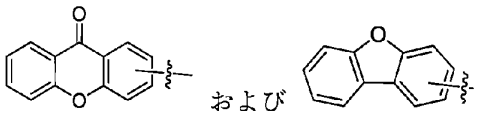
各R^2は、独立に、Ｆ、エチニル、プロピニル、R^bがフェニルであるOR^b、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化４】



であり、ここで、エチニル、プロピニル、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化５】



の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではなく、ｍが２であるとき、R^2は２つとも同時にＦではない
請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

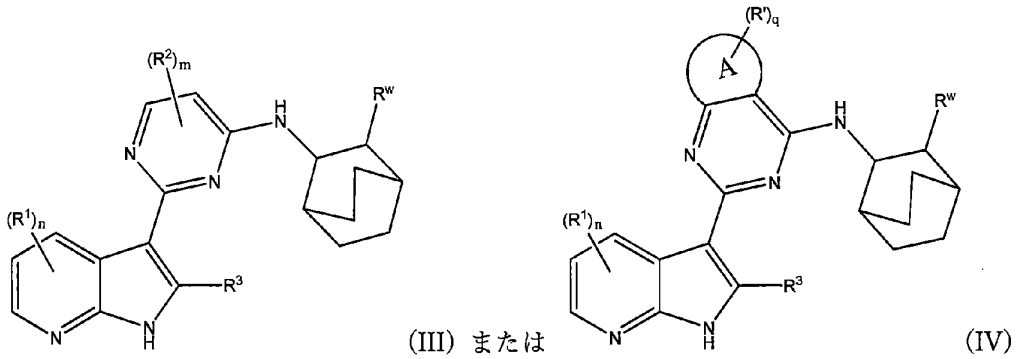
Ａは、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン、ナフタレン、

フラン、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、１，３，５－トリアジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリンまたはイソキノリンである請求項２に記載の化合物。

【請求項１０】

式（ＩＩＩ）または（ＩＶ）を有する請求項１または２に記載の化合物。

【化６】

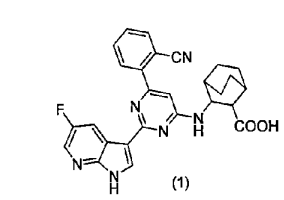


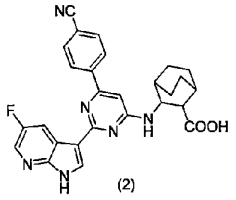
(III) または (IV)

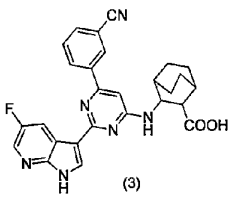
【請求項１１】

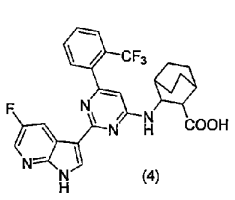
以下の構造のうち１つを有する請求項１に記載の化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、または薬学的に許容され得る塩。

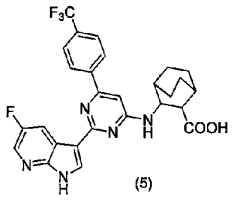
【化７－１】

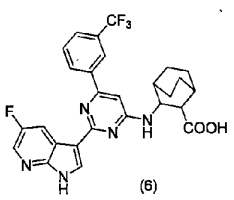

(1)

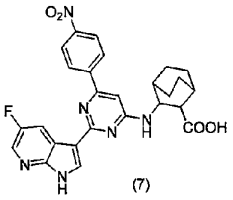

(2)

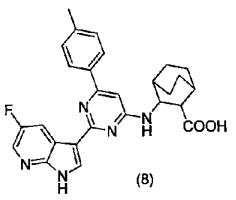

(3)

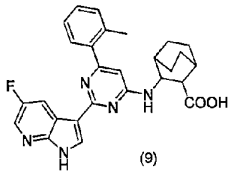

(4)

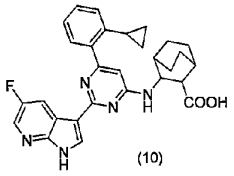

(5)

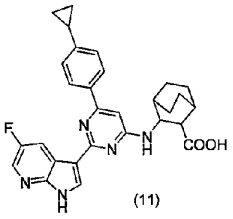

(6)

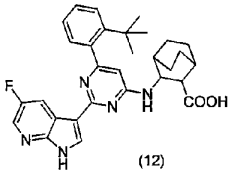

(7)

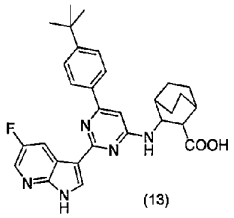

(8)

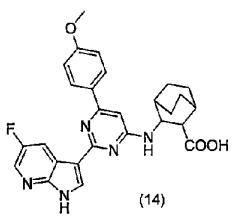

(9)

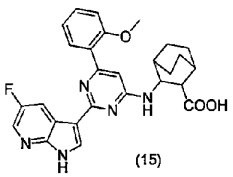

(10)

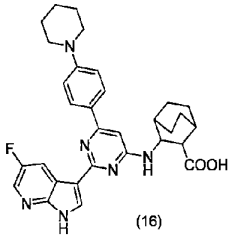

(11)

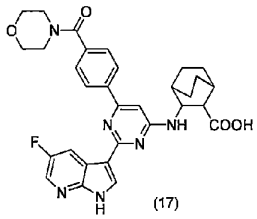

(12)

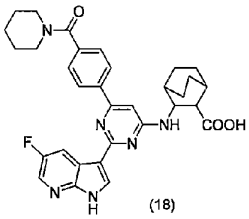

(13)

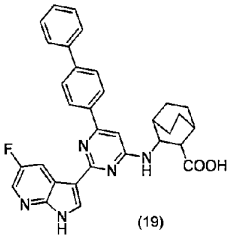

(14)

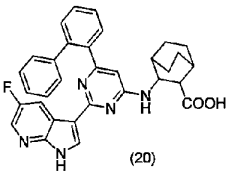

(15)

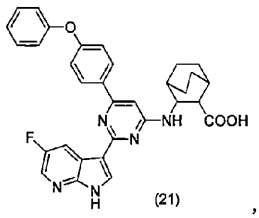

(16)

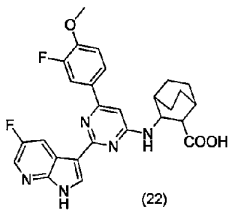

(17)

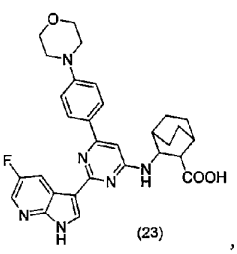

(18)

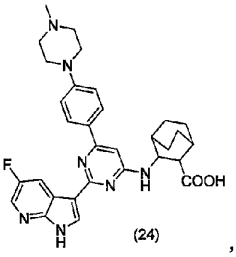

(19)


(20)

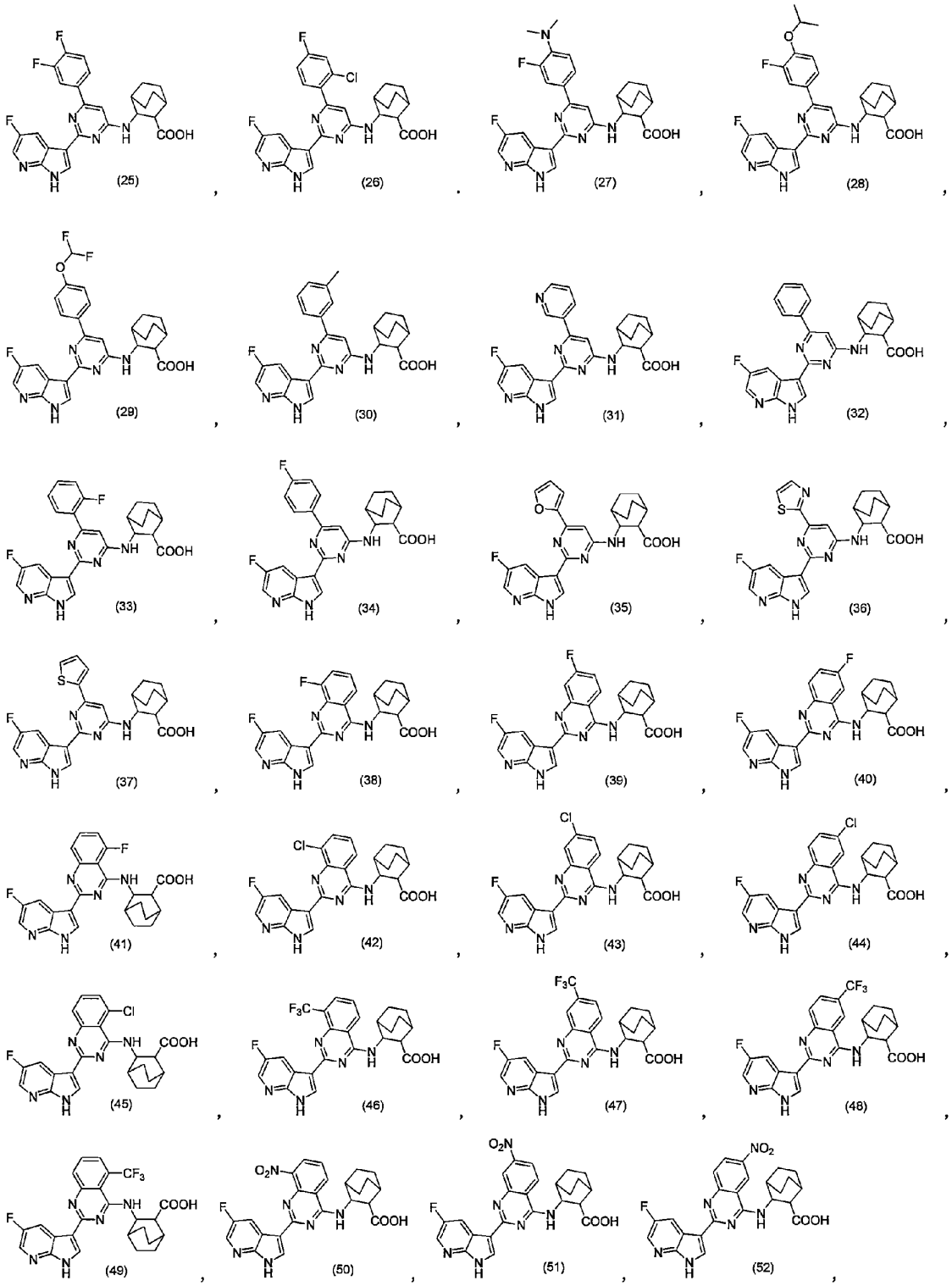

(21)


(22)

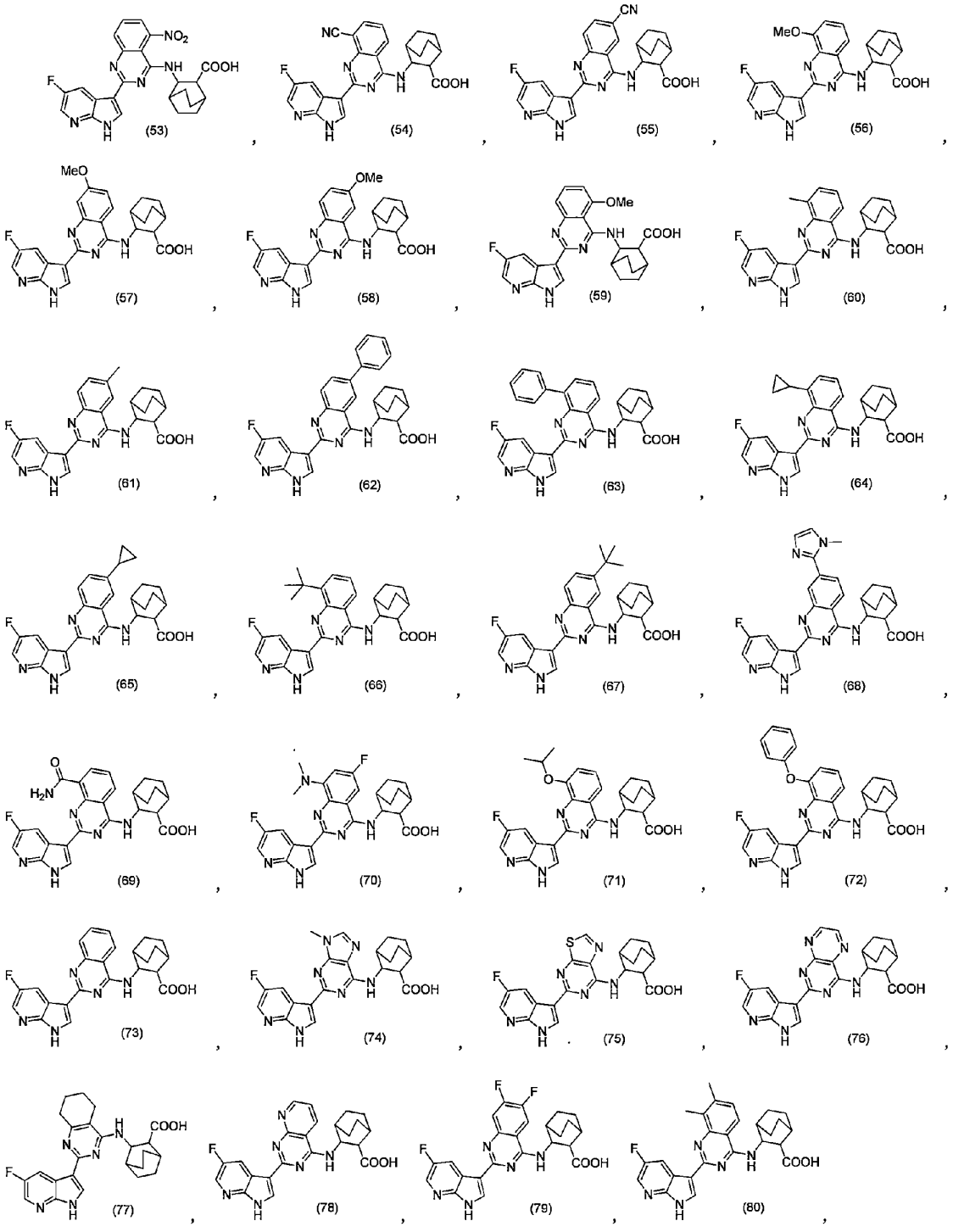

(23)


(24)

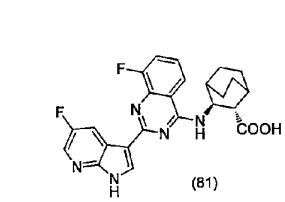
【化７－２】

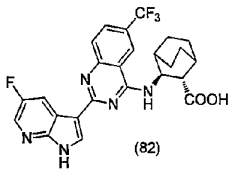

(25)
(26)
(27)
(28)
(29)
(30)
(31)
(32)
(33)
(34)
(35)
(36)
(37)
(38)
(39)
(40)
(41)
(42)
(43)
(44)
(45)
(46)
(47)
(48)
(49)
(50)
(51)
(52)

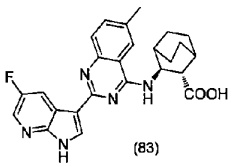
【化７－３】

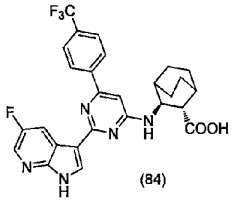

(53)
(54)
(55)
(56)
(57)
(58)
(59)
(60)
(61)
(62)
(63)
(64)
(65)
(66)
(67)
(68)
(69)
(70)
(71)
(72)
(73)
(74)
(75)
(76)
(77)
(78)
(79)
(80)

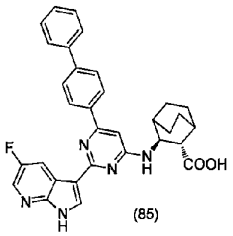
【化７－４】

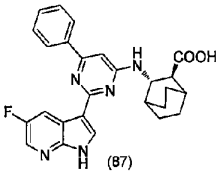

(81)

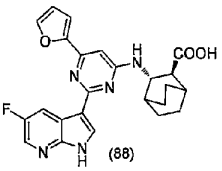

(82)

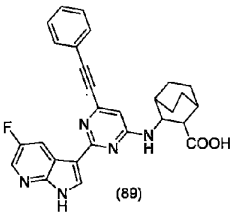

(83)

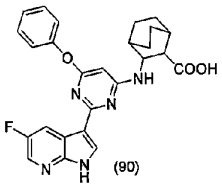

(84)

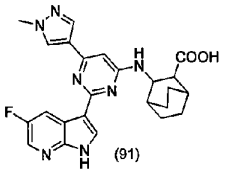

(85)

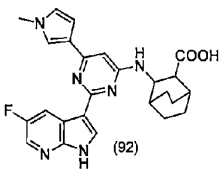

(87)

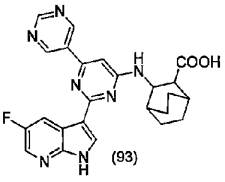

(88)

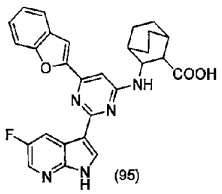

(89)

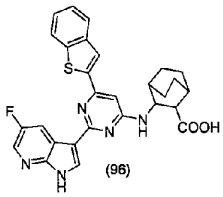

(90)

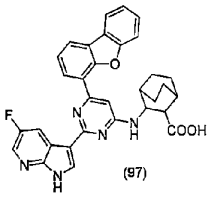

(91)

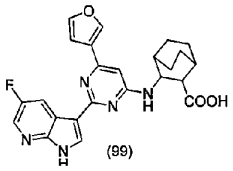

(92)

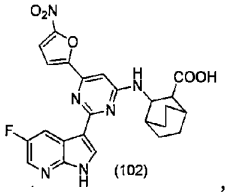

(93)

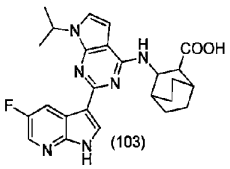

(95)

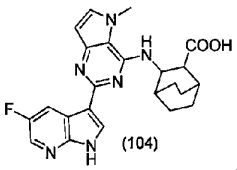

(96)

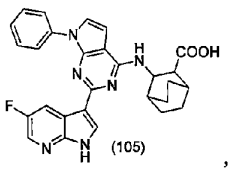

(97)

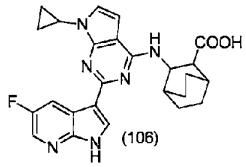

(99)

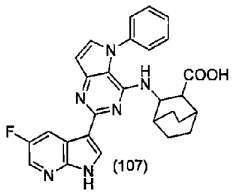

(102)

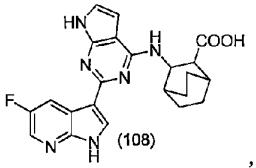

(103)


(104)

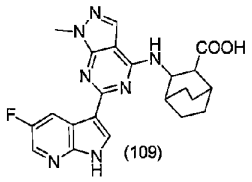

(105)

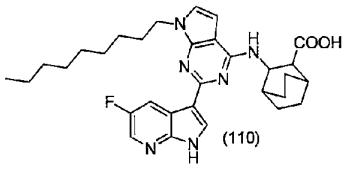

(106)

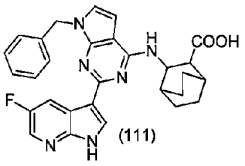

(107)

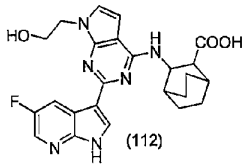

(108)

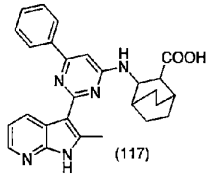
【化７－５】

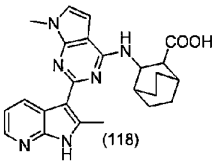

(109)

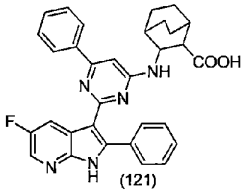

(110)

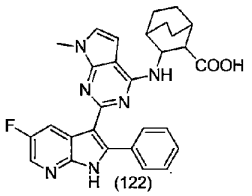

(111)

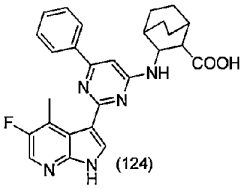

(112)

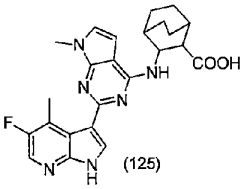

(117)

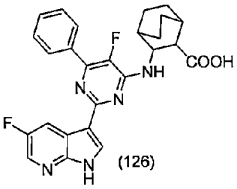

(118)

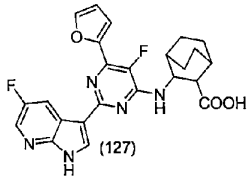

(121)

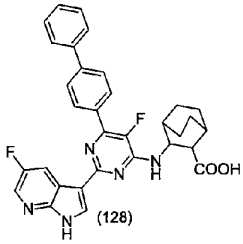

(122)

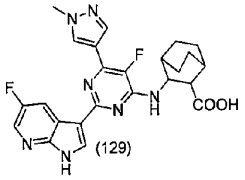

(124)

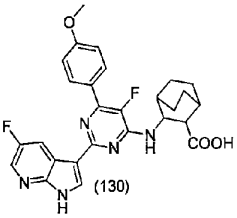

(125)

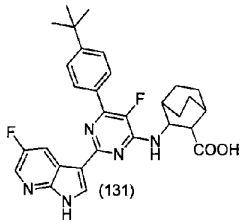

(126)

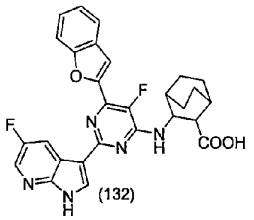

(127)

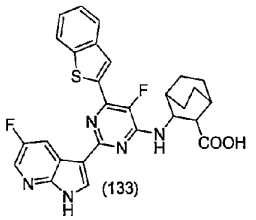

(128)

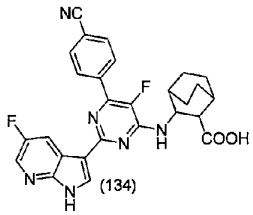

(129)

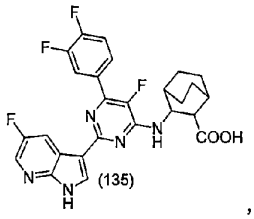

(130)

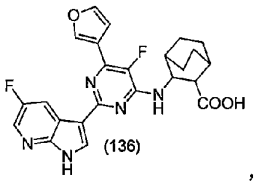

(131)

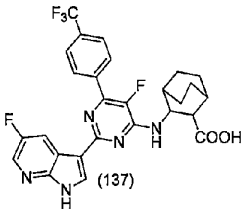

(132)

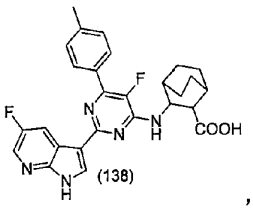

(133)


(134)

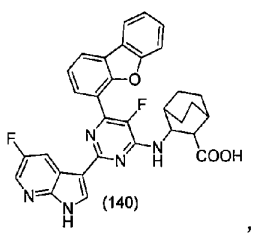

(135)

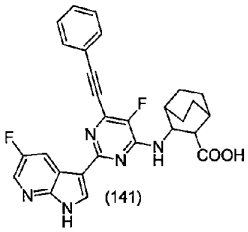

(136)

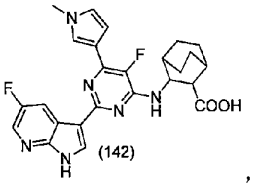

(137)

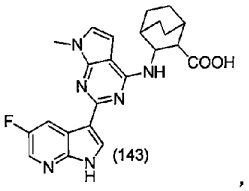

(138)

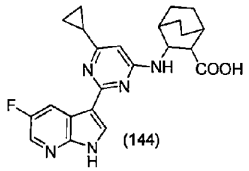
【化７－６】

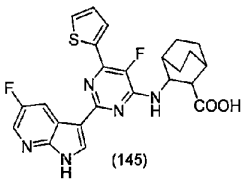

(140)

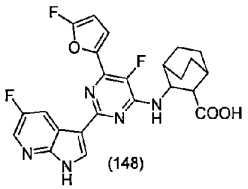

(141)

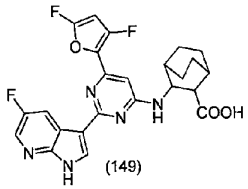

(142)

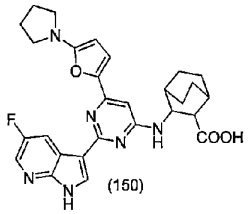

(143)

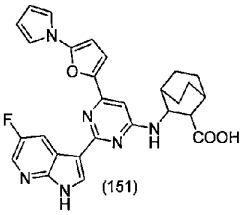

(144)

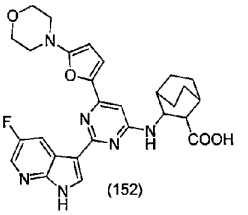

(145)

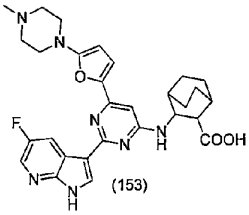

(148)

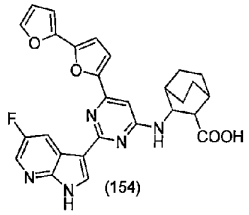

(149)

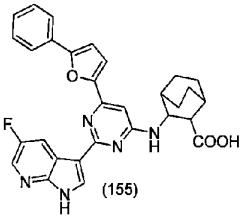

(150)

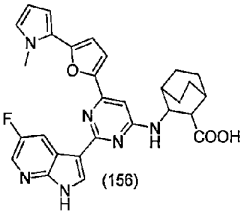

(151)

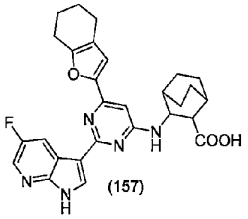

(152)

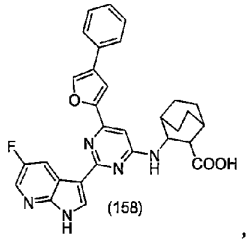

(153)

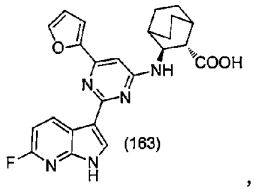

(154)

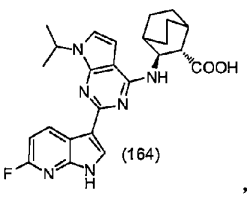

(155)

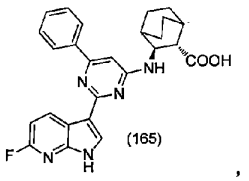

(156)


(157)

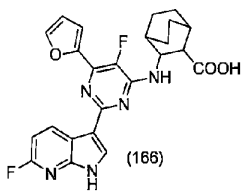
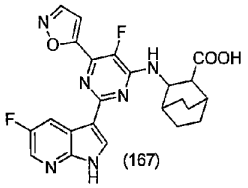
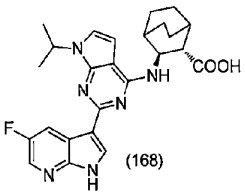
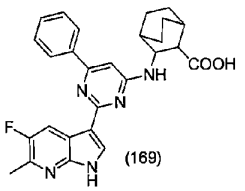
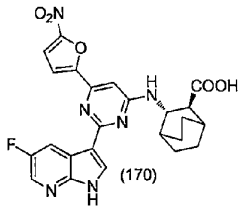
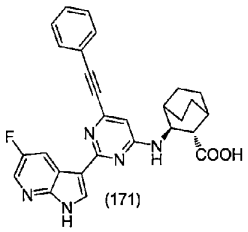

(158)


(163)


(164)


(165)

【化７－７】


(166)
,

(167)
,

(168)
,

(169)
,

(170)
または

(171)

【請求項１２】
有効量の請求項１～１１の何れか１項に記載の化合物を含む医薬組成物であって、任意に、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、ビヒクルまたはその組み合わせを更に含む医薬組成物。
【請求項１３】
１種以上の治療剤を更に含み、前記治療剤は、抗インフルエンザウイルス剤または抗インフルエンザウイルスワクチンである請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記治療剤は、アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ファビピラビル、アルビドール、リバビリン、スタキフリン、インガビリン、ＪＮＪ－８７２、ＡＬ－７９４、インフルエンザワクチンまたはその組み合わせである請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
ウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減することにおける使用のための請求項１～１１の何れか１項に記載の化合物であって、ここで前記ウイルス感染は、インフルエンザウイルス感染である化合物。
【請求項１６】
インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害することにおける使用のための請求項１～１１の何れか１項に記載の化合物。
【請求項１７】
ウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減することにおける使用のための請求項１２～１４の何れか１項に記載の医薬組成物であって、ここで前記ウイルス感染は、インフルエンザウイルス感染である医薬組成物。
【請求項１８】
インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害することにおける使用のための請求項１２～１４の何れか１項に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【関連出願】
【０００１】
この出願は、参照によりその全ての内容が本明細書に援用される、２０１５年１２月９日に中華人民共和国国家知識産権局に出願された中国特許出願第２０１５１０９０８３２９．２号の優先権と利益を主張する。
【発明の分野】
【０００２】

本発明は、医薬の分野に属し、具体的には、インフルエンザウイルス複製の阻害剤として使用される新規化合物、その調製方法、これらの化合物を含む医薬組成物、並びにインフルエンザ治療におけるこれらの化合物およびその医薬組成物の使用に関する。より具体的には、本発明の化合物は、インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメラーゼの阻害剤として使用することができる。

【背景】

【０００３】

インフルエンザは急性呼吸器感染性疾患であり、ヒトの健康に有害であり、インフルエンザウイルスによって引き起こされ、高い罹患率、広範囲、急速な伝染を特徴とする。インフルエンザウイルスは、弱い免疫系を有する高齢者および子供、ならびに肺炎または心肺機能不全のような免疫無防備状態の罹患体において重篤な症状を引き起こし得る。インフルエンザウイルスは、イギリス人のウィルソン・スミスによって最初に発見され、彼は、インフルエンザウイルスをＨ１Ｎ１と呼んだ。Ｈは赤血球凝集素を意味し、Ｎはノイラミニダーゼを意味し、数字は異なる型を表す。インフルエンザウイルスは発見以来、世界的パンデミックを何度も引き起こしており、インフルエンザウイルスのアウトブレイクは約１０年ごとに起こり、これは世界中で莫大な損失を引き起こす。インフルエンザは世界中で毎年発生し、約２５０，０００～５００，０００人の死亡、約３００万～５００万件の重度の病気をもたらし、世界で合計約５％から１５％の人々が感染している。毎回、パンデミックは、ヒトにおける新たな株の出現に起因する。通常、これらの新しい株は、既存のインフルエンザウイルスが他の動物種からヒトに伝播することによって引き起こされる。

【０００４】

インフルエンザウイルスは、インフルエンザウイルスの属に属するオルトミクソウイルス科に属するＲＮＡウイルスである。ビリオン核タンパク質（ＮＰ）およびマトリックスタンパク質（Ｍ）の、抗原特性および遺伝的特性の違いに従って、インフルエンザウイルスは、Ａ、Ｂ、Ｃの３つの型に分類される。インフルエンザウイルスの３つの型は、似た生化学的および生物学的特徴を有する。ウイルス粒子は直径８０～１２０ナノメートルであり、通常はほぼ球状であるが、糸状の形態も生じ得る。ウイルスは３つの層から構成され、内層は核タンパク質（ＮＰ）、Ｐタンパク質およびＲＮＡを含むウイルス性ヌクレオカプシドである。ＮＰは、型特異性および抗原安定性を有する可溶性抗原（Ｓ抗原）である。Ｐタンパク質（Ｐ１、Ｐ２、Ｐ３）は、ＲＮＡの転写および複製に必要なポリメラーゼであり得る。中間のウイルスエンベロープは、リポイド層および膜タンパク質（ＭＰ）の層からなり、ＭＰは抗原安定性および型特異性を有する。外層は、２つの異なる糖タンパク質突出物、即ち、赤血球凝集素（Ｈ）およびノイラミニダーゼ（Ｎ）からなる放射状隆起物である。Ｈは、赤血球の凝集を引き起こし得る、感受性細胞表面上へのウイルスの吸着のためのツールであり、Ｎは、ウイルス複製の完了後、細胞表面から離れるためのツールであり、それは、細胞表面特異的糖タンパク質受容体の末端に位置する粘液タンパク質およびＮ－アセチルノイラミン酸を加水分解することができる。ＨおよびＮは両方とも変異特性を有し、株特異的抗原を有するだけであり、それの抗体は保護効果を有する。

【０００５】

インフルエンザウイルスＡは、１つの種、インフルエンザＡ型ウイルスを有する。野生の水生鳥類は、多種多様なインフルエンザＡの自然宿主である。時に、ウイルスが他の種に伝染し、その結果、家禽における壊滅的なアウトブレイクの原因となり、またはヒトインフルエンザのパンデミックを引き起こす。Ａ型ウイルスは、３種類のインフルエンザの型の中で最も毒性の強いヒトの病原体であり、最も深刻な疾患を引き起こし、他の種に伝染し得、その結果ヒトインフルエンザの流行を引き起こし得る。インフルエンザＡ型ウイルスは、これらのウイルスに対する抗体応答に基づいて異なる血清型に細分類することができる。ヒトで確認された血清型は、知られたヒトでの流行の死亡者数によって順序付けされており、１９１８年にスペインかぜを引き起こしたＨ１Ｎ１、１９５７年にアジア風邪を引き起こしたＨ２Ｎ２、１９６８年にホンコン風邪を引き起こしたＨ３Ｎ２、２００

７～２００８年のインフルエンザ流行期にパンデミックの脅威を引き起こしたＨ５Ｎ１、異常な人獣共通感染症の可能性を有するＨ７Ｎ７、ヒトおよびブタの固有種であるＨ１Ｎ２、およびＨ９Ｎ２、Ｈ７Ｎ２、Ｈ７Ｎ３、並びにＨ１０Ｎ７である。

【０００６】

インフルエンザウイルスＢは、１つの種、インフルエンザＢ型ウイルスを有し、これは地域性のエピデミックインフルエンザを引き起こし、世界的なインフルエンザのパンデミックを引き起こし得ない。インフルエンザＢ感染を受けやすいことが知られている動物は、ヒトおよびアシカだけである。この型のインフルエンザは、Ａ型よりも２～３倍遅い速度で変異し、その結果、遺伝的多様性に乏しく、ただ１つのインフルエンザＢ血清型しか有さない。この抗原多様性の欠如の結果として、インフルエンザＢに対するある程度の免疫は、通常、早い時期に獲得される。しかしながら、インフルエンザＢは、免疫を持続させることが不可能であるのに足る程度に変異する。この減少した抗原変化の速度は、その限られた宿主範囲（異種間での抗原変異を阻害する）と相まって、インフルエンザＢのパンデミックが起こらないことを確実にしている。

【０００７】

インフルエンザウイルスＣは、１つの種、インフルエンザＣ型ウイルスを有し、散発型で存在し、通常は子供において軽度の疾患しか引き起こさない。インフルエンザウイルスＣは、通常、インフルエンザパンデミックを引き起こし得ず、ヒトおよびブタに感染する。

【０００８】

ウイルスにおいては異常なことだが、そのゲノムは単一分節の核酸ではなく、７または８分節のセグメント化されたマイナス鎖ＲＮＡを含む。インフルエンザＡ型ウイルスのゲノムは、ヘマグルチニン（Ｈ）、ノイラミニダーゼ（Ｎ）、核タンパク質（Ｎ）、Ｍ１、Ｍ２、ＮＳ１、ＮＳ２（ＮＥＰ）、ＰＡ、ＰＢ１（ポリメラーゼ塩基性１）、ＰＢ１－Ｆ２およびＰＢ２の１１種のタンパク質をコードする。ヘマグルチニン（Ｈ）およびノイラミニダーゼ（Ｎ）は、ウイルス粒子の外側の２つの大きな糖タンパク質である。ＨＡは、標的細胞へのウイルスの結合および標的細胞へのウイルスゲノムの侵入を媒介するレクチンであり、対してＮＡは、成熟ウイルス粒子に結合する糖を切断することによる感染細胞からの子孫ウイルスの放出に関与する。したがって、これらのタンパク質は抗ウイルス薬の標的である。さらに、それらは抗原であり、それらに対する抗体が産生され得る。インフルエンザＡ型ウイルスは、ＨおよびＮに対する抗体応答に基づいてサブタイプに分類される。これらの異なるタイプのＨＡおよびＮＡは、例えば、Ｈ５Ｎ１における、ＨおよびＮの区別の基礎を形成する。

【０００９】

予防接種および抗ウイルス薬の使用は、インフルエンザのパンデミックに対応するための重要なツールである。インフルエンザウイルス抗原の高い変異率のために、インフルエンザのパンデミックの前にワクチンを大量に生産することはできない。インフルエンザに対して使用される２つの抗ウイルス薬のクラスは、Ｍ２タンパク質阻害薬（アマンタジンおよびリマンタジン）およびノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビルおよびラニナミビル）である。しかしながら、インフルエンザウイルスは、これらの薬剤全てに対して薬剤耐性を獲得している。したがって、新しい抗インフルエンザ治療剤の継続的な需要が存在している。

【００１０】

ウイルス遺伝子複製の阻害を標的として、インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメラーゼを阻害することによって抗ウイルス作用を果たす、新規機構を有する新規抗ウイルス剤であるＦａｖｉｐｉｒａｖｉｒが発売されたが、治療効果およびインフルエンザウイルスの薬剤耐性が証明されることが依然として必要とされている。従って、このメカニズムの抗インフルエンザ薬としての他の化合物を、依然として研究する必要があった。

【発明の概要】

【００１１】

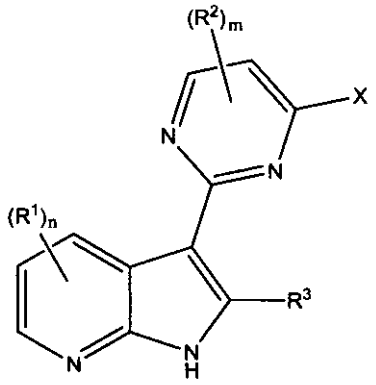
本発明は、インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼの阻害剤として用いられる化合物の新規のクラスを開示する。これらの化合物およびその組成物は、罹患体におけるウイルス感染症を予防し、処置し、治療し、または軽減するための医薬の製造において用いられ得る。

【００１２】

１つの側面において、本明細書には、式（Ｉ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグが提供される。

【００１３】

【化１】



(I)

【００１４】

式中、R^1、R^2、R^3、Ｘ、ｍおよびｎは、本明細書に定義したとおりである。

【００１５】

ある実施形態において、各R^1およびR^3は、独立に、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、OR^b、－NR^cR^d、R^bO-C_{1-4}アルキレン、$R^dR^cN-C_{1-4}$アルキレン、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリールまたは（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであり、ここで、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリールおよび（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、または、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、R^bO-C_{1-4}アルキレンまたは$R^dR^cN-C_{1-4}$アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、

ｎは０、１、２または３であり、

各R^2は、独立に、Ｆ、C_{2-6}アルキニル、OR^b、C_{3-12}カルボシクリル、C_{3-12}カルボシクリル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１４員までのヘテロアリール、（５員から１４員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであるか、または隣り合う２つのR^2は、それらが結合している原子と一緒に、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環を形成し、ここで、C_{2-6}アルキニル、C_{3-12}カルボシクリル、C_{3-12}カルボシクリル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までの

ヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１４員までのヘテロアリール、（５員から１４員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレン、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環および５員から１０員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではなく、

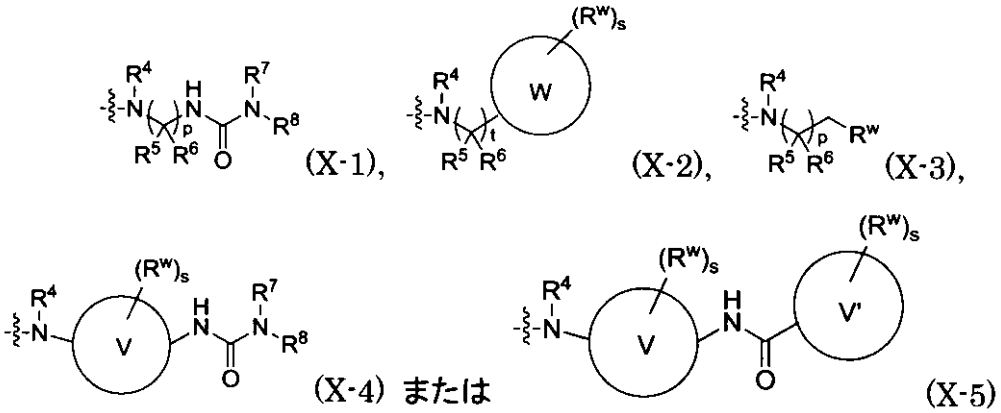
各Ｒ’は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、オキソ（＝Ｏ）、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-4}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-4}アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリールまたは（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであり、ここで、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリールおよび（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、R^bO－C_{1-4}アルキレンまたはR^dR^cN－C_{1-4}アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、

ｍは１または２であり、

Ｘは、以下のサブ式：

【００１６】

【化２】



【００１７】

の１つを有し、

式中、R^4は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり、C_{1-6}アルキルは、１つ、２つ、３つ、または４つのＵで任意に置換されていてもよく、

各R^5、R^6、R^7およびR^8は、独立に、ＨまたはC_{1-6}アルキルであるか、またはR^5およびR^6は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル基、３員から６員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環を形成するか、またはR^7およびR^8は、それらが結合している窒素原子と一緒に、３員から６員までの複素環式環または５員から１０員までの複素芳香環を形成し、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、３員から６員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されており、

Ｗは、C_{3-12}炭素環式環または３員から１２員までの複素環式環であり、

各ＶおよびＶ’は、独立に、Ｃ$_{3-12}$シクロアルカン環、３員から１２員までの複素環式環、Ｃ$_{6-10}$芳香環または５員から１０員までの複素芳香環であり、

各Ｒ^{w}は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、オキソ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{e}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、（Ｒ^{b}Ｏ）$_{2}$Ｐ（＝Ｏ）－Ｃ$_{0-2}$アルキレン、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｒ^{b}Ｏ－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、Ｒ^{d}Ｒ^{c}Ｎ－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、５員から６員までのヘテロアリールまたは５員から６員までのヘテロシクリルであり、ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、５員から６員までのヘテロアリールまたは５員から６員までのヘテロシクリルの各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されており、

各Ｕは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、オキソ（＝Ｏ）、Ｎ$_{3}$、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$ハロアルキルであり、

各ｓおよびｔは、独立に、０、１、２または３であり、

ｐは、１、２または３であり；および

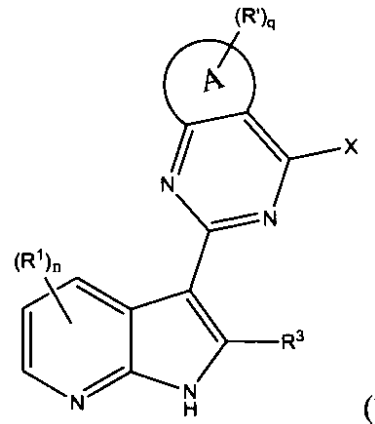
各Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立に、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリール、（５員から１０員までのヘテロアリール）－Ｃ$_{1-4}$アルキレンであるか、またはＲ^{c}およびＲ^{d}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、３員から６員までの複素環式環を形成し、ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリール、（５員から１０員までのヘテロアリール）－Ｃ$_{1-4}$アルキレンおよび３員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはＣ$_{1-6}$アルキルアミノから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

【００１８】

他の実施形態において、本発明は、式（ＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【００１９】

【化３】



(II)

【００２０】

式中、Ａ、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｘ、Ｒ’、ｎおよびｑは、本明細書に定義したとおりである。

【００２１】

他の実施形態において、Ａは、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環であり、およびｑは、０、１、２、３、４または５である。

【００２２】

他の実施形態において、各R^1およびR^3は、独立に、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニルまたは５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニルまたは５員から６員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキルまたはR^bO－C_{1-2}アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されている。

【００２３】

他の実施形態において、各R^2は、独立に、Ｆ、C_{2-6}アルキニル、OR^b、C_{3-6}カルボシクリル、C_{3-6}カルボシクリル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロシクリル、（５員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-2}アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリール、（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-2}アルキレンであるか、または隣り合う２つのR^2は、それらが結合している原子と一緒に、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環を形成し、ここで、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}カルボシクリル、C_{3-6}カルボシクリル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロシクリル、（５員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-2}アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリール、（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-2}アルキレン、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環および５員から６員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではない。

【００２４】

他の実施形態において、各Ｒ’は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、－NR^cR^d、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、C_{1-9}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンまたは５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、C_{1-9}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-4}アルキレンおよび５員から６員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、－NR^cR^d、メチル、エチル、ｎ－プロピルまたはｉ－プロピルから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

【００２５】

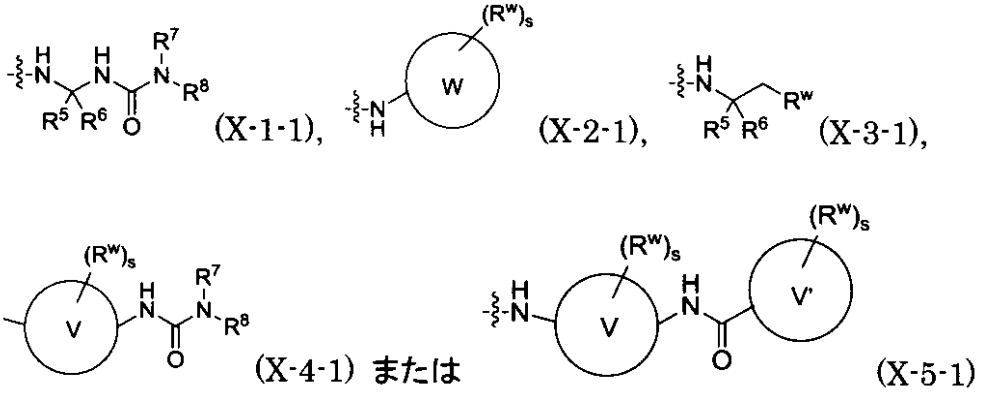
他の実施形態において、各R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、独立に、Ｈ、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-2}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンであるか、またはR^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、５員から６員までの複素環式環を形成し、ここで、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-2}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンおよび５員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキルまたはメトキシから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

【００２６】

他の実施形態において、Ｘは、以下のサブ式：

【００２７】

【化４】



【００２８】

の１つを有し、

式中、Ｗ、Ｖ、Ｖ’、R^5、R^6、R^7、R^8、R^wおよびｓは、本明細書に定義したとおりである。

【００２９】

他の実施形態において、Ｗは、C_{6-8}炭素環式環または６員から８員までの複素環式環である。

【００３０】

他の実施形態において、Ｖは、C_{3-8}シクロアルカン環、３員から８員までの複素環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環である。

【００３１】

他の実施形態において、Ｖ’は、C_{3-8}シクロアルカン環、３員から８員までの複素環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環である。

【００３２】

他の実施形態において、各R^wは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、オキソ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^e$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cC$（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、（R^bO）$_2$Ｐ（＝Ｏ）－C_{0-2}アルキレン、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-2}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-2}アルキレン、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリルまたはピラゾリルであり、ここで、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリルおよびピラゾリルの各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されている。

【００３３】

他の実施形態において、各Ｕは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、NO_2、ＣＮ、オキソ（＝Ｏ）、N_3、OR^b、－NR^cR^d、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチルまたはｔ－ブチルである。

【００３４】

他の実施形態において、Ａは、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環、ナフタレン環または５員から６員までの複素芳香環である。

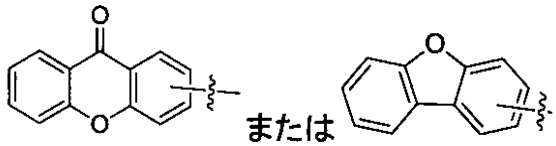
【００３５】

他の実施形態において、各R^2は、独立に、Ｆ、エチニル、プロピニル、OR^b、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イ

ミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【００３６】

【化５】

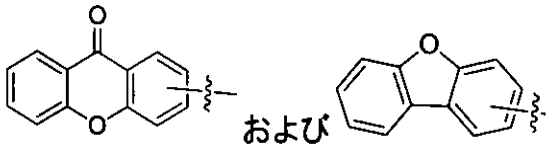


【００３７】

であり、ここで、エチニル、プロピニル、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【００３８】

【化６】



【００３９】

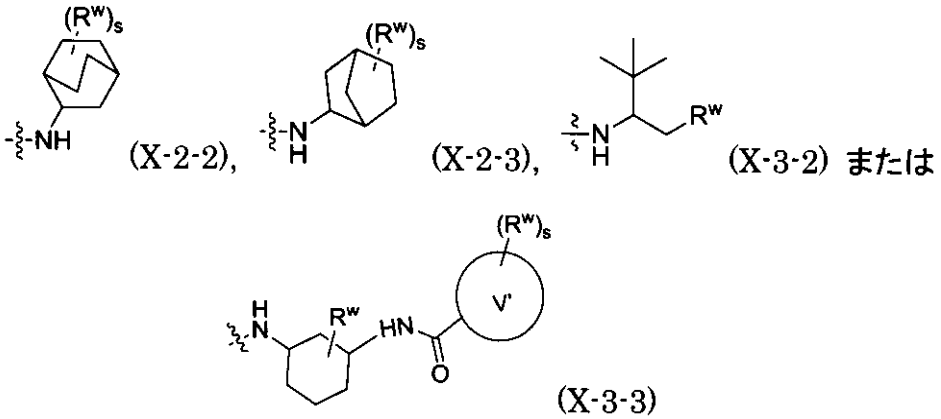
の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではない。

【００４０】

他の実施形態において、Ｘは、以下のサブ式：

【００４１】

【化７】



【００４２】

の１つを有し、

式中、R^w、ｓおよびＶ’は、本明細書に定義したとおりである。

【００４３】

他の実施形態において、Ａは、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン、ナフタレン、フラン、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、１，３，５－トリアジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリンまたはイソキノリンであ

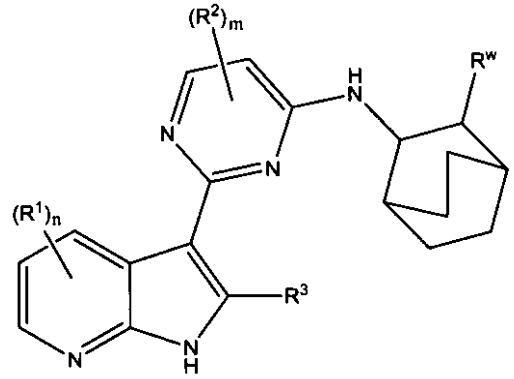
る。

【００４４】

他の実施形態において、本発明は、式（ＩＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【００４５】

【化８】



(III)

【００４６】

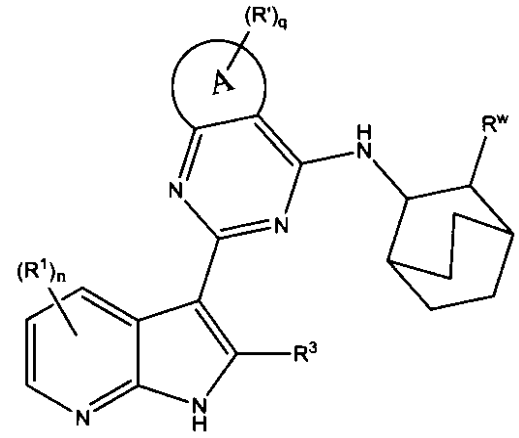
式中、R^1、R^2、R^3、ｍ、ｎおよびR^wは、本明細書に定義したとおりである。

【００４７】

他の実施形態において、本発明は、式（ＩＶ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【００４８】

【化９】



(IV)

【００４９】

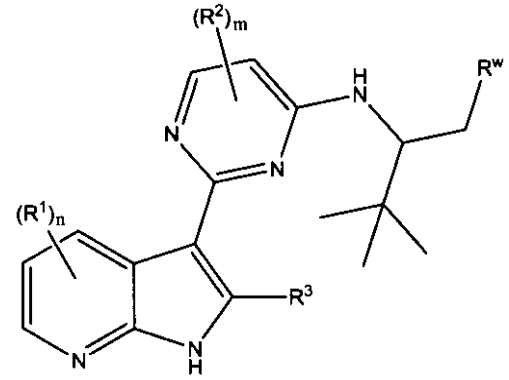
式中、Ａ、R^1、R^3、Ｒ’、ｎ、ｑおよびR^wは、本明細書に定義したとおりである。

【００５０】

他の実施形態において、本発明は、式（Ｖ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【００５１】

【化１０】



(V)

【００５２】

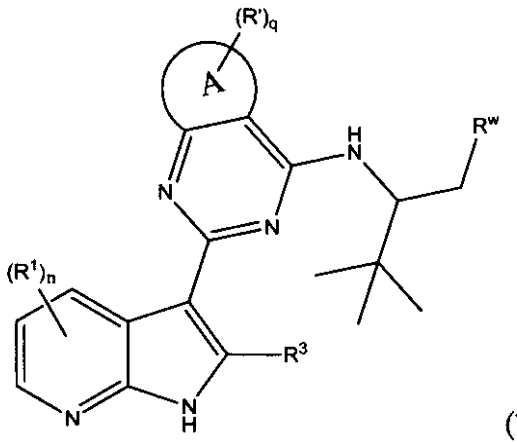
式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、ｍ、ｎおよびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【００５３】

他の実施形態において、本発明は、式（ＶＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【００５４】

【化１１】



(VI)

【００５５】

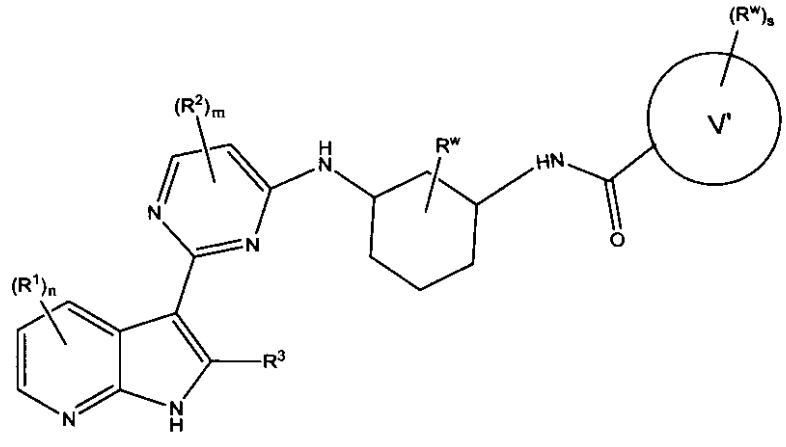
式中、Ａ、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ’、ｎ、ｑおよびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【００５６】

他の実施形態において、本発明は、式（ＶＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【００５７】

【化１２】



(VII)

【００５８】

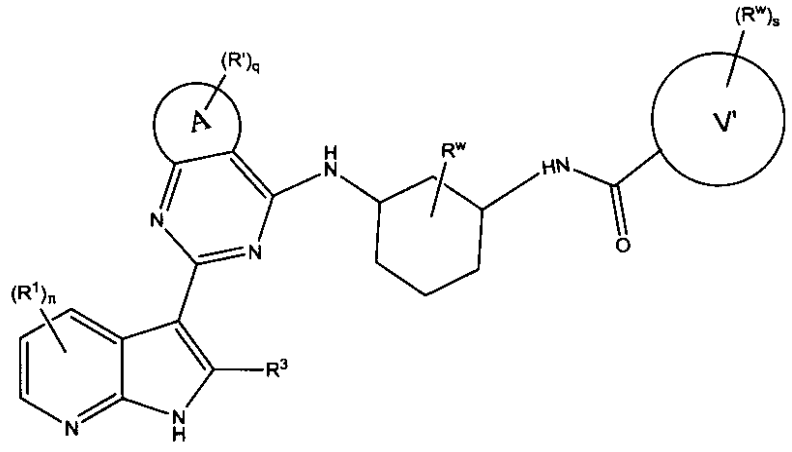
式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、ｍ、ｎ、ｓ、Ｖ’およびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【００５９】

他の実施形態において、本発明は、式（ＶＩＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【００６０】

【化１３】



(VIII)

【００６１】

式中、Ａ、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ’、ｎ、ｑ、ｓ、Ｖ’およびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【００６２】

１つの側面において、本明細書には、本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物が提供される。

【００６３】

ある実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、ビヒクルまたはその組み合わせを更に含む。

【００６４】

ある実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、１種以上の治療剤を更に含む。

【００６５】

他の実施形態において、本明細書に開示された治療剤は、抗インフルエンザウイルス剤または抗インフルエンザウイルスワクチンである。

【００６６】

他の実施形態において、医薬組成物は、液体、固体、半固体、ゲルまたはスプレーの形態にある。

【００６７】

他の実施形態において、本明細書に開示された医薬組成物であって、治療剤は、アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ファビピラビル、アルビドール、リバビリン、スタキフリン、インガビリン、Ｆｌｕｄａｓｅ、ＣＡＳ番号１４２２０５０－７５－６、ＪＮＪ－８７２、ＡＬ－７９４、インフルエンザワクチン（ＦｌｕＭｉｓｔ Ｑｕａｄｒｉｖａｌｅｎｔ（登録商標）、Ｆｌｕａｒｉｘ（登録商標）Ｑｕａｄｒｉｖａｌｅｎｔ、Ｆｌｕｚｏｎｅ（登録商標）Ｑｕａｄｒｉｖａｌｅｎｔ、Ｆｌｕｃｅｌｖａｘ（登録商標）またはＦｌｕＢｌｏｋ（登録商標））或いはその組み合わせである。

【００６８】

他の側面において、本明細書には、罹患体におけるウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減するための医薬の製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用が提供される。

【００６９】

ある実施形態において、本明細書に開示されたウイルス感染は、インフルエンザウイルス感染である。

【００７０】

他の側面において、本明細書には、インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害するための医薬の製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用が提供される。

【００７１】

他の側面において、本明細書には、ウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減することにおける使用のための本明細書に開示された化合物または医薬組成物が提供される。

【００７２】

ある実施形態において、本明細書に開示されたウイルス感染は、インフルエンザウイルス感染である。

【００７３】

他の側面において、本明細書には、インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害することにおける使用のための本明細書に開示された化合物または医薬組成物が提供される。

【００７４】

他の側面において、本明細書には、本明細書に開示された化合物または医薬組成物の治療有効量を罹患体に投与することを含む、罹患体におけるウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減する方法が提供される。

【００７５】

ある実施形態において、本明細書に開示されたウイルス感染は、インフルエンザウイルス感染である。

【００７６】

他の側面において、本明細書には、本明細書に開示された化合物または医薬組成物の治療有効量を罹患体に投与することを含む罹患体におけるインフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害する方法が提供される。

【００７７】

別段明記しない限り、本明細書に開示された化合物の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、代謝産物、塩および薬学的に許容され得るプロドラッグは、本発明の範囲に含まれる。

【００７８】

１つの実施形態において、塩は、その薬学的に許容され得る塩である。語句「薬学的に

許容され得る」は、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分および／またはそれによって治療される哺乳動物と、化学的および／または毒物学的に適合しなければならないことをいう。

【００７９】

他の実施形態において、塩は、必ずしも薬学的に許容され得る塩である必要はないが、それは本発明の化合物の調製および／または精製、および／または本発明の化合物のエナンチオマーの分離のための中間体として有用であり得る。

【００８０】

更に、本明細書に開示された化合物（その塩を含む）はそれらの水和物の形態で得られてもよいし、またはそれらの結晶化に用いられる他の溶媒を含んでもよい。本発明の化合物は、本質的にまたは意図的に、薬学的に許容され得る溶媒（水を含む）と溶媒和物を生成していてもよく、したがって、本発明が溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むことが企図される。

【００８１】

他の実施形態において、本明細書に開示された化合物は、幾つかの不斉中心を含み得、従って、一般的に記載されるラセミ混合物の形態で存在する。更に、ラセミ混合物の全て、ラセミ混合物の一部、並びに分離によって精製されたエナンチオマーおよびジアステレオマーが本発明の一部を形成することが企図される。

【００８２】

本明細書に開示された化合物は、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはその混合物を含む可能な異性体の形態で存在し得る。回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体を含む異性体の混合物、異性体の混合物の一部、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体、並びに分離により精製された回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体を含む異性体が本発明の一部を形成することが企図される。

【００８３】

他の側面において、本発明の化合物は、本明細書に規定する同位体富化化合物を含み、例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃおよび^{18}Ｆのような放射性同位元素が含まれるもの、または^{2}Ｈおよび^{13}Ｃのような非放射性同位体が含まれるものが存在する。

【００８４】

他の側面において、本明細書には、式（Ｉ）の化合物を調製し、分離し、または精製する方法が提供される。

【００８５】

上記は、単に本明細書に開示された特定の側面を要約するものであり、当然限定されることを意図したものではない。これらの側面および他の側面並びに実施形態は、以下により十分に記載される。

【発明を実施するための形態】

【００８６】

発明の詳細な説明

定義および一般的な用語

ここに、本発明のある実施形態を詳細に参照するが、その例は、付随する構造および式に例解されている。本発明は、特許請求の範囲により規定される本発明の範囲内に含まれ得るすべての代替、修飾および均等物をカバーすることを意図している。当業者は、本明細書に記載されたものと類似するか、または等価の多くの方法および物質を認識するであろうし、それらは、本発明の実施において使用することができるであろう。本発明は、本明細書に記載された方法および物質に限定されるものではまったくない。組み込まれた文献、特許および同様の資料の１つ以上が、限定されるものではないが、定義された用語、用語の使用、記載した技術等を含んで、本出願と異なるか、または矛盾する場合、本出願が支配する。

【００８７】

さらに、明確さのために別の実施形態の文脈で記載されている本発明のある特徴が、単

一の実施形態において組合せで提供され得ることが認められる。反対に、簡便さのために単一の実施形態の文脈で記載された本発明の種々の特徴が、別々に、または何れの適切なサブコンビネーションにおいても提供され得る。

【００８８】

別段の規定がない限り、本明細書で用いられているすべての技術的および科学的用語は、この発明が属する分野の当業者により共通に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及されたすべての特許および刊行物は、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【００８９】

本明細書で用いるとき、別段の指示がない限り、以下の定義が適用される。本発明の目的のために、化学元素は、元素の周期表ＣＡＳ版、およびHandbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994に従って特定される。さらに、有機化学の一般原理は、Sorrell et al., “Organic Chemistry”, University Science Books, Sausalito: 1999、およびMichael B. Smith et al., “March’s Advanced Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, New York: 2007に記載されており、参照によりこれらの全内容を本明細書に援用する。

【００９０】

本明細書で用いるとき、用語「治療対象体」は、動物をいう。典型的に、動物は、哺乳動物である。治療対象体は、また、例えば、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類等をいう。ある実施形態において、治療対象体は、霊長類である。さらに他の実施形態において、治療対象体は、ヒトである。

【００９１】

用語「治療対象体」は、本発明における「罹患体」と互換可能に用いられ得る。用語「治療対象体」および「罹患体」は、動物（例えば、ニワトリ、ウズラまたは七面鳥などの鳥類、または哺乳動物）、特に非霊長類を含む哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、イヌ、ネコおよびマウス）および霊長類（例えば、サル、チンパンジーおよびヒト）、より特別にはヒトである。幾つかの実施形態において、治療対象体は、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタまたはヒツジ）、或いはペット（イヌ、ネコ、モルモットまたはウサギ）のような非ヒト動物である。他の幾つかの実施形態において、「罹患体」はヒトをいう。

【００９２】

本明細書で提供される何れの式も、化合物の同位体非富化形態および同位体富化形態を表すことが企図される。同位体的に富化された化合物は、１つ以上の原子が選択された原子量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で与えられる式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組込まれ得る同位体の例は、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{16}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{37}Ｃｌなどの、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体を含む。

【００９３】

上記の同位体または他の原子同位体を含む本明細書に開示された化合物およびその薬学的塩は、本発明の範囲に含まれる。本発明の特定の同位体標識化合物、例えば、^{3}Ｈまたは^{14}Ｃのような放射性同位体が含まれるものは、薬剤および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。簡単な精製および検出のために、トリチウム、即ち^{3}Ｈ、および炭素１４、即ち^{14}Ｃのような同位体が好ましい。更に、重同位体、特に重水素（即ち、^{2}ＨまたはＤ）による置換は、代謝安定性が高いこと、例えば、インビボにおける増加した半減期または減少した必要投与量、或いは治療指数の改善、例えば、インビボにおける増加した半減期または減少した必要投与量、或いは治療指数の改善からもたらされる一定の治療上の利益を提供し得る。したがって、重同位体は、何れかの実施形態において、好ましい可能性がある。

【００９４】
本明細書で使用している立体化学の定義および約束事は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、およびEliel, E.とWilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従っている。本明細書に開示された化合物は、不斉中心またはキラル中心を含み得、従って、異なる立体異性体で存在し得る。限定されるものではないが、ジアステレオマー、エナンチオマーおよびアトロプ異性体、並びにラセミ混合物のようなそれらの混合物を含む本明細書に開示された化合物の全ての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが企図される。多くの有機化合物は、光学活性な形態で存在する、即ち、それらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記述するに際し、接頭辞ＤおよびＬ、またはＲおよびＳは、分子の、そのキラル中心に関する絶対配置を表示するために用いられる。接頭辞ｄおよびｌ、または（＋）および（－）は、化合物による平面偏光の回転の記号を示すために使用され、（－）またはｌは化合物が左旋性であることを意味する。（＋）またはｄが前に付された化合物は、右旋性である。特定の立体異性体は、エナンチオマーといわれ、そのような立体異性体の混合物は、鏡像異性混合物と呼ばれる。特定の立体異性体は、エナンチオマーといわれ、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの５０：５０の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体といわれ、これは、化学反応またはプロセスにおいて立体選択性または立体特異性が存在しなかった場合に生じ得る。

【００９５】
出発物質および手法の選択に依存して、化合物は、不斉炭素原子の数に基づき、可能な立体異性体の１つの形態で、またはそれらの混合物、例えばラセミ体またはジアステレオマー混合物として存在し得る。光学活性な（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体は、キラルなシントンまたはキラルな試薬を用いて調製され得るか、または通常の技術を用いて分割され得る。化合物が二重結合を含む場合、置換基は、ＥまたはＺ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、そのシクロアルキル置換基は、シスまたはトランス配置を有し得る。

【００９６】
本明細書に開示された化合物は、不斉中心またはキラル中心を含み得、従って、異なる立体異性体で存在し得る。限定されるものではないが、ジアステレオマー、エナンチオマーおよび幾何（立体配座）異性体、並びにラセミ混合物のようなそれらの混合物を含む本明細書に開示された化合物の全ての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが企図される。

【００９７】
別段指定しない限り、本明細書に記載の式は、その全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体および幾何（立体配座）異性体；例えば、全ての（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体、二重結合回りの（Ｚ）および（Ｅ）異性体、（Ｚ）および（Ｅ）配座異性体）も含む。したがって、本化合物の単一立体化学異性体並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、または幾何異性体の混合物は、本明細書に開示された範囲に含まれる。

【００９８】
用語「互変異性体」または「互変異性形態」は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体をいう。互変異性化が可能である場合（例えば、溶液中）、互変異性体間の化学平衡が達成される。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られている）は、プロトンの移動を介する相互変換、例えばケト－エノールおよびイミン－エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、幾つかの結合電子の再編による相互変換を含む。ケト－エノール互変異性化の具体例は、ヘキサン－２，４－ジオンおよび４－ヒドロキシヘキサ－３－エン－２－オンの互変異性である。互変異性の他の例は、フェノール－ケト互変異性化である。フェノール－ケト互変異性の具体例は、ピリジン－４－オールおよびピリジン－４（１Ｈ）－オンの互変異性である。別段

明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体は、本発明の範囲に含まれる。

【００９９】

「Ｎ－オキシド」は、酸化されてＮ－オキシドを生成する１つまたはそれ以上の窒素原子をいい、ここで、化合物は、幾つかのアミン官能基を含む。Ｎ－オキシドの特定の例は、窒素含有ヘテロ環の三級アミンまたは窒素原子のＮ－オキシドである。Ｎ－オキシドは、対応するアミンを過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）のような酸化剤で処理することにより生成することができる（Advanced Organic Chemistiy, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pagesを参照のこと）。より詳細には、Ｎ－オキシドは、L. W. Deady（Syn. Comm. 1977, 7, 509-514）の手順によって作製することができ、そこにおいては、アミン化合物を、例えば、ジクロロメタンのような不活性溶媒中で、ｍ－クロロペルオキシベンゼン酸（ＭＣＰＢＡ）と反応させる。

【００１００】

用語「溶媒和物」は、１つ以上の溶媒分子と本明細書に開示した化合物との会合体または複合体をいう。溶媒和物を生成する溶媒の幾つかの幾つかの非限定的な例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンを含む。用語「水和物」は、溶媒分子が水である混合物をいう。

【００１０１】

「代謝産物」は、特定の化合物またはその塩の、体内における代謝により生産された生成物をいう。化合物の代謝産物は、当該分野で知られたルーチン技術を用いて同定することができ、その活性は、本明細書に記載したもののような試験を用いて決定される。このような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、酵素切断等から生じ得る。従って、本発明は、本明細書に開示した化合物を、十分な時間、哺乳動物と接触させることによって生成された代謝産物を含む本明細書に開示した化合物の代謝産物を含む。

【００１０２】

「薬学的に許容され得る塩」は、本明細書に開示する化合物の有機塩または無機塩をいう。薬学的に許容され得る塩は、当該分野でよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19に、薬学的に許容され得る塩を詳細に記載している。薬学的に許容され得る非毒性塩の幾つかの非限定的な例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸および硝酸のような無機塩とともに、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸およびマロン酸のような有機酸とともに、或いはイオン交換のような当該分野で使用される他の方法を用いることによって生成されたアミノ基の塩を含む。他の薬学的に許容され得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を含む。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$塩を含む。この発明は、本明細書に開示した化合物の何れもの塩基性窒素含有基の四級化も想定している。水または油溶性或いは分散性生成物は、そのような四級化により得えられ得る。代表的なアルカリ若しくはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。更に、薬学的に許容され得る塩は、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシラート、スルファート、ホスファート、ニトラート、C_{1-8}スルホナートまたはアリールスルホナートのような対イオンを

用いて生成される無毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンを含む。

【０１０３】

用語「プロドラッグ」は、式（Ｉ）の化合物へとインビボで変換される化合物をいう。そのような変換は、例えば、血中でのプロドラッグ形態の加水分解または血液若しくは組織中での元の形態への酵素的な変換によって影響を受ける可能性がある。本明細書で開示された化合物のプロドラッグは、例えば、エステルであり得る。プロドラッグとして用いられ得る幾つかの通常のエステルは、フェニルエステル、脂肪族（C_{1-24}）エステル、アシルオキシメチルエステル、カーボネート、カルボメート、およびアミノ酸エステルである。例えば、ヒドロキシ基を含む本明細書に開示された化合物は、この位置でそのプロドラッグ形態でアシル化され得る。他のプロドラッグ形態は、親化合物のヒドロキシ基のリン酸化から誘導されるホスフェート化合物のようなホスフェートを含む。プロドラッグの徹底的な議論は、T. HiguchiとV. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、J. Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270、およびS. J. Hecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345において提供され、これらの全ては、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０１０４】

本明細書に開示された化合物の何れかの不斉原子（例えば、炭素等）は、ラセミまたはエナンチオマーが豊富な状態、例えば、（Ｒ）、（Ｓ）または（Ｒ，Ｓ）配置で存在し得る。ある実施形態において、各不斉原子は、（Ｒ）または（Ｓ）配置において、少なくとも５０％の鏡像体過剰率、少なくとも６０％の鏡像体過剰率、少なくとも７０％の鏡像体過剰率、少なくとも８０％の鏡像体過剰率、少なくとも９０％の鏡像体過剰率、少なくとも９５％の鏡像体過剰率、または少なくとも９９％の鏡像体過剰率を有する。化合物が二重結合を含む場合、置換基は、シス（Ｚ）またはトランス（Ｅ）配置であり得る。

【０１０５】

したがって、本発明で記載される通り、本明細書に開示された化合物は、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体、またはその混合物、即ち、実質的に純粋な幾何（シスまたはトランス）異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体（エナンチオマー）、ラセミ体またはその混合物のような何れもの可能な立体異性体の形態で存在し得る。

【０１０６】

立体異性体の何れの得られた混合物も、その成分の物理化学的差異に基づいて、純粋なまたは実質的に純粋な幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、ラセミ体に、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶によって、分離することができる。

【０１０７】

最終生成物または中間体の何れの得られたラセミ体も、当業者に知られている方法、例えばそのジアステレオ異性体塩の分離によって、光学対掌体に分割することができる。ラセミ生成物は、また、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を用いた高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）によっても分割することができる。好ましいエナンチオマーは、また、不斉合成によっても調製することができる。例えば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Principles of Asymmetric Synthesis (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aube, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。

【０１０８】

本明細書に記載されるとき、本明細書に開示された化合物は、一般的に以下に例示され

るか、或いは本発明の特定のクラス、サブクラスおよびスピーシーズによって例示されるように、１つ以上の置換基によって任意に置換されていてもよい。語句「任意に置換されていてもよい」は、語句「置換されているか、または置換されていない」と互換可能に用いられることが理解されるであろう。用語「任意の」または「任意に」は、続いて記述された事象または状況が発生する可能性があるが、発生する必要はないこと、およびその記述には、事象または状況が発生する事例および発生しない事例が含まれることをいう。一般的に、用語「任意に」が用語「置換された」の前にあるか否かを問わず、与えられた構造中の１つ以上の水素基を特定の置換基の基で置換することをいう。別段明記しない限り、任意に置換されていてもよい基は、基の各置換可能な位置に置換基を有していてもよい。与えられた構造中の２つ以上の位置が、特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、各位置で同じであるか、または異なっている。本明細書に記載の置換基は、限定されるものではないが、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、N_3、ＯＨ、NH_2、NO_2、オキソ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^e$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cC$（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、$(R^bO)_2P$（＝Ｏ）－C_{0-2}アルキレン、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-4}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-4}アルキレン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}脂肪族基、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１４員までのヘテロアリールまたは（５員から１４員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであり得、R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、本明細書に定義したとおりである。

【０１０９】

更に、説明する必要があることは、語句「各…は独立に」および「…および…の各々は独立に」は、別段の指示がない限り、広く理解されるべきであることである。同じ記号で表される特定の選択肢は、別々の群において互いに独立しているか、或いは同じ記号で表される特定の選択肢は、同じ群において互いに独立している。

【０１１０】

本明細書の種々の箇所で、本明細書に開示された化合物の置換基が群でまたは範囲で開示されている。本発明は、そのような群および範囲の構成員の各および全ての個々のサブコンビネーションを含むことを具体的に企図している。例えば、用語「C_{1-6}アルキル」は、メチル、エチル、C_3アルキル、C_4アルキル、C_5アルキル、およびC_6アルキルを個別に開示することを具体的に企図している。

【０１１１】

本明細書の種々の個所で、連結置換基が記載されている。構造が明らかに連結基を必要とする場合、当該基のために掲げられたマーカッシュの被選択要素は、連結基であるものと理解される。例えば、構造が連結基を必要とし、当該被選択要素のためのマーカッシュグループの定義が「アルキル」または「アリール」を掲げている場合、その「アルキル」または「アリール」は、それぞれ、連結アルキレン基またはアリーレン基を表すものと理解される。

【０１１２】

用語「アルキル」または「アルキル基」は、１個から２０個までの炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖一価炭化水素基をいう。別段指定しない限り、アルキル基は、１～２０個の炭素原子を含む。幾つかの実施形態において、アルキル基は、１～１０個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキル基は、１～９個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキル基は、１～８個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキル基は、１～６個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルキル基は、１～４個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルキル基は、１～３個の炭素原子を含む。

【０１１３】
アルキル基の幾つかの非限定的な例は、メチル（Ｍｅ、－ＣＨ$_3$）、エチル（Ｅｔ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、イソプロピル（ｉ－Ｐｒ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、イソブチル（ｉ－Ｂｕ、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ｓｅｃ－ブチル（ｓ－Ｂｕ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－Ｂｕ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）、ｎ－ペンチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－２－ブチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－メチル－２－ブチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、３－メチル－１－ブチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－１－ブチル（－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、ｎ－ヘキシル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－ヘキシル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－ヘキシル（－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$））、２－メチル－２－ペンチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－メチル－２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、４－メチル－２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、３－メチル－３－ペンチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－３－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、２，３－ジメチル－２－ブチル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、３，３－ジメチル－２－ブチル（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、ｎ－ヘプチルおよびｎ－オクチル等を含み、アルキル基は、独立に、無置換であるか、または本明細書に記載の１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【０１１４】
用語「アルキル」または接頭語「アルカ－」は、直鎖および分岐飽和炭素鎖の両方を含む。

【０１１５】
用語「アルキレン」は、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から、２つの水素原子の除去によって誘導される飽和二価炭化水素基をいう。別段明記しない限り、アルキレン基は、１～１０個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキレン基は、１～６個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルキレン基は、１～４個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルキレン基は、１～２個の炭素原子を含む。そのようなアルキレン基は、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、エチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、イソプロピレン（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－）等によって例示される。アルキレン基は、独立に、無置換であるか、または本明細書に記載の１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【０１１６】
用語「アルケニル」は、少なくとも１つの不飽和、即ち、炭素－炭素、ｓｐ^{2}二重結合を有する、２個から１２個までの炭素原子、または２個から８個までの炭素原子、または２個から６個までの炭素原子、または２個から４個までの炭素原子の直鎖または分岐鎖の一価炭化水素基をいい、ここで、アルケニル基は、独立に、無置換であるか、または本明細書に開示された１つ以上の置換基で置換されていてもよく、「シス」および「トランス」配置、或いは代わりに「Ｅ」および「Ｚ」配置を有する基を含む。アルケニル基の例は、限定されるものではないが、ビニル（－ＣＨ=ＣＨ$_2$）、アリル（－ＣＨ$_2$ＣＨ=ＣＨ$_2$）等を含む。

【０１１７】
用語「アルキニル」は、少なくとも１つの不飽和の部位、即ち、炭素－炭素、ｓｐ三重結合を有する、２個から１２個炭素原子、または２個から８個までの炭素原子、または２個から６個までの炭素原子、または２個から４個までの炭素原子の直鎖または分岐鎖の一価炭化水素基をいい、ここで、アルキニル基は、独立に、無置換であるか、または本明細書に開示された１つ以上の置換基で置換されていてもよい。アルキニル基の例は、限定されるものではないが、アセテニル（－Ｃ≡ＣＨ）、プロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）、１－プロピニル（－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$）等を含む。

【０１１８】
用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合している先に定義したとおりのアルキル基をいう。別段明記しない限り、アルコキシ基は、１個～２０個の炭素原子を含む。１つの実施形態において、アルコキシ基は、１個～１０個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルコキシ基は、１個～８個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルコキシ基は、１個～６個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルコキシ基は、１個～４個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルコキシ基は、１個～３個の炭素原子を含む。
【０１１９】
アルコキシ基の幾つかの非限定的な例は、メトキシ（ＭｅＯ、－ＯＣＨ$_3$）、エトキシ（ＥｔＯ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、１－プロポキシ（ｎ－ＰｒＯ、ｎ－プロポキシ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－プロポキシ（ｉ－ＰｒＯ、ｉ－プロポキシ、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、１－ブトキシ（ｎ－ＢｕＯ、ｎ－ブトキシ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－メチル－ｌ－プロポキシ（ｉ－ＢｕＯ、ｉ－ブトキシ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、２－ブトキシ（ｓ－ＢｕＯ、ｓ－ブトキシ、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－メチル－２－プロポキシ（ｔ－ＢｕＯ、ｔ－ブトキシ、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$）、１－ペントキシ（ｎ－ペントキシ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、２－ペントキシ（－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－ペントキシ（－ＯＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－２－ブトキシ（－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、３－メチル－２－ブトキシ（－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、３－メチル－ｌ－ブトキシ（－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）、２－メチル－ｌ－ブトキシ（－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）等を含む。アルコキシ基は、独立に、無置換であるか、または本明細書に開示された１つ以上の置換基で置換されている。
【０１２０】
用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」または「ハロアルコキシ」は、場合に応じて１つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル、アルコキシをいう。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」または「ハロアルコキシ」基の幾つかの非限定的な例は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等を含む。
【０１２１】
本明細書において互換的に用いられる用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式」または「炭素環式環」は、３個から１４個までの環炭素原子を有する環をいい、それは飽和であるか、または１つ以上の不飽和単位を含む。幾つかの実施形態において、炭素原子の数は３個から１２個であり、他の実施形態において、炭素原子の数は３個から１０個であり、他の実施形態において、炭素原子の数は３個から８個であり、他の実施形態において、炭素原子の数は５個から６個であり、他の実施形態において、炭素原子の数は６個から８個である。「カルボシクリル」は、単環式、二環式または多環式の縮合環、スピロ環または架橋環系、および１つ以上の非芳香族性の炭素環式環または複素環式環、或いは１つ以上の芳香環或いはその組み合わせと縮合した１つの炭素環式環を含む多環式環系を含み、炭素環式環上に結合された基または点が存在する。二環式カルボシクリル基は、架橋二環式カルボシクリル、縮合二環式カルボシクリルおよびスピロ二環式カルボシクリル基、ならびに隣り合う２つの環原子を共有する２つの環を含む縮合二環式系を含む。架橋二環式基は、環原子の隣の３つまたは４つの環原子を共有する２つの環を含む。スピロ二環式系は、１つの環原子を共有する２つの環を含む。カルボシクリル基の幾つかの非限定的な例は、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む。カルボシクリル基の更なる非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペンター１－エニル、１－シクロペンター２－エニル、１－シクロペンター３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキサー１－エニル、１－シクロヘキサー２－エニル、１－シクロヘキサー３－エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等を含む。架橋二環式カルボシクリル基は、限定されるものではないが、ビシクロ［２．２．２］オ

クチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．３．１］ノニル、ビシクロ［３．２．３］ノニル等を含む。

【０１２２】

用語「シクロアルキル」は、３個から１２環炭素原子を単環式、二環式または三環式環系として有する飽和環をいい、分子の残りに結合する１つ以上の接続を有する。幾つかの実施形態において、シクロアルキル基は、３個から１０個までの環炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキル基は、３個から８個までの環炭素原子を含む。更に他の実施形態において、シクロアルキル基は、３個から６個までの環炭素原子を含む。更に他の実施形態において、シクロアルキル基は、５個から６個までの環炭素原子を含む。シクロアルキル基は、独立に、無置換であるか、または本明細書に記載の１つ以上の置換基で置換されている。

【０１２３】

本明細書において互換可能に用いられる用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式環」は、３～１２個の環原子を含み、環原子の少なくとも１つは、窒素、硫黄または酸素から選択される、飽和または部分不飽和の非芳香族の単環式、二環式または三環式環をいい、分子の残りに結合する１つ以上の接続を有し得る。用語「ヘテロシクリル」は、単環式、二環式または多環式の縮合、スピロ、架橋複素環式環系、および１つ以上の非芳香族性の炭素環式環または複素環式環、或いは１つ以上の芳香環、或いはその組み合わせと縮合した１つの炭素環式環を含む多環式環系を含み、複素環式環上に結合された基または接続が存在する。ビヘテロシクリル基は、架橋ビヘテロシクリル、縮合ビヘテロシクリルおよびスピロビヘテロシクリルを含む。別段指定しない限り、ヘテロシクリル基は、炭素または窒素が結合し得、－ＣＨ$_2$－基が、任意に－Ｃ（＝Ｏ）－基で置き換わっていてもよい。そこにおいて、硫黄は、任意にＳ－オキシドに酸化されていてもよく、窒素は、任意にＮ－オキシドに酸化されていてもよい。幾つかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、３員から８員までの一環または二環式のヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、３員から６員までの一環または二環式のヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、６員から８員までの一環または二環式のヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、５員から６員までのヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、４員のヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、５員のヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、６員のヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、７員のヘテロシクリル基であり、他の実施形態において、ヘテロシクリル基は、８員のヘテロシクリル基である。

【０１２４】

ヘテロシクリル基の幾つかの非限定的な例は、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、１，３－ジオキソラニル、ジチオラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジチアニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、インドリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリル、１，３－ベンゾジオキソリル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ－５－イルを含む。－ＣＨ$_2$－基が－Ｃ（＝Ｏ）－基で置き換えられたヘテロシクリルの幾つかの非限定的な例は、２－オキソピロリジニル、オキソ－１，３－チアゾリジニル、２－ピペリジノニル、３，５－ジオキソピペリジニル、ピリミジンジオン－イルを含む。環硫黄原子が酸化されたヘテロシクリルの幾つかの非限定的な例は、スルホラニルおよび１，１－ジオキソ－チオモルホリニルである。架橋ヘテロシクリル基の幾つかの非限定的な例は、２－オキサビシクロ［２．２．２

］オクチル、１－アザビシクロ［２．２．２］オクチル、３－アザビシクロ［３．２．１］オクチル等を含む。ヘテロシクリル基は、本明細書に開示された１つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【０１２５】

用語「架橋」は、分子の２つの異なる部位を接続する結合、原子、または非分岐原子鎖をいう。架橋によって接続された２つの原子（通常、しかしいつもではないが、２つの三級炭素原子）は、「ブリッジヘッド」を意味する。

【０１２６】

用語「スピロ」は、２つの環の間で唯一の共有される原子（通常、四級炭素）である１つの原子を含む環系をいう。

【０１２７】

用語「ｎ員」において、ｎは、典型的に、環形成原子の数がｎである基において、環形成原子の数として記載される整数である。例えば、ピペリジルは、６員ヘテロシクリルの例であり、１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフチル基は、１０員カルボシクリル基の例である。

【０１２８】

用語「ヘテロ原子」は、窒素、硫黄、またはリンの何れかの酸化された形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、または複素環式環の置換可能な窒素、例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中のものとして）、ＮＨ（ピロリジニル中のものとして）またはＮＲ（Ｎ－置換ピロリジニル中のものとして）を含む、酸素（Ｏ）、硫黄（Ｓ）、窒素（Ｎ）、リン（Ｐ）およびケイ素（Ｓｉ）をいう。

【０１２９】

用語「ハロゲン」は、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、またはヨード（Ｉ）をいう。

【０１３０】

用語「アジド」または「N_3」は、アジド基をいう。この基は、例えば、メチル基に結合し、アジドメチル（メチルアジド、MeN_3）を形成するか、またはフェニル基に結合してフェニルアジド（PhN_3）を形成し得る。

【０１３１】

単独でまたは「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」の大部分として用いられる用語「アリール」は、合計で６個から１４個までの環員、または６個から１２個までの環員、または６個から１０個までの環員を有する単環式、二環式および三環式炭素環式環系をいい、系における少なくとも１つの環は芳香族であり、当該系における各環は、３個から７個までの環員を含み、当該分子の残りと接続した１つまたは複数の結合部位を有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」または「芳香族環」と互換的に使用され得る。アリール基の幾つかの幾つかの非限定的な例は、フェニル、ナフチルおよびアントリルを含む。アリール基は、任意に、無置換であるか、または本明細書に開示された１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【０１３２】

単独で或いは「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」の大部分として用いられる用語「ヘテロアリール」は、合計で５個から１４個までの環員、または５個から１２個までの環員、または５個から１０個までの環員、または５個から６個までの環員を有する単環式、二環式および三環式環系をいい、系における少なくとも１つの環は、芳香族であり、少なくとも１の環員はヘテロ原子から選択され、当該系における各環は、５個から７個までの環員を含み、当該分子の残りと接続した１つまたは複数の結合部位を有する。別段指定しない限り、ヘテロアリール基は、炭素または窒素結合であり得、－CH_2－基は、任意に－Ｃ（＝Ｏ）－基で置き換えられ得る。そこにおいて、硫黄は、任意にＳ－オキシドに酸化されていてもよく、窒素は、任意にＮ－オキシドに酸化されていてもよい。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロ芳香環」または「ヘテロ芳香族化合物」は、本明細書で互換可能に用いられ得る。１つの実施形態において、ヘテロアリー

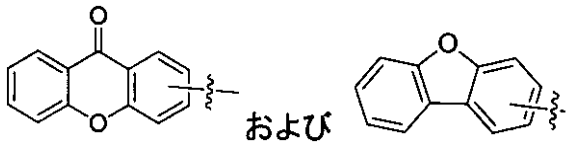
ル基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つのヘテロ原子を含む５員から１２員までのヘテロアリールである。他の実施形態において、ヘテロアリール基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つのヘテロ原子を含む５員から１０員までのヘテロアリールである。他の実施形態において、ヘテロアリール基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つのヘテロ原子を含む５員から６員までのヘテロアリールである。他の実施形態において、ヘテロアリール基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つのヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。他の実施形態において、ヘテロアリール基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つのヘテロ原子を含む６員ヘテロアリールである。

【０１３３】

ヘテロアリール基の幾つかの非限定的な例は、以下の単環式環、即ち、２－フラニル、３－フラニル、Ｎ－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、Ｎ－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、３－ピリダジニル）、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、テトラゾリル（例えば、５Ｈ－テトラゾリル、２Ｈ－テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、２－トリアゾリル、５－トリアゾリル、４Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、１Ｈ－１，２，４－トリアゾリルおよび１，２，３－トリアゾリル）、２－チエニル、３－チエニル、ピラゾリル（例えば、２－ピラゾリルおよび３－ピラゾリル）、イソチアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、ピラジニル、１，３，５－トリアジニル、並びに以下の二環、即ち、限定されるものではないが、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、２－インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば、２－キノリニル、３－キノリニル、４－キノリニル）、イソキノリニル（例えば、１－イソキノリニル、３－イソキノリニルまたは４－イソキノリニル）、オキサチアニル、

【０１３４】

【化１４】



【０１３５】

を含む。ヘテロアリール基は、任意に、本明細書に開示された１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【０１３６】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、単独で用いられるか、または「カルボキシアルキル」のような他の用語と一緒に用いられるか否かに関わらず、－CO_2Hをいう。用語「カルボニル」は、単独で用いられるか、または「アミノカルボニル」、「アシルオキシ」のような他の用語と一緒に用いられるか否かに関わらず、－（Ｃ＝Ｏ）－を意味する。

【０１３７】

用語「アルキルアミノ」は、「Ｎ－アルキルアミノ」および「Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノ」をいい、ここで、アミノ基は、独立に、１つのアルキル基または２つのアルキル基でそれぞれ置換されている。幾つかの実施形態において、アルキルアミノ基は、窒素原子に結合した１つまたは２つのC_{1-6}アルキル基を有する低級アルキルアミノ基である。他の実施形態において、アルキルアミノ基は、C_{1-3}の低級アルキルアミノ基である。適

切なアルキルアミノ基は、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノであり得る。アルキルアミノ基の例は、限定されるものではないが、Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－エチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ等を含む。

【０１３８】

用語「アリールアミノ」は、１つまたは２つのアリール基で置換されたアミノ基をいう。このような基の幾つかの非限定的な例は、Ｎ－フェニルアミノを含む。幾つかの実施形態において、アリールアミノのアリール基は、さらに置換されていてもよい。

【０１３９】

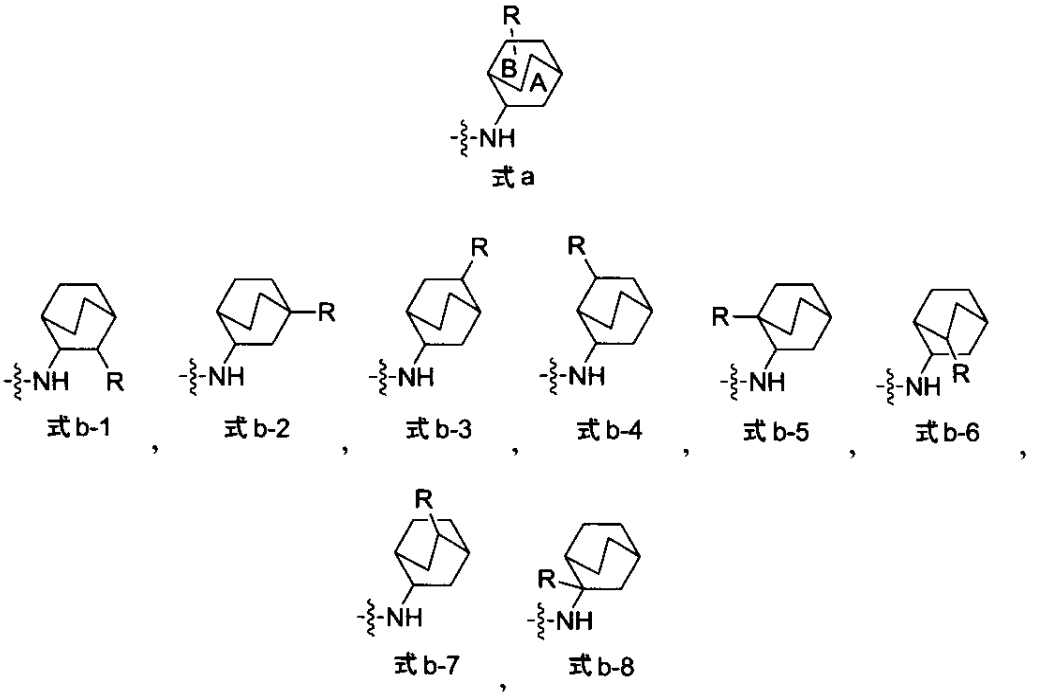
用語「アミノアルキル」は、１つまたは２つのアミノ基で置換されたC_{1-10}の直鎖または分岐鎖アルキル基をいう。幾つかの実施形態において、アミノアルキルは、１つまたは２つのアミノ基で置換されたC_{1-6}低級アミノアルキルである。アミノアルキル基の幾つかの非限定的な例は、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルおよびアミノヘキシルを含む。

【０１４０】

本明細書に記載されるとき、置換基から環系内の１つの環の中心へに引かれた結合は、環上の何れかの置換可能な位置での置換基の置換を示し、当該環系は、単環、二環または多環式環系を含む。例えば、式ａは、環Ａおよび環Ｂの二環式環系上の何れかの置換可能な位置での置換基の置換、即ち、式ｂ－１から式ｂ－８を示す。

【０１４１】

【化１５】

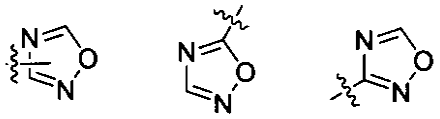


【０１４２】

本明細書に記載されるとき、置換基から環系内の１つの環の中心へ引かれた結合は、結合が、環上の何れかの結合可能な位置における分子の残りに接続できる結合を示す。例えば、式ｃは、環上の何れかの置換可能な位置における置換基の置換、即ち、式ｄ－１および式ｄ－２を示す。

【０１４３】

【化１６】



【０１４４】

用語「不飽和」は、１つ以上の不飽和単位を有する基をいう。

【０１４５】

用語「含む（comprising）」または「含む（comprise）」は、開放式であることを意味しており、示された構成要素を含むが、他の要素を排除するのではない。

【０１４６】

本明細書に記載されるとき、用語「薬学的に許容され得る担体」は、何れかの溶媒、分散媒体、コーティング剤、界面活性剤、酸化防止剤、防腐剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、塩、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、分散剤、滑沢剤、甘味剤、香料、着色料またはその組み合わせを含み、これらの全ては当業者によく知られたものである（例えば、参照によりその全てが本明細書に援用されるRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329）。いずれかの従来の担体が活性成分と適合しないことを除いて、薬学的に許容される担体は、治療または医薬組成物において効果的に使用される。

【０１４７】

本明細書で使用されるとき、用語「インフルエンザウイルスの複製の阻害」は、ウイルス複製量の減少（例えば、少なくとも１０％の減少）およびウイルス複製の完全な停止（即ち、ウイルスの複製量の１００％の減少）の両方を含む。幾つかの実施形態において、インフルエンザウイルスの複製は、少なくとも５０％、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％阻害される。

【０１４８】

本明細書で使用されるとき、「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量をいう。本発明において、所望の生物学的応答は、インフルエンザウイルスの複製を阻害すること、インフルエンザウイルスの量を減少させること、またはインフルエンザウイルス感染症の重症度、期間、進行または発症を低減または改善すること、インフルエンザウイルス感染症の進行を予防すること、インフルエンザウイルス感染症に関連する症状の再発、発達、発症または進行を予防すること、またはインフルエンザ感染症に対して使用される別の治療の予防または治療効果を増強するか、または改善することである。治療対象体に投与される化合物の正確な量は、投与様式、感染症の型および重症度、ならびに一般的な健康、年齢、性別、体重および薬物耐性などの治療対象体の特徴に依存するであろう。当業者は、これらおよび他の要因に基づいて適切な投薬量を決定することができるであろう。他の抗ウイルス剤と同時投与される場合、例えば、抗インフルエンザ剤と同時投与される場合、第２の薬剤の「有効量」は、使用される薬剤の種類に依存するであろう。適切な投薬量は、承認された薬剤について知られており、また治療対象体の状態、治療される疾病の種類および本明細書に記載の化合物の使用される量に従って当業者によって調整され得る。量が明確に記載されていない場合には、有効量を仮定すべきである。例えば、本明細書に記載の化合物は、治療または予防処置のために約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の用量の範囲で治療対象体に投与され得る。

【０１４９】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する」、「治療」および「治療すること」は、治療的および予防的処置の両方をいう。例えば、治療的処置は、１種以上の治療剤（例えば、本発明の化合物または組成物のような１種以上の治療剤）の投与によってもたらされる、インフルエンザウイルス媒介性疾病の進行、重症度および／または期間の減少または改善、あるいはインフルエンザウイルス媒介性疾病の１つ以上の症状（具体的には１つ以

上の識別可能な症状）の改善を含む。ある実施形態において、治療的処置は、インフルエンザウイルス媒介性疾病の少なくとも１つの測定可能な物理的パラメータの改善を含む。他の実施形態において、治療的処置は、例えば、識別可能な症状の安定化によって物理的に、例えば、物理的パラメータの安定化によって生理学的に、またはその両方によってインフルエンザウイルス媒介疾病の進行の阻害を含む。他の実施形態において、治療的処置は、インフルエンザウイルス媒介性感染症の減少または安定化を含む。抗ウイルス薬は、すでにインフルエンザを有する人々を治療して、症状の重症度を軽減し、彼らが病気である日数を減らすために、社会環境で使用することができる。

【０１５０】

用語「保護基」または「ＰＧ」は、化合物の他の官能基と反応している間に、特定の官能性をブロックまたは保護するために通常使用される置換基をいう。例えば、「アミノ保護基」は、化合物におけるアミノ官能性をブロックまたは保護するアミノ基に結合した置換基である。好適なアミノ保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ、Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢＺ、Ｃｂｚ）および９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）を含む。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性をブロックまたは保護するヒドロキシ基の置換基をいう。好適な保護基は、アセチルおよびシリルを含む。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能性をブロックまたは保護する、カルボキシ基の置換基をいう。一般的なカルボキシ保護基は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｐｈ、シアノエチル、２－（トリメチルシリル）エチル、２－（トリメチルシリル）エトキシ－メチル、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、２－（ｐ－ニトロフェニルスルホニル）－エチル、２－（ジフェニルホスフィノ）－エチル、ニトロエチル等を含む。保護基の一般的な記述およびその使用については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991、およびP. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005を参照のこと。

【０１５１】

本発明の化合物の説明

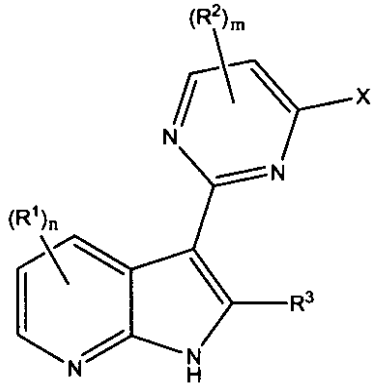
本発明は、インフルエンザウイルス複製およびインフルエンザウイルスＲＮＡポリメーラゼの阻害剤として用いられる新規の化合物を開示する。これらの化合物はおよびその組成物は、罹患体におけるウイルス感染症を予防し、処置し、治療し、または軽減するための治療剤として用いることができる。

【０１５２】

１つの側面において、本明細書には、式（Ｉ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグが提供され、

【０１５３】

【化１７】



(I)

【０１５４】

式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｘ、ｍおよびｎは、本明細書に定義したとおりである。

【０１５５】

ある実施形態において、各R^1およびR^3は、独立に、H、F、Cl、Br、CN、NO_2、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^cR^d、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-4}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-4}アルキレン、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリールまたは（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであり、ここで、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリールおよび（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、R^bO－C_{1-4}アルキレンまたはR^dR^cN－C_{1-4}アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、

ｎは０、１、２または３であり、

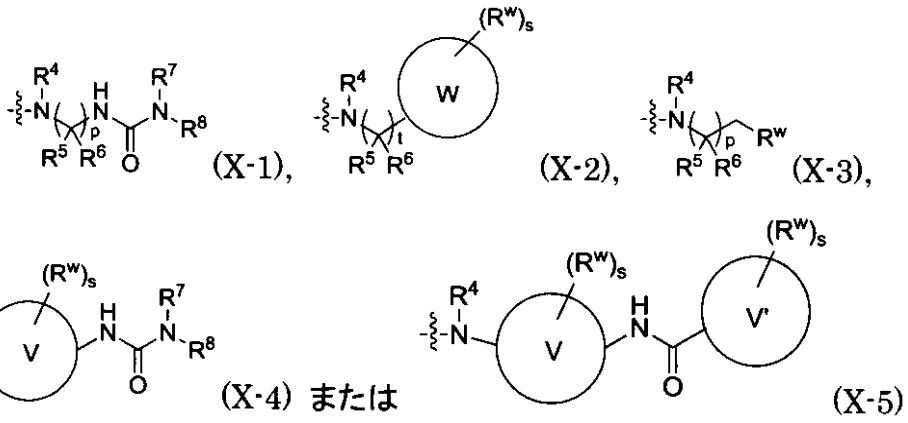
各R^2は、独立に、F、C_{2-6}アルキニル、OR^b、C_{3-12}カルボシクリル、C_{3-12}カルボシクリル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１４員までのヘテロアリール、（５員から１４員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであるか、または隣り合う２つのR^2は、それらが結合している原子と一緒に、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環を形成し、ここで、C_{2-6}アルキニル、C_{3-12}カルボシクリル、C_{3-12}カルボシクリル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１４員までのヘテロアリール、（５員から１４員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレン、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環および５員から１０員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はFではない、

各Ｒ’は、独立に、F、Cl、Br、CN、NO_2、オキソ（＝O）、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-4}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-4}アルキレン、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^cR^d、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリールまたは（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであり、ここで、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリールおよび（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、NO_2、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、R^bO－C_{1-4}アルキレンまたはR^dR^cN－C_{1-4}アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、

ｍは１または２であり、

Ｘは、以下のサブ式の１つを有し、

【０１５６】
【化１８】



【０１５７】
式中、R^4は、HまたはC$_{1-6}$アルキルであり、C$_{1-6}$アルキルは、１つ、２つ、３つ、または４つのUで任意に置換されていてもよく、
各R^5、R^6、R^7およびR^8は、独立に、HまたはC$_{1-6}$アルキルであるか、またはR^5およびR^6は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C$_{3-8}$シクロアルキル基、３員から６員までの複素環式環、C$_{6-10}$芳香環または５員から１０員までの複素芳香環を形成するか、またはR^7およびR^8は、それらが結合している窒素原子と一緒に、３員から６員までの複素環式環または５員から１０員までの複素芳香環を形成し、C$_{1-6}$アルキル、C$_{3-8}$シクロアルキル、３員から６員までの複素環式環、C$_{6-10}$芳香環または５員から１０員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのUで置換されており、
Wは、C$_{3-12}$炭素環式環または３員から１２員までの複素環式環であり、
各VおよびV’は、独立に、C$_{3-12}$シクロアルカン環、３員から１２員までの複素環式環、C$_{6-10}$芳香環または５員から１０員までの複素芳香環であり、
各R^wは、独立に、F、Cl、Br、CN、NO_2、オキソ（＝O）、－C（＝O）R^a、－C（＝O）OR^b、－C（＝O）NR^cR^d、－S（＝O）$_2R^e$、－S（＝O）$_2NR^cC$（＝O）R^a、－S（＝O）$_2NR^cR^d$、（R^bO）$_2$P（＝O）－C$_{0-2}$アルキレン、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C$_{1-2}$アルキレン、R^dR^cN－C$_{1-2}$アルキレン、C$_{1-6}$アルキル、５員から６員までのヘテロアリールまたは５員から６員までのヘテロシクリルであり、ここで、C$_{1-6}$アルキル、５員から６員までのヘテロアリールまたは５員から６員までのヘテロシクリルの各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのUで置換されており、
各Uは、独立に、F、Cl、Br、NO_2、CN、オキソ（＝O）、N_3、OR^b、－NR^cR^d、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{1-6}$ハロアルキルであり、
各ｓおよびｔは、は、独立に、０、１、２または３であり、
ｐは、１、２または３であり、および
各R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、独立に、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、C$_{3-6}$シクロアルキル－C$_{1-4}$アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C$_{1-4}$アルキレン、C$_{6-10}$アリール、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-4}$アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリール、（５員から１０員までのヘテロアリール）－C$_{1-4}$アルキレンであるか、またはR^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、３員から６員までの複素環式環を形成し、ここで、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{3-6}$シクロアルキル、C$_{3-6}$シクロアルキル－C$_{1-4}$アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C$_{1-4}$アルキレン、C$_{6-10}$アリール、C$_{6-10}$アリール－C$_{1-4}$アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリール、（

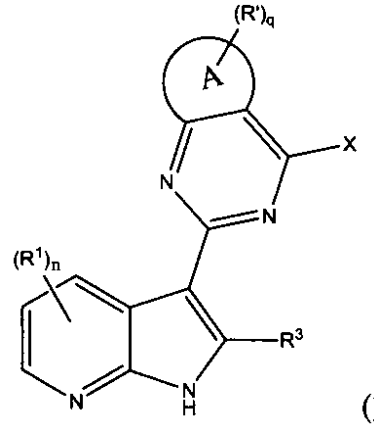
５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンおよび３員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルアミノから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

【０１５８】

他の実施形態において、本発明は、式（ＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【０１５９】

【化１９】



(II)

【０１６０】

式中、Ａ、R^1、R^3、Ｘ、Ｒ’、ｎおよびｑは、本明細書に定義したとおりである。

【０１６１】

他の実施形態において、Ａは、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環であり、およびｑは、０、１、２、３、４または５である。

【０１６２】

他の実施形態において、各R^1およびR^3は、独立に、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニルまたは５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニルまたは５員から６員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキルまたはR^bO－C_{1-2}アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されている。

【０１６３】

他の実施形態において、各R^2は、独立に、Ｆ、C_{2-6}アルキニル、OR^b、C_{3-6}カルボシクリル、C_{3-6}カルボシクリル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロシクリル、（５員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-2}アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリール、（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-2}アルキレンであるか、または隣り合う２つのR^2は、それらが結合している原子と一緒に、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環を形成し、ここで、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}カルボシクリル、C_{3-6}カルボシクリル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロシクリル、（５員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-2}アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリール、（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-2}アルキレン、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環および５員から６員ま

での複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではない。

【０１６４】

他の実施形態において、各Ｒ’は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、－NR^cR^d、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、C_{1-9}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンまたは５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、C_{1-9}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-4}アルキレンおよび５員から６員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、－NR^cR^d、メチル、エチル、ｎ－プロピルまたはｉ－プロピルから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

【０１６５】

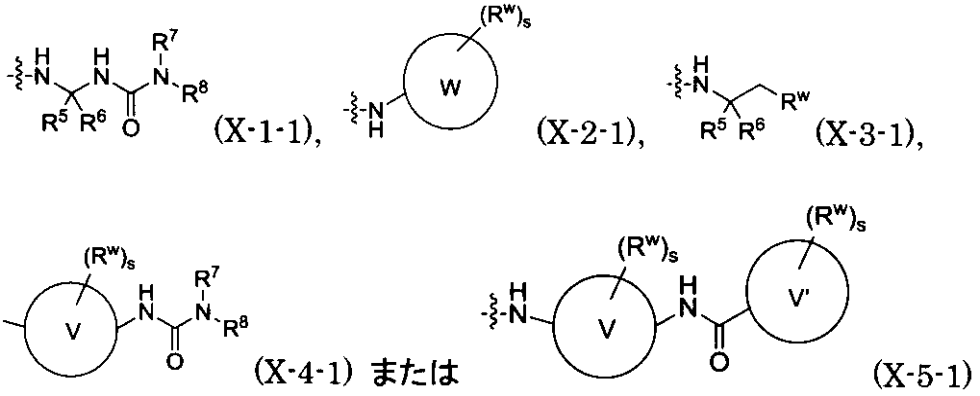
他の実施形態において、各R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、独立に、Ｈ、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-2}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンであるか、またはR^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、５員から６員までの複素環式環を形成し、ここで、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-2}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンおよび５員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキルまたはメトキシから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

【０１６６】

他の実施形態において、Ｘは、以下のサブ式の１つを有し、

【０１６７】

【化２０】



【０１６８】

式中、Ｗ、Ｖ、Ｖ’、R^5、R^6、R^7、R^8、R^wおよびｓは、本明細書に定義したとおりである。

【０１６９】

他の実施形態において、Ｗは、C_{6-8}炭素環式環または６員から８員までの複素環式環である。

【０１７０】

他の実施形態において、Ｖは、C_{3-8}シクロアルカン環、３員から８員までの複素環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環である。

【０１７１】

他の実施形態において、Ｖ’は、C_{3-8}シクロアルカン環、３員から８員までの複素

環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環である。

【０１７２】

他の実施形態において、各R^wは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、オキソ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^e$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cC$（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、（R^bO）$_2$Ｐ（＝Ｏ）－C_{0-2}アルキレン、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-2}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-2}アルキレン、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリルまたはピラゾリルであり、ここで、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリルおよびピラゾリルの各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されている。

【０１７３】

他の実施形態において、各Ｕは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、NO_2、ＣＮ、オキソ（＝Ｏ）、N_3、OR^b、－NR^cR^d、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチルまたはｔ－ブチルである。

【０１７４】

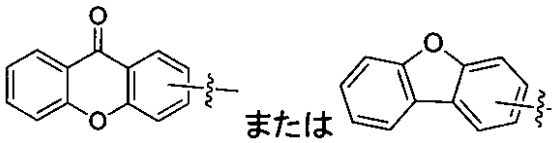
他の実施形態において、Ａは、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環、ナフタレン環または５員から６員までの複素芳香環である。

【０１７５】

他の実施形態において、各R^2は、独立に、Ｆ、エチニル、プロピニル、OR^b、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【０１７６】

【化２１】

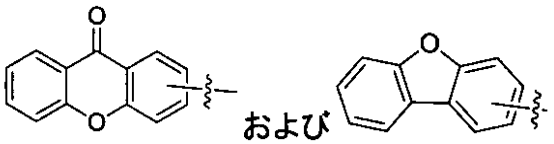


【０１７７】

であり、ここで、エチニル、プロピニル、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【０１７８】

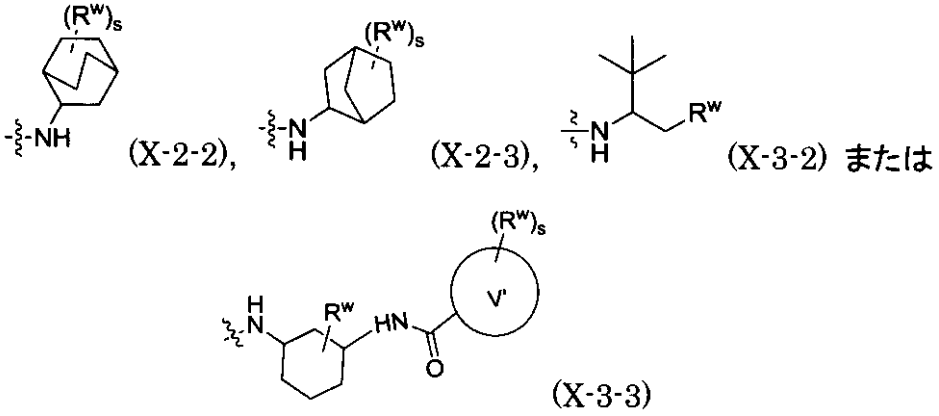
【化２２】



【０１７９】

の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではない。

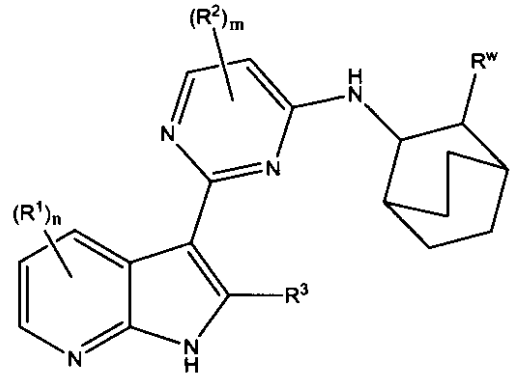
【０１８０】
他の実施形態において、Ｘは、以下のサブ式の１つを有し、
【０１８１】
【化２３】



(X-2-2), (X-2-3), (X-3-2) または

(X-3-3)

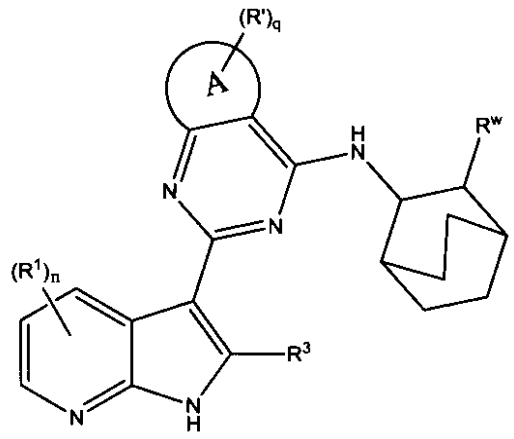
【０１８２】
式中、Ｒ^{w}、ｓおよびＶ’は、本明細書に定義したとおりである。
【０１８３】
他の実施形態において、Ａは、Ｃ$_{5-6}$炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン、ナフタレン、フラン、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、１，３，５－トリアジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリンまたはイソキノリンである。
【０１８４】
他の実施形態において、本発明は、式（ＩＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。
【０１８５】
【化２４】



(III)

【０１８６】
式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、ｍ、ｎおよびＲ^{w}は、本明細書に定義したとおりである。
【０１８７】
他の実施形態において、本発明は、式（ＩＶ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。
【０１８８】

【化２５】



(IV)

【０１８９】

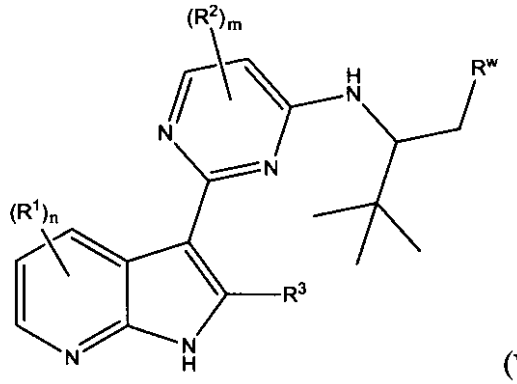
式中、Ａ、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ’、ｎ、ｑおよびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【０１９０】

他の実施形態において、本発明は、式（Ｖ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【０１９１】

【化２６】



(V)

【０１９２】

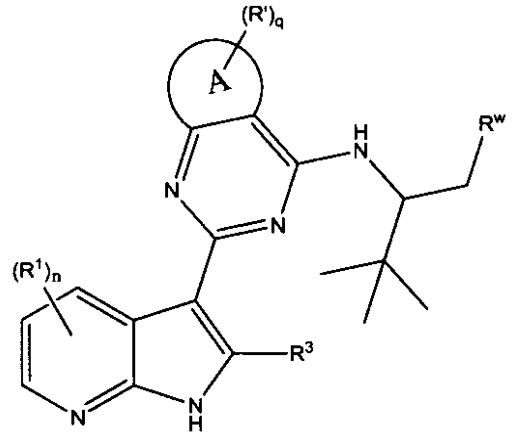
式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、ｍ、ｎおよびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【０１９３】

他の実施形態において、本発明は、式（ＶＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【０１９４】

【化２７】



(VI)

【０１９５】

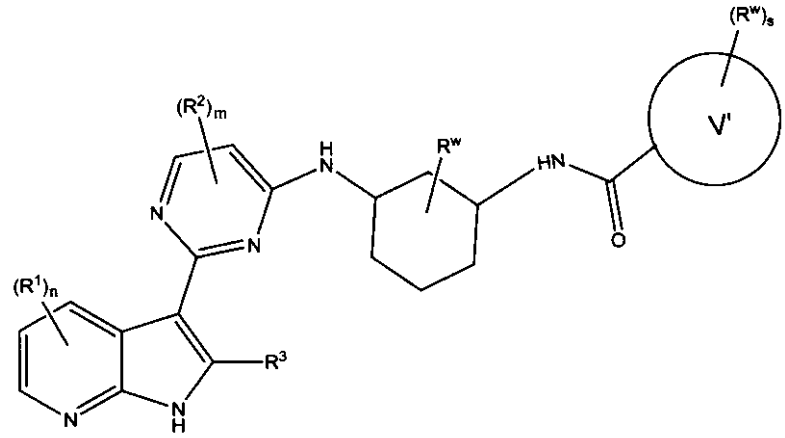
式中、Ａ、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ’、ｎ、ｑおよびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【０１９６】

他の実施形態において、本発明は、式（ＶＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【０１９７】

【化２８】



(VII)

【０１９８】

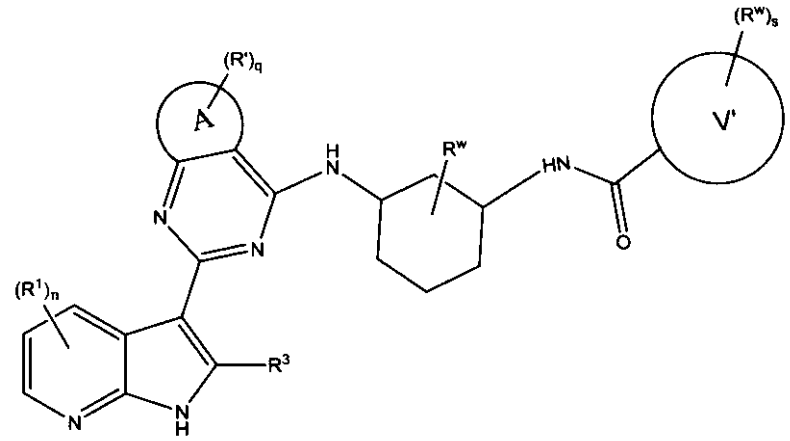
式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、ｍ、ｎ、ｓ、Ｖ’およびＲ[w]は、本明細書に定義したとおりである。

【０１９９】

他の実施形態において、本発明は、式（ＶＩＩＩ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関する。

【０２００】

【化２９】



(VIII)

【０２０１】

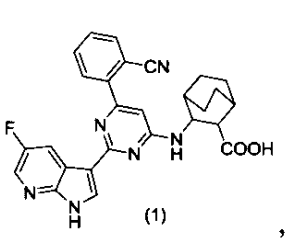
式中、Ａ、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ’、ｎ、ｑ、ｓ、Ｖ’およびＲ^{w}は、本明細書に定義したとおりである。

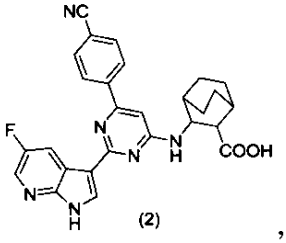
【０２０２】

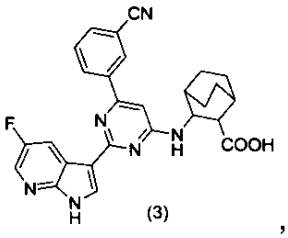
他の実施形態において、本発明は、以下の構造の一つを有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグに関するが、化合物は、これらの構造に限定されるものではない。

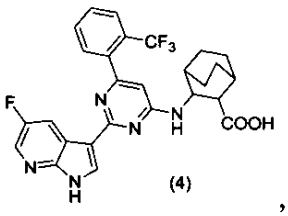
【０２０３】

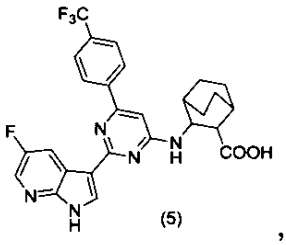
【化３０－１】

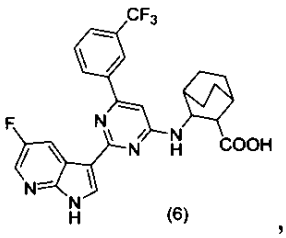

(1)

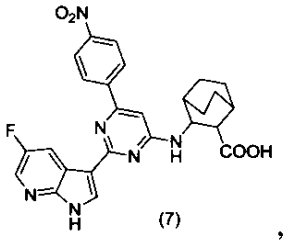

(2)

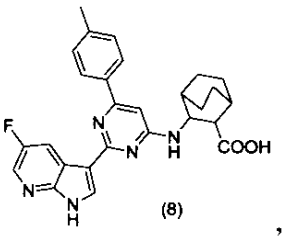

(3)

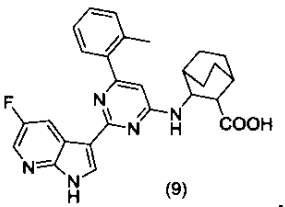

(4)

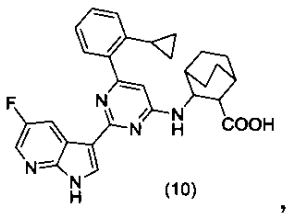

(5)

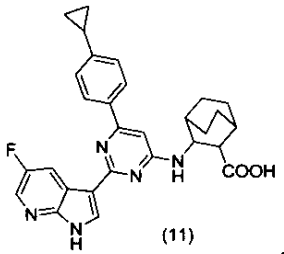

(6)

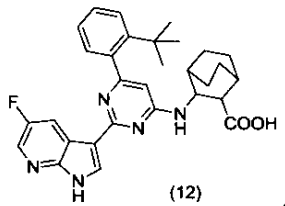

(7)

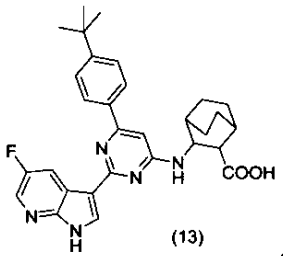

(8)

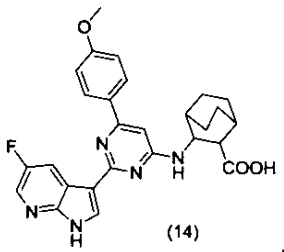

(9)

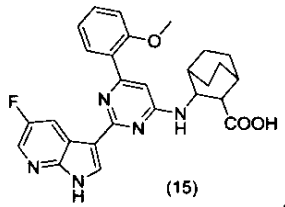

(10)


(11)


(12)


(13)


(14)

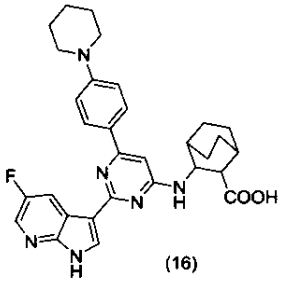

(15)

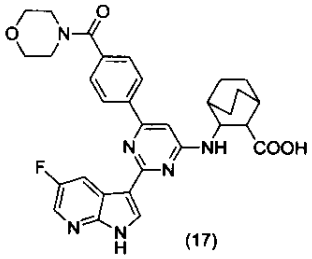
(つづく)

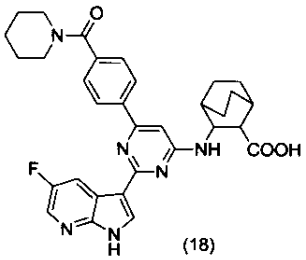
【０２０４】

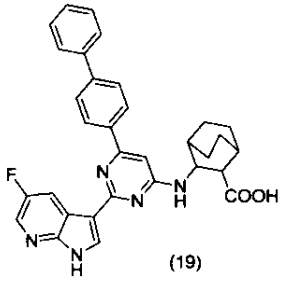
【化３０－２】

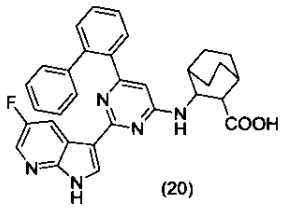
（つづき）

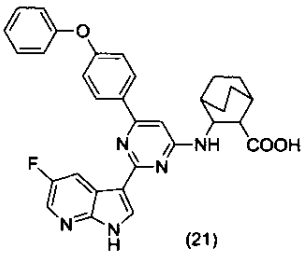

(16),

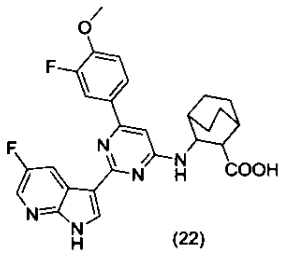

(17),

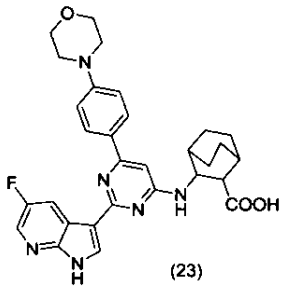

(18),

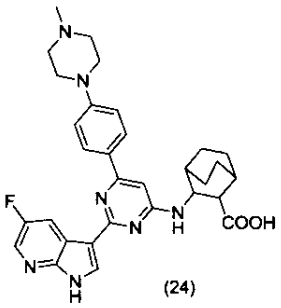

(19),

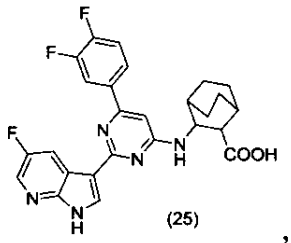

(20),

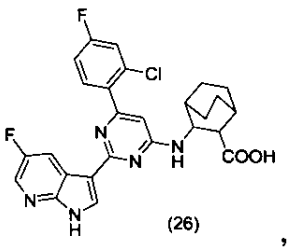

(21),

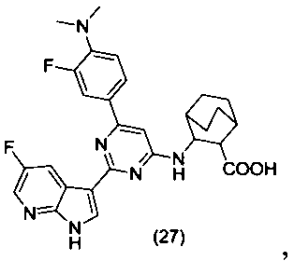

(22),

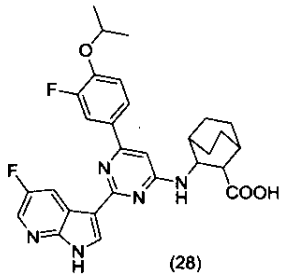

(23),

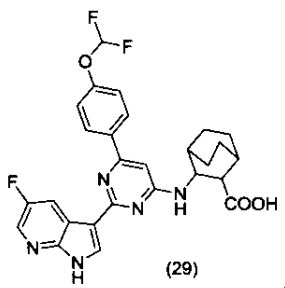

(24),

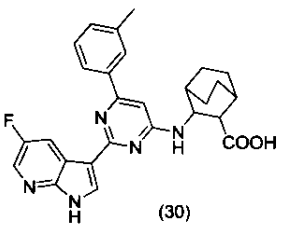

(25),


(26),


(27),


(28),

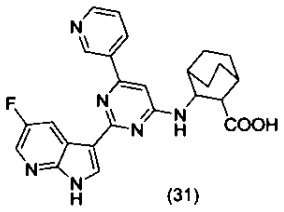
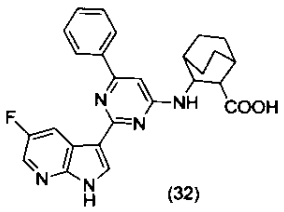
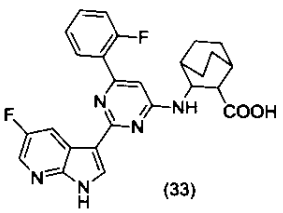
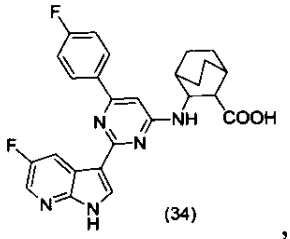
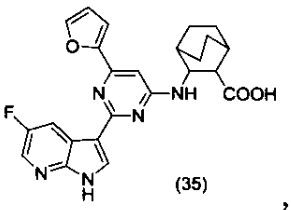
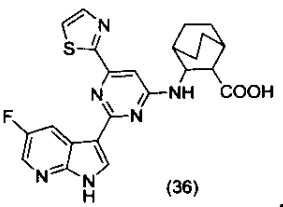
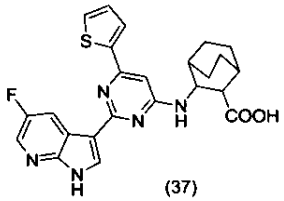
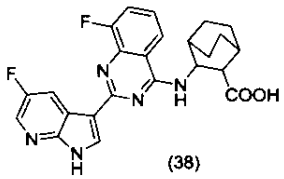
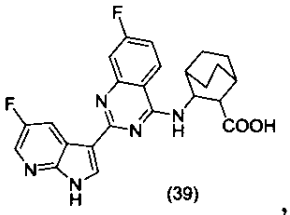
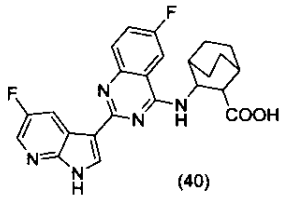
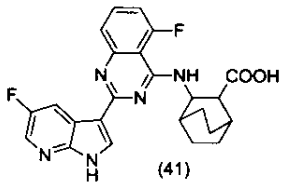
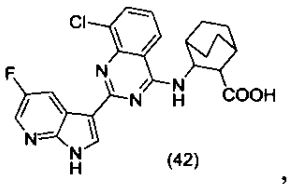
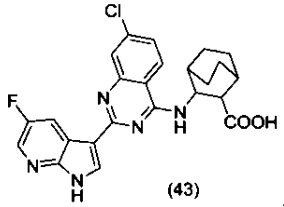
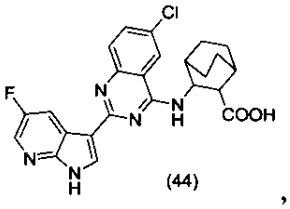
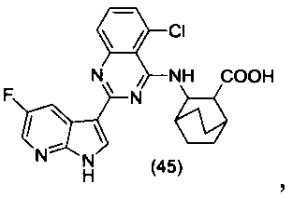
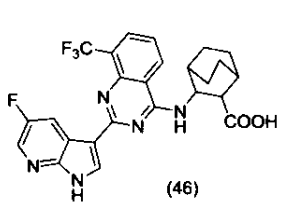
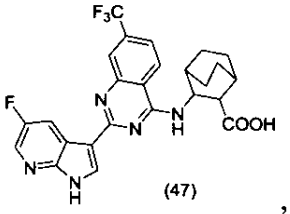
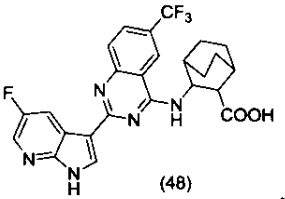

(29),


(30),

（つづく）

【０２０５】

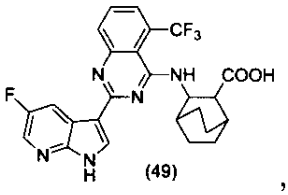
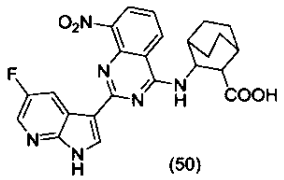
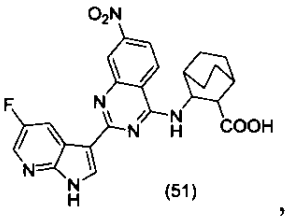
【化３０－３】
（つづき）

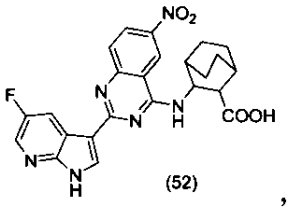
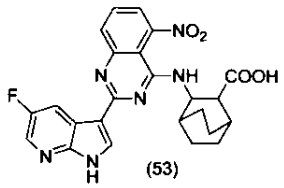
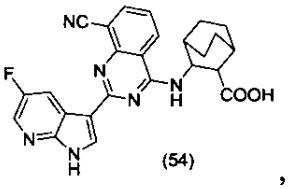

(31),

(32),

(33),

(34),

(35),

(36),

(37),

(38),

(39),

(40),

(41),

(42),

(43),

(44),

(45),

(46),

(47),

(48),

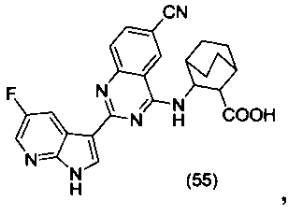
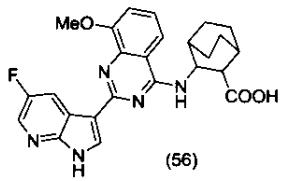
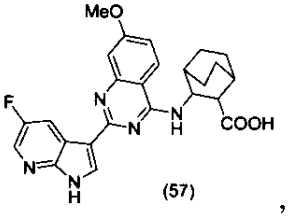
（つづく）

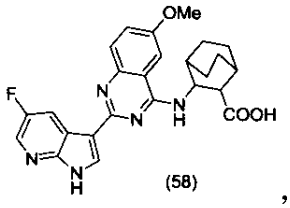
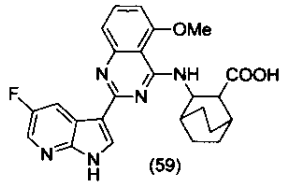
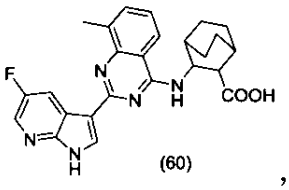
【０２０６】

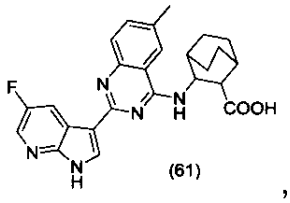
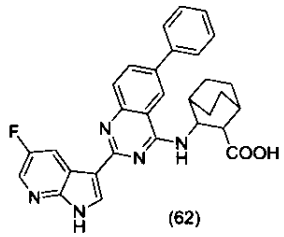
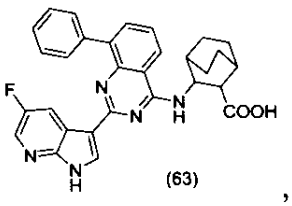
【化３０－４】
（つづき）

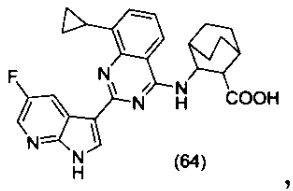
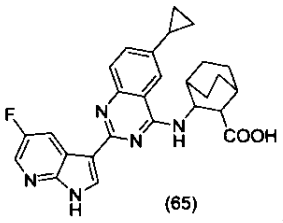
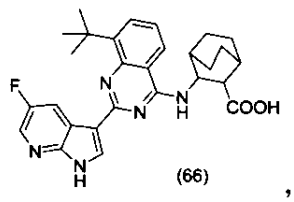

(49),

(50),

(51),


(52),

(53),

(54),


(55),

(56),

(57),


(58),

(59),

(60),


(61),

(62),

(63),

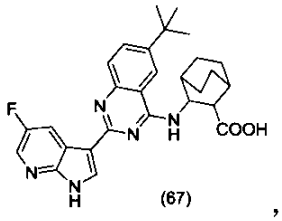

(64),

(65),

(66),

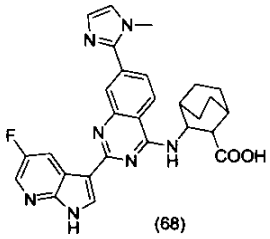
（つづく）

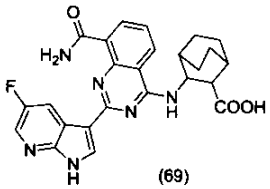
【０２０７】

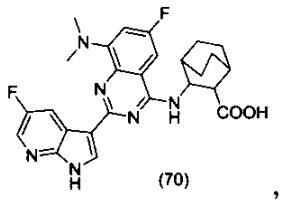
【化３０－５】

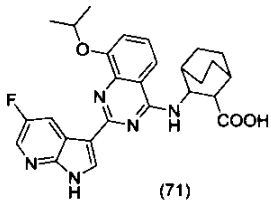
（つづき）

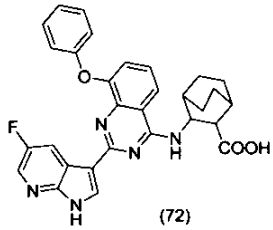

(67),

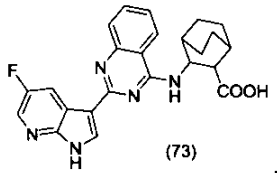

(68),

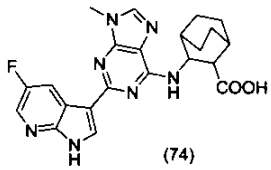

(69),

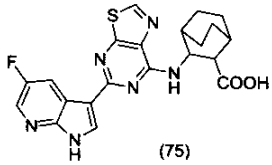

(70),

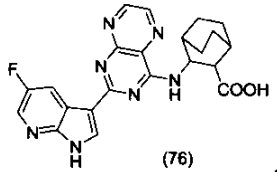

(71),

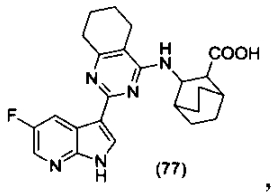

(72),

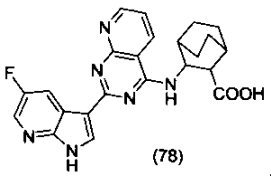

(73),

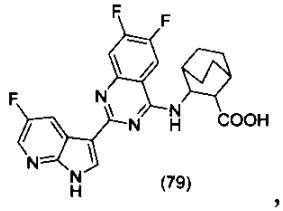

(74),

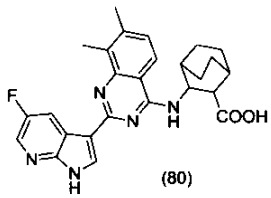

(75),

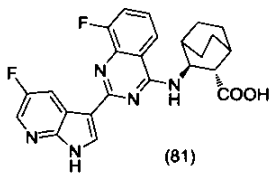

(76),

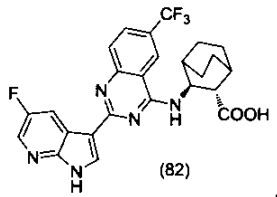

(77),

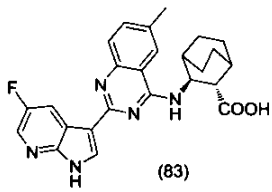

(78),

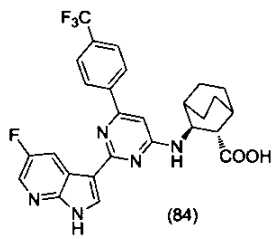

(79),


(80),


(81),


(82),

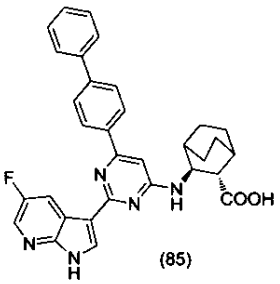

(83),


(84),

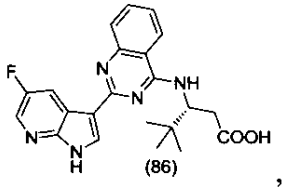
（つづく）

【０２０８】

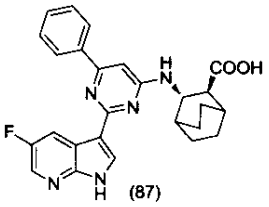
【化３０－６】
（つづき）


(85)

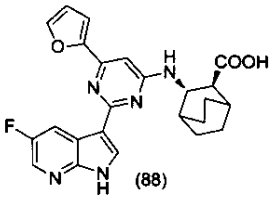
,


(86)

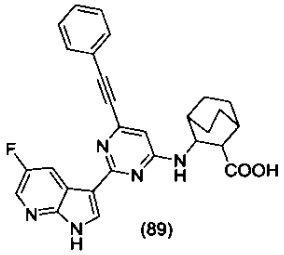
,


(87)

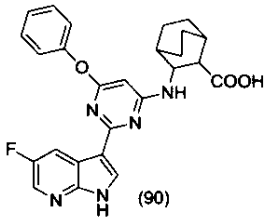
,


(88)

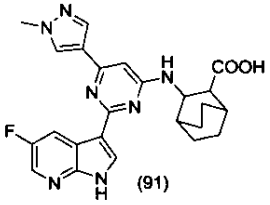
,


(89)

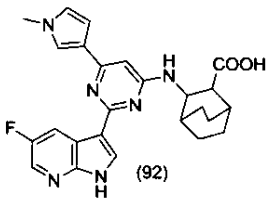
,


(90)

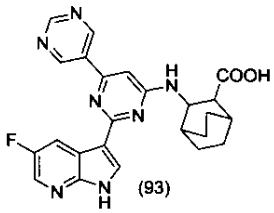
,


(91)

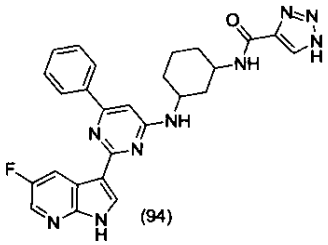
,


(92)

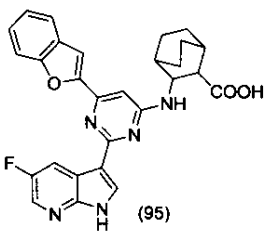
,


(93)

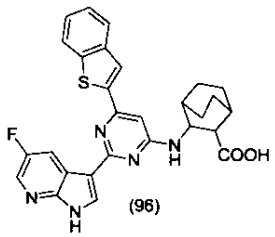
,


(94)

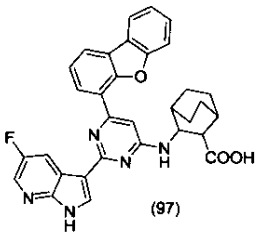
,


(95)

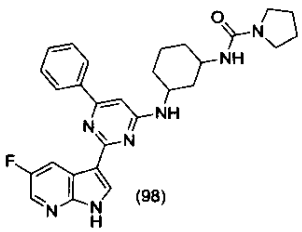
,


(96)

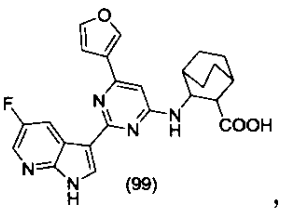
,


(97)

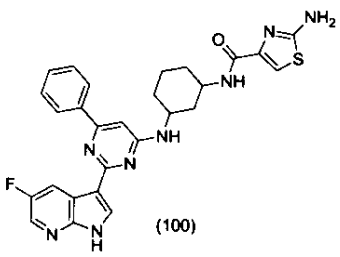
,


(98)

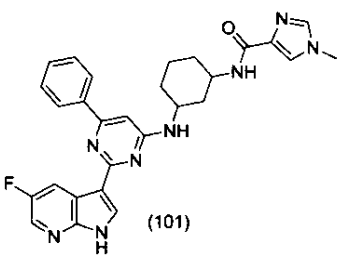
,


(99)

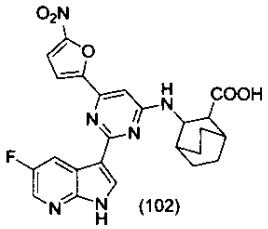
,


(100)

,


(101)

,

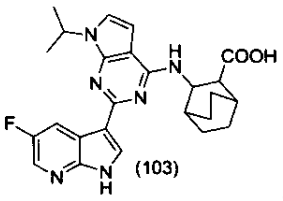

(102)

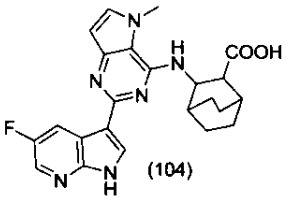
,

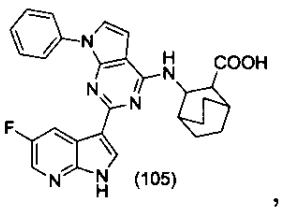
（つづく）

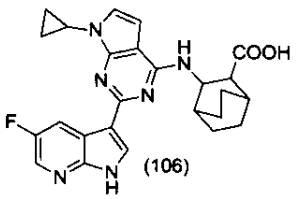
【０２０９】

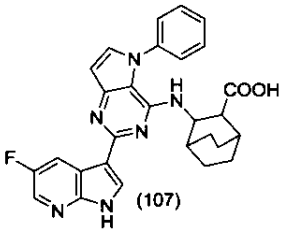
【化３０－７】
（つづき）

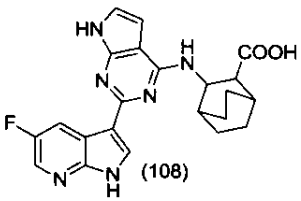

(103)

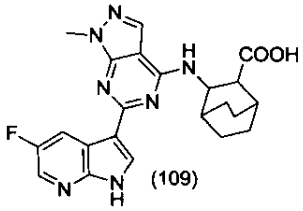

(104)

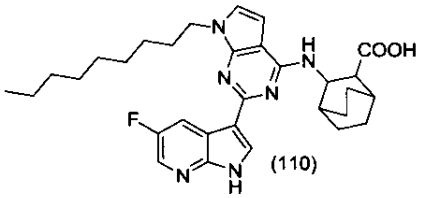

(105)

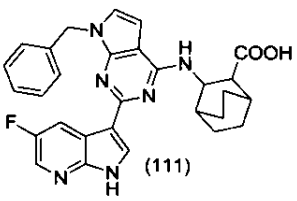

(106)

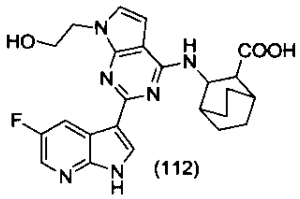

(107)

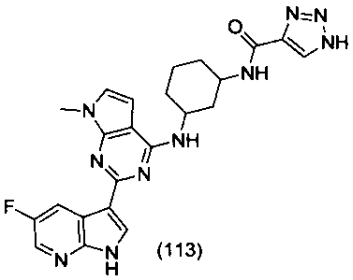

(108)

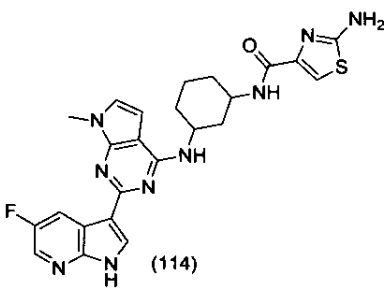

(109)

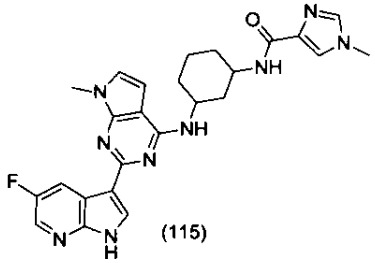

(110)

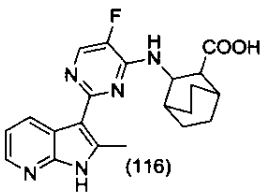

(111)

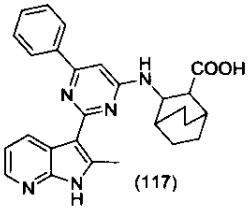

(112)

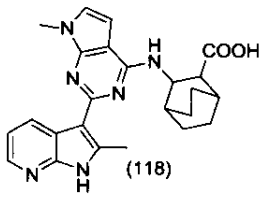

(113)

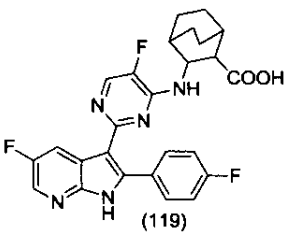

(114)

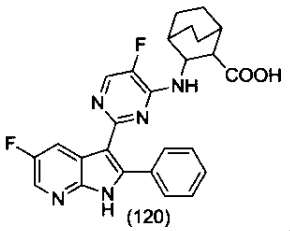

(115)


(116)


(117)


(118)


(119)

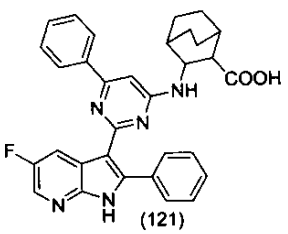

(120)

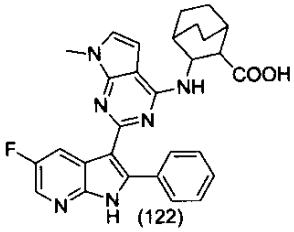
（つづく）

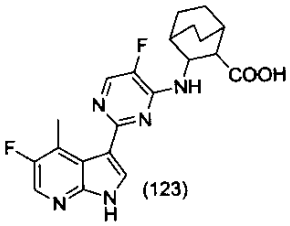
【０２１０】

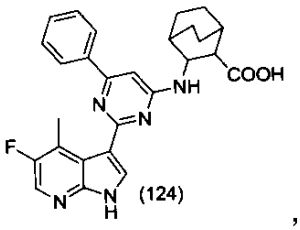
【化３０－８】

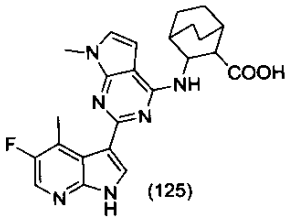
（つづき）

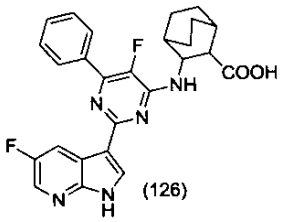

(121)

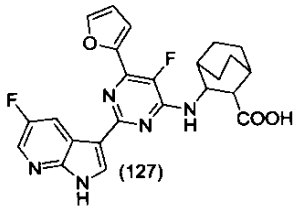

(122)

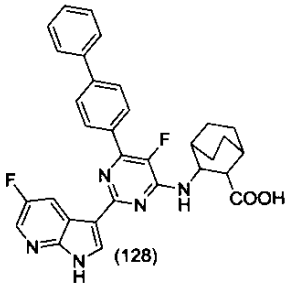

(123)

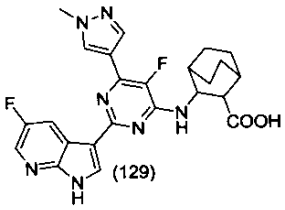

(124)

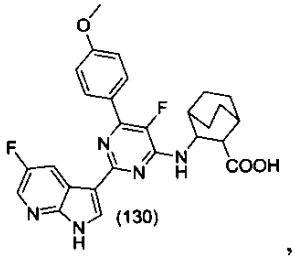

(125)

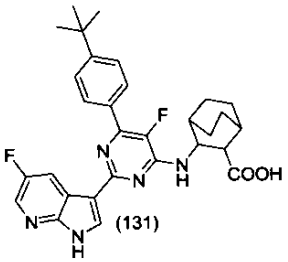

(126)

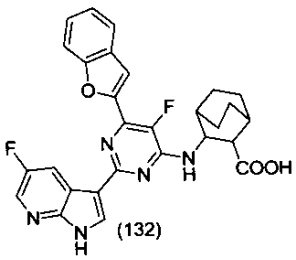

(127)

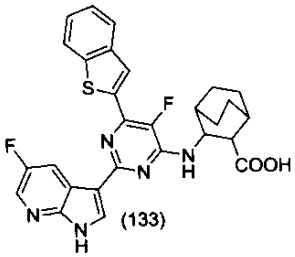

(128)

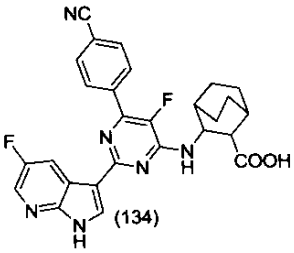

(129)

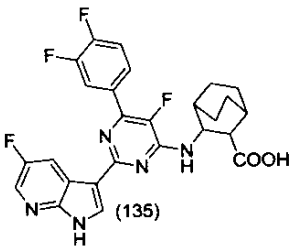

(130)

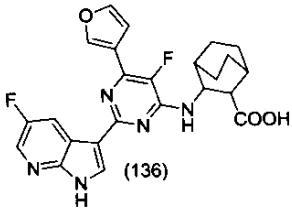

(131)

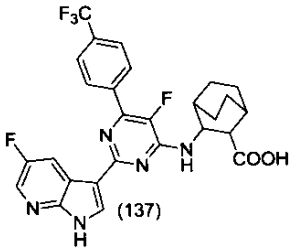

(132)

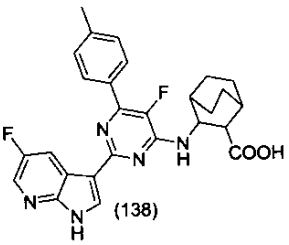

(133)


(134)


(135)


(136)

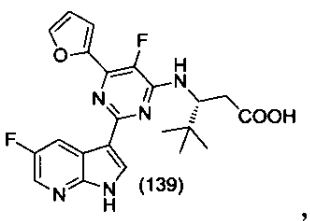

(137)

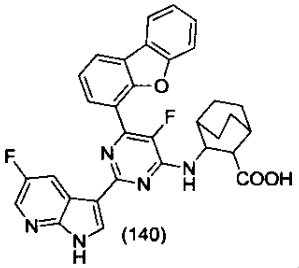

(138)

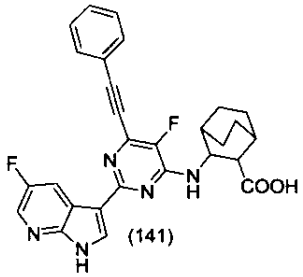
（つづく）

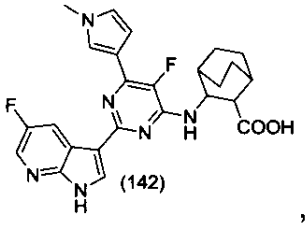
【０２１１】

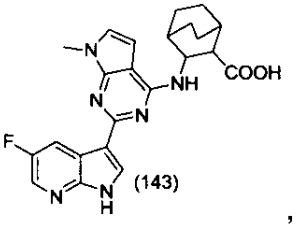
【化３０－９】
（つづき）

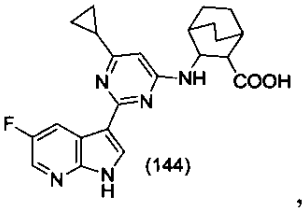

(139)

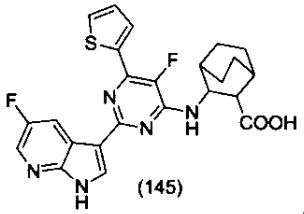

(140)

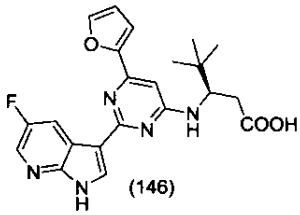

(141)

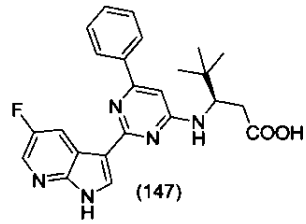

(142)

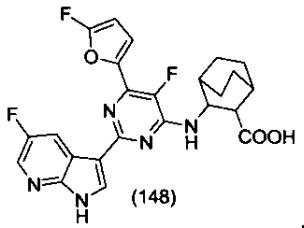

(143)

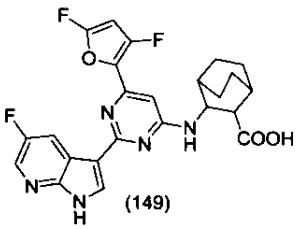

(144)

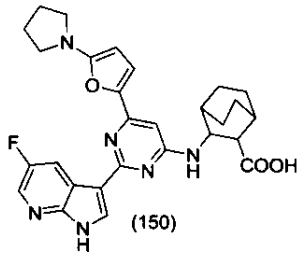

(145)

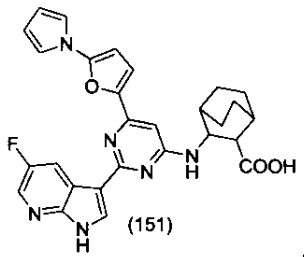

(146)

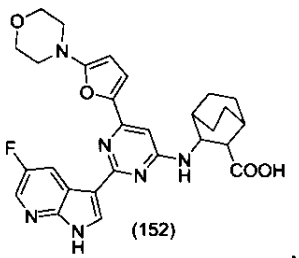

(147)

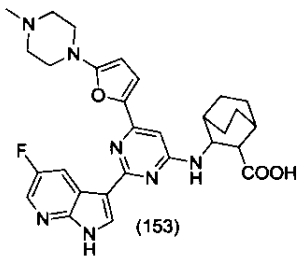

(148)

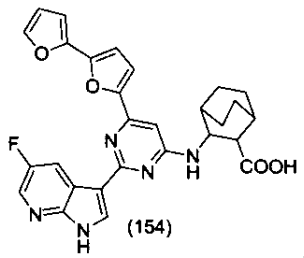

(149)

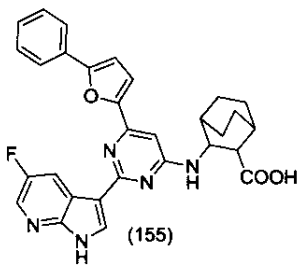

(150)

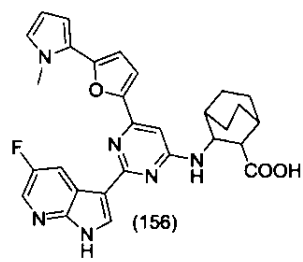

(151)


(152)


(153)


(154)

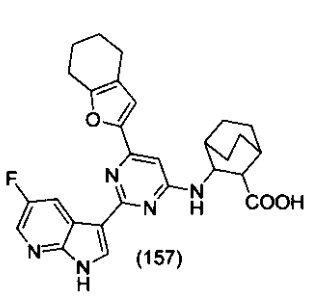

(155)


(156)

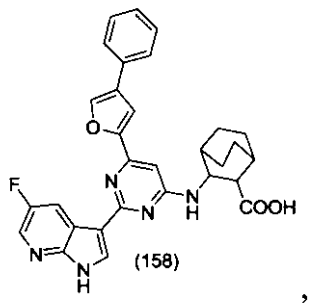
（つづく）

【０２１２】

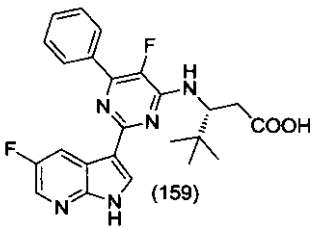
【化３０－１０】
（つづき）


(157)

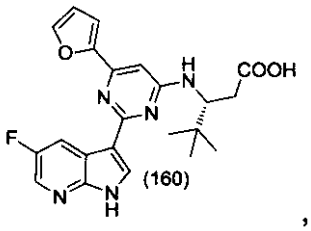
,


(158)

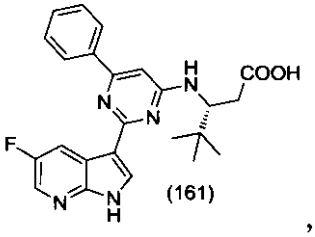
,


(159)

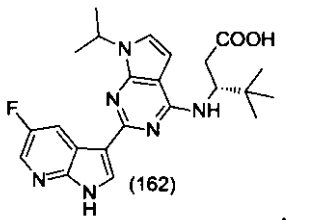
,


(160)

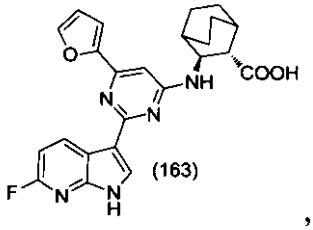
,


(161)

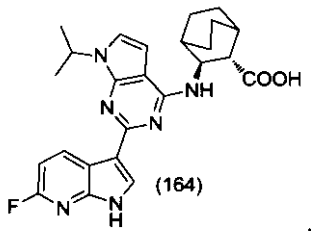
,


(162)

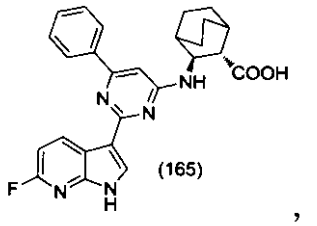
,


(163)

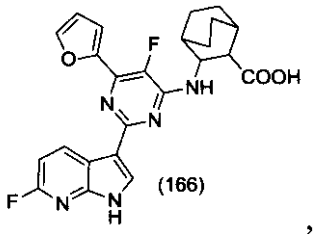
,


(164)

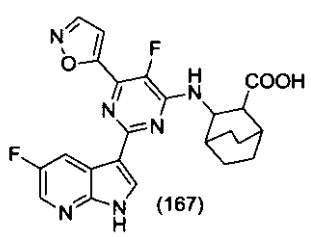
,


(165)

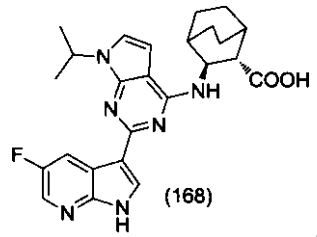
,


(166)

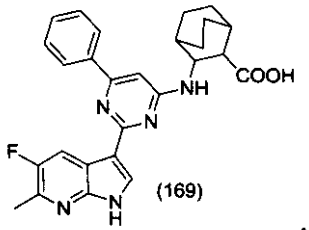
,


(167)

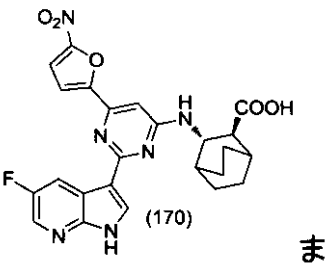
,


(168)

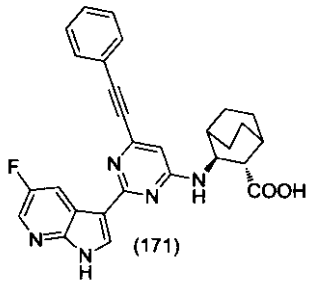
,


(169)

,


(170)

または


(171)

【０２１３】
１つの側面において、本明細書には、本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物が提供される。
【０２１４】
ある実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、ビヒクルまたはその組み合わせを更に含む。
【０２１５】
ある実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、１種以上の治療剤を更に含む。
【０２１６】
他の実施形態において、本明細書に開示された治療剤は、抗インフルエンザウイルス剤または抗インフルエンザウイルスワクチンである。

【０２１７】
他の実施形態において、医薬組成物は、液体、固体、半固体、ゲルまたはスプレーの形態にある。
【０２１８】
他の実施形態において、医薬組成物であって、治療剤は、アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ファビピラビル、アルビドール、リバビリン、スタキフリン、インガビリン、Ｆｌｕｄａｓｅ、ＣＡＳ番号１４２２０５０－７５－６、ＪＮＪ－８７２、ＡＬ－７９４、インフルエンザワクチン（ＦｌｕＭｉｓｔ Ｑｕａｄｒｉｖａｌｅｎｔ（登録商標）、Ｆｌｕａｒｉｘ（登録商標）Ｑｕａｄｒｉｖａｌｅｎｔ、Ｆｌｕｚｏｎｅ（登録商標）Ｑｕａｄｒｉｖａｌｅｎｔ、Ｆｌｕｃｅｌｖａｘ（登録商標）またはＦｌｕＢｌｏｋ（登録商標））またはその組み合わせである。
【０２１９】
他の側面において、本明細書には、罹患体におけるウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減するための医薬の製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用が提供される。
【０２２０】
ある実施形態において、本明細書に開示されたウイルス感染は、インフルエンザウイルス感染である。
【０２２１】
他の側面において、本明細書には、インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害するための医薬の製造における本明細書に開示された化合物または医薬組成物の使用が提供される。
【０２２２】
１つの実施形態において、塩は、その薬学的に許容され得る塩である。語句「薬学的に許容され得る」は、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分および／または治療される哺乳動物と、化学的および／または毒物学的に適合しなければならないことをいう。
【０２２３】
他の実施形態において、塩は、必ずしもその薬学的に許容され得る塩である必要はないが、それは本発明の化合物の調製および／または精製、および／または本発明の化合物のエナンチオマーの分離のための中間体として有用であり得る。
【０２２４】
薬学的に許容され得る酸付加塩は、無機酸または有機酸、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロルテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、次サリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸によって生成され得る。
【０２２５】
塩が誘導される得る無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。
【０２２６】
塩が誘導される得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸など

を含む。

【０２２７】

薬学的に許容され得る塩基付加塩は、無機または有機塩基によって生成し得る。

【０２２８】

塩が誘導される得る有機塩基は、例えば、アンモニウム塩および周期律表の第Ｉ列から第ＸＩＩ列までの金属を含む。ある実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から誘導され、特に適切な塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩を含む。

【０２２９】

塩が誘導される得る有機塩基は、例えば、第一級、第二級および第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などを含む置換アミンを含む。一定の有機アミンは、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリナート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンを含む。

【０２３０】

本発明の薬学的に許容され得る塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性基から合成され得る。一般的に、そのような塩は、遊離酸形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基（例えば、Ｎａ、Ｃａ、Ｍｇ、またはＫ水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論量の適切な酸と反応させることにより調製することができる。これらの反応は、典型的には水中でまたは有機溶媒中で、或いはこの２つの混合物中で行われる。一般的に、実行可能な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が好ましい。追加の適切な塩のリストは、例えば、「Remington’s Pharmaceutical Sciences」, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)、および「Handbook of Pharmaceutical Salts： Properties, Selection, and Use」 by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)において見つけることができる。

【０２３１】

更に、本明細書に開示された化合物（その塩を含む）はそれらの水和物の形態で得られてもよいし、またはそれらの結晶化に用いられる他の溶媒を含んでもよい。本発明の化合物は、本質的にまたは意図的に、薬学的に許容され得る溶媒（水を含む）と溶媒和物を生成していてもよく、したがって、本発明が溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むことが企図される。

【０２３２】

本明細書で提供される何れの式も、化合物の同位体非富化形態および同位体富化形態を表すことが企図される。同位体的に富化された化合物は、１つ以上の原子が選択された原子量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で与えられる式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組込まれ得る同位体の例は、^{2}Ｈ（重水素、Ｄ）、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｆ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{36}Ｓ、^{37}Ｃｌ、^{125}Ｉなどの、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体を含む。

【０２３３】

他の側面において、本発明の化合物は、本明細書に規定する同位体富化化合物を含み、例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃおよび^{18}Ｆのような放射性同位元素が含まれるもの、または^{2}Ｈおよび^{13}Ｃのような非放射性同位体が含まれるものが存在する。そのような同位体富化化合物は、代謝の研究（^{14}Ｃを用いるもの）、反応動力学研究（例えば^{2}Ｈ若しくは^{3}Ｈを用いるもの）、薬剤若しくは基質の生体内分布アッセイを含むポジトロン断層法（ＰＥＴ）または単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）のような検出若しくはイメージング技術、或いは罹患体の放射線治療において有用である。特に、^{18}Ｆ富化化合物は、ＰＥＴ

またはＳＰＥＣＴの研究において特に好ましい可能性がある。同位体富化された式（Ｉ）の化合物は、一般的に、当業者に知られた従来の技術によって、または先に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いた添付の例および調製方法に記載された方法に類似する方法によって調製され得る。

【０２３４】

更に、重同位体、特に重水素（即ち、^{2}ＨまたはＤ）による置換は、代謝安定性が高いこと、例えば、インビボにおける増加した半減期または減少した必要投与量、或いは治療指数の改善、例えば、インビボにおける増加した半減期または減少した必要投与量、或いは治療指数の改善からもたらされる一定の治療上の利益を提供し得る。この文脈における重水素は、式（Ｉ）の化合物の置換基とみなされることが理解される。そのような重同位体、特に重水素の濃縮は、同位体富化係数によって規定され得る。用語「同位体富化係数」は、本明細書で用いられる場合、特定の同位体の同位体存在度および天然存在度間の比率を意味する。本発明の化合物における置換基が、重水素であることが示されている場合、そのような化合物は、各指定された重水素原子について、少なくとも３５００（各指定された重水素原子において５２．５％の重水素導入）、少なくとも４０００（６０％の重水素導入）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素導入）、少なくとも５０００（７５％の重水素導入）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素導入）、少なくとも６０００（９０％の重水素導入）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素導入）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素導入）、少なくとも６６００（９９％の重水素導入）、少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素導入）の同位体富化係数を有する。本発明従う薬学的に許容され得る溶媒和物は、結晶溶媒が同位体置換されている、例えば、D_2O、d_6－アセトン、ＤＭＳＯ－d_6であるものを含む。

【０２３５】

本発明の化合物の医薬組成物、調製および投与

本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体の治療有効量を含む医薬組成物を提供する。１つの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも１種の薬学的に許容され得る担体、希釈剤、アジュバントまたは賦形剤、および任意に他の治療および／または予防成分を更に含む。１つの実施形態において、医薬組成物は、少なくとも１種の薬学的に許容され得る担体、希釈剤、アジュバントまたは賦形剤の有効量を含む。

【０２３６】

薬学的に許容され得る担体は、本明細書に記載の化合物の生物学的活性を過度に阻害しない不活性成分を含み得る。薬学的に許容され得る担体は、生体適合性、即ち、非毒性、非炎症性、非免疫原性であり、治療対象体へ投与する上で望まれない他の反応を持たないものであるべきである。標準的な医薬製剤技術を用いることができる。

【０２３７】

上記のように、本明細書に開示される薬学的に許容され得る組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを更に含み、本明細書で使用される場合、本組成物は、所望の特定の剤形に適した、任意のおよび全ての溶媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤等を含む。参照によって本明細書に各内容が援用される、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkは、薬学的に許容され得る組成物の調製に用いられる種々の担体およびその製造のための既知の技術が開示されている。何れの従来の担体媒体も、望ましくない生物学的効果を生じさせること、または薬学的に許容される組成物の何れかの他の成分と有害な様式で相互作用することなどによって本発明の化合物と適合しない場合を除く限り、その使用は本発明の範囲に含まれると企図される。

【０２３８】

薬学的に許容され得る担体として用いることのできる物質の幾つかの例は、限定される

ものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウムのような塩または電解質、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、羊毛脂、乳糖、グルコースおよびスクロースのような糖、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンのようなデンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースのようなセルロースおよびその誘導体、粉末のトラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、ココアバターおよび坐剤ワックスのような賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油のような油、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコール、オレイン酸エチルおよびエチルラウレートのようなエステル、寒天、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤、アルギン酸、ピロゲンフリー水、等張食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、およびリン酸塩緩衝溶液、並びにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムのような他の非毒性適合性潤滑剤を含み、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香料および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤もまた、処方者の判断に従って組成物中に存在させることができる。

【０２３９】

薬学的に許容される組成物は、治療される感染症の重症度に基づいて、ヒトおよび他の動物に経口的に、直腸に、非経口的に、嚢胞内に、膣内に、腹腔内に、局所的に（粉末、軟膏、滴剤またはパッチによって）、口腔に、口腔または鼻スプレーなどとして投与され得る。

【０２４０】

経口投与のための液体製剤は、限定されるものではないが、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシおよびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物などの可溶化剤および乳化剤のような本分野で通常使用される不活性希釈剤を含み得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤または懸濁化剤、甘味料、着香料および香料のようなアジュバントも含み得る。

【０２４１】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水溶液または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、知られた技術に従って調製され得る。滅菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用され得る、許容さ得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む何れかの無菌の不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。

【０２４２】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【０２４３】

本明細書に記載の化合物または組成物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。これは、水溶性の低い結晶質または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。そのとき、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、その次に、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物形態の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコール酸などの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）を含む。デポー注射用製剤はまた、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を封入することによって調製される。

【０２４４】

直腸または膣投与のための組成物は、具体的には、本明細書に記載の化合物を、室温で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または膣腔で融解し、活性化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスなどの適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができる坐剤である。

【０２４５】

経口投与のための固体剤形は、カプセル、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。このような固体剤形では、活性化合物を少なくとも１つの薬学的に許容される不活性な賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸カルシウムおよび／または（ａ）充填剤または膨潤剤、例えばデンプン、乳糖、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、（ｂ）接着剤、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、ポリエチレンピロールケトン、スクロースおよびアラビアゴム、（ｃ）保湿剤、例えばグリセロール、（ｄ）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム、（ｅ）ブロッカー溶液、例えばパラフィン、（ｆ）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（ｇ）湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、（ｈ）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト、（ｉ）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物。カプセル、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤も含み得る。

【０２４６】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティングおよび医薬製剤分野においてよく知られている他のコーティングなどのコーティングおよびシェルとともに調製され得る。これらは任意に不透明化剤を含んでもよく、それは単独で、または優先的に、腸管の特定の部位において、任意に遅延方式で、活性成分を放出する組成物であってもよい。用いることができる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

【０２４７】

活性化合物はまた、上記のような１種以上の賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティングおよび医薬製剤分野においてよく知られた他のコーティングなどのコーティングおよびシェルとともに調製され得る。このような固体剤形では、活性化合物は、ショ糖、乳糖またはデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合されてもよい。このような剤形はまた、通常の慣習のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば錠剤用潤

滑剤およびステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースのような他の錠剤化助剤も含み得る。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。これらは任意に不透明化剤を含み得、それらは単独で、または優先的に、腸管の特定の部位において、任意に遅延方式で活性成分を放出する組成物であってもよい。用いることができる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。

【０２４８】

本明細書に記載の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチを含む。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体および何れかの必要な防腐剤または必要な場合緩衝液と混合される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も、本発明の範囲に含まれると考えられる。さらに、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を意図する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分配することによって作製することができる。吸収促進剤はまた、皮膚を横切る化合物の流量を増加させるために使用され得る。速度は、速度制御膜を提供することにより、またはポリマーマトリックスまたはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

【０２４９】

本明細書に記載の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、口腔的に、経膣的にまたは移植されたリザーバーを介して投与され得る。本明細書で用いられる用語「非経口」は、限定されるものではないが、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。具体的には、組成物は、経口的、腹腔内または静脈内投与される。具体的には、組成物は、経口的、腹腔内または静脈内に投与される。具体的には、組成物は、経口的、腹腔内または静脈内に投与される。

【０２５０】

本明細書に記載の組成物の滅菌注射用形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当技術分野で知られた技術に従って調製することができる。滅菌した注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用され得る、許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む何れかの無菌の不揮発性油を使用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油も、特にそれらのポリオキシエチル化されたものにおいて有用である。これらの油性溶液または懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロースなどの長鎖アルコール希釈剤または分散剤、またはエマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤に通常使用される類似の分散剤を含み得る。薬学的に許容される固体、液体または他の剤形の製造に通常使用されるＴｗｅｅｎｓ、Ｓｐａｎｓおよび他の乳化剤または生物学的利用能促進剤のような他の通常使用される界面活性剤も製剤の目的でも使用され得る。

【０２５１】

本明細書に記載の医薬組成物は、限定されるものではないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む何れかの経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体は、限定されるものではないが、ラクトースおよびトウモロコシデンプンを含む。ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤も典型的には添加される。カプセル形態の経口投与において有用な希釈剤は、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンを含む。経口使用のために水性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は乳化剤および懸濁剤と組み合わされる。必要であれば、特定の甘味剤、香味剤または着色剤を添加してもよい。

【０２５２】
あるいは、本明細書に記載の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶解して薬剤を放出するであろう、適切な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製することができる。このような物質は、限定されるものではないが、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールを含む。
【０２５３】
本明細書に記載の医薬組成物は、特に、治療の標的が、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合、局所投与することもできる。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれについて容易に調製される。
【０２５４】
下部腸管の局所適用は、直腸坐薬製剤（上記参照）または適切な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチもまた使用され得る。
【０２５５】
局所適用のために、医薬組成物は、１種以上の担体に懸濁または溶解された活性成分を含む適切な軟膏に調製され得る。本発明の化合物の局所投与用の担体は、限定されるものではないが、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水を含む。あるいは、医薬組成物は、１種以上の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解された活性成分を含む適切なローションまたはクリームに調製され得る。適切な担体は、限定されるものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を含む。
【０２５６】
眼科的使用においては、医薬組成物は、等張のｐＨ調整滅菌生理食塩水中の微粉懸濁液として、または具体的には塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含むかまたは含まない等張のｐＨ調整滅菌生理食塩水中の溶液として処方され得る。あるいは、眼科的使用においては、医薬組成物は、ペトロラタムのような軟膏に調製され得る。
【０２５７】
医薬組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、医薬製剤分野でよく知られた技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボンおよび／または他の従来の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製され得る。
【０２５８】
本発明の方法において使用するための化合物は、単位剤形に調製され得る。用語「単位剤形」は、治療を受ける治療対象体の単位用量として適切な物理的に別個の単位をいい、各単位は、適切な薬学的担体と任意に共同して、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含む。単位剤形は、１日１回の投薬量または１日複数回の投薬量（例えば、１日当たり約１～４回か、またはそれ以上）のうちの１つとすることができる。１日複数回の投薬が使用される場合、単位剤形は、各用量について同じでありかまたは異なり得る。
【０２５９】
化合物および医薬組成物の使用
本明細書で提供される化合物および医薬組成物は、罹患体におけるウイルス感染によって引き起こされる障害または疾患を予防し、治療し、または軽減するための医薬の製造において使用され得る。いくつかの実施形態において、ウイルス感染はインフルエンザウイルス感染である。
【０２６０】

本明細書では、インフルエンザウイルスＲＮＡポリメラーゼの阻害剤である医薬の製造における上記の化合物および医薬組成物の使用も提供される。

【０２６１】

本明細書では、ウイルスによって引き起こされる感染症を治療し、予防しまたは遅延させる方法が提供され、該方法は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の治療有効量を、治療を必要とする罹患体に投与することを含む。ここで、ウイルスはインフルエンザウイルスである。さらに、化合物またはその医薬組成物は、他の療法または治療薬と同時投与され得る。同時投与は、同時に、逐次的に、または特定の時間間隔で行われ得る。

【０２６２】

治療、予防または遅延のような機能を果たすために必要な化合物または医薬組成物の用量は、通常、投与される特定の化合物、罹患体、特定の疾患または障害およびその重症度、投与の経路および頻度などに依存し、特定の条件に従って主治医により決定される必要がある。例えば、本発明の化合物または医薬組成物が静脈内投与される場合、投与は１週間に１回またはより長い間隔であり得る。

【０２６３】

上記のように、本発明は、新規クラスの化合物を提供し、該化合物はインフルエンザウイルスＲＮＡポリメラーゼの阻害剤として使用され得る。本発明の化合物は、種々の剤形として薬剤を調製するのに適しており、それは、季節性インフルエンザ、トリインフルエンザ、ブタインフルエンザおよびタミフル耐性インフルエンザウイルス変異体を治療するために使用され得る。

【０２６４】

これらの化合物は、ヒトの治療に有用であることに加えて、コンパニオンアニマル、エキゾチックアニマルおよび家畜動物のような動物の獣医学的治療にも有用である。他の実施形態において、本明細書に開示される動物は、ウマ、イヌおよびネコを含む。本明細書で使用される場合、本明細書に開示される化合物は、その薬学的に受容可能な誘導体を含む。

【０２６５】

一般的な合成手順

本発明を説明する目的で、以下の実施を列挙する。本発明はこれらの例に限定されるものではなく、本発明は、本発明を実施するための方法のみを提供するものであることが理解されるべきである。

【０２６６】

一般に、本明細書に開示される化合物は、本明細書に記載の方法によって調製され得、置換基は、さらに明記される場合を除いて、式（Ｉ）で定義したとおりである。以下の幾つかの非限定的なスキームおよび例は、本発明をさらに例示するために示される。

【０２６７】

当業者は、記載された化学反応が、本明細書中に開示された多くの他の化合物を調製するために容易に適合され得ること、および本明細書に開示された化合物を調製するための代替方法が本明細書に開示される範囲内であるとみなすことを認識するであろう。例えば、本発明に従う例示されていない化合物の合成は、当業者に明らかな改変、例えば、妨害基を適切に保護することにより、記載されたもの以外の当技術分野で知られた他の適切な試薬を利用することにより、および／または反応条件の値以上の変更を行うことによって、成功裏に達成され得る。あるいは、本明細書に開示された、または当該分野で知られた他の反応は、本明細書に開示された他の化合物を調製するための適用性を有すると認識されるであろう。

【０２６８】

以下に記載される各例において、別段明記しない限り、全ての温度は摂氏で説明される。試薬は、Aldrich Chemical Company、Arco Chemical Company、Alfa Chemical CompanyおよびJ&K Scientific Ltd.のような商業的供給元から購入し、別段明記しない限り、さらなる精製を行わずに使用した。一般的な溶剤は、Shantou XiLong Chemical Factory、G

uangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd.、Guangzhou Reagent Chemical Factory、Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd.、Tianjing Fuchen Chemical Reagent Factory、Wuhan XinHuayuan technology development co., LTD.、Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd.、Qingdao Ocean Chemical Factory、Beijin Ouhe Technology Co., Ltd.、Shanghai Topbiochem Technology Co., LtdおよびAccela ChemBio Co., Ltdのような商業的供給元から購入した。

【０２６９】

溶媒をナトリウムで還流することによって、無水ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、トルエン、およびエーテルを得た。溶媒を水素化カルシウムで還流することによって、無水CH_2Cl_2および$CHCl_3$を得た。ＥｔＯＡｃ、ＰＥ、ｎ－ヘキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドおよびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを使用の前に無水Na_2SO_4で処理した。

【０２７０】

以下に示す反応は、一般に、窒素またはアルゴンの陽圧下で、または無水溶媒中の乾燥管（別段明記しない限り）で行い、反応フラスコには、典型的には、シリンジで基質および試薬を導入するためのゴムセプタムを取り付けた。ガラス器具はオーブン乾燥および／または加熱乾燥した。

【０２７１】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを用いて行った。シリカゲル（３００～４００メッシュ）はQingdao Ocean Chemical Factoryから購入した。

【０２７２】

^1H ＮＭＲスペクトルは、溶媒として$CDCl_3$、d_6－ＤＭＳＯ、CD_6ODまたはd_6－アセトン（ｐｐｍで報告）を用いて、また参照標準としてＴＭＳ（０ｐｐｍ）またはクロロホルム（７．２６ｐｐｍ）を用いて、Ｂｒｕｋｅｒ４００ＭＨｚまたは６００ＭＨｚ分光計でｒｔで記録した。ピーク多重度が報告されたとき、以下の略語を使用した：ｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｍ（多重線）、ｂｒ（広幅化）、ｄｄ（二重線の二重線）、およびｄｔ（三重線の二重線）。結合定数は、与えられた場合、ヘルツ（Ｈｚ）で報告する。

【０２７３】

Ａｇｉｌｅｎｔ Ｚｏｒｂａｘ ＳＢ－Ｃ１８カラム（２．１×３０ｍｍ、３．５μｍ）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ ６１２０ ＱｕａｄｒｕｐｏｌｅＨＰＬＣ－ＭＳ分光器で、低分解能マススペクトル（ＭＳ）データを測定した。流量は０．６ｍＬ／分、移動相は勾配モード（５％～９５％）でＡ（CH_3CN中の０．１％ギ酸）とＢ（H_2O中の０．１％ギ酸）との組み合わせからなり、ＥＳＩ源を使用し、ＨＰＬＣのピークは２１０／２５４ｎｍでＵＶ－Ｖｉｓ検出で記録した。

【０２７４】

分取クロマトグラフィーによる化合物の精製は、Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０シリーズ高速液体クロマトグラフィー（Ｐｒｅ－ＨＰＬＣ）または２１０／２５４ｎｍでのＵＶ検出を用いたＣａｌｅｓｅｐＰｕｍｐ２５０Ｓｅｒｉｅｓ高速液体クロマトグラフィー（Ｐｒｅ－ＨＰＬＣ）（カラム：ＮＯＶＡＳＥＰ、５０／８０ｍｍ、ＤＡＣ）上で実施した。

【０２７５】

以下の略語が本明細書を通して使用される：

ＡＣＯＨ、ＨＡｃ、ＨＯＡｃ、CH_3COOH　酢酸

ＡＣＯＫ、ＫＯＡｃ、CH_3COOK　酢酸カリウム

ＢｎＯＨ　フェニルカルビノール

Bu_4NF　フッ化テトラブチルアンモニウム

ＢＯＣ、Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

$(Boc)_2O$　二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル

ｎ－ＢｕＯＨ　ｎ－ブチルアルコール

$CHCl_3$　クロロホルム

$CDCl_3$　クロロホルム－ｄ
CD_3OD　メチルアルコール－d_4
ＤＣＭ、CH_2Cl_2　ジクロロメタン
CH_3CN、ＭｅＣＮ　アセトニトリル
CH_3Cl　クロロメタン
CH_3I　ヨードメタン
CH_3SO_2Cl、ＭｓＣｌ　塩化メチルスルホニル
Ｃｂｚ　ベンジルオキシカルボニル
ＣＬ　クリアランス
ＤＩＥＡ、ＤＩＰＥＡ、iPr_2Net　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド
ＤＭＦ－ＤＭＡ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール
ＤＭＥ　ジメチルエーテル
ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＭＳＯ－d_6　ジメチルスルホキシド－d_6、重水素化ＤＭＳＯ
ＤＰＰＡ　ジフェニルホスホリルアジド
ＥＡ、ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
Et_3N、ＴＥＡ　トリエチルアミン
Et_2O　ジエチルエーテル
ＥｔＯＨ　エチルアルコール
EC_{50}　５０％効果濃度
ｇ　グラム
ｗｔ　重量分率
ｈ　時間
H_2　水素
H_2O　水
ＨＣｌ　塩化水素
H_2O_2　過酸化水素
H_3PO_4　リン酸
H_2SO_4　硫酸
HNO_3　硝酸
ＨＣＯＯＫ　ギ酸カリウム
$HCOONH_4$　ギ酸アンモニウム
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＨＰＴＬＣ　高性能薄層クロマトグラフィー
ＨＲＭＳ　高分解能質量分析
I_2　ヨウ素
Ｆｅ　鉄
$MgSO_4$　硫酸マグネシウム
CH_3OH、ＭｅＯＨ　メタノール
ＭｅＩ、CH_3I　ヨードメタン
ｍＬ、ｍｌ　ミリリットル
ｍｉｎ　分
N_2　窒素
NH_3　アンモニア
ＮＭＰ　Ｎ－メチルピロリドン
$NaHCO_3$　重炭酸ナトリウム
$NaBH_4$　水素化ホウ素ナトリウム
$NaBH_3CN$　シアノ水素化ホウ素ナトリウム

ＮａＯＭｅ、ＮａＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$ＯＮａ　ナトリウムメトキシド
ＮａＯＨ　水酸化ナトリウム
ＮａＣｌ　塩化ナトリウム
ＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$　リン酸二水素ナトリウム
ＮａＨ　水素化ナトリウム
ＮａＩ　ヨウ化ナトリウム
Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$　硫酸ナトリウム
Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$　チオ硫酸ナトリウム
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＩＳ　Ｎ－ヨードスクシンイミド
ＮＣＳ　Ｎ－クロロコハク酸イミド
ＮＨ$_4$Ｃｌ　塩化アンモニウム
ＮＨ$_2$ＯＨ・ＨＣｌ　塩酸ヒドロキシルアミン
ｐｓｉ　ポンド／平方インチ
Ｐｄ／Ｃ　活性炭上のパラジウム
Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$　パラジウムジアセテート
Ｐｄ（ＯＨ）$_2$　水酸化パラジウム
Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$　テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム
Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$　ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）　［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$　１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物
Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$　［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$　トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム
Ｐ（ｔ－Ｂｕ）$_3$　トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン
ＰＥ　石油エーテル（６０～９０℃）
ＰＯＣｌ$_3$　オキシ塩化リン
Ｋ$_2$ＣＯ$_3$　炭酸カリウム
Ｋ$_3$ＰＯ$_4$　リン酸カリウム
ＫＯＨ　水酸化カリウム
ＲＴ、ｒｔ、ｒ．ｔ．　室温
Ｒｔ　保持時間
ＳＯＣｌ$_2$　塩化チオニル
ＳＩ　治療指数
ｔ－ＢｕＯＫ　カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＢＡＩ　テトラブチルアンモニウムヨージド
ＴＢＳ　トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩緩衝液
ＴｓＣｌ　塩化トシル
Ｔｓ　トシル
Ｖｓｓ　見かけの分布容積
ＸＰｈｏｓ　２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル
Ｚｎ　亜鉛
μＬ　マイクロリットル

以下のスキームは、本発明の化合物の合成工程を掲げ、式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^w

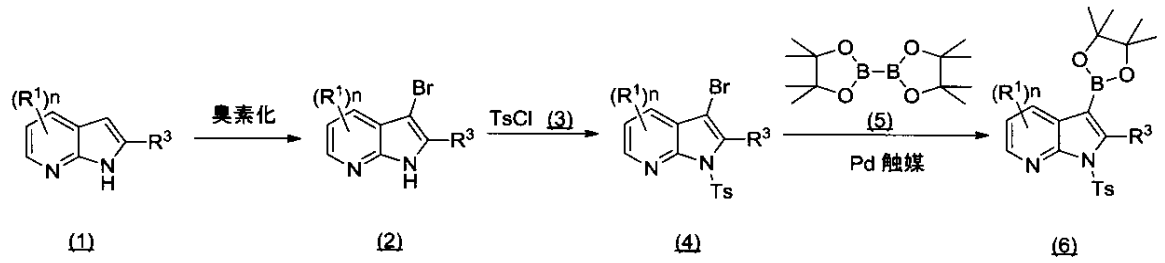
、Ｒ’、ｎ、ｑ、ｓ、Ｖ’およびＡは、本明細書に定義したとおりであり、Ｒ^{h}は、ＨまたはＦであり、Ｒ^{g}は、ＯＨまたはＣｌである。

【０２７６】

スキーム１

【０２７７】

【化３１】



【０２７８】

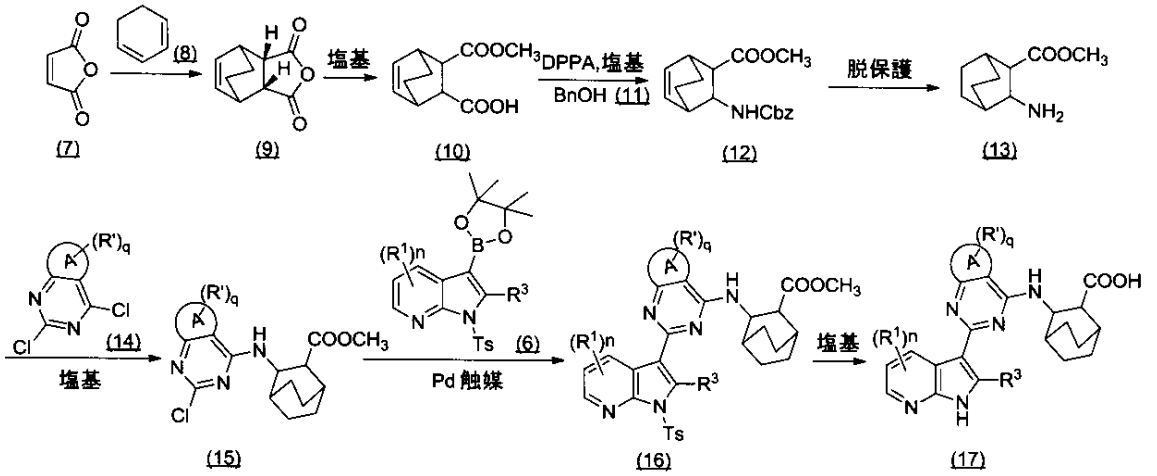
式（６）を有する中間体は、スキーム１に示すプロセスにより調製することができる。初めに、化合物（１）が、極性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）または中極性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で臭素化試薬（例えば、臭素、ＮＢＳ等）とｒｔで反応し、化合物（２）を与え得る。化合物（２）は、ｐ－塩化トシル（３）と反応し、化合物（４）を与え得る。化合物（４）は、パラジウム触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$等）の存在下、化合物（５）と反応し、中間体（６）を与え得る。

【０２７９】

スキーム２

【０２８０】

【化３２】



【０２８１】

式（１７）を有する化合物は、スキーム２に示すプロセスにより調製することができる。初めに、化合物（７）が、光の不存在下、化合物（８）と反応し、化合物（９）を与え得る。化合物（９）は、塩基（例えばナトリウムメトキシド等）の存在下で開環反応を経て、化合物（１０）を与え得る。次いで、化合物（１０）は、ＤＰＰＡおよびフェニルカルビノール（１１）と反応し、アルカリ性条件下での転位反応を経て化合物（１２）を与え得る。化合物（１２）のアミノ保護基は還元条件下で除去されて、化合物（１３）を与え得る。化合物（１３）と化合物（１４）との間のカップリング反応がアルカリ性条件下で起こり、化合物（１５）を与え得る。パラジウム触媒の存在下で、化合物（１５）と化合物（６）との間でのスズキクロスカップリング反応が起こり、化合物（１６）を与え得る。最後に、化合物（１６）の保護基が塩基の存在下で除去されて、化合物（１７）を与

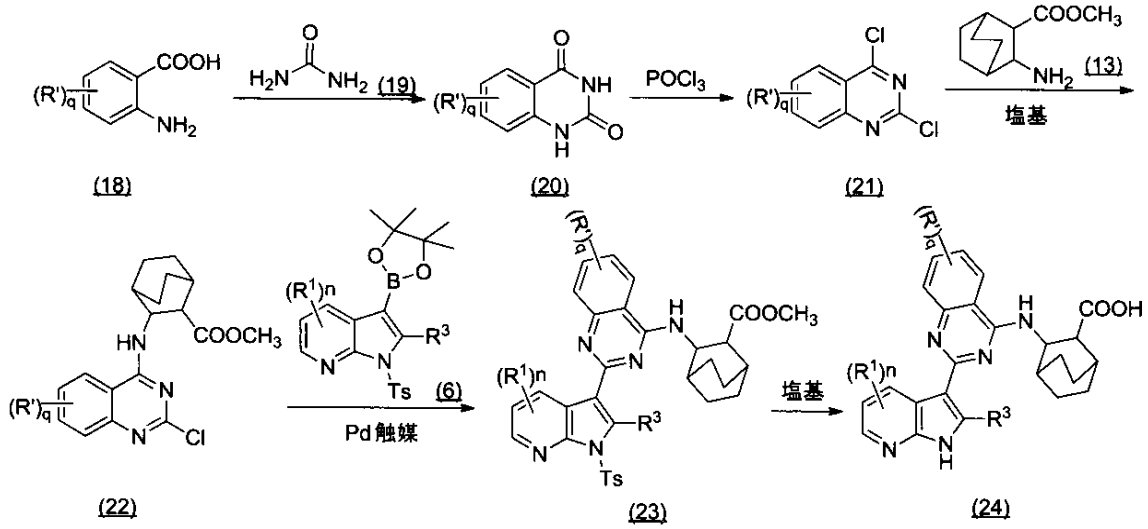
え得る。

【０２８２】

スキーム３

【０２８３】

【化３３】



【０２８４】

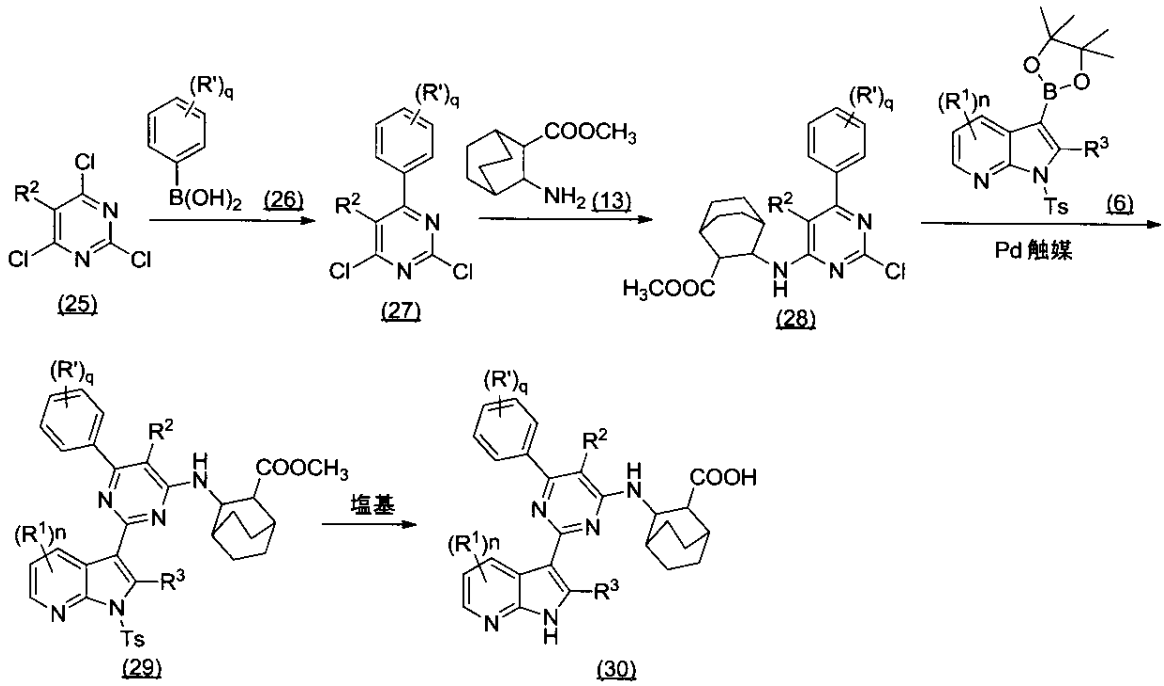
式（２４）を有する化合物は、スキーム３に示すプロセスにより調製することができる。初めに、化合物（１８）が加熱条件下で尿素（１９）と反応し、化合物（２０）を与え得る。化合物（２０）は、オキシ塩化リンの存在下で塩素化反応を経て化合物（２１）を与え得る。次いで、化合物（２１）は、アルカリ性条件下で化合物（１３）と反応し、化合物（２２）を与え得る。パラジウム触媒の存在下で、化合物（２２）と化合物（６）との間でスズキクロスカップリング反応が起こり、化合物（２３）を与え得る。最後に、化合物（２３）の保護基が塩基の存在下で除去されて、化合物（２４）を与え得る。

【０２８５】

スキーム４

【０２８６】

【化３４】



【０２８７】

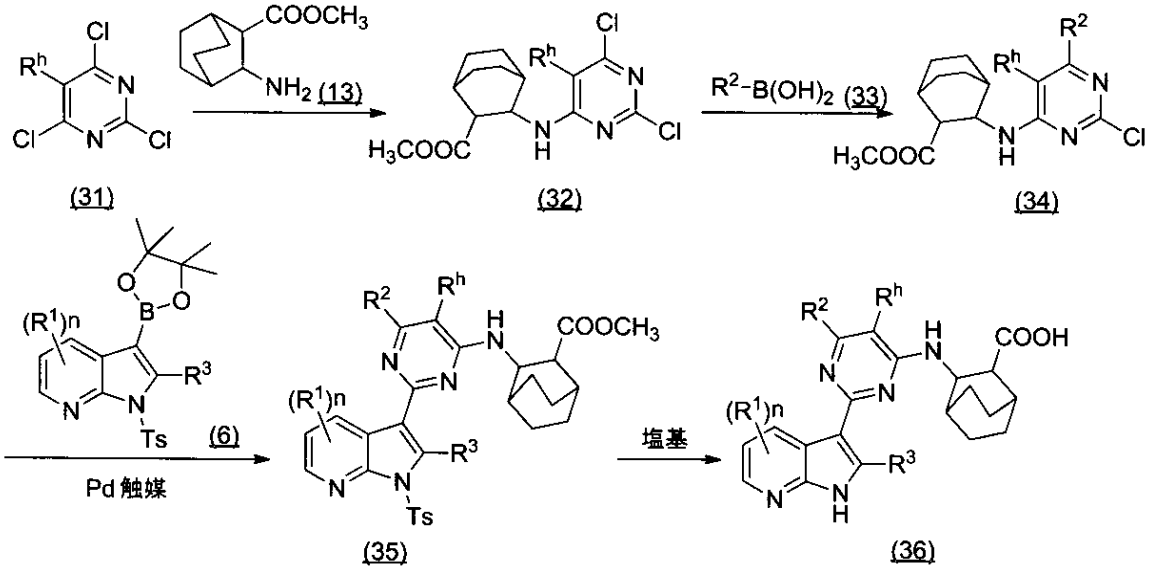
式（３０）を有する化合物は、スキーム４に示すプロセスにより調製することができる。初めに、化合物（２５）とホウ酸化合物（２６）との間でスズキクロスカップリング反応が起こり、化合物（２７）を与え得る。次いで、化合物（２７）は、アルカリ性条件下で化合物（１３）と反応し、化合物（２８）を与え得る。パラジウム触媒の存在下で、化合物（２８）と化合物（６）との間でスズキクロスカップリング反応が起こり、化合物（２９）を与え得る。最後に、化合物（２９）の保護基が塩基の存在下で除去され、化合物（３０）を与え得る。

【０２８８】

スキーム５

【０２８９】

【化３５】



【０２９０】

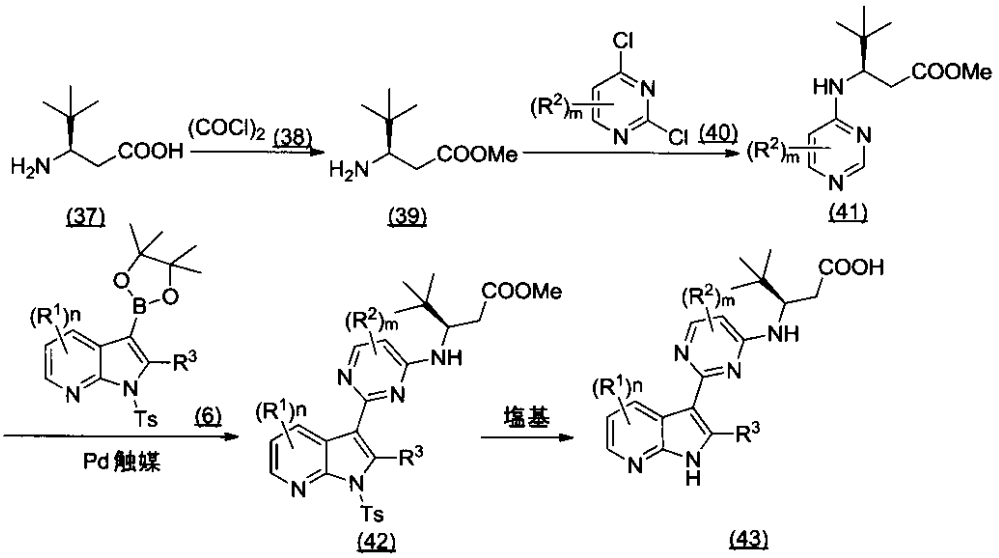
式（３６）を有する化合物は、スキーム５に示すプロセスにより調製することができる。初めに、化合物（３１）が、アルカリ性条件下で化合物（１３）と反応し、化合物（３２）を与え得る。次いで、化合物（３２）およびホウ酸化合物（３３）は、スズキクロスカップリング反応を経て化合物（３４）を与え得る。パラジウム触媒の存在下で、化合物（３４）と化合物（６）との間でスズキクロスカップリング反応が起こり、化合物（３５）を与え得る。最後に、化合物（３５）の保護基が塩基の存在下で除去されて、化合物（３６）を与え得る。

【０２９１】

スキーム６

【０２９２】

【化３６】



【０２９３】

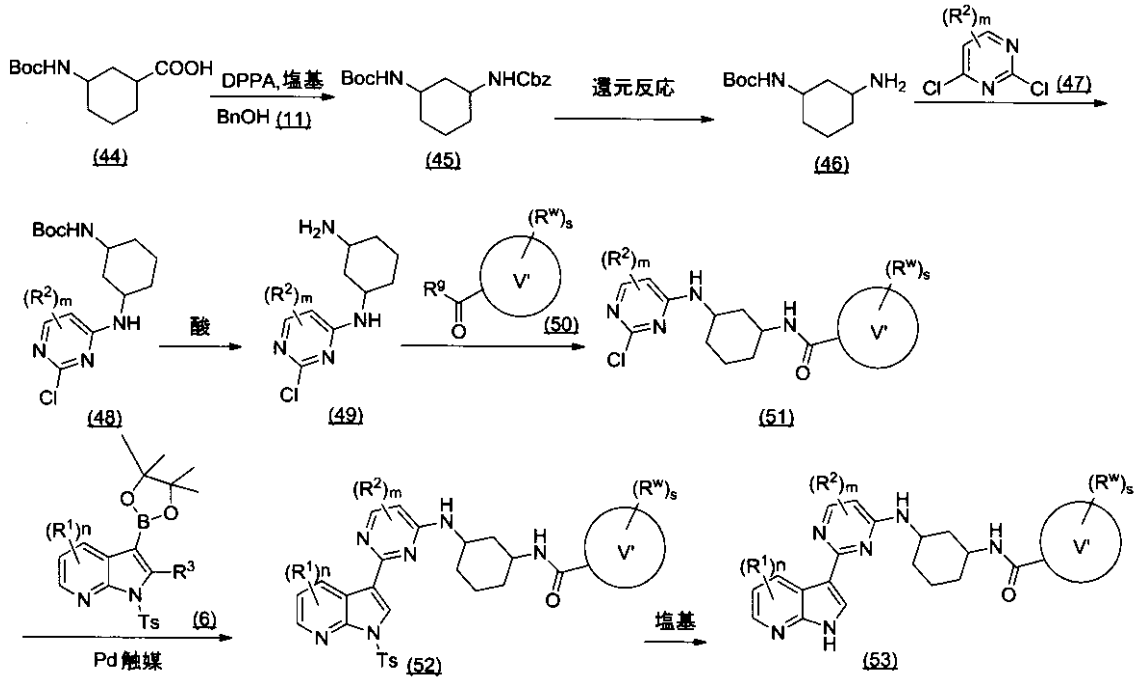
式（４３）を有する化合物は、スキーム６に示すプロセスにより調製することができる。初めに、化合物（３７）が、化合物（３８）と反応し、化合物（３９）を与え得る。次いで、化合物（３９）および化合物（４０）は、縮合反応を経て化合物（４１）を与え得る。パラジウム触媒の存在下で化合物（４１）と化合物（６）との間でスズキクロスカップリング反応が起こり、化合物（４２）を与え得る。最後に、化合物（４２）の保護基が塩基の存在下で除去され、化合物（４３）を与え得る。

【０２９４】

スキーム７

【０２９５】

【化３７】



【０２９６】

式（５３）を有する化合物は、スキーム７に示すプロセスにより調製することができる。初めに、化合物（４４）がアルカリ性条件下でＤＰＰＡおよび化合物（１１）と反応し、化合物（４５）を与え得る。次いで、一定の条件下（例えば、Ｐｄ／Ｃ触媒の存在下および水素雰囲気下）で化合物（４５）は還元反応を経て、化合物（４６）を与え得る。化

合物（４６）は、アルカリ性条件下で化合物（４７）と反応し、化合物（４８）を与え得る。次いで、化合物（４８）のアミノ保護基が酸性条件下で除去されて、化合物（４９）を与え得る。化合物（４９）および化合物（５０）は、縮合反応を経て、化合物（５１）を与え得る。パラジウム触媒の存在下で、化合物（５１）と化合物（６）との間でスズキクロスカップリング反応が起こり得、化合物（５２）を与え得る。最後に、化合物（５２）の保護基がアルカリ性条件下で除去され、化合物（５３）を与え得る。

【０２９７】

好ましい実施形態の説明

以下の例は、本発明を例示するために使用されるが、本発明の範囲を限定するものと解釈することはできない。

【０２９８】

調製の例

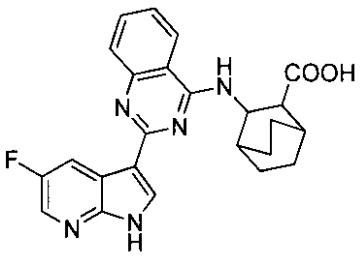
本発明の化合物の一部を例として使用して、本発明の化合物の製法が以下の例において詳細に記載されている。

【０２９９】

例１：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３００】

【化３８】



【０３０１】

工程１：メソ－エンド－テトラヒドロ－４，７－エタノイソベンゾフラン－１，３－ジオン

２０００ｍＬの乾燥したフラスコに、無水マレイン酸（１００ｇ、１．０２ｍｏｌ）およびクロロホルム（１０００．０ｍＬ）を順番に添加した後、混合物を０℃まで冷却し、１，３－シクロヘキサジエン（１１２．５ｍＬ、１．１２ｍｏｌ）を滴下した。滴下後、混合物をｒｔまで加熱し、光の不存在下で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮して溶媒を除去した。残分に、メタノール（７００．０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を５０℃まで加熱し、１０ｍｉｎ撹拌した後、０℃まで冷却し、３０ｍｉｎ撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークを４５℃で真空乾燥して、標題の化合物を白色固体として得た（１４７ｇ、８１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：６．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．２、３．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．２９（ｓ，２Ｈ）、３．０４（ｓ，２Ｈ）、１．６１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、１．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３０２】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクター５－エン－２－カルボン酸

乾燥したフラスコに、メソ－エンド－テトラヒドロ－４，７－エタノイソベンゾフラン－１，３－ジオン（３３．５０ｇ、１８８．０１ｍｍｏｌ）を添加した後、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（５Ｍ、３００．８ｍＬ）を０℃で滴下した。滴下後、混合物をｒｔまで加熱し、４日間撹拌した後、真空濃縮し、メタノールの一部（約１２０ｍＬ）を除去した。残分を０℃の塩酸水溶液（２７７ｍＬ、１８％ｗｔ）にゆっくりと添加

し、白い固体が沈殿した。混合物を真空濃縮して、メタノールを除去し、残分を０℃で３０ｍｉｎ撹拌した後、吸引によって濾過した。濾過ケークを水で３回洗浄し、真空乾燥して、標題の化合物を白色固体として得た（３７．１９ｇ、９４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ、ｎｅｇ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２０９．０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．２８（ｓ，１Ｈ）、６．３４（ｓ，１Ｈ）、６．１７（ｓ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、２．９４（ｓ，１Ｈ）、２．９１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．８６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．７２（ｓ，１Ｈ）、１．４８－１．５８（ｍ，１Ｈ）、１．３４－１．４４（ｍ，１Ｈ）、１．２６－１．１６（ｍ，１Ｈ）、１．０９－０．９９（ｍ，１Ｈ）。

【０３０３】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクター５－エン－２－カルボン酸メチル

トルエン（５０ｍＬ）中の（＋／－）－トランス－３－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクター５－エン－２－カルボン酸（６．０ｇ、２９ｍｍｏｌ）の溶液を脱気し、窒素で３回満たした後、シリンジで、ジフェニルリン酸アジド（７．０ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４．０ｍＬ、２９ｍｍｏｌ）を順番に添加した。混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した後、フェニルカルビノール（３．０ｍＬ、２９ｍｍｏｌ）をシリンジで滴下した。混合物をこの温度に維持しながら更に３日間撹拌した。反応混合物をｒｔまで冷却し、酢酸エチル（６０ｍＬ）を添加し、混合物を希釈した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（６０ｍＬ×２）および飽和ブライン（５０ｍＬ）で順番に洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を黄色の油として得た（８．２５ｇ、９２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０４】

工程４：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

オートクレーブに、３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクター５－エン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８．２１ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）およびメタノール（２０ｍＬ）を順番に添加した。溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０％ｗｔのＰｄ、１．４０ｇ）を添加し、混合物を２．７６バールの水素圧下で、ｒｔで一晩撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過して触媒を除去した後、濾過ケークをメタノール（２０ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）で順番に洗浄した。併せた濾液を真空濃縮して無色の油を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝２０／１～１０／１）で精製して、標題の化合物を無色の油として得た（３．９５ｇ、８３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．６８（ｓ，３Ｈ）、３．３１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．１１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、１．９８－１．９１（ｍ，１Ｈ）、１．８３－１．７１（ｍ，１Ｈ）、１．６０－１．３３（ｍ，１０Ｈ）。

【０３０５】

工程５：３－（（２－クロロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（２０ｍＬ）に、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１．８３ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロキナゾリン（２．５ｇ、１５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８．７ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライ

ン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３．１３ｇ、９５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３０６】
工程６：３－ブロモ－５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、臭素（０．７５ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで４時間撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を黄色の粉末として得た（０．６ｇ、４０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．２３（ｓ，１Ｈ）、８．３５－８．２１（ｍ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．９、２．６Ｈｚ，１Ｈ）。
【０３０７】
工程７：３－ブロモ－５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．７４ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１２７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物をこの温度に維持しながら３０ｍｉｎ撹拌した後、ＴｓＣｌ（４５８ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をｒｔまで加熱し、一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７４０ｍｇ、９０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．８４（ｓ，１Ｈ）、７．４７（ｄｄ，Ｊ＝７．８、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）。
【０３０８】
工程８：５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＤＭＥ（５ｍＬ）に、３－ブロモ－５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（７０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（１４４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、混合物にビス（ピナコラート）ジボロン（１９０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を添加した。チューブ内の混合物を密封し、マイクロ波条件下で、１０５℃で２ｈ撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。次いで、混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１３０ｍｇ、６５．９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．２７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈ

ｚ，１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．５、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、１．３７（ｓ，１２Ｈ）。

【０３０９】

工程９：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

２－メチルテトラヒドロフラン（８ｍＬ）および水（１ｍＬ）の混合溶媒に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３０５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２７６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（２３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。密封されたチューブ内の混合物を１１０℃で３時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した後、セライトパッドで濾過した。濾液を分配し、有機層を真空濃縮した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２５５ｍｇ、９７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．８６（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．７８（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．７３（ｄｄ，Ｊ＝１５．８、７．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，３Ｈ）、５．８７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、４．９８（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１６－２．０８（ｍ，２Ｈ）、１．８１－１．６９（ｍ，６Ｈ）、１．２９－１．２４（ｍ，２Ｈ）。

【０３１０】

工程１０：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

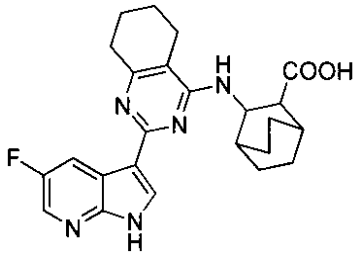
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ=１／１、８ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．２ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６．０まで酸性化した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（８０ｍｇ、７４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３２．１８３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４３２．１８３６；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１３．１８（ｓ，１Ｈ）、９．４９（ｓ，１Ｈ）、８．９２（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、８．００（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．６９（ｓ，１Ｈ）、５．１９（ｓ，１Ｈ）、３．１６（ｓ，１Ｈ）、２．１４（ｓ，１Ｈ）、２．０６（ｓ，１Ｈ）、１．８５（ｓ，３Ｈ）、

１．５７（ｍ，６Ｈ）。
【０３１１】
例２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ キナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０３１２】
【化３９】



【０３１３】
工程１：３－（（２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１５ｍＬ）に、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．６８ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン（１．１３ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４．５ｍＬ、２４．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（８６２ｍｇ、１７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：４．７５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．４３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、２．６８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ）、２．３５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．２９－２．２３（ｍ，２Ｈ）、２．０５（ｓ，１Ｈ）、１．９６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、１．８９－１．７６（ｍ，６Ｈ）、１．６７－１．５４（ｍ，５Ｈ）、１．２６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）。
【０３１４】
工程２：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
２－メチルテトラヒドロフラン（８ｍＬ）および水（１ｍＬ）の混合溶媒に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２５１ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（２５３ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（８３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（４３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。密封されたチューブ内の混合物を１１０℃で３時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２４５ｍｇ、９８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．６１（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．２８（ｓ，３Ｈ）、３．７１（ｓ，３Ｈ）、２．７８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、２．３９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ）、２．０６（ｓ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．８９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，５Ｈ）、１．７６－１．６７（ｍ，５Ｈ）、１．３７（ｓ，３Ｈ）、１．２７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３１５】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ キナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（３ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２９５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中の塩化水素の溶液（４Ｍ、０．３ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で６．５時間撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１４３ｍｇ、６５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１０．５８（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．４、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．３６（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｓ，１Ｈ）、４．８１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．６６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、３．６４（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、２．４１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．３５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、２．０５（ｓ，２Ｈ）、１．８８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，５Ｈ）、１．７３－１．４９（ｍ，７Ｈ）。

【０３１６】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、８ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１０５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．６ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６．０まで酸性化した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１０５ｍｇ、８８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３６．２１４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（Ｃ$_{24}$Ｈ$_{26}$ＦＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３６．２１４９；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３５（ｓ，１Ｈ）、８．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．７、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、６．６８（ｓ，１Ｈ）、４．７８（ｓ，１Ｈ）、２．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．６８（ｓ，２Ｈ）、２．５１（ｓ，３Ｈ）、２．４１（ｓ，１Ｈ）、２．００（ｓ，１Ｈ）、１．９２（ｓ，１Ｈ）、１．７７（ｓ，６Ｈ）、１．３３（ｄ

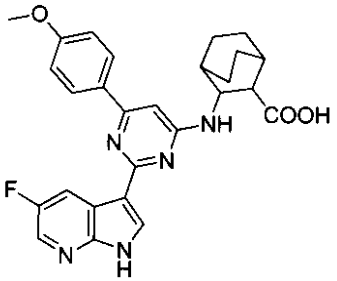
，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．２１（ｓ，２Ｈ）。

【０３１７】

例３：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３１８】

【化４０】



【０３１９】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（５．５ｍＬ、４８ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（０．１４７ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．３５３ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、４－メトキシベンゼンボロン酸（５ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、６４ｍＬ、６４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で６ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物をｒｔまで冷却し、真空濃縮して溶媒を除去した。残分に、H_2O（１００ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５．５８ｇ、６８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．４、２．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．０８－６．９９（ｍ，２Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）。

【０３２０】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）および３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（０．８１３ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物をH_2O（７０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１．０１ｇ、６４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．９８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ）、６．７２（ｓ，１Ｈ）、５．４６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、４．３２（ｓ，１Ｈ）、３．８８（ｓ，４Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．３９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．０８（ｓ，１Ｈ）、１．

９０－１．８４（ｍ，１Ｈ）、１．７８－１．７１（ｍ，２Ｈ）、１．７０－１．６３（ｍ，４Ｈ）、１．５８（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３２１】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、３－（（２－クロロ－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５５０ｍｇ、１．３６８ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６３０ｍｇ、１．５１３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３８０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２０ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。マイクロ波チューブ内の混合物を２ｈマイクロ波反応を生じさせながら１１０℃で撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチルで洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（８１６ｍｇ、９１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７０（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１３（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．０６（ｓ，１Ｈ）、７．０４（ｓ，１Ｈ）、６．６８（ｓ，１Ｈ）、５．２５（ｓ，１Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、２．４５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）、１．９８（ｓ，１Ｈ）、１．８４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ）、１．７５－１．６５（ｍ，６Ｈ）、１．６２－１．５３（ｍ，２Ｈ）。

【０３２２】

工程４：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８１６ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の塩化水素の溶液（４Ｍ、１０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（３５０ｍｇ、５６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２３】

工程５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液

に、水酸化ナトリウム（２８０ｍｇ、７．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を２－メチルテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）で希釈し、混合物を希塩酸（１Ｍ）でｐＨ６．０に調節した。得られた混合物を２－メチルテトラヒドロフラン（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）=１／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２７０ｍｇ、７９％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：８．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．５、２．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｓ，１Ｈ）、７．０７（ｓ，１Ｈ）、６．６８（ｓ，１Ｈ）、３．８９（ｓ，３Ｈ）、２．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．０９（ｓ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．９１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ）、１．８０－１．７０（ｍ，４Ｈ）、１．５７（ｓ，１Ｈ）、１．５４（ｓ，１Ｈ）；

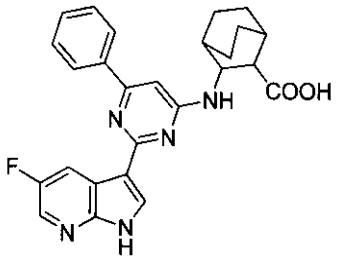
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０５、１６３．０７、１６２．３４、１６１．２１、１５６．８５、１５５．２６、１４６．４６、１３１．７３、１３１．５３、１３０．６２、１２８．２１、１１９．０９、１１９．０３、１１５．１６、１１４．５６、１１４．３３、６０．２４、５５．７２、２８．８０、２８．５７、２６．０２、２４．１７、２１．３８、１９．４２、１４．５３。

【０３２４】

例４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３２５】

【化４１】



【０３２６】

工程１：２，４－ジクロロ－６－フェニルピリミジン

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（０．２９ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１８ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．２０ｇ、１．６ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、３．３ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、６０℃で６ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物をｒｔまで冷却し、真空濃縮し、有機溶媒を除去した。残分に、H_2O（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（０．２２５ｇ、６１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．１５－８．０４（ｍ，２Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．６３－７．５０（ｍ，３Ｈ）。

【０３２７】

工程２：３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－フェニルピリミジン（１．５２ｇ、６．７ｍｍｏｌ）および３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（±）－トランス－メチル（１．８４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（０．９２ｇ、６．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１－１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１．６５ｇ、６６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．０４－７．９１（ｍ，２Ｈ）、７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ）、６．７８（ｓ，１Ｈ）、５．４１（ｓ，１Ｈ）、４．３２（ｓ，１Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、２．３８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．０７（ｓ，１Ｈ）、１．８６（ｍ，１Ｈ）、１．７３（ｍ，１Ｈ）、１．７０－１．６０（ｍ，４Ｈ）、１．５７（ｍ，２Ｈ）、１．５１－１．４１（ｍ，１Ｈ）。

【０３２８】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２４０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２２０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１６０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。マイクロ波チューブ内の混合物を１ｈマイクロ波反応を生じさせながら１１０℃で撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２１８ｍｇ、６０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７８－８．６５（ｍ，２Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．６０－７．４７（ｍ，３Ｈ）、７．３１（ｓ，２Ｈ）、６．７５（ｓ，１Ｈ）、５．１９（ｓ，１Ｈ）、４．５６（ｓ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．４６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．９２－１．７８（ｍ，２Ｈ）、１．７７－１．６０（ｍ，５Ｈ）。

【０３２９】

工程４：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２１５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中の塩化水素の溶液（４Ｍ、０．６ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮した。

残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１２５ｍｇ、７７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７８（ｓ，１Ｈ）、８．６４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．６４（ｓ，３Ｈ）、６．７４（ｓ，１Ｈ）、５．１２（ｓ，１Ｈ）、３．６６（ｓ，３Ｈ）、２．７４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．１２（ｓ，１Ｈ）、１．７７（ｍ，９Ｈ）、１．３０（ｓ，２Ｈ）。

【０３３０】

工程５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

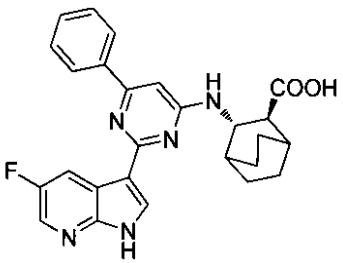
メタノール（２ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）の混合溶媒中の、３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２８５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（２５０ｍｇ、６．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮し、有機溶媒を除去した。残分を２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）で希釈し、混合物を希塩酸（１Ｍ）でｐＨ５．５～６．０に調節した。得られた混合物を２－メチルテトラヒドロフラン（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝５０／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１２０ｍｇ、４３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６４（ｓ，１Ｈ）、８．３９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，２Ｈ）、７．６４－７．４１（ｍ，４Ｈ）、６．７６（ｓ，１Ｈ）、４．６５（ｓ，１Ｈ）、２．０１（ｍ，２Ｈ）、１．８１（ｍ，２Ｈ）、１．４６（ｍ，８Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１７５．９４、１６２．９１、１６２．３９、１５６．７７、１５５．２５、１５４．４６、１４６．４６、１３８．３４、１３１．７６、１３１．３６、１３０．３１、１２９．２３、１２６．７６、１１９．０５、１１５．４１、１１４．２１、９８．２６、３１．７５、２９．５４、２８．５１、２４．１８、２２．５６、２１．３８、１９．４３。

【０３３１】

例４ａ：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３３２】

【化４２】



【０３３３】

工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩

標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示されている合成方法によって調製することができる。

【０３３４】

工程２：３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、試薬として３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩（３１６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－６－フェニルピリミジン（３３４ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５６０ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を、および溶媒としてＤＭＦ（６ｍＬ）を用いて、例４の工程２に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、淡黄色の固体であった（２９１ｍｇ、５６％）。

【０３３５】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２９１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４３７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）を用いて、例４の工程３に記載の合成方法によって調製することができ、標題の化合物は、淡黄色の固体であった（２４９ｍｇ、５２％）。

【０３３６】

工程４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、６ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２４９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．９８ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１０９ｍｇ、６１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．１９８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{26}H_{25}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４５８．１９９２；

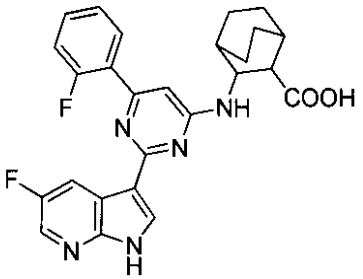
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｓ，１Ｈ）、８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｓ，２Ｈ）、７．５３（ｍ，４Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、４．６５（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．８１（ｓ，２Ｈ）、１．７４－１．５４（ｍ，４Ｈ）、１．４７－１．３９（ｍ，２Ｈ）。

【０３３７】

例５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３３８】

【化４３】



【０３３９】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（３．０ｍＬ、２５．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．２４ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、２－フルオロフェニルボロン酸（３ｇ、２１ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、４３ｍＬ、４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、６０℃で４ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物をｒｔまで冷却し、真空濃縮した。残分に、H_2O（１００ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３．５ｇ、６７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４０】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン（２．０１ｇ、８．２ｍｍｏｌ）および３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１．５０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．１０ｇ、８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物にH_2O（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２．２６ｇ、７１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．１１（ｔｄ、Ｊ＝７．８、１．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．４４（ｔｄ、Ｊ＝７．３、１．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．６、８．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、５．３７（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．３８－４．２８（ｍ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．３９（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．０６（ｓ，１Ｈ）、１．８８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、１．８２－１．６１（ｍ，８Ｈ）。

【０３４１】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）の混合溶媒に、３－（（２－クロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５９０ｍｇ、１

．５１ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６３０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４１９ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$（１２４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、１ｈマイクロ波反応を生じさせながら１１０℃で撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（５００ｍｇ、５１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７１（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．８、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．２２－８．１８（ｍ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、７．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２、６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．３９（ｓ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，２Ｈ）、７．３５（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、６．８３（ｓ，１Ｈ）、４．９５（ｓ，１Ｈ）、４．７３（ｓ，１Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、３．６２（ｓ，１Ｈ）、２．４６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．４２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．１０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．００（ｓ，１Ｈ）、１．６０（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ）、１．５３－１．４７（ｍ，１Ｈ）、１．４１－１．３８（ｍ，１Ｈ）、１．３７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．１９（ｓ，１Ｈ）。

【０３４２】

工程４：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン中の塩化水素の溶液（４Ｍ、１０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）に、３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３８０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で４ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮し、残分を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）および飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（３５２ｍｇ、７５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４３】

工程５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

メタノール（３ｍＬ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）および水（３ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（１０７ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮し、有機溶媒を除去し、残分を２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を希塩酸（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ５．５に調節した。得られた混合物を２－メチルテトラヒドロフラン（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝

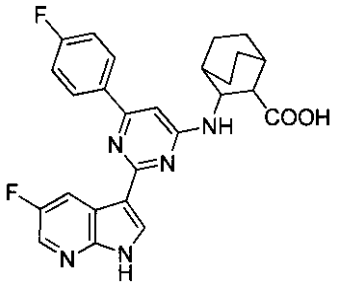
１／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（９３ｍｇ、７４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１１．１３（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．０４（ｓ，１Ｈ）、７．４５（ｄｄ，Ｊ＝１２．９、５．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．５、８．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．７８（ｓ，１Ｈ）、５．３０（ｓ，１Ｈ）、４．９０（ｓ，１Ｈ）、２．５６（ｓ，１Ｈ）、２．２０（ｓ，１Ｈ）、１．９５－１．６５（ｍ，１０Ｈ）。

【０３４４】

例６：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３４５】

【化４４】



【０３４６】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン

ＴＨＦ（３５ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（６．３ｍＬ、５４ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（０．１６ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．３９ｇ、１．４ｍｍｏｌ）、ｐ－フルオロフェニルボロン酸（５ｇ、３６ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ、７１ｍＬ、７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、６０℃で６ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物をｒｔまで冷却し、真空濃縮した。残分に、Ｈ$_{2}$Ｏ（１００ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（８．０１ｇ、９２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４７】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン（２．０１ｇ、８．２ｍｍｏｌ）および３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１．５０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．１０ｇ、８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１．７５ｇ、５５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４８】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）の混合溶媒に、３－（（２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（６００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６４０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４２６ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。マイクロ波チューブ内の混合物を、窒素保護下で１ｈマイクロ波反応を生じさせながら１１０℃で撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（５００ｍｇ、５１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７２（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．８、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．１７－８．０６（ｍ，４Ｈ）、７．３１（ｓ，２Ｈ）、７．２３（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、６．７０（ｓ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、３．５１（ｓ，１Ｈ）、２．４５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．４３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１３（ｓ，２Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．９３（ｓ，２Ｈ）、１．８５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ）。
【０３４９】
工程４：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
１，４－ジオキサン中の塩化水素の溶液（４Ｍ、１０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）に、３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（６２０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で４ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮し、残分を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）および飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（３５２ｍｇ、７５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３５０】
工程５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
メタノール（５ｍＬ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－フルオロフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３５２ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（２９０ｍｇ、７．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮し、残分を２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を希塩酸（１Ｍ）でｐＨ５．５に調節した。得られた

混合物を２－メチルテトラヒドロフラン（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）=１／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２４１ｍｇ、７０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：８．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．６、２．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．７、５．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．２６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ）、６．７４（ｓ，１Ｈ）、２．５９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．０９（ｓ，１Ｈ）、２．０４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、１．９３－１．５４（ｍ，８Ｈ）；

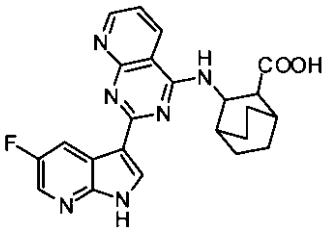
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７５．７２、１６５．０３、１６３．２３、１６２．７６、１５８．２１、１５７．１１、１５５．４８、１５１．９４、１４６．３６、１３９．６７、１３０．１２、１２８．５１、１２５．３８、１１８．９２、１１６．４０、１１６．２６、７３．９９、６０．４３、５０．９８、４９．４５、３４．８５、３０．８９、２５．４２、２１．５０。

【０３５１】

例７：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３５２】

【化４５】



【０３５３】

工程１：３－（（２－クロロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（１５ｍＬ）に、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４０５ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（４０１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）およびリン酸カリウム（１．２８ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、８０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝２／１～１／２）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（６７６ｍｇ、９７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．９７－８．８９（ｍ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．２、４．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．１１（ｓ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．６５（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．０５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．８５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ）、１．７３－１．５４（ｍ，５Ｈ）、１．４５（ｍ，１Ｈ）。

【０３５４】

工程２：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

２－メチルテトラヒドロフラン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）の混合溶媒に、５－フル

オロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２２３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１９０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、７８℃で一晩撹拌した。混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を分配し、有機層を真空濃縮した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝５０／１－２０／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の泡として得た（９６ｍｇ、３６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：９．０７（ｄｄ，Ｊ＝４．３、１．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．９０（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、８．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．１、１．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．１、４．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、５．９９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、５．０１（ｓ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．５４（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１７－２．１１（ｍ，２Ｈ）、２．０２－１．９７（ｍ，１Ｈ）、１．７７－１．７２（ｍ，３Ｈ）、１．６５（ｍ，４Ｈ）。

【０３５５】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ／ｖ＝１／１／１、３ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（９２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（６２ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６．０まで酸性化した。混合物をｒｔで３０ｍｉｎ撹拌し、濾過して、標題の化合物を褐色の固体として得た（４５ｍｇ、６８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

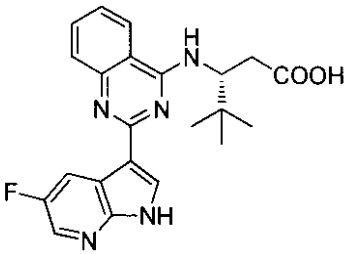
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．４８（ｓ，１Ｈ）、８．９３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）、８．７１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．４９（ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、７．４６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．９４（ｓ，１Ｈ）、３．０１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．０７（ｓ，２Ｈ）、１．９２－１．８０（ｍ，３Ｈ）、１．７２－１．４０（ｍ，５Ｈ）。

【０３５６】

例８：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

【０３５７】

【化４６】



【０３５８】

工程１：３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

メタノール（６０ｍＬ）中の（Ｒ）－３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（１．０１ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（０．９ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴下し、混合物をこの温度に維持して１ｈ撹拌した。混合物を６５℃まで加熱し、２ｈ撹拌した。混合物を真空濃縮して乾燥した後、残分をトルエン（３０ｍＬ×３）洗浄し、濾過して、標題の化合物を白色固体として得た（１．１１ｇ、９９％）。ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５９】

工程２：３－（（２－クロロキナゾリン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（７００ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（３．６３ｍＬ、２２．０ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロキナゾリン（８７５ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。混合物を真空濃縮し、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９０７ｍｇ、６４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．７７－７．７４（ｍ，２Ｈ）、７．４８（ｄｄ，Ｊ＝１１．３、５．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．９３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．８５（ｄｄｄ、Ｊ＝９．７、６．８、４．９Ｈｚ，１Ｈ）、３．６８（ｓ，３Ｈ）、２．７４（ｄｄ，Ｊ＝１５．１、４．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１５．１、６．９Ｈｚ，１Ｈ）、１．０５（ｓ，９Ｈ）。

【０３６０】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（１ｍＬ）の混合溶媒に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１５５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロキナゾリン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（１８０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素のバブリングによって１０分間脱気した。密封されたチューブ内の混合物を１１０℃で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を分配し、有機層を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝６／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２００ｍｇ、６２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．８５（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．７６（ｔ，Ｊ＝７．６

Ｈｚ，２Ｈ）、７．４６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、６．３７（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ）、５．０６（ｄｄｄ、Ｊ＝９．２、７．５、５．１Ｈｚ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｄｄ，Ｊ＝１４．８、４．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．６８（ｄｄ，Ｊ＝１４．８、７．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、１．１２（ｓ，９Ｈ）。

【０３６１】

工程４：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）キナゾリン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（１９０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．８３ｍＬ、３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６．０まで酸性化した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５５ｍｇ、４１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３３（ｓ，１Ｈ）、８．８２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．４２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、８．３１（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｓ，２Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、５．１６（ｍ，１Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．７０－２．６３（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，９Ｈ）；

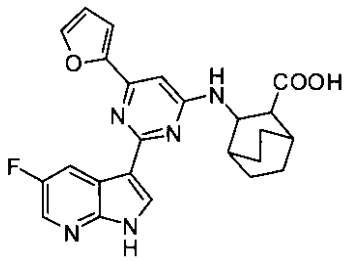
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１７３．８３、１６０．５４、１５８．６０、１５６．９２、１５５．３３、１４６．５２、１３３．１７、１３１．９０、１３１．７１、１２４．６１、１２３．５８、１１９．１７、１１９．１２、１１６．２１、１１６．０７、１１３．５２、５５．８６、３６．１５、３５．８６、２７．１４。

【０３６２】

例９：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３６３】

【化４７】



【０３６４】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン

ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（１００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２－フリルボロン酸（６１ｍｇ、０．５５ｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、１．６４ｍＬ、１．６４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、

無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を緑色の固体として得た（４２ｍｇ、３６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．６７（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．４、１．６Ｈｚ，１Ｈ）。
【０３６５】
工程２：３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４２９ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン（４２０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（８０９ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。水（４０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３８３ｍｇ、５４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．５６（ｓ，１Ｈ）、７．２２（ｓ，１Ｈ）、６．９３（ｓ，１Ｈ）、６．５５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）、５．４７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．４４（ｓ，１Ｈ）、３．７０（ｓ，３Ｈ）、２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ）、１．９６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、１．８８（ｓ，１Ｈ）、１．８４－１．５８（ｍ，８Ｈ）。
【０３６６】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
マイクロ波チューブに５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２７６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．２ｍＬ）を充填した。得られた溶液を窒素で１０分間バブリングして空気を除去した後、チューブ内の混合物を、１１０℃で２ｈマイクロ波反応に供した。反応混合物をセライトに通し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７２ｍｇ、４２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．７０－８．６４（ｍ，２Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、６．６０（ｄｄ，Ｊ＝３．３、１．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．７６（ｓ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．４５（ｓ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．９８（ｓ，１Ｈ）、１．４２（ｍ，８Ｈ）。
【０３６７】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（７５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（４Ｍ、０．３０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を３０℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約５．５に調節した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を併せ、飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３５ｍｇ、６４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４８．１７７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４４８．１７８５；

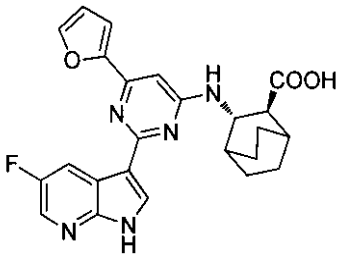
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、６．６９（ｓ，１Ｈ）、６．６３（ｓ，１Ｈ）、４．６２（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．８３－１．３３（ｍ，１０Ｈ）。

【０３６８】

例９ａ：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３６９】

【化４８】



【０３７０】

工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩

標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示された合成方法に従って調製することができる。

【０３７１】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、試薬として３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－メチル塩酸塩（３３１ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン（２７８ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５９０ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）を、および溶媒としてＤＭＦ（６ｍＬ）を用いて、例９の工程２に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、淡黄色の固体であった（２４７ｍｇ、５１％）。

【０３７２】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル
標題の化合物は、３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（７８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２０３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（８７ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を用いて、例９の工程３に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、淡黄色の固体であった（８１ｍｇ、６１％）。

【０３７３】

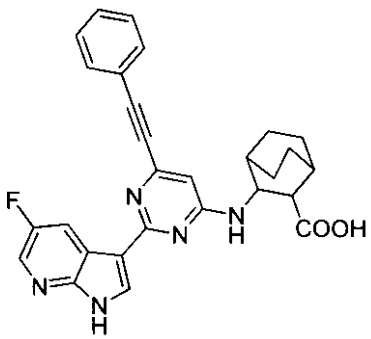
工程４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＥｔＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（８１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．３３ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３５ｍｇ、６４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４８．１７６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４４８．１７８５；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２９（ｓ，１Ｈ）、８．６２（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、６．６９（ｓ，１Ｈ）、６．６５（ｓ，１Ｈ）、４．６３（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．８０－１．３８（ｍ，８Ｈ）。

【０３７４】

例１０：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３７５】

【化４９】



【０３７６】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（２－フェニルエチニル）ピリミジン
トルエン（３ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（１０１ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリブチル（２－フェニルエチニル）スタンナン（２５９ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、トリフェニルアルシン（６７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）Ｃｌ$_2$（４０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃まで加熱し、窒素保護下、６ｈ撹拌した。混合物を真空濃縮し、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１２９ｍｇ、９４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４０（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、８．２９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．８８－７．７４（ｍ，２Ｈ）。

【０３７７】
工程２：３－（（２－クロロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４０５ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン（５００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３０６ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。水（４０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、真空濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（４７０ｍｇ、５９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．５９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．４１－７．３７（ｍ，３Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）、５．５０（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．３６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．８４（ｓ，１Ｈ）、１．７０－１．４２（ｍ，１０Ｈ）。

【０３７８】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２５３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（２－クロロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）を充填した。得られた混合物を３分間窒素でバブリングして空気を除去した後、チューブ内の混合物を、１１０℃で２ｈマイクロ波反応に供した。反応混合物をセライトに通し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３７ｍｇ、２３％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７０（ｓ，１Ｈ）、８．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．８、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．６、３．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．６９－７．６３（ｍ，２Ｈ）、７．５５（ｄｄ，Ｊ＝５．６、３．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．４３

（ｓ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、６．５２（ｓ，１Ｈ）、３．８１（ｓ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．４２（ｓ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１１（ｓ，１Ｈ）、１．９７（ｓ，１Ｈ）、１．８０－１．６４（ｍ，８Ｈ）。

【０３７９】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（４Ｍ、０．１５ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約５．５に調節した後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１９ｍｇ、６９％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

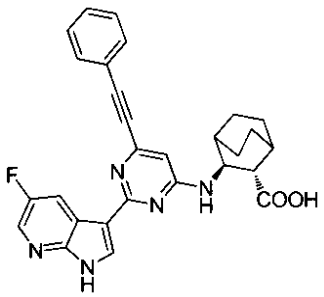
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３３（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｓ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、８．３８（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，４Ｈ）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、６．８８（ｓ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，１Ｈ）、２．６７（ｓ，１Ｈ）、２．３３（ｓ，１Ｈ）、１．４４（ｓ，８Ｈ）。

【０３８０】

例１０ａ：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３８１】

【化５０】



【０３８２】

工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩

標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示された合成方法に従って調製することができる。

【０３８３】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、試薬として３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－メチル塩酸塩（３８６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン（４１０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６８４ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ）を、および溶媒としてＤＭＦ（５ｍＬ）を用いて、例１０の工程２に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、黄色の固体であった（４５８ｍｇ、６８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．６３－７．５７（ｍ，２Ｈ）、７．４３－７．３６（ｍ，３Ｈ）、６．５７（ｓ，１Ｈ）、５．５０（ｓ，１Ｈ）、４．２２（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）、２．３４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．０９（ｓ，１Ｈ）、１．８５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、１．７８－１．６３（ｍ，６Ｈ）、１．５７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３８４】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、試薬として５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５４１ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、４５％）、３－（（２－クロロ－６－（フェニルエチニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０２ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（７９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を、および混合溶媒として１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）の混合物を用いて、例１０の工程３に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、黄色の固体であった（４６ｍｇ、１４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８５】

工程４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（２－フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

標題の化合物は、３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（４６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ水溶液（４Ｍ、０．１８ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を、および混合溶媒のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）を用いて、例１０の工程４に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、黄色の固体であった（１０ｍｇ、３０％）。

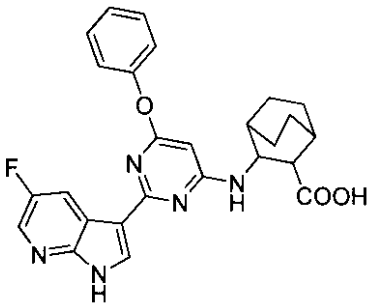
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３５（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，２Ｈ）、７．９３（ｓ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，２Ｈ）、７．４９（ｓ，３Ｈ）、６．５８（ｓ，１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、２．５６（ｓ，１Ｈ）、１．８７－１．４９（ｍ，１０Ｈ）。

【０３８６】

例１１：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェノキシピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３８７】

【化５１】



【０３８８】

工程１：２，４－ジクロロ－６－フェノキシピリミジン

アセトン（６ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（５００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、フェノール（２５７ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（１１２ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）の混合物を０℃でゆっくりと滴下した。混合物を室温で３ｈ撹拌した。次いで、３０ｍＬのH_2Oを混合物に添加した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を無色の油として得た（５６９ｍｇ、８７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：７．４８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）、７．３４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．１８－７．１４（ｍ，２Ｈ）、６．８０（ｓ，１Ｈ）。

【０３８９】

工程２：３－（（２－クロロ－６－フェノキシピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４６０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－６－フェノキシ－ピリミジン（５５０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３４６ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。水（４０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）=１／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３８６ｍｇ、４４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：７．５９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．４１－７．３７（ｍ，３Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）、５．５０（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．３６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．８４（ｓ，１Ｈ）、１．７０－１．４２（ｍ，１０Ｈ）。

【０３９０】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェノキシピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密封したチューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２５８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（２－クロロ－６－フェノキシピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４

－ジオキサン（３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）を充填した。密封したチューブ内の得られた混合物を窒素保護下、１１０℃で３ｈ撹拌した。反応混合物をセライトに通し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（８０ｍｇ、４８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４２．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４５（ｓ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．４６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、６．３９（ｓ，１Ｈ）、５．１６（ｓ，１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、３．６４（ｓ，３Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．３２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．７１（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．５５－１．３０（ｍ，６Ｈ）。

【０３９１】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェノキシピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

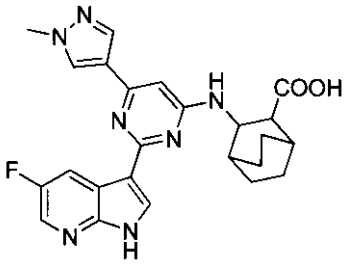
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、３ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェノキシピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１７３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（４Ｍ、０．６７ｍＬ、２．７０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約５．５に調節した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７０ｍｇ、５５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．３７（ｓ，１Ｈ）、１２．２０（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，２Ｈ）、７．２９－７．１７（ｍ，３Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．７３（ｓ，１Ｈ）、４．５５（ｓ，１Ｈ）、３．６０（ｓ，１Ｈ）、３．３６（ｓ，３Ｈ）、２．６８（ｓ，１Ｈ）、１．７７（ｍ，８Ｈ）。

【０３９２】

例１２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３９３】

【化５２】



【０３９４】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン

ＴＨＦ（４ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（１００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（３８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、（１－メチルピラゾール－４－イル）ボロン酸（６８ｍｇ、０．５５ｍｏｌ）およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１Ｍ、１．１０ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素保護下、７０℃まで加熱し、４ｈ撹拌した。次いで、５０ｍＬの水を混合物に添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９４ｍｇ、７５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．１２（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、４．００（ｓ，３Ｈ）。

【０３９５】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン（９２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１６７ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。水（４０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（８７ｍｇ、５８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．０２（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｓ，１Ｈ）、６．５２（ｓ，１Ｈ）、５．３７（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｓ，３Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．３８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．０７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、１．８６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、１．４９（ｍ，８Ｈ）。

【０３９６】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２３１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（２－クロロ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（９５ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）を充填した。得られた混合物を窒素で１０分間バブリングした後、混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で２ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（５４ｍｇ、３７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．９、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．３３（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、６．４７（ｓ，１Ｈ）、５．１５（ｓ，１Ｈ）、４．４９（ｓ，１Ｈ）、４．０３（ｓ，３Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．９７（ｓ，１Ｈ）、１．５２－１．３９（ｍ，８Ｈ）。

【０３９７】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、３ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（４Ｍ、０．２３ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約５．５に調節した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１７ｍｇ、４３％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６２．２０６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$ＦＮ$_7$Ｏ$_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４６２．２０５４；

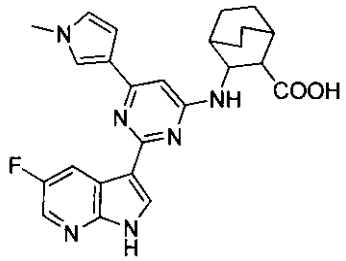
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．２３（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、６．４３（ｓ，１Ｈ）、４．６１（ｓ，１Ｈ）、３．９２（ｓ，３Ｈ）、１．９８（ｓ，１Ｈ）、１．７９（ｓ，１Ｈ）、１．７４－１．２６（ｍ，８Ｈ）。

【０３９８】

例１３：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０３９９】

【化５３】



【０４００】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（５００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１９１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、（１－メチルピロール－３－イル）ボロン酸（６２７ｍｇ、２．７３ｍｏｌ）およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１Ｍ、５．４５ｍＬ、５．４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃まで加熱し、窒素保護下、４ｈ撹拌した。次いで、５０ｍＬの水を混合物に添加した。得

られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した後、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（４８４ｍｇ、７８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｓ，１Ｈ）、６．７０－６．５８（ｍ，２Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）。

【０４０１】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

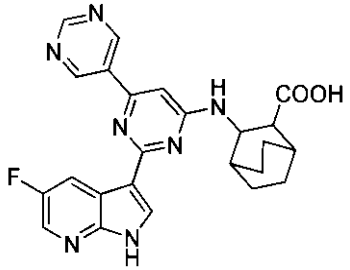
ＤＭＦ（６ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４６６ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－６－（１－メチルピロール－３－イル）ピリミジン（４８４ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（８７９ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。水（４０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２３４ｍｇ、２９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．３９（ｓ，１Ｈ）、６．６２（ｓ，１Ｈ）、６．５７（ｓ，１Ｈ）、６．４４（ｓ，１Ｈ）、５．３２（ｓ，２Ｈ）、４．２４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、３．６９（ｓ，３Ｈ）、２．３７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、１．８６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、１．７１－１．４０（ｍ，８Ｈ）。

【０４０２】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６４７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－６－（１－メチルピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２４３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２６８ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）を充填した。得られた混合物を窒素で１０分間バブリングし、マイクロ波加熱しながら１１０℃で２ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（３３０ｍｇ、８１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７０－８．６１（ｍ，２Ｈ）、８．３１（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）、６．６７（ｓ，２Ｈ）、６．４３（ｓ，１Ｈ）、５．３２（ｓ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．４３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）、１．９６（ｓ，１Ｈ）、１．７３（ｓ，１０

Ｈ）。
【０４０３】
工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、３ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３３０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（４Ｍ、１．３０ｍＬ、５．２０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を３０℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約５．５に調節した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４２ｍｇ、１７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６１．２１１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４６１．２１０１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，２Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）、６．４１（ｓ，１Ｈ）、４．６０（ｓ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．０３－１．３０（ｍ，１０Ｈ）。
【０４０４】
例１４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－［４，５’－ビピリミジン］－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０４０５】
【化５４】



【０４０６】
工程１：２，６－ジクロロ－４，５’－ビピリミジン
アセトニトリル（４ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（１００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ピリミジン－５－イルボロン酸（６７ｍｇ、０．５５ｍｏｌ）、$CsCO_3$（２６６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を窒素保護下、９５℃まで加熱し、５ｈ撹拌した。次いで、５０ｍＬの水を混合物に添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を赤色の固体として得た（４４ｍｇ、３６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：９．４１（ｓ，３Ｈ）、７．

７６（ｓ，１Ｈ）。
【０４０７】
工程２：３－（（２－クロロ－［４，５’－ビピリミジン］－６－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（７３ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、２，６－ジクロロ－４，５’－ビピリミジン（７６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１３８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。水（４０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６５ｍｇ、５２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：９．３２（ｓ，３Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、５．７７（ｓ，１Ｈ）、４．３６（ｓ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、２．４１（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、１．８８（ｓ，１Ｈ）、１．８３－１．６５（ｍ，８Ｈ）。
【０４０８】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－［４，５’－ビピリミジン］－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
マイクロ波チューブに５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（２－クロロ－［４，５’－ビピリミジン］－６－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（６５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７２ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を充填した。得られた溶液を窒素で１０分間バブリングして空気を除去した後、マイクロ波加熱しながら１１０℃で２ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（５０ｍｇ、４６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：９．４１（ｓ，２Ｈ）、９．３５（ｓ，１Ｈ）、８．７３（ｓ，１Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、５．３７（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．４６（ｓ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１４（ｓ，１Ｈ）、２．０５－１．９９（ｍ，２Ｈ）、１．４９－１．４１（ｍ，８Ｈ）。
【０４０９】
工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－［４，５’－ビピリミジン］－６－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－［４，５’－ビピリミジン］－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（４Ｍ、０．２ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ

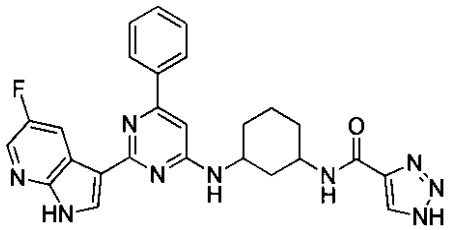
）を混合物に添加し、混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約５．５に調節した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２０ｍｇ、５５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６０．１９０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_7O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４６０．１８９７；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３６（ｓ，１Ｈ）、９．６０（ｓ，１Ｈ）、９．４４（ｓ，１Ｈ）、９．３１（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｓ，１Ｈ）、８．４８（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｓ，１Ｈ）、６．８８（ｓ，１Ｈ）、４．６９（ｓ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，２Ｈ）、１．８８－１．３２（ｍ，８Ｈ）。

【０４１０】

例１５：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド

【０４１１】

【化５５】



【０４１２】

工程１：（＋／－）－シス－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－１－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサン

トルエン（６０ｍＬ）中の（＋／－）－シス－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサンカルボン酸（５ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４．６ｍＬ、３３．０ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホリルアジド（５．３２ｍＬ、２４．７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をｒｔで３ｈ撹拌した。次いで、ベンジルアルコール（４．２７ｍＬ、４１．１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を窒素保護下、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を飽和ブライン（６０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を暗黄色の油として得た（７．１６ｇ、１００％）。

【０４１３】

工程２：（＋／－）－シス－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，３－シクロヘキサンジアミン

メタノール（１００ｍＬ）中の（＋／－）－シス－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－１－ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサン（７．２ｇ、２１ｍｍｏｌ）の溶液をオートクレーブの中に入れ、溶液にＰｄ／Ｃ（１０％Ｐｄ、２ｇ）を添加した。得られた混合物を２ＭＰａの圧力下、水素雰囲気中で、ｒｔで一晩撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過して触媒を除去した後、濾過ケークをメタノール（２００ｍＬ）および酢酸エチル（２００ｍＬ）の混合物で洗浄した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝２０／１－１０／１）で精製して、標題の化合物を無色の油として得た（１．６５ｇ、３７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１４】

工程３：２，４－ジクロロ－６－フェニルピリミジン

テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（０．２９ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１８ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．２０ｇ、１．６ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、３．３ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で６ｈ撹拌した後、ｒｔまで冷却し、濃縮し、有機溶媒を除去した。残分に$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（０．２２５ｇ、６１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２４．９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．１５－８．０４（ｍ，２Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．６３－７．５０（ｍ，３Ｈ）。

【０４１５】

工程４：（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸（＋／－）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－フェニルピリミジン（７２７ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）および（＋／－）－シス－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，３－シクロヘキサンジアミン（６３０ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．２２ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５１６ｍｇ、４３％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ＥＳＩ、ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．０２－７．９３（ｍ，２Ｈ）、７．５３－７．４４（ｍ，３Ｈ）、６．５９（ｓ，１Ｈ）、４．４５（ｓ，１Ｈ）、３．６０（ｓ，１Ｈ）、２．４３（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．１０（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．８９（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ）、１．６３（ｓ，４Ｈ）、１．５７－１．４３（ｍ，１１Ｈ）。

【０４１６】

工程５：Ｎ^{1}－（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン

１，４－ジオキサン中の塩酸溶液（１．１ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ／Ｌ）に、（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸（＋／－）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮して溶媒を除去し、残分に適切な量の水を添加した。得られた混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ９に調節した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空中濃縮乾固して、標題の化合物を白色固体として得た（１４４ｍｇ、８７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．９９－７．８９（ｍ，２Ｈ）、７．５８－７．４１（ｍ，３Ｈ）、６．５７（ｓ，１Ｈ）、５．７４（ｓ，１Ｈ）、２．２５－２．１４（ｍ，１Ｈ）、２．００（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ）、１．８８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ）、１．５８－１．３７（ｍ，２Ｈ）、１．３０－１．１２（ｍ，４Ｈ）。

【０４１７】
工程６：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド
テトラヒドロフラン（４ｍＬ）およびジメチルスルホキシド（１ｍＬ）の混合溶媒中のＮ^{1}－（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（６５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）および１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸（４８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで１０ｍｉｎ撹拌した後、ＨＡＴＵ（１６３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をｒｔで３時間撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して、標題の化合物を無色の固体として得た（８５ｍｇ、１００％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４１８】
工程７：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド
マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６５２ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、５０％）、（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド（８５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１２０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１３９ｍｇ、１００％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４１９】
工程８：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド
メタノール（１ｍＬ）中の（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド（１９２ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（５Ｍ、０．６ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮して乾燥し、残分に水（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２５ｍｇ、６０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９８．２１６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{25}$ＦＮ$_{9}$Ｏ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４９８．２１６６；

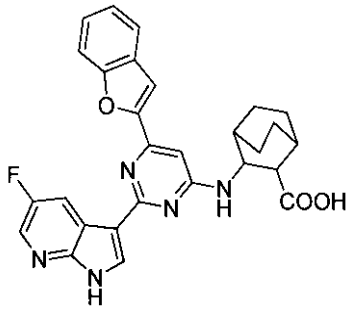
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．２９（ｓ，１Ｈ）、８．５８（ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，２Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，２Ｈ）、７．５８－７．４８（ｍ，３Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、６．７６（ｓ，１Ｈ）、４．１５（ｓ，１Ｈ）、４．０４（ｓ，１Ｈ）、２．３０－１．７９（ｍ，６Ｈ）。

【０４２０】

例１６：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４２１】

【化５６】



【０４２２】

工程１：４－（ベンゾフラン－２－イル）－２，６－ジクロロピリミジン

トルエン（３ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）の混合溶媒中の２，４，６－トリクロロピリミジン（５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ベンゾフラン－２－イルボロン酸（４４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、０．８２ｍＬ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、８５℃で４ｈ撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２６ｍｇ、３６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．８０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．４８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４２３】

工程２：３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（６２８ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）および４－（ベンゾフラン－２－イル）－２，６－ジクロロピリミジン（７５８ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解した後、炭酸カリウム（１．１９ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５５３ｍｇ、４７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．６８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ）、７．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．４、５．９Ｈｚ，２Ｈ）、６．９１（ｓ，１Ｈ）、５．５７（ｓ，１Ｈ）、４．３６（ｓ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、２．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．３４（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、１．９０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、１．８５－１．６９（ｍ，８Ｈ）。

【０４２４】

工程３：３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４５５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１６６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１６５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で２時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（５７ｍｇ、３５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７７－８．６７（ｍ，２Ｈ）、８．３５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．７４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．５９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．３２（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、５．２４（ｓ，１Ｈ）、４．６０（ｓ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、２．４７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１２（ｓ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．９７－１．６２（ｍ，８Ｈ）。

【０４２５】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）中の３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．２３ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２２ｍｇ、５２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９８．１９３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（Ｃ$_{28}$Ｈ$_{25}$ＦＮ$_5$Ｏ$_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４９８．１９４１；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．３３（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｓ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、８．３８（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，４Ｈ

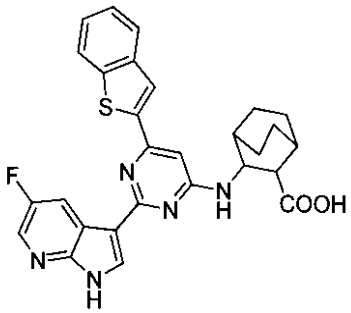
）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、６．８８（ｓ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，１Ｈ）、２．６７（ｓ，１Ｈ）、２．３３（ｓ，１Ｈ）、１．７９－１．４１（ｍ，８Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１８５．０５、１６２．７９、１６２．６７、１５５．３２、１５５．１４、１５４．８７、１５２．３９、１４６．４８、１３１．９２、１３１．８７、１３１．６６、１２８．６１、１２６．２８、１２３．９８、１２２．６３、１１９．０１、１１１．８８、１０６．５９、６７．４９、５０．０６、２９．４９、２８．７５、２８．４５、２５．６０、２４．２０、２１．３８、１９．４３。

【０４２６】

例１７：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４２７】

【化５７】



【０４２８】

工程１：４－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２，６－ジクロロピリミジン

トルエン（３ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）の混合溶媒中の２，４，６－トリクロロピリミジン（５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イルボロン酸（４９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、０．８２ｍＬ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、８５℃で４ｈ撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２４ｍｇ、３１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．１７（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．５１－７．４３（ｍ，２Ｈ）。

【０４２９】

工程２：３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４０９ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）および４－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２，６－ジクロロピリミジン（５２３ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解した後、炭酸カリウム（７７１ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３５７ｍｇ、４５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．０５（ｓ，１Ｈ）、７．９１－７．８１（ｍ，２Ｈ）、７．４３－７．３６（ｍ，２Ｈ）、６．８０（ｓ，１Ｈ）、５．５０（ｓ，１Ｈ）、４．３５（ｓ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、２．４１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．９０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、１．８４－１．６３（ｍ，６Ｈ）、１．５８－１．４３（ｍ，２Ｈ）。

【０４３０】

工程３：３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２３３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で２時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。被濾過物を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１４７ｍｇ、９２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．７１（ｓ，１Ｈ）、８．３５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．９９（ｓ，１Ｈ）、７．９６－７．９２（ｍ，１Ｈ）、７．９０－７．８５（ｍ，１Ｈ）、７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、６．８０（ｓ，１Ｈ）、５．２８（ｓ，１Ｈ）、４．５５（ｓ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、２．４７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１２（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．９２－１．６３（ｍ，８Ｈ）。

【０４３１】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）中の３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１４７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．５５ｍＬ、２．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（５４ｍｇ、４９％）。

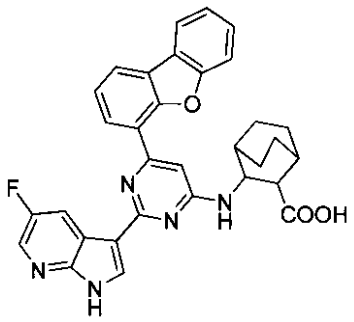
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１４．２［Ｍ＋１］＋；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１４．１７１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{25}FN_7O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５１４．１７１３；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３２（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｓ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，１Ｈ）、８．０９－８．０５（ｍ，１Ｈ）、７．９７（ｓ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．８、３．１Ｈｚ，２Ｈ）、６．８５（ｓ，１Ｈ）、４．６２（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．８４－１．４０（ｍ，８Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７５．９７、１６２．７４、１６２．４１、１５７．３５、１５４．９６、１４６．５０、１４４．３１、１４０．４７、１４０．２１、１３１．９８、１３１．６９、１２５．９６、１２５．２１、１２４．９８、１２３．２１、１１９．０４、１１８．９７、１１４．５２、５０．７２、２８．７５、２８．５６、２６．０１、２５．５９、２４．２２、２１．３７、１９．４５。

【０４３２】

例１８：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４３３】

【化５８】



【０４３４】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）ピリミジン

１，２－ジメトキシエタン（３２ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（５００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３１６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イルボロン酸（５８３ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、８．１８ｍＬ、８．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２ｈ撹拌した。反応混合物に水（３０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５５０ｍｇ、３１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．５８（ｓ，１Ｈ）、８．５６－８．５１（ｍ，１Ｈ）、８．１９－８．１５（ｍ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．７４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．５７（ｄｔ，Ｊ＝１５．４、４．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．４６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４３５】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－

メチル（４１８ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）ピリミジン（６００ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解した後、炭酸カリウム（７８９ｍｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５８６ｍｇ、６７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．５５－７．３８（ｍ，５Ｈ）、５．５４（ｓ，１Ｈ）、４．４６（ｓ，１Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、２．４６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．９４－１．６７（ｍ，８Ｈ）。

【０４３６】

工程３：３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２３７ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（２－クロロ－６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１１０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で２時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。被濾過物を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（９１ｍｇ、５３％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．９、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．５３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１４．７、９．１Ｈｚ，２Ｈ）、７．４４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、５．２８（ｓ，１Ｈ）、４．７３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、２．５２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１３（ｓ，２Ｈ）、１．７４（ｍ，８Ｈ）。

【０４３７】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）中の３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－

２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．３３ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４５ｍｇ、６５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４８．２１１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{32}H_{26}FN_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５４８．２０９８；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３０（ｓ，１Ｈ）、８．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．５２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．４４（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、８．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．７３（ｓ，１Ｈ）、７．６２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．４８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，１Ｈ）、２．５８（ｓ，１Ｈ）、１．９３－１．３７（ｍ，１０Ｈ）；

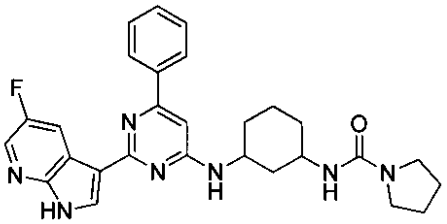
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０４、１７２．４９、１６３．００、１６２．４２、１５６．９０、１５６．７５、１５５．８６、１５５．３０、１５３．７９、１４６．５０、１３１．８０、１３１．７２、１３１．６１、１２８．４４、１２７．４４、１２５．１５、１２３．９６、１２３．９２、１２３．７２、１２３．２２、１２２．９４、１２１．７９、１１９．１２、１１９．０６、１１５．７５、１１５．１１、１１２．０７、１０２．４２、６７．４８、５０．６５、４９．８２、２９．４９、２８．８３、２８．５３、２６．０７、２５．５９、２４．２５、２１．５２、２１．４５、１９．５２。

【０４３８】

例１９：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン－１－カルボキサミド

【０４３９】

【化５９】



【０４４０】

工程１：Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン－１－カルボキサミド

テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中のＮ^{1}－（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（７５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）およびピロリジン－１－カルボニルクロリド（４９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空中濃縮乾固して、標題の化合物を無色の固体として得た（９９ｍｇ、１００％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４００．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}H NMR（４００MHz，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：７．９１（ｓ，２Ｈ）、７．４９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，３Ｈ）、６．７５（ｓ，１Ｈ）、１．９６－１．８５（ｍ，５Ｈ）、１．４２（ｓ，１Ｈ）、１．２５（ｍ，８Ｈ）。

【０４４１】

工程２：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン－１－カルボキサミド

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２４９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、５０％）、Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン－１－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１２０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（８３ｍｇ、５１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}H NMR（４００MHz，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ）、７．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、５．８８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．５９（ｓ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、１．８５－１．９２（ｍ，６Ｈ）、１．３４（ｍ，８Ｈ）。

【０４４２】

工程３：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン－１－カルボキサミド

メタノール（１ｍＬ）中の（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン－１－カルボキサミド（８３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（５Ｍ、０．２６ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮して乾燥し、残分に水（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、５０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５００．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５００．２５６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{28}H_{31}FN_7O$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値:５００．２５７４；

^{1}H NMR（４００MHz，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２８（ｓ，１Ｈ）、８．５８（ｓ，１Ｈ）、８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，２Ｈ）、７．５５－７．５０（ｍ，３Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、６．７６（ｓ，１Ｈ）、５．８４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．１１（ｓ，１Ｈ）、３．６６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）、２．１６（ｓ，２Ｈ）、１．８０（ｓ，６Ｈ）、１．５３－１．２４（ｍ，４Ｈ）；

^{13}C NMR（１５１MHz，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１６２．７８、１６２．４３、１５６．８５、１５６．３７、１５５．２６、１４６．４８、１３８．４６、１

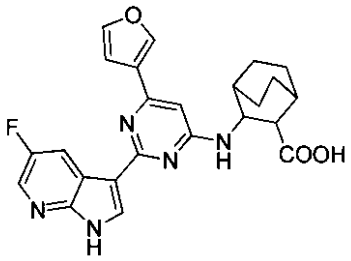
３１．７６、１３１．５６、１３０．２８、１２９．１９、１２６．７７、１１９．０８、１１９．０３、１１５．０８、５６．５０、４９．１４、４８．６１、４５．７６、３３．０１、３２．３６、２９．４３、２５．４７、２５．４２、２３．５０、２２．５４、１９．０１。

【０４４３】

例２０：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４４４】

【化６０】



【０４４５】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（フラン－３－イル）ピリミジン

１，２－ジメトキシエタン（３２ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン（５００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３１７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、３－フリルボロン酸（３０８ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、８．１８ｍＬ、８．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１ｈ撹拌した。反応混合物に水（３０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３１７ｍｇ、３１％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）。

【０４４６】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３２４ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－６－（フラン－３－イル）ピリミジン（３１７ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解した後、炭酸カリウム（６１１ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３５３ｍｇ、６６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４７】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２９０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、５０％）、３－（（２－クロロ－６－（フラン－３

－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１０５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１２０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で２時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１７９ｍｇ、１００％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．９、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、６．９１（ｓ，１Ｈ）、５．２１（ｓ，１Ｈ）、４．７２（ｓ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．４５－２．４２（ｍ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．９６（ｓ，１Ｈ）、１．８１（ｍ，８Ｈ）。

【０４４８】

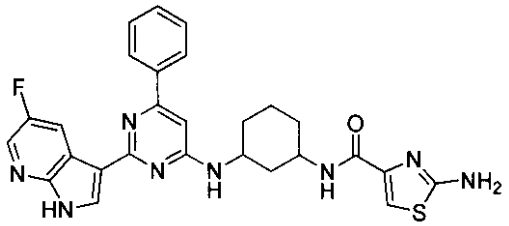
工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．７３ｍＬ、２．９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（６２ｍｇ、４７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４８．１７８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_7O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値:４４８．１７８４；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２５（ｓ，１Ｈ）、８．６２（ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．８１（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，１Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、４．６３（ｓ，１Ｈ）、３．１７（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．８８－１．４４（ｍ，８Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７５．９９、１７２．４３、１６２．８２、１６２．３９、１５７．２７、１５４．８８、１４６．４６、１４４．８８、１４３．１９、１３１．７５、１３１．６０、１３１．４６、１２６．５６、１１９．０５、１１８．９７、１１６．０７、１１４．９０、１０８．９６、５６．５０、５０．４８、４９．７４、４９．０５、２８．７８、２８．６０、２５．９９、２４．１３、２１．５０、２１．４０、１９．４１。

【０４４９】

例２１：（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド

【０４５０】
【化６１】

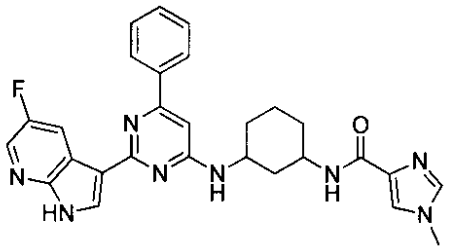


【０４５１】
工程１：２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド
テトラヒドロフラン（４ｍＬ）およびジメチルスルホキシド（１ｍＬ）の混合溶媒中のN^1－（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（６３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）および２－アミノチアゾール－４－カルボン酸（５９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して、標題の化合物を白色固体として得た（８９ｍｇ、１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：７．９２（ｓ，２Ｈ）、７．４９（ｓ，３Ｈ）、７．２６（ｓ，１Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、４．５９（ｓ，１Ｈ）、２．６８（ｓ，１Ｈ）、２．３２（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．１１－１．９０（ｍ，４Ｈ）、１．５９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ）。
【０４５２】
工程２：（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド
マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２０９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、５０％）、（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１３３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱下、１２０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４３ｍｇ、３０％）。
【０４５３】
工程３：（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド
メタノール（１ｍＬ）中の（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（

５Ｍ、０．１２ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残分に水（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、５０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２９．１９４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{27}H_{26}FN_8OS$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５２９．１９３４；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２８（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，２Ｈ）、７．５８－７．４８（ｍ，４Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．１８（ｓ，１Ｈ）、７．０８（ｓ，２Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、４．１２（ｓ，１Ｈ）、３．９４（ｓ，１Ｈ）、１．８６（ｓ，２Ｈ）、１．４４（ｍ，６Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１６８．６２、１６２．４３、１６０．４４、１５６．８６、１５５．２７、１４６．４８、１４６．２１、１３８．４４、１３１．７７、１３１．５８、１３０．３１、１３０．１２、１２９．２０、１２６．８０、１１９．０７、１１９．０２、１１５．１０、１１１．６９、４８．８６、３２．０８、３１．７５、３０．８６、２９．４７、２９．１５、２２．５５、１４．４２。

【０４５４】
例２２：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド

【０４５５】
【化６２】

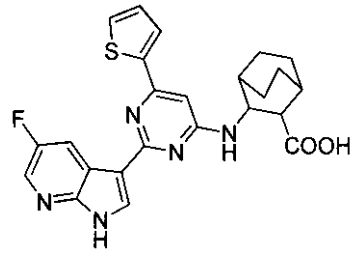


【０４５６】
工程１：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド
テトラヒドロフラン（４ｍＬ）およびジメチルスルホキシド（１ｍＬ）の混合溶媒中のＮ^{1}－（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（２２１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）および１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（１８４ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで１０ｍｉｎ撹拌した後、ＨＡＴＵ（５５５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をｒｔで３ｈ撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して、標題の化合物を無色の固体として得た（１８０ｍｇ、６０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５７】
工程２：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－

ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド
マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１６２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、６０％）、（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１２０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２０ｍｇ、１５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：８．７３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．６８（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４Ｈ）、７．６３（ｓ，２Ｈ）、７．５３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、６．７９（ｓ，１Ｈ）、４．１０（ｓ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、２．４５（ｓ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．２７－２．１７（ｍ，２Ｈ）、２．１０－１．９７（ｍ，４Ｈ）、１．６２（ｓ，２Ｈ）。
【０４５８】
工程３：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド
メタノール（１ｍＬ）中の（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（５Ｍ、０．０６ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残分に水（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１０ｍｇ、６５％）。
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１１．２３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{28}H_{28}FN_8O$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：５１１．２３７０；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．６１（ｓ，１Ｈ）、７．５７－７．５０（ｍ，２Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、６．７５（ｓ，１Ｈ）、４．１４（ｓ，１Ｈ）、３．６８（ｓ，３Ｈ）、２．２０（ｓ，２Ｈ）、１．８４（ｓ，２Ｈ）、１．５５－１．３３（ｍ，４Ｈ）。
【０４５９】
例２３：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０４６０】

【化６３】



【０４６１】

工程１：２，４－ジクロロ－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン

無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のチオフェン（５００ｍｇ、５．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．４ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）を－１５℃で添加し、混合物を－１５℃で１ｈ撹拌した。次いで、混合物にＺｎＣｌ－ＴＭＥＤＡ（４９５ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を１ｈ撹拌した。次いで、二塩化パラジウム（１０５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（６５８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）および２，４，６－トリクロロピリミジン（１．０９ｇ、５．９４ｍｍｏｌ）を混合物に順番に添加した。得られた混合物を窒素保護下、５５℃まで加熱した後、この温度で一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６１６ｍｇ、４５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．８６（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．６６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ）。

【０４６２】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５８６ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン（６１６ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解した後、炭酸カリウム（１．１１ｇ、８．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８０ｍｇ、１８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．７４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ）、６．６８（ｓ，１Ｈ）、５．４７（ｓ，１Ｈ）、４．３０（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．３９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．０８（ｓ，１Ｈ）、１．８７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、１．８２－１．６５（ｍ，８Ｈ）。

【０４６３】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３

，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、６０％）、３－（（２－クロロ－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸メチル（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で２ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４０ｍｇ、３０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６４】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（チオフェン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．１５ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２０ｍｇ、６８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６４．１５２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_5O_2S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４６４．１５５６；

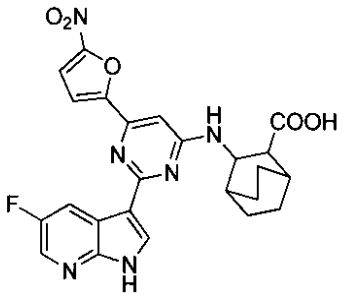
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，２Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．２６－７．１７（ｍ，１Ｈ）、６．６８（ｓ，１Ｈ）、４．５８（ｓ，１Ｈ）、１．９８－１．９１（ｍ，２Ｈ）、１．８４－１．３８（ｍ，８Ｈ）。

【０４６５】

例２４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４６６】

【化６４】



【０４６７】
工程１：２，４－ジクロロ－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン
濃硫酸（１０ｍＬ）に、２，４－ジクロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン（２．１５ｇ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を氷浴に入れ、撹拌した後、濃縮硝酸（０．８５ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）をゆっくりと混合物に滴下した。次いで、得られた混合物を室温まで加熱し、連続して撹拌した。反応を停止し、反応混合物を氷水（５０ｍＬ）にゆっくりと滴下して反応をクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の粉末として得た（１．０２ｇ、３９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６０．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）７．８１（ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）。
【０４６８】
工程２：３－（（２－クロロ－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン（３００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２８０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３２０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）の懸濁液をｒｔで一晩撹拌した。反応を水（１００ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３４４ｍｇ、７３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．４２（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、４．３３（ｓ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、２．４０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．０６（ｓ，１Ｈ）、１．８７（ｓ，１Ｈ）、１．８１－１．５６（ｍ，９Ｈ）。
【０４６９】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１５４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をチューブ内に密封し、１１５℃で３ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去し、濾液を濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１２６ｍｇ、５２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）８．７０（ｓ，１Ｈ）、８．５

9（ｄｄ，Ｊ＝８．８、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．４９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４１（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、６．８５（ｓ，１Ｈ）、５．３７（ｓ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、２．４４（ｓ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１３（ｓ，１Ｈ）、２．０７（ｓ，１Ｈ）、２．００（ｓ，１Ｈ）、１．７５－１．６１（ｍ，８Ｈ）。

【０４７０】

工程４：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン中の塩化水素溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、０．２０ｍＬ）に、３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５５℃で撹拌した。反応を停止し、反応混合物を真空濃縮して溶媒およびＨＣｌを除去し、淡黄色の固体を得た（３２ｍｇ、９７％）。それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０７．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７１】

工程５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（０．５ｍＬ）中のＬｉＯＨ（５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を５０℃で一晩撹拌した後、塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。得られた混合物を２－メチルテトラヒドロフラン（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６ｍｇ、３１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

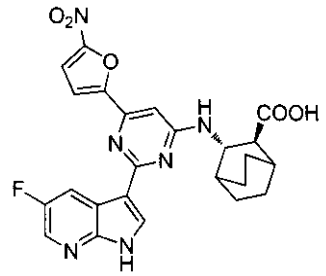
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）１２．３６（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、６．８６（ｓ，１Ｈ）、５．３３（ｓ，１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、２．０３－１．９６（ｍ，２Ｈ）、１．６１（ｍ，９Ｈ）。

【０４７２】

例２４ａ：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４７３】

【化６５】



【０４７４】

工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩

標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示された合成方法に従って調製することができる。

【０４７５】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、試薬として２，４－ジクロロ－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン（３００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩（３２８ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４７７ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を、および溶媒としてＤＭＦ（１０ｍＬ）を用いて、例２４の工程２に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、白色の固体であった（２７１ｍｇ、５６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７６】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、試薬として５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２９８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、６０％）、K_2CO_3（１５５ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ），Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（１４８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を、および混合溶媒として１，４－ジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の混合物を用いて、例２４の工程３に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、白色の固体であった（１２５ｍｇ、５３％）。

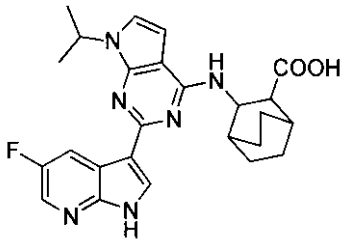
【０４７７】

工程４：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

標題の化合物は、３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（１２５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン中のＨＣｌ溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、０．５０ｍＬ）を用いて、例２４の工程４に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、淡黄色の固体であった（９５ｍｇ、９９％）。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７８】
工程５：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
標題の化合物は、３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（５－ニトロフラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（９５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）中のＬｉＯＨ（１７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液、および溶媒であるＴＨＦ（５ｍＬ）を用いた例２４の工程５に記載の合成方法によって調製することができる。標題の化合物は、白色の固体であった（２７ｍｇ、３０％）。
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９３．１６３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{22}FN_6O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４９３．１６３６；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．３５（ｓ，１Ｈ）、８．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．８５（ｓ，１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、２．４４（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．９６（ｓ，１Ｈ）、１．７７－１．３９（ｍ，８Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１７５．８２、１６２．９３、１６２．６４、１５４．７７、１５２．１３、１５０．６３、１４６．４８、１３２．１９、１３１．９６、１３１．７１、１１８．９４、１１５．８２、１１５．１０、１１３．３０、１１０．０３、９８．２４、５０．５８、５０．０３、２８．６９、２８．４１、２５．９８、２４．１５、２１．２８、１９．３６。
【０４７９】
例２５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０４８０】
【化６６】



【０４８１】
工程１：２，４－ジクロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１３０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加し、混合物をこの温度で３０ｍｉｎ撹拌した。次いで、２－ヨードプロパン（９０４ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応を水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３５６ｍｇ、５８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３１．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４８２】

工程２：３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３９０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４１０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解した後、炭酸カリウム（４９３ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応を停止し、反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチした。得られた混合物を分配し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３３３ｍｇ、５０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．３９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．０２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．４３（ｓ，１Ｈ）、５．２５（ｓ，１Ｈ）、５．０４（ｄｔ，Ｊ＝１３．５、６．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．６２（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．４２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｓ，１Ｈ）、１．９５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．８８－１．７４（ｍ，２Ｈ）、１．６９－１．６２（ｍ，５Ｈ）、１．４５－１．４９（ｍ，６Ｈ）。

【０４８３】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１６６ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。チューブ内の混合物を密封し、１１０℃で１．５ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物を濾過して固体不純物を除去した。次いで、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製し、白色の固体を得た（１２４ｍｇ、４９％）。

【０４８４】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（７８ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１２４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物をｒ．ｔで一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に調節した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）

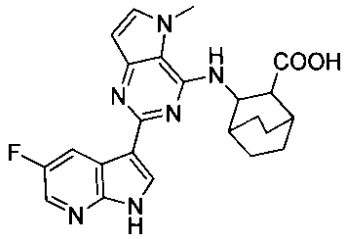
＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３８ｍｇ、４２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６３．５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６３．２２６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（Ｃ$_{25}$Ｈ$_{28}$ＦＮ$_{7}$Ｏ$_{2}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値:４６３．２２５８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．０８（ｓ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．３１－８．１８（ｍ，２Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、５．０８－４．９６（ｍ，１Ｈ）、４．７９（ｓ，１Ｈ）、２．７２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．０３（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）、１．８８－１．６９（ｍ，３Ｈ）、１．６８－１．５３（ｍ，３Ｈ）、１．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．３、３．３Ｈｚ，６Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ）、１．１９（ｍ，１Ｈ）。

【０４８５】

例２６：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４８６】

【化６７】



【０４８７】

工程１：２，４－ジクロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１２７ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で３０ｍｉｎ撹拌した後、ヨードメタン（３．７８ｇ、２６．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２７５ｍｇ、５１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２０２．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．４７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．６４（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．１６（ｓ，３Ｈ）。

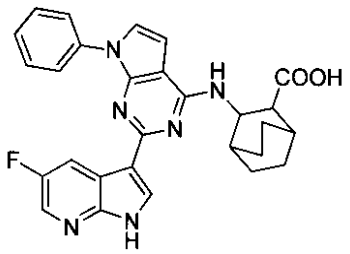
【０４８８】

工程２：３－（（２－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２３６ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン（３０１ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３０１ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過した。濾液を

真空濃縮した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１２２ｍｇ、３３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４８９】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１５３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１５６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１３６ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、H_2O（１ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去し、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（７５ｍｇ、３２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０４．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４９０】
工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（５１ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（７５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加した。混合物を塩酸（１Ｍ）水溶液でｐＨ約６に調節した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２１ｍｇ、３９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３５．１９４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{23}H_{24}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３５．１９４５；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．７２（ｓ，１Ｈ）、８．６５－８．５６（ｍ，２Ｈ）、８．３８（ｓ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．１１（ｓ，１Ｈ）、６．４７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、５．１４（ｓ，１Ｈ）、４．１５（ｓ，３Ｈ）、２．０８（ｓ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．８３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ）、１．５８－１．４８（ｍ，５Ｈ）。
【０４９１】
例２７：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０４９２】

【化６８】



【０４９３】

工程１：２，４－ジクロロ－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、フェニルボロン酸（２１５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、$Cu(OAc)_2$（５８０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）およびEt_3N（１．６１ｇ、１５．９５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を酸素雰囲気中、ｒｔで一晩撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２９６ｍｇ、７０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６５．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９４】

工程２：３－（（２－クロロ－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２４５ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２９６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解した後、炭酸カリウム（３１０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１５６ｍｇ、３４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９５】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１８５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１６０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５６ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をチューブ内に密封し、１１０℃で１．５ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／

ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１３５ｍｇ、５３％）。

【０４９６】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（７８ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６１ｍｇ、６８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９７．２１０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{28}H_{26}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４９７．２１０１；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１２（ｓ，１Ｈ）、８．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．６０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．５２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ）、６．９０（ｓ，１Ｈ）、４．８１（ｓ，１Ｈ）、２．７４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．０４（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ）、１．６７－１．５５（ｍ，３Ｈ）、１．４９－１．３９（ｍ，３Ｈ）；

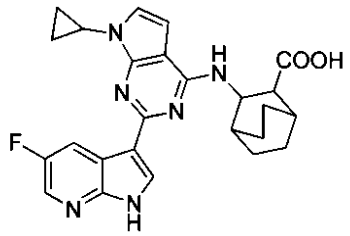
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．１５、１５６．７６、１５６．２４、１５５．１２、１５０．２０、１４６．４２、１３８．６４、１３１．６５、１３１．４４、１３０．４４、１２９．６４、１２６．４８、１２３．６８、１２３．２５、１１８．９９、１１８．８６、１１５．７１、１０１．４４、５０．６４、４９．０４、２８．９３、２８．８１、２６．０５、２４．２５、２１．５５、１９．５３。

【０４９７】

例２８：（＋／－）－トランス－３－（（７－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０４９８】

【化６９】



【０４９９】

工程１：２，４－ジクロロ－７－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５

００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１３０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加し、混合物をこの温度で３０ｍｉｎ撹拌した。次いで、シクロプロピルブロミド（６４３ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）およびヨウ化第一銅（３．１９ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物を１２０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４５３ｍｇ、７５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２９．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．２５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．６４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．００（ｄｄｄ、Ｊ＝１６．２、１０．９、５．８Ｈｚ，１Ｈ）、５．３１（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ）、５．１９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．８７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５００】

工程２：３－（（２－クロロ－７－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３６０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－７－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３７４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解した後、炭酸カリウム（４５３ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３７０ｍｇ、６０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７６．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０１】

工程３：３－（（７－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１５６ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１７４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１２０ｍｇ、４１％）。

【０５０２】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（７－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

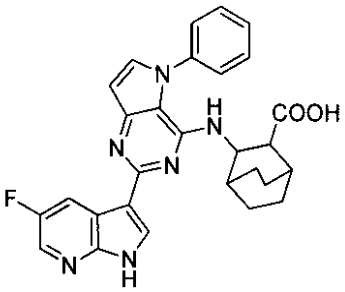
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（７－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（７８ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、希塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（４３ｍｇ、４９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６１．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６１．２１１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{25}H_{26}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４６１．２１０１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１７（ｓ，１Ｈ）、８．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，２Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｓ，１Ｈ）、６．７１（ｓ，１Ｈ）、６．０７（ｓ，１Ｈ）、５．１９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）、５．０８（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．８７（ｓ，２Ｈ）、２．７２（ｓ，２Ｈ）、２．０２（ｓ，２Ｈ）、１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ）、１．４８－１．４０（ｍ，５Ｈ）。

【０５０３】

例２９：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５０４】

【化７０】



【０５０５】

工程１：２，４－ジクロロ－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン（１．００ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、フェニルボロン酸（７１０ｍｇ、５．７９ｍｍｏｌ）、酢酸第二銅（１．８２ｇ、１０．５２ｍｍｏｌ）、Et_3N（５．３２ｇ、５３．６２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を酸素雰囲気下、ｒｔで一晩撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１．０３ｇ、７４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６５．２０［Ｍ］＋。

【０５０６】

工程２：３－（（２－クロロ－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（

＋／－）－トランス－メチル（２６７ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン（３２２ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３３７ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１５０ｍｇ、３０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０７】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

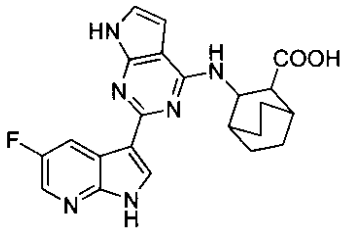
１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１４０ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１３６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物に、水（１ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過して固体不純物を除去し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８５ｍｇ、８４％）。

【０５０８】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２３ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸水溶液（１Ｍ）でｐＨ約６に調節した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６３ｍｇ、４６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９７．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９７．２０９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{28}H_{26}FN_7O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４９７．２１０１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１３（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．８、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．２６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．６６－７．６１（ｍ，３Ｈ）、７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）、６．６６（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．７４（ｓ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．８８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、１．８３（ｓ，１Ｈ）、１．６８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、１．５３（ｍ，４Ｈ）、１．３４（ｍ，４Ｈ）。

【０５０９】
例３０：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０５１０】
【化７１】



【０５１１】
工程１）２，４－ジクロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１２０ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加し、混合物をこの温度で３０ｍｉｎ撹拌した。次いで、パラトルエンスルホニルクロリド（６０８ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７８０ｍｇ、８６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３４３．９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．１３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．７７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．４５（ｓ，３Ｈ）。
【０５１２】
工程２：３－（（２－クロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５００ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（７８０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解した後、炭酸カリウム（６３０ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（８０３ｍｇ、７２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．０９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．４４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、４．５２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．８６（ｓ，１Ｈ）、１．７３（ｓ，２Ｈ）、１．７０－１．３７（ｍ，９Ｈ）。
【０５１３】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリ

ジン－３－イル）－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル　１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１８７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１７０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の混合物に、水（１ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、混合物を１１０℃で１．５ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過して固体不純物を除去し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２９２ｍｇ、９６％）。

【０５１４】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２０ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２１２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を塩酸（１Ｍ）水溶液でｐＨ約６に調節した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５１ｍｇ、４３％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２１．１８００［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{22}H_{23}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４２１．１７８８；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．０４（ｓ，１Ｈ）、１１．３２（ｓ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｓ，１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．０３（ｓ，１Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、４．８０（ｓ，１Ｈ）、２．７３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｓ，１Ｈ）、１．９３－１．３３（ｍ，７Ｈ）、１．２３（ｓ，２Ｈ）；

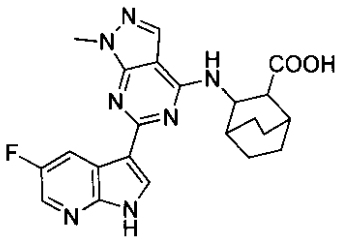
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．１６、１５６．７３、１５５．９９、１５５．０７、１４６．２９、１３１．４８、１３１．２３、１３０．０８、１２９．９１、１２９．４８、１２０．６６、１１９．０６、１１５．９５、１００．９９、９９．４４、５０．４５、４８．９４、２９．０１、２８．８７、２６．００、２４．１４、２１．５３、１９．４３。

【０５１５】

例３１：（＋／－）－トランス－３－（（６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５１６】

【化７２】



【０５１７】

工程１：４，６－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１６０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｒｔで３０ｍｉｎ撹拌し、ヨードメタン（３．７８ｇ、２６．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４８ｍｇ、４１％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．１６（ｓ，１Ｈ）、４．１３（ｓ，３Ｈ）。

【０５１８】

工程２：３－（（６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１３２ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）および４，６－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２３ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１６７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２０１ｍｇ、９５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．００（ｓ，１Ｈ）、４．６２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、３．９９（ｓ，３Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．４４（ｓ，１Ｈ）、１．９４（ｓ，１Ｈ）、１．８８－１．３７（ｍ，１０Ｈ）。

【０５１９】

工程３：３－（（６－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および３－（（６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（６６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に、水（１ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリ

ングすることによって混合物中の空気を除去した後、混合物を１１０℃で１．５ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過して固体不純物を除去した。次いで、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５３ｍｇ、４７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２０】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（６－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

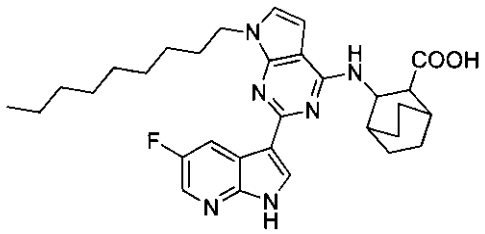
水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（４１ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（６－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸水溶液（１Ｍ）でｐＨ約６に調節した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３３ｍｇ、８０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３６．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３６．１９１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{22}H_{23}FN_7O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３６．１８９７；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｓ，１Ｈ）、７．９９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、４．８３（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｓ，３Ｈ）、２．６７（ｓ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，２Ｈ）、１．８４－１．４１（ｍ，９Ｈ）。

【０５２１】

例３２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５２２】

【化７３】



【０５２３】

工程１：２，４－ジクロロ－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１３０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物をこの温度で３０ｍｉｎ撹拌した。次いで、ブロモノナン（１．０３ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（８２１ｍｇ、９８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．２４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．２３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、１．８４（ｄｔ，Ｊ＝１４．１、７．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．３１－１．２３（ｍ，１２Ｈ）、０．８７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５２４】

工程２：３－（（２－クロロ－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５７２ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８２１ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（４．６ｍＬ、２６．１３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応を水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１７４ｍｇ、１４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２５】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１５６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１７４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物中のガスを窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって除去した後、混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過して固体不純物を除去した。次いで、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２１６ｍｇ、８０％）。

【０５２６】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（７９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１１３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸水溶液（１Ｍ）でｐＨ約６に調節した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（

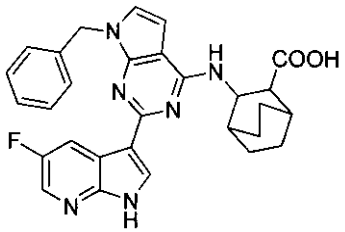
ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３１ｍｇ、３６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４７．７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２１．１８００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{31}H_{40}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４２１．１７８８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．０６（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．８、２．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．６２（ｓ，１Ｈ）、４．７８（ｓ，１Ｈ）、４．１６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）、４．１３－４．０９（ｍ，１Ｈ）、２．７１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ）、１．８９－１．７１（ｍ，５Ｈ）、１．５８（ｍ，４Ｈ）、１．３７－１．１７（ｍ，１２Ｈ）、０．７４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５２７】

例３３：（＋／－）－トランス－３－（（７－ベンジル－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５２８】

【化７４】



【０５２９】

工程１：７－ベンジル－２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１３０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加し、混合物をこの温度で３０ｍｉｎ撹拌した。次いで、ベンジルブロミド（９０４ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（６８３ｍｇ、９２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２７９．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．３９－７．３２（ｍ，３Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．６２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、５．４３（ｓ，２Ｈ）。

【０５３０】

工程２：３－（（７－ベンジル－２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２３６ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－７－ノニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３０１ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を分

配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２５０ｍｇ、５５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．３１（ｄｄ，Ｊ＝１１．７、４．５Ｈｚ，３Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、６．９０－６．７９（ｍ，１Ｈ）、６．４２（ｓ，１Ｈ）、５．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、４．６０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．０６（ｓ，１Ｈ）、２．０２（ｓ，１Ｈ）、１．９４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．７１（ｍ，８Ｈ）。

【０５３１】

工程３：３－（（７－ベンジル－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１５６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（７－ベンジル－２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１７４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去し、濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（８９ｍｇ、３２％）。

【０５３２】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（７－ベンジル－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（５６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（７－ベンジル－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物をｒ．ｔ．で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物をＨＣｌ水溶液（１Ｍ）でｐＨ約６に調節した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２０ｍｇ、３０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１１．６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１１．２２５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{29}H_{28}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：５１１．２２５８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．０９（ｓ，１Ｈ）、８．６５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．２８－８．２１（ｍ，２Ｈ）、７．７２－７．６６（ｍ，４Ｈ）、７．３１（ｓ，２Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、５．４３（ｓ，２Ｈ）、４．７９（ｓ，１Ｈ）、２．７２（

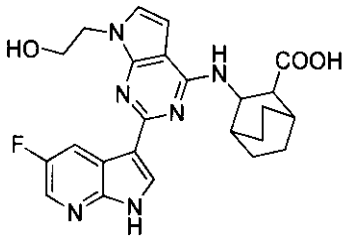
ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｓ，２Ｈ）、１．８４－１．４７（ｍ，９Ｈ）。

【０５３３】

例３４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－（２－ヒドロキシエチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５３４】

【化７５】



【０５３５】

工程１：７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で５ｍｉｎ撹拌した後、溶液に水素化ナトリウム（１３０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、６０％）を添加した。得られた混合物を０℃で１５ｍｉｎ撹拌した後、（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（９０４ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔまで加熱し、一晩撹拌した。反応混合物に水（１００ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５１６ｍｇ、５６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３４６．９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．３５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．５７（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）、４．３６（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ）、３．９２（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ）、０．８３（ｓ，９Ｈ）、０．０８（ｓ，６Ｈ）。

【０５３６】

工程２：３－（（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２，４－ジクロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５１６ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３３０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４１１ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）の懸濁液をｒｔで一晩撹拌した後、反応をH_2O（１００ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝３／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１３８ｍｇ、１９％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９４．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３７】

工程３：３－（（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）

－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１２９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および３－（（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１２８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８８ｍｇ、９０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４８．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７５－８．６９（ｍ，１Ｈ）、８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．３０（ｓ，２Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．３６（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）、５．１０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．９０（ｓ，１Ｈ）、４．３８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．９９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、２．４８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．０８（ｓ，２Ｈ）、１．９８－１．７０（ｍ，６Ｈ）、１．６４（ｓ，６Ｈ）、１．５３（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ）、０．８８（ｓ，９Ｈ）。
【０５３８】
工程４：３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－（２－ヒドロキシエチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
１，４－ジオキサン中の塩酸溶液（０．２６ｍＬ、５ｍｏｌ／Ｌ）に、３－（（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１４２ｍｇ、８９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５３９】
工程５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－（２－ヒドロキシエチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－（２－ヒドロキシエチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（９３ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマト

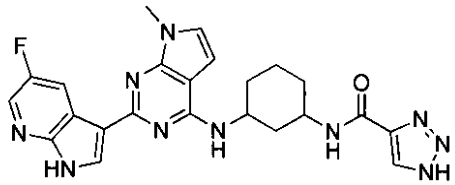
グラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６６ｍｇ、６３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６５．２０４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{26}FN_6O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４６５．２０５０；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．０８（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．７、２．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．２６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．１２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、５．００（ｓ，１Ｈ）、４．７９（ｓ，１Ｈ）、４．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．３、５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）、２．７２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｓ，２Ｈ）、１．８７－１．７１（ｍ，３Ｈ）、１．５１（ｍ，５Ｈ）、１．２５－１．１７（ｍ，１Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．１１、１５７．１３、１５６．０２、１５５．７９、１５４．７６、１５０．３７、１４６．４２、１３１．５３、１３１．２５、１３０．００、１２４．５９、１１９．０３、１１８．９６、１１６．００、１１５．７９、９８．７３、６０．７４、５０．６０、４９．０８、４７．０１、２８．９５、２６．０７、２４．２４、２１．５７、１９．５１。

【０５４０】

例３５：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド

【０５４１】

【化７６】



【０５４２】

工程１：（３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸（＋／－）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３６２ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）および（＋／－）－シス－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，３－シクロヘキサンジアミン（３５０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（６７７ｍｇ、４．９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（４３６ｍｇ、７０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４３】

工程２：（＋／－）－シス－Ｎ^{1}－（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン

１，４－ジオキサン中の塩酸溶液（０．７８ｍＬ、３．９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ／Ｌ）に（３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸（＋／－）－シス－ｔｅｒｔ－ブチル（１５０

ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮して溶媒を除去し、残分に適切な量の水を添加した。得られた混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ９に調節した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮して乾燥して、標題の化合物を無色の固体として得た（１１０ｍｇ、１００％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４４】

工程３：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド

テトラヒドロフラン（４ｍＬ）およびジメチルスルホキシド（１ｍＬ）の混合溶媒中の（＋／－）－シス－Ｎ^{1}－（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（６０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）および１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸（４８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで１０分間撹拌した後、ＨＡＴＵ（１６３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をｒｔで３ｈ撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥して、標題の化合物を無色の固体として得た（８３ｍｇ、１００％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４５】

工程４：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２１３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、５０％）、（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１２０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（３７ｍｇ、２８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４６】

工程５：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド

メタノール（１ｍＬ）中の（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド（３７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノ

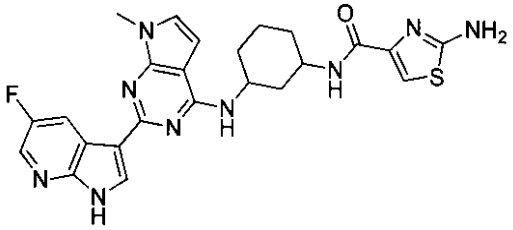
ール中のナトリウムメトキシドの溶液（５Ｍ、０．１２ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９ｍｇ、３２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７５．２１００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{23}H_{24}FN_{10}O$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４７５．２１１９；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１３（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．０６（ｓ，１Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、４．３１（ｓ，１Ｈ）、４．０５（ｓ，１Ｈ）、３．６９（ｓ，３Ｈ）、２．２５（ｓ，１Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．８７（ｓ，２Ｈ）、１．６１－１．３３（ｍ，４Ｈ）。

【０５４７】

例３６：（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド

【０５４８】

【化７７】



【０５４９】

工程１：（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド

テトラヒドロフラン（４ｍＬ）およびジメチルスルホキシド（１ｍＬ）の混合溶媒中の（＋／－）－シス－Ｎ^{1}－（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（６２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）および２－アミノチアゾール－４－カルボン酸（６３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで１０分間撹拌した後、ＨＡＴＵ（１６８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をｒｔで３ｈ撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥して、標題の化合物を無色の固体として得た（８９．９ｍｇ、１００％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５０】

工程２：（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２２１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、５０％）、（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（

３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９１ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１２０℃で４時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（５６ｍｇ、３８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．８０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．５８（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．２５（ｓ，１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．５８（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、３．８６（ｓ，３Ｈ）、２．８３（ｓ，３Ｈ）、２．３９（ｓ，２Ｈ）、１．３１（ｓ，８Ｈ）。

【０５５１】

工程３：（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の（＋／－）－シス－２－アミノ－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）チアゾール－４－カルボキサミド（８８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（５Ｍ、０．１６ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、真空濃縮し、残分を水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２６ｍｇ、６２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０６．１８７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{25}FN_9OS$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：５０６．１８８７；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１３（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．０６（ｓ，１Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、４．３１（ｓ，１Ｈ）、４．０５（ｓ，１Ｈ）、３．６９（ｓ，３Ｈ）、２．２５（ｓ，１Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．８７（ｓ，２Ｈ）、１．６１－１．３３（ｍ，４Ｈ）；

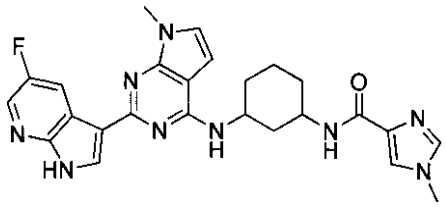
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１６８．６２、１６０．４４、１５６．７２、１５６．０３、１５５．５４、１５５．１３、１４６．４４、１４６．１９、１３１．４７、１３１．２７、１３０．１９、１２４．６８、１１８．９７、１１６．０３、１１５．８８、１１１．６６、９９．０２、４７．６４、３２．２７、３２．１５、３１．０９、２９．４４、２３．５２、１４．４２。

【０５５２】

例３７：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド

【０５５３】

【化７８】



【０５５４】

工程１：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド

テトラヒドロフラン（４ｍＬ）およびジメチルスルホキシド（１ｍＬ）の混合溶媒中の（＋／－）－シス－Ｎ[1]－（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（１１０．５ｍｇ、９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６ｍＬ、１．１９ｍｍｏｌ）および１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（９９ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで１０分間撹拌した後、ＨＡＴＵ（３００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をｒｔで３ｈ撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮して、標題の化合物を無色の固体として得た（８６ｍｇ、５６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）（ｐｐｍ）δ：７．６５（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．５６（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、２．６８（ｓ，２Ｈ）、２．３４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．０６（ｓ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ）、１．６１（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ）、１．４４（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ）、１．３９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５５５】

工程２：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２４９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、５０％）、（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（９７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１２０℃で４ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（１３０ｍｇ、８１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５６】

工程３：（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，

３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド

メタノール（２ｍＬ）中の（＋／－）－シス－Ｎ－（３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロヘキシル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（５Ｍ、０．４０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、真空濃縮して乾燥した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７０ｍｇ、７１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８８．２３４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{25}H_{27}FN_9O$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４８８．２３２３；

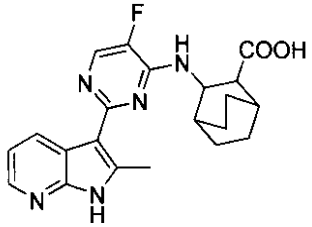
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１０（ｓ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４－８．２０（ｍ，２Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．３１（ｓ，１Ｈ）、３．９８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、３．６７（ｓ，３Ｈ）、２．２６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．１２（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ）、１．８７（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ）、１．５４－１．２１（ｍ，４Ｈ）。

【０５５７】

例３８：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５５８】

【化７９】



【０５５９】

工程１：３－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５００ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、臭素（０．２２ｍＬ、４．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｒ．ｔ．で４ｈ撹拌した。飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１００ｍＬ）を添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（６７９ｍｇ、８５％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１９（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．８、４．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．５６（ｓ，３Ｈ）。

【０５６０】

工程２：３－ブロモ－２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（２２ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０ｍｉｎ撹拌した。ＴｓＣｌ（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１００ｍｇ、５８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６５．９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．８、４．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．７９（ｓ，３Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）。

【０５６１】

工程３：２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＤＭＥ（５ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2$（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（８０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の懸濁液内の空気を窒素と交換した後、混合物にビス（ピナコラート）ジボロン（１０４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をバブリングにより１０ｍｉｎ窒素でパージし、空気を除去した後、混合物をマイクロ波加熱しながら１０５℃で２ｈ撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル（２０ｍＬ）を添加し、混合物をセライトパッドで濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（６０ｍｇ、５３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１３．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６２】

工程４：３－（（５－フルオロ－２－（２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に、２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)$（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸メチル（４１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物を１０ｍｉｎマイクロ波で加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８ｍｇ、２６％）。

【０５６３】

工程５：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４

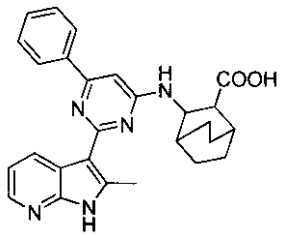
ーイル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１３０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（９５ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、３５％）。ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９６．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９６．１８３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{21}H_{23}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値:３９６．１８３６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．４９（ｓ，１Ｈ）、８．６１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．５、４．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．７６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．９０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．８１（ｓ，３Ｈ）、２．０２（ｓ，１Ｈ）、１．８９（ｓ，１Ｈ）、１．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．６６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ）、１．５９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）、１．５４－１．３１（ｍ，５Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７５．７５、１５６．８８、１５２．６３、１４６．５７、１４３．６７、１４２．６７、１４２．１０、１４１．５９、１３０．１７、１２０．３３、１１７．１５、１０７．０９、５１．２２、４７．５５、２９．１８、２８．６５、２５．５８、２４．１８、２１．４８、１９．４９、１４．４９。

【０５６４】

例３９：（＋／－）－トランス－３－（（２－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５６５】

【化８０】



【０５６６】

工程１：３－（（２－（２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に、２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（９９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で３ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１

～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１３０ｍｇ、８６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６７】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

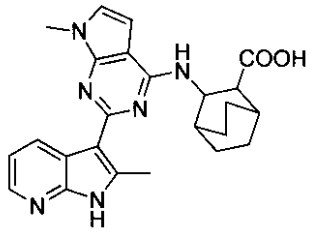
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１３０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（８５ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３８ｍｇ、４０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５４．２２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{27}H_{28}N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４５４．２２４３；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１１．９１（ｓ，１Ｈ）、８．９０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．２１－８．１５（ｍ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．５８－７．４８（ｍ，３Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．１４（ｄｄ，Ｊ＝７．８、４．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．７１（ｓ，１Ｈ）、３．９４（ｓ，１Ｈ）、２．９６（ｓ，３Ｈ）、１．８５－１．５１（ｍ，８Ｈ）、１．２３（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，４Ｈ）。

【０５６８】

例４０：（＋／－）－トランス－３－（（７－メチル－２－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５６９】

【化８１】

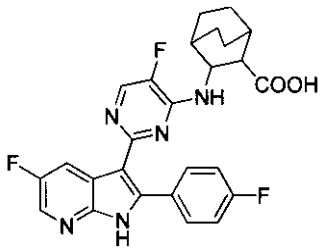


【０５７０】

工程１：３－（（７－メチル－２－（２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（９９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０

ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１．５ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１１２ｍｇ、７７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９９．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５７１】
工程２：（＋／－）－トランス－３－（（７－メチル－２－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（７－メチル－２－（２－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１１３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（７９ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸でｐＨ約６に酸性化した。混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３１ｍｇ、３８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３１．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３１．２２０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{27}N_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３１．２１９５；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）１１．７３（ｓ，１Ｈ）、８．９５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．１６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．８、４．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．６０（ｓ，１Ｈ）、４．８３（ｓ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、２．９４（ｓ，３Ｈ）、２．７４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．００（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．７６（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．６２－１．３４（ｍ，５Ｈ）、１．２４（ｓ，２Ｈ）。
【０５７２】
例４１：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０５７３】
【化８２】



【０５７４】
工程１：３－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－アミン
アセトニトリル（１２０ｍＬ）中の５－フルオロピリジン－２－アミン（６ｇ、５３．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（１２．６４ｇ、６９．６０ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、混合物をｒｔで２ｈ撹拌した後、真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄

色の固体として得た（５．４ｇ、５３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．９５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．３、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．８４（ｓ，２Ｈ）。

【０５７５】

工程２：５－フルオロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン

アセトニトリル（１４ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－アミン（１．３３ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１４ｍＬ）、１－エチニル－４－フルオロベンゼン（８５０ｍｇ、７．０８ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（４９６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を順番に添加し、混合物を窒素保護下、７５℃で６ｈ撹拌した後、真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７７０ｍｇ、４８．０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．９５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．５６－７．４８（ｍ，２Ｈ）、７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．３、２．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．０９（ｄｄ，Ｊ＝１１．０、４．３Ｈｚ，２Ｈ）、４．９６（ｓ，２Ｈ）。

【０５７６】

工程３：５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素保護下、８０℃で３ｈ撹拌した後、室温まで冷却した。反応混合物に水（２５ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝２／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３０ｍｇ、６０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１２．２９（ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．６、５．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．５、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．３４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、６．９２（ｓ，１Ｈ）。

【０５７７】

工程４：３－ブロモ－５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、臭素（０．０２ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｒｔで２ｈ撹拌した。飽和Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$水溶液（２０ｍＬ）を添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２／１）で精製して、標題の化合物を白色の固体として得た（１５ｍｇ、３７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．６５（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．６、５．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．７６

（ｄｄ，Ｊ＝８．８、２．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．４３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５７８】

工程５：３－ブロモ－５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

乾燥したテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に、３－ブロモ－５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．７４ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。溶液に水素化ナトリウム（２３２ｍｇ、５．８０ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加し、得られた混合物を０℃で３０ｍｉｎ撹拌した。次いで、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（６６７ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、混合物をｒｔまで加熱し、３ｈ撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３６０ｍｇ、２７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．５３－７．４７（ｍ，３Ｈ）、７．２８－７．１９（ｍ，４Ｈ）。

【０５７９】

工程６：５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１－トシル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

マイクロ波チューブに３－ブロモ－５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２４７ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１２８ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびジメトキシエタン（４ｍＬ）を充填した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、マイクロ波加熱しながら１３０℃で２ｈ撹拌した。混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（１０ｍＬ）で、併せた濾液を真空乾燥し、乾燥した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の油として得た（２２０ｍｇ、６７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８０】

工程７：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密閉したタブ型容器に５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１－トシル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１３２ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。混合物を１１０℃で３ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２０４ｍｇ、９７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．８、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．７９（ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，２Ｈ）、７．１３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．８１（ｓ，１Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、２．３７（ｓ，３Ｈ）、２．２５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、１．５８（ｍ，８Ｈ）。

【０５８１】

工程８：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

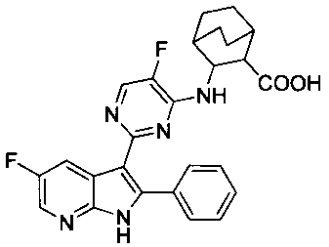
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、３ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．７５ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７４ｍｇ、５０％）。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９４．１８２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{23}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４９４．１８０４；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３５（ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．９、２．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．９５（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．３、５．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．２６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、４．２４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．７６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．９４（ｓ，１Ｈ）、１．６６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．５０（ｓ，１Ｈ）、１．３７－１．２０（ｍ，６Ｈ）。

【０５８２】

例４２：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５８３】

【化８３】



【０５８４】

工程１：５－フルオロ－３－（２－フェニルエチニル）ピリジン－２－アミン

アセトニトリル（４０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－アミン（３．８ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４０ｍＬ）、フェニルアセチレン（２．２ｇ、２２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１．５ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を順番に添加し、混合物を窒素保護下、７５℃で５ｈ撹拌した後、真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝１０／１）

で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２．９ｇ、６９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．９５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．５６－７．４８（ｍ，２Ｈ）、７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．３、２．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．０９（ｄｄ，Ｊ＝１１．０、４．３Ｈｚ，２Ｈ）、４．９６（ｓ，２Ｈ）。

【０５８５】

工程２：５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（２－フェニルエチニル）ピリジン－２－アミン（２．８ｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４．４ｇ、３９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素保護下、８０℃で３ｈ撹拌した後、ｒｔまで冷却した。反応混合物に水（２５ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝２／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（２．５ｇ、８９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８６】

工程３：３－ブロモ－５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２．５ｇ、３０ｍｍｏｌ）の溶液に、臭素（１．２ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｒｔで２ｈ撹拌した。飽和Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$水溶液（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２／１）で精製して、標題の化合物を白色の固体として得た（３．２０ｇ、９３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２９１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１０．９２（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．４、２．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．６０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．５３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５８７】

工程４：３－ブロモ－５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

乾燥したテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３．８４ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１．０７ｇ、２６．８ｍｍｏｌ、６０％）を添加した。反応混合物を０℃で３０ｍｉｎ撹拌した後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（３．０３ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をｒｔで３ｈ撹拌した後、水（１００ｍＬ）でクエンチし、混合物を分配した。水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１．４２ｇ、２４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．７９（ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｓ，１Ｈ）、７．５６－７．４９（ｍ，６Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）。

【０５８８】

工程５：５－フルオロ－２－フェニル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

マイクロ波チューブに３－ブロモ－５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．３５ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．１５ｇ、４．５３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５９６ｍｇ、６．０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２４９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）およびジメトキシエタン（１０ｍＬ）を充填した。混合物をマイクロ波加熱しながら１３０℃で２ｈ撹拌した。混合物をｒｔまで冷却し、セライトパッドで濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄し、併せた濾液を真空乾燥し、乾燥した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１．１４ｇ、７６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８９】

工程６：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密封したチューブに、５－フルオロ－２－フェニル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１５８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、混合物を１１０℃で２ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２９ｍｇ、１８％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．９５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，５Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．８５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、４．０８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．３７（ｓ，３Ｈ）、２．２２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．０４（ｓ，２Ｈ）、１．５７－１．２８（ｍ，８Ｈ）。

【０５９０】

工程７：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、３ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．１３ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／

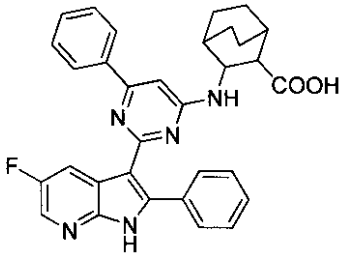
ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１９ｍｇ、８９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．１９００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{26}H_{24}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４７６．１８９８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３１（ｓ，１Ｈ）、８．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．９、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）、７．５１－７．３７（ｍ，４Ｈ）、４．２８（ｓ，１Ｈ）、２．７６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、１．９３（ｓ，１Ｈ）、１．６６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．５７－１．２８（ｍ，８Ｈ）。

【０５９１】

例４３：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５９２】

【化８４】



【０５９３】

工程１：３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密封したチューブに、５－フルオロ－２－フェニル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１３３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、密封したチューブ内の混合物を１１０℃で３ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（５７ｍｇ、３８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．５５－７．４７（ｍ，６Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、６．６３（ｓ，１Ｈ）、４．９２（ｓ，１Ｈ）、４．３５（ｓ，１Ｈ）、３．６７（ｓ，３Ｈ）、２．４１－２．３１（ｍ，４Ｈ）、１．８８（ｓ，１Ｈ）、１．８３－１．５９（ｍ，８Ｈ）。

【０５９４】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－

ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ=１／１、１．０ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．１５ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３５ｍｇ、９０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３４．２３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{32}H_{29}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５３４．２３０５；

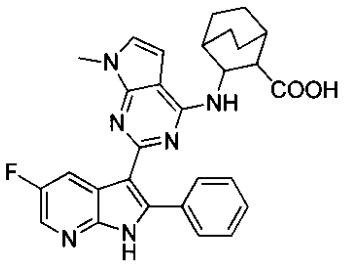
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３８（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、７．７２－７．６３（ｍ，２Ｈ）、７．６０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．５０－７．３１（ｍ，７Ｈ）、６．７１（ｓ，１Ｈ）、４．５０（ｓ，１Ｈ）、２．８９（ｓ，１Ｈ）、２．７３（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．７９（ｓ，１Ｈ）、１．７６－１．４０（ｍ，８Ｈ）。

【０５９５】

例４４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０５９６】

【化８５】



【０５９７】

工程１：３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密封したチューブに、５－フルオロ－２－フェニル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、混合物を１１０℃で３ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（５８ｍｇ、３０％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．５２（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．４１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．８７（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｓ，１Ｈ）、７．５２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．４７－７．３９（ｍ，３Ｈ）、７．２３（ｓ，１Ｈ）、７．２１（ｓ，１Ｈ）、６．８４（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．３２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．６２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、３．４１（ｓ，３Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）、２．３３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、１．９２（ｓ，２Ｈ）、１．７１－１．６３（ｍ，６Ｈ）、１．４９（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０５９８】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

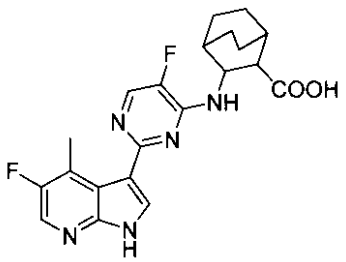
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、１．０ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－２－フェニル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（４Ｍ、０．２３ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）中の水酸化ナトリウムの溶液を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２９ｍｇ、６６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１１．２２６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（Ｃ$_{29}$Ｈ$_{28}$ＦＮ$_{6}$Ｏ$_{2}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５１１．２２５８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．２１（ｓ，１Ｈ）、８．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．４８－７．３７（ｍ，３Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．５８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．５３（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、３．４９（ｓ，３Ｈ）、２．６６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、１．９７（ｓ，１Ｈ）、１．７９－１．６６（ｍ，４Ｈ）、１．４９－１．２９（ｍ，６Ｈ）。

【０５９９】

例４５：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６００】

【化８６】



【０６０１】

工程１：５－フルオロ－３－ヨード－４－メチルピリジン－２－アミン
氷酢酸（１３ｍＬ）中の５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－アミン（２．００ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１３ｍＬ）およびＮＩＳ（３．７５ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、氷水（５０ｍＬ）へ注いだ。得られた混合物を濃アンモニアでｐＨ９に調節した後、濾過した。濾過ケークを水で洗浄し、真空乾燥して黄色の固体を得た（２．８７ｇ、７２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．８３（ｓ，１Ｈ）、４．８９（ｓ，３Ｈ）、２．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【０６０２】

工程２：５－フルオロ－４－メチル－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン
トリエチルアミン（５８ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１１．６ｍＬ）の混合溶媒中の５－フルオロ－３－ヨード－４－メチルピリジン－２－アミン（２．８８ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（８１０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（４３５ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルアセチレン（３．２３ｍＬ、２２．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、ｒｔで一晩撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を暗色の固体として得た（１．７２ｇ、６８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．８３（ｓ，１Ｈ）、２．３３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，３Ｈ）、０．３０（ｓ，９Ｈ）。

【０６０３】

工程３：５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＤＭＦ（１６ｍＬ）中の５－フルオロ－４－メチル－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（１．７２ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．６０ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素保護下、８０℃で１ｈ撹拌した後、ｒｔまで冷却した。反応混合物に水（１００ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５５０ｍｇ、４７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：９．６２（ｓ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．４２－７．３３（ｍ，１Ｈ）、６．５３（ｄｄ，Ｊ＝３．１、２．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．５３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６０４】

工程４：３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＤＭＦ（８ｍＬ）中の５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５４０ｍｇ、３．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、臭素（０．３７ｍＬ、７．１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をｒｔで２ｈ撹拌した。飽和Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$水溶液（５０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色の固体として得た（７６０ｍｇ、９２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．１３（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．６６（ｓ，３Ｈ）。

【０６０５】

工程５：３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

乾燥したテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に、３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（７６０ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）を添加した。溶液に水素化ナトリウム（２６５ｍｇ、６．６３ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加し、得られた混合物を０℃で３０ｍｉｎ撹拌した。次いで、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（７５９ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、混合物をｒｔまで加熱し、一晩撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（８４０ｍｇ、６６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．２４（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．８１（ｓ，１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、２．６８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，３Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）。

【０６０６】

工程６：５－フルオロ－４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

マイクロ波チューブに、３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３９７ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２０４ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（８５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびジメトキシエタン（５ｍＬ）を充填した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、混合物をマイクロ波加熱しながら１３０℃で２ｈ撹拌した。混合物をｒｔまで冷却し、セライトパッドで濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄し、併せた濾液を真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３５２ｍｇ、７８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６０７】

工程７：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密閉したタブ型容器に５－フルオロ－４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１６３ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１３２ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、混合物を１１０℃で３ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（

ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１２０ｍｇ、６５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５８２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．２５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ）、８．１０（ｄｄ，Ｊ＝１１．７、５．７Ｈｚ，３Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、５．１９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．６８（ｓ，１Ｈ）、３．５２（ｓ，３Ｈ）、２．６２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，３Ｈ）、２．４５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．０４（ｓ，１Ｈ）、１．９５（ｓ，２Ｈ）、１．８７－１．６２（ｍ，８Ｈ）。

【０６０８】

工程８：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

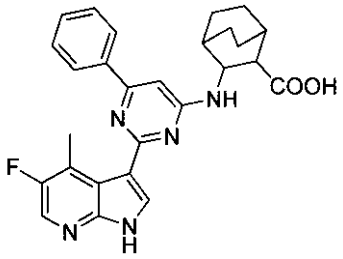
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．５３ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３２ｍｇ、３８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１４．１７５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４１４．１７４２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３１（ｓ，１Ｈ）、１２．０７（ｓ，１Ｈ）、８．５５（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．１０（ｓ，２Ｈ）、７．６０－７．３８（ｍ，４Ｈ）、６．７６（ｓ，１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、２．５３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，４Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．８６－１．３９（ｍ，８Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１７５．９３、１６７．４３、１５８．３７、１５８．３１、１５６．０７、１５３．７２、１５１．７１、１５１．６０、１４６．１５、１３８．４８、１３８．３１、１３２．２１、１３２．０２、１３１．８０、１３１．４５、１３１．１４、１２９．１１、１２６．９８、１２６．８１、１１７．６９、６７．９０、５０．３３、４８．２１、３８．５９、３０．２８、２９．０８、２８．８３、２８．７４、２５．７４、２４．２７、２３．７４、２２．８４、２１．４８、１９．４３、１４．３２、１３．６１、１３．５６、１１．２５。

【０６０９】

例４６：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６１０】

【化８７】



【０６１１】

工程１：３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密封したチューブに、５－フルオロ－４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１１２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、混合物を１１０℃で３ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（９２ｍｇ、６７％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．３７（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．５４－７．４６（ｍ，３Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、６．８３（ｓ，１Ｈ）、５．２９（ｓ，１Ｈ）、４．４６（ｓ，１Ｈ）、３．６９（ｓ，３Ｈ）、２．６７（ｓ，３Ｈ）、２．４６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．９６－１．９４（ｍ，１Ｈ）、１．７１（ｍ，８Ｈ）。

【０６１２】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（９２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．３３ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４９ｍｇ、７２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７２．２１４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{27}H_{27}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４７２．２１４９；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．１３（ｓ，１Ｈ）

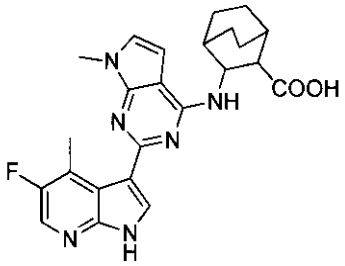
、８．１８（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｓ，２Ｈ）、７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、４．６１（ｓ，１Ｈ）、２．８４（ｓ，３Ｈ）、１．９６（ｓ，１Ｈ）、１．８３－１．３９（ｍ，１０Ｈ）。

【０６１３】

例４７：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６１４】

【化８８】



【０６１５】

工程１：３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密封したチューブに、５－フルオロ－４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（９１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（６０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（７１ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、混合物を１１０℃で４ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７７ｍｇ、７３％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．４５（ｓ，１Ｈ）、５．１８（ｓ，１Ｈ）、４．７８（ｓ，１Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、３．７７（ｓ，１Ｈ）、３．５４（ｓ，３Ｈ）、２．６８（ｓ，３Ｈ）、２．４７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．０３（ｓ，２Ｈ）、１．９０－１．６２（ｍ，８Ｈ）。

【０６１６】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－４－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（７５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、水中の水酸化ナトリウム（４Ｍ、０．３０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得ら

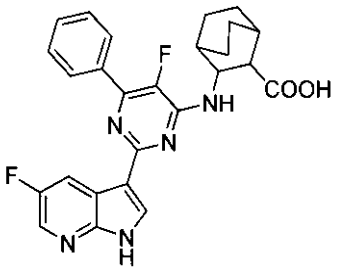
れた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１９ｍｇ、３５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４９．２１１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{26}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４４９．２１０１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．０９（ｓ，１Ｈ）、８．２６－８．０７（ｍ，２Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．７８－７．５９（ｍ，１Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、４．１４（ｓ，１Ｈ）、２．７９（ｓ，４Ｈ）、１．９７（ｓ，１Ｈ）、１．６３（ｍ，８Ｈ）。

【０６１７】

例４８：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６１８】

【化８９】



【０６１９】

工程１：３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

反応フラスコに、２，４，６－トリクロロ－５－フルオロピリミジン（１０．００ｇ、４９．６５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２１．００ｇ、１４８．９０ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１０．００ｇ、５４．６１ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（５０ｍＬ）を添加した。混合物をｒｔで５ｈ撹拌した。反応が完了したら、反応混合物に水（１００ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１２．００ｇ、６９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３４８．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

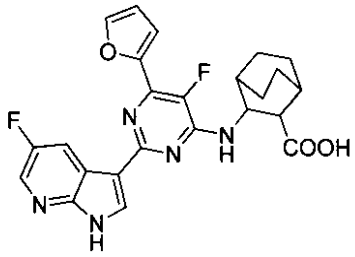
【０６２０】

工程２：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（１００ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２．００ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．７０ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．７０ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．５０ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（

ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４３０ｍｇ、１９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６２１】
工程３：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６７０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（５７０ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を１１０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２００ｍｇ、３０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６２２】
工程４：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ（８ｍＬ）およびＭｅＯＨ（４ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２４ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１００ｍｇ、６８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．１８１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{26}H_{24}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４７６．１８９８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．５２（ｓ，１Ｈ）、１２．２６（ｓ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、７．５３（ｍ，４Ｈ）、４．７０（ｓ，１Ｈ）、３．５８（ｓ，２Ｈ）、２．８９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．１７（ｓ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．９５（ｓ，１Ｈ）、１．５０（ｍ，５Ｈ）。
【０６２３】
例４９：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０６２４】

【化９０】



【０６２５】

工程１：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（１００ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２．００ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）、２－フランボロン酸（０．６５ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．７０ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．５０ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７００ｍｇ、３０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２６】

工程２：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３９０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２９０ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を１００℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２５０ｍｇ、７５％）。

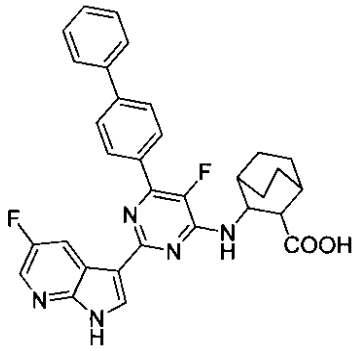
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２７】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２５０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１４０ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥

した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１２０ｍｇ、５４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６６．１６９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{22}F_2N_5O_3S$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４６６．１６９１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、８．００（ｓ，１Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、６．７５（ｓ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，１Ｈ）、２．８８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．９８（ｓ，１Ｈ）、１．７７（ｍ，３Ｈ）、１．５０（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０４、１５７．５８、１５７．３２、１５４．９３、１５２．６０、１４８．５５、１４６．４０、１４５．６５、１４０．３２、１３７．７２、１３７．２４、１３１．９１、１３１．６２、１３１．２４、１１８．８２、１１５．４８、１１４．３０、１１２．６４、５１．１４、４８．２９、４０．４０、４０．２０、３９．９９、３９．７８。
【０６２８】
例５０：（＋／－）－トランス－３－（（６－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０６２９】
【化９１】



【０６３０】
工程１：３－（（６－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
アセトニトリル（５０ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１．００ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビフェニル］－４－イルボロン酸（０．５７ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．８５ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．２５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（６００ｍｇ、４５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６３１】
工程２：３－（（６－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミ

ジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４５０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（３５５ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および３－（（６－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（３００ｍｇ、６５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７２０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３２】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ（８ｍＬ）およびＭｅＯＨ（４ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（６－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１８４ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１０３ｍｇ、４５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５５２．２２２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{32}H_{28}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：５５２．２２１１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３１（ｓ，１Ｈ）、８．５８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ）、８．１８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．５１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．４１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．７６（ｓ，１Ｈ）、２．９３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，２Ｈ）、１．９０－１．７４（ｍ，３Ｈ）、１．５２（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０７、１５７．５２、１５７．４３、１５７．３０、１５４．９１、１５２．９９、１５２．８６、１５１．９５、１４６．４３、１４４．７４、１４４．６８、１４２．８９、１４１．８８、１４０．３１、１３９．８７、１３９．６２、１３３．６９、１３３．６４、１３１．９０、１３１．６１、１３１．３０、１３０．０６、１２９．６０、１２９．５４、１２９．４８、１２８．３５、１２７．２４、１２５．３５、１１８．８６、１１８．７９、１１５．５５、１１５．３３、１１４．４２、１１４．３８、４０．４４、４０．２３、４０．０２、３９．８１、３９．６０、３０．８９。

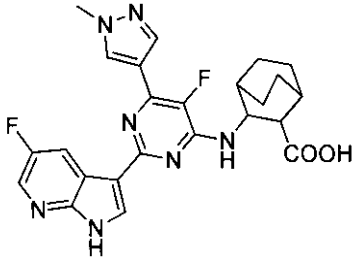
【０６３３】

例５１：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４

－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６３４】

【化９２】



【０６３５】

工程１：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（０．１８ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過し固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１９０ｍｇ、３４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３６】

工程２：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４２２ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２８０ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２８０ｍｇ、８５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３７】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ（８ｍＬ）およびＭｅＯＨ（４ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシク

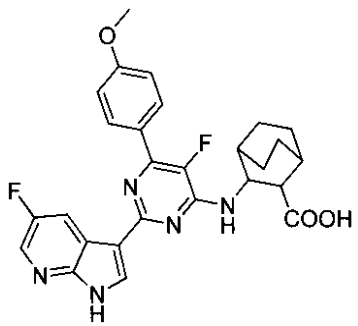
ロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２８０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１７２ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８０ｍｇ、８７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８０．１９６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{24}F_2N_7O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４８０．１９６０；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２６（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｄｄ，Ｊ＝９．６、２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．３５－８．２５（ｍ，２Ｈ）、８．１０（ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，１Ｈ）、３．９７（ｓ，３Ｈ）、２．８９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．０１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ）、１．７９（ｍ，３Ｈ）、１．５６（ｍ，４Ｈ）、１．１９（ｓ，２Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０６、１５７．５１、１５４．９０、１５２．１６、１４６．４０、１４０．６５、１３９．００、１３１．９９、１３１．７９、１３１．２７、１３０．０４、１２５．３５、１１８．７５、１１６．７８、１１５．６１、１１５．４０、１１４．４５、５１．００、４０．４２、４０．２１、４０．００、３９．７９、３９．５８、２８．８４。

【０６３８】

例５２：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６３９】

【化９３】



【０６４０】

工程１：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ｐ－メトキシフェニルボロン酸（０．２２ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２００ｍｇ、３３％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４１】

工程２：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３６３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２６３ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２３０ｍｇ、７２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４２】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシ フェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１３６ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１３０ｍｇ、７５％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０６．２０１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{27}H_{26}F_2N_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５０６．２００４；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．５５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．３０（ｓ，２Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．７３（ｓ，１Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、２．９０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｓ，２Ｈ）、１．８０（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，３Ｈ）、１．７０－１．４２（ｍ，５Ｈ）；

^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０６、１６１．００、１５７．２２、１５４．８９、１５２．９１、１５２．８１、１５１．９２、１４６．４１、１３９．６１、１３１．８４、１３１．５５、１３１．１９、１３０．５６、１３０．５０、１２８．４８、１２６．８９、１２５．３５、１１８．８６、１１５．５３、１１４．４８、５５．７４、４０．４２、４０．２２、４０．０１、３９．８０、３９．５９、３０．８８。

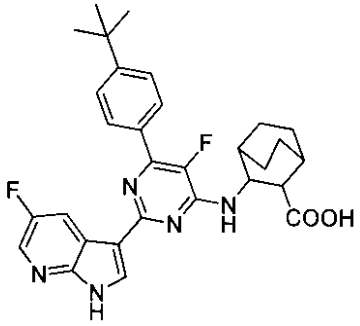
【０６４３】

例５３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）

－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６４４】

【化９４】



【０６４５】

工程１：３－（（６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）ボロン酸（０．２６ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１８０ｍｇ、２８％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４６】

工程２：３－（（６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３０８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２２３ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および３－（（６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を窒素保護下、８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１１０ｍｇ、３９％）。

【０６４７】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（６－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２

］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１１０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（６２ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（５１ｍｇ、６１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３２．２５２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{30}H_{32}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５３２．２５２４；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．５２（ｓ，１Ｈ）、１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．７、２．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．６９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．８８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．９５（ｓ，１Ｈ）、１．８４－１．７２（ｍ，３Ｈ）、１．６４－１．４０（ｍ，５Ｈ）、１．３４（ｓ，９Ｈ）；

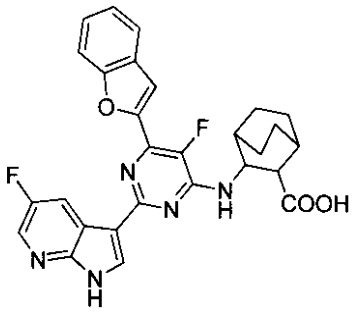
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．１１、１５８．２３、１５５．１１、１５３．０３、１５１．９４、１４５．８４、１３９．６５、１３５．８５、１３３．１０、１３２．５９、１３２．４０、１３２．１４、１３２．０３、１２８．４９、１２７．７５、１２５．８１、１２５．３７、１１８．８１、１１６．２７、１０８．３１、５０．９０、４８．００、４０．２４、４０．１０、３９．９６、３９．８２、３９．６８、３４．８４、３１．５２、３０．８８。

【０６４８】

例５４：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６４９】

【化９５】



【０６５０】

工程１：３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

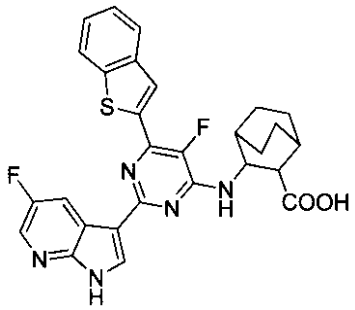
アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ベンゾフラン－２－イルボロン酸（０．２３ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色

の固体として得た（２３０ｍｇ、３７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６５１】
工程２：３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４４５ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（３００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１０２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２３０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を１１０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１８０ｍｇ、４９％）。
【０６５２】
工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（６－（ベンゾフラン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１０５ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９１ｍｇ、６７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１６．１８４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{28}H_{24}F_2N_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５１６．１８４７；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３５（ｓ，１Ｈ）、８．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．７、２．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．３８－８．２９（ｍ，２Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．７８－７．７２（ｍ，２Ｈ）、７．４７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．３６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、４．７４（ｓ，１Ｈ）、２．９２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．０６－１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．８０（ｍ，３Ｈ）、１．６４－１．３６（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０４、１５５．３５、１５５．０９、１５２．７３、１５１．９３、１５０．５０、１４６．４０、１３９．６４、１３１．５０、１２８．４９、１２８．２４、１２６．６３、１２５．３７、１２４．０３、１２２．６８、１１８．８５、１１８．８０、１１５．６４、１１５．５０、１１２．０８、１１０．３３、１１０．２７、４０．２４、４０．１０、３９．９６、３９．８２、３９．６８、３０．８７。
【０６５３】

例５５：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６５４】

【化９６】



【０６５５】

工程１：３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イルボロン酸（０．２５ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３００ｍｇ、４７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５６】

工程２：３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５１３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（３７１ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１２８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）および３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２００ｍｇ、４２％）。

【０６５７】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２

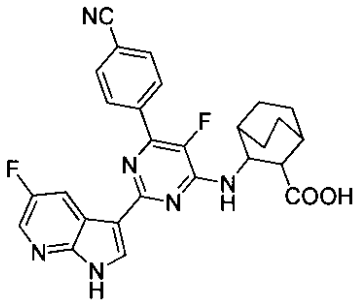
］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１１４ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９１ｍｇ、６０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３２．１６０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{28}H_{24}F_2N_5O_2S$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５３２．１６１９；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．３４（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．６、２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．１７（ｓ，１Ｈ）、８．１３－８．０８（ｍ，１Ｈ）、８．０５－８．００（ｍ，１Ｈ）、７．７７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ）、４．７２（ｓ，１Ｈ）、２．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ）、１．８７－１．７５（ｍ，３Ｈ）、１．６５－１．４２（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１７６．０７、１５５．３７、１５１．９４、１４６．４３、１４０．７３、１３９．６５、１３１．４７、１２８．５０、１２６．３５、１２５．３７、１２５．２７、１２３．００、１１９．１３、１１８．７５、１１８．７２、１１８．７０、１１５．５４、１１５．４７、１１５．４０、１１４．３２、１１３．８７、１１３．８４、４０．２５、４０．１１、３９．９７、３９．８３、３９．６９、３０．８８。

【０６５８】

例５６：（＋／－）－トランス－３－（（６－（４－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６５９】

【化９７】



【０６６０】

工程１：３－（（２－クロロ－６－（４－シアノフェニル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

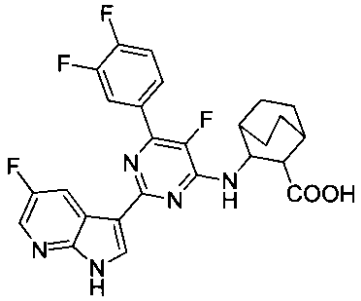
アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、（４－シアノフェニル）ボロン酸（０．２２ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色

の固体として得た（２５０ｍｇ、４２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６６１】
工程２：３－（（６－（４－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４６０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（３３３ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１１４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－（４－シアノフェニル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２５０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２５０ｍｇ、６２％）。
【０６６２】
工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（４－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（６－（４－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１４９ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１２０ｍｇ、６４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０１．１８４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{27}H_{23}F_2N_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５０１．１８５１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３１（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．５、２．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、８．０２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．７５（ｓ，１Ｈ）、２．９２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ）、１．８０（ｍ，３Ｈ）、１．６９－１．４０（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０５、１５７．６９、１５７．６４、１５６．８９、１５５．２９、１５３．００、１５２．９２、１５１．９３、１４６．３８、１４０．９８、１３９．６４、１３９．０６、１３９．０３、１３２．９６、１３１．７２、１３１．５５、１２９．８３、１２９．７９、１２８．４９、１２５．３７、１１９．０９、１１２．６５、４０．２４、４０．１０、３９．９６、３９．８２、３９．６８、３０．８７。
【０６６３】
例５７：（＋／－）－トランス－３－（（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－

フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６６４】

【化９８】



【０６６５】

工程１：３－（（２－クロロ－６－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、（３，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸（０．２３ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２９０ｍｇ、４７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６６】

工程２：３－（（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５２０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（３７６ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１３０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２９０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２４０ｍｇ、５２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６７】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オク

タン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２４０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１４１ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９７ｍｇ、５４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１２．１６９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{26}H_{22}F_4N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５１２．１７１０；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．３０（ｓ，１Ｈ）、８．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．７、２．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、８．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．９３（ｓ，１Ｈ）、７．７０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．６２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．７４（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ）、２．９２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ）、１．６９－１．４０（ｍ，５Ｈ）；

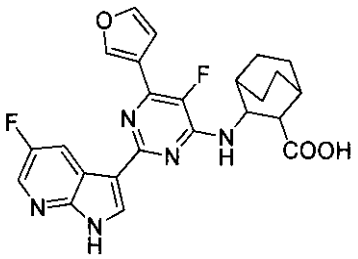
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１７６．０４、１５８．２８、１５７．５２、１５７．４６、１５７．０３、１５６．８８、１５５．２９、１５２．９９、１５２．９０、１５１．９３、１４６．３９、１４０．６０、１３９．６４、１３１．６３、１２８．４９、１２６．２９、１２５．３６、１１８．７２、１１８．２９、１１８．１７、１１４．１１、４０．２３、４０．０９、３９．９５、３９．８１、３９．６８、３０．８６。

【０６６８】

例５８：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６６９】

【化９９】



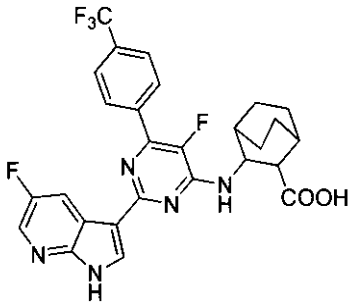
【０６７０】

工程１：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリルに（＋／－）－トランス－メチル－３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、フラン－３－イルボロン酸（０．１６ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１４０ｍｇ、３０％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６７１】
工程２：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４４２ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２０３ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１４０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１９８ｍｇ、８５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６７２】
工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１９８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１２５ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１３０ｍｇ、８９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６６．１６８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{24}H_{22}F_2N_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４６６．１６９１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２８（ｓ，１Ｈ）、８．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．６、２．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．１６（ｓ，１Ｈ）、４．７２（ｓ，１Ｈ）、２．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．００（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）、１．７９（ｍ，３Ｈ）、１．５１（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０７、１５７．６１、１５６．８８、１５５．２９、１５２．２３、１５１．９３、１４６．３９、１４４．９２、１４４．６１、１３９．６４、１３１．４７、１２８．５０、１２５．３７、１２１．３０、１１８．７２、１１５．５２、１１４．２４、１０９．９２、５５．３６、５１．０３、４８．１５、３４．８３、３０．８７、２８．８１。
【０６７３】
例５９：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６７４】
【化１００】

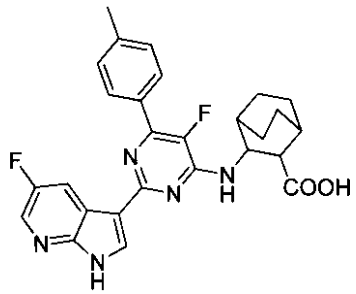


【０６７５】
工程１：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（０．２７ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２３０ｍｇ、４５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６７６】
工程２：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３８３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２７７ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１８０ｍｇ、５０％）。
【０６７７】
工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１０１ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加

し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９０ｍｇ、６５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４４．１７７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{26}H_{24}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５４４．１７７２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．５４（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．５１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）、７．６６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．６８（ｓ，１Ｈ）、２．８７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．００（ｓ，１Ｈ）、１．９３（ｓ，１Ｈ）、１．７６（ｍ，３Ｈ）、１．４９（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．１２、１５６．７９、１５５．１２、１５２．１２、１４５．８４、１４３．４９、１４２．２２、１４２．０２、１４０．３０、１３２．６７、１３２．４７、１３２．３７、１３２．２７、１３０．２７、１２６．０４、１２５．８８、１２４．２１、１１８．６９、１１６．０５、１０８．４５、５１．０４、４８．０７、２８．８１、２５．８２、２４．３０、２１．５８。

【０６７８】
例６０：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６７９】
【化１０１】

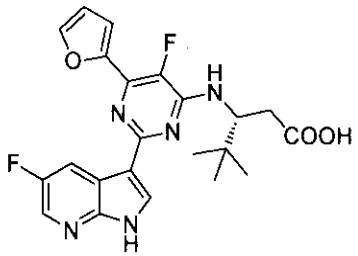


【０６８０】
工程１：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
アセトニトリル（２５ｍＬ）に、（＋／－）－トランス－メチル－３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（０．５０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ｐ－メチルフェニルボロン酸（０．２０ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．４２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$（０．１３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３００ｍｇ、５２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６８１】
工程２：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２

，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（４１０ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（３３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（３００ｍｇ、６１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６８２】
工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１８２ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１４０ｍｇ、６３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．２０５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{27}H_{26}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４９０．２０５５；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２７（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，２Ｈ）、７．９７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、４．７４（ｓ，１Ｈ）、２．９１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．００（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，２Ｈ）、１．８８－１．７３（ｍ，３Ｈ）、１．５３（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０６、１５７．３３、１５４．９０、１５２．９４、１５１．９３、１４６．４２、１４５．１３、１４２．６６、１３９．９８、１３９．５９、１３１．８４、１３１．１９、１２９．５９、１２８．９２、１２８．８６、１２５．３４、１１８．８８、１１８．８１、１１５．５６、１１５．３４、１１４．４２、５１．１７、４８．２６、３４．８０、３０．８６、２８．８４、２１．３９、１９．５０。
【０６８３】
例６１：（Ｒ）－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸
【０６８４】

【化１０２】



【０６８５】

工程１：３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

反応フラスコに、２，４，６－トリクロロ－５－フルオロピリミジン（０．６４ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．０２ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）、３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（０．４２ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）を添加した。混合物をｒｔで２４ｈ撹拌した。反応が完了した後、混合物に水（２０ｍＬ）を添加した。得られた混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、真空濃縮した。残分をＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ＝２０／１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（４２０ｍｇ、４９％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３２４．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８６】

工程２：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（４２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、フラン－２－イルボロン酸（１４５ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３８１ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$（１０５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１８０ｍｇ、３９％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８７】

工程３：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３８６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２８０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（１８０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を１００℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２３０ｍｇ、７４％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８８】

工程４：（Ｒ）－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（２３０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１５０ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（２０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１１０ｍｇ、６６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４２．１６８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{22}H_{22}F_2N_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４４２．１６９１；

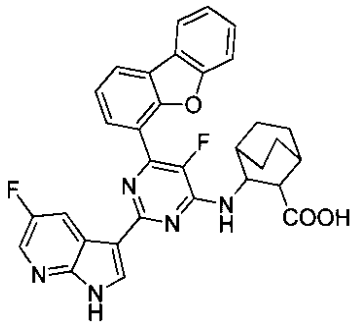
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２６（ｓ，１Ｈ）、１２．０５（ｓ，１Ｈ）、８．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｓ，１Ｈ）、７．４５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．２５（ｓ，１Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、４．８４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．７３－２．５６（ｍ，２Ｈ）、０．９９（ｓ，９Ｈ）。

【０６８９】

例６２：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０６９０】

【化１０３】



【０６９１】

工程１：３－（（２－クロロ－６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．４０ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イルボロン酸（０．２４４ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．３３ｇ、３．４５ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０９ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１７０ｍｇ、３１％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９２】

工程２：３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２８６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２０７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過し固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２００ｍｇ、７３％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９３】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（６－（ジベンゾ［ｂ，ｄ］フラン－４－イル）－５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１０９ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１３０ｍｇ、８４％）。

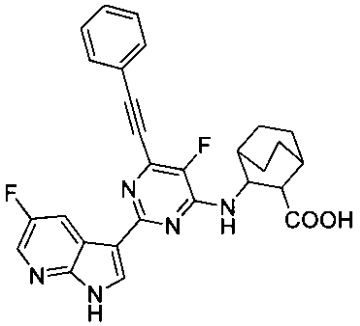
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６６．１９８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{32}H_{26}F_2N_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５６６．２００４；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３０（ｓ，１Ｈ）、８．６１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，３Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．８０（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．６４－７．５１（ｍ，２Ｈ）、７．４４（ｓ，１Ｈ）、４．８０（ｓ，１Ｈ）、２．９３（ｓ，１Ｈ）、２．０６（ｓ，２Ｈ）、１．６５（ｍ，８Ｈ）；

^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．０８、１５７．９６、１５７．８８、１５６．０３、１５４．９５、１５３．３０、１５２．５３、１５２．４１、１５１．９３、１４６．４３、１４３．２９、１４３．１８、１４０．０９、１３９．６１、１３１．９６、１３１．６７、１３１．２６、１２８．６１、１２８．４８、１２８．４３、１２５．３５、１２４．７３、１２３．７６、１２２．９５、１２１．７７、１１９．６２、１１８．９５、１１８．８７、１１５．６８、１１５．４６、１１４．３３、１１２．１３、５１．２２、４８．２５、３４．８０、３０．８７、２８．８３、２８．７５、２２．３０、２２．０４。

【０６９４】
例６３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニル エチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０６９５】
【化１０４】



【０６９６】
工程１：２，４－ジクロロ－５－フルオロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン
ＴＨＦ（２０ｍＬ）に、２，４，６－トリクロロ－５－フルオロピリミジン（１．００ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（０．１９ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．３５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．５１ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物に窒素保護下でフェニルアセチレン（０．４８ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、混合物をｒｔで４ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（５５０ｍｇ、４２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６９７】
工程２：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
反応フラスコに、２，４－ジクロロ－５－フルオロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン（０．５５ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．５３ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．４６ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）を添加した。混合物をｒｔで１８ｈ撹拌した。反応が完了した後、反応混合物に水（２０ｍＬ）を添加し、得られた混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（０．５８ｇ、６８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６９８】
工程３：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、６０％）、炭酸カリウム（２６７ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋

／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１６２ｍｇ、５０％）。

【０６９９】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フェニルエチニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１６２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（９７ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９９ｍｇ、８２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５００．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５００．１８９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{28}H_{24}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：５００．１８９８；

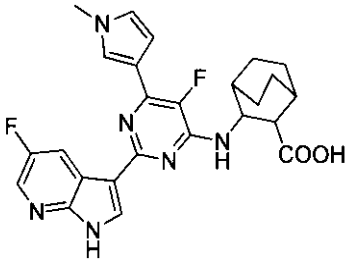
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３２（ｓ，１Ｈ）、８．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．６、２．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．３１－８．２５（ｍ，２Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．７０－７．６４（ｍ，２Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）、４．７４（ｓ，１Ｈ）、２．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．９８（ｓ，１Ｈ）、１．８０（ｍ，３Ｈ）、１．６９－１．４１（ｍ，５Ｈ）。

【０７００】

例６４：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７０１】

【化１０５】



【０７０２】

工程１：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（０．４０ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３

－イル）ボロン酸（０．２３ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．３４ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０９ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１５０ｍｇ、３３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０３】

工程２：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４２３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、４５％）、炭酸カリウム（２１１ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２３０ｍｇ、９３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０４】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２３０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１４２ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１２０ｍｇ、７１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７９．２０２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{26}H_{24}F_2N_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４７９．２００７；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２１（ｓ，１Ｈ）、８．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，２Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．８７（ｓ，２Ｈ）、４．６９（ｓ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．８７（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．００（ｓ，２Ｈ）、１．８０（ｍ，３Ｈ）、１．６７－１．４５（ｍ，５Ｈ）。

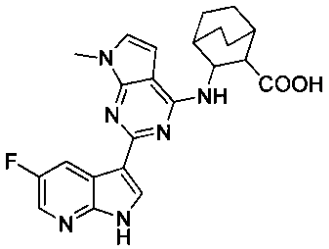
【０７０５】

例６５：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３

－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７０６】

【化１０６】



【０７０７】

工程１：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３４７ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、６０％）、３－（（２－クロロ－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１４６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１４ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、マイクロ波チューブ内の混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で２ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２１４ｍｇ、５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．３８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）、５．１３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．９０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ）、３．８６（ｓ，３Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．４８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．３７（ｓ，３Ｈ）、２．０７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．９４（ｍ，１Ｈ）、１．７９（ｍ，８Ｈ）。

【０７０８】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦおよびＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、６ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１９７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．９０ｍＬ、３．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合

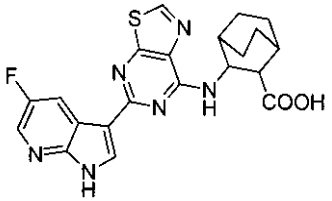
物を黄色の固体として得た（８０ｍｇ、５６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３５．１９４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{23}H_{24}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３５．１９４５；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２８（ｓ，１Ｈ）、１２．０９（ｓ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．０８（ｓ，１Ｈ）、６．６２（ｓ，１Ｈ）、４．８０（ｓ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、２．７２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．０３（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．８０（ｍ，３Ｈ）、１．４９（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．２２、１５７．１３、１５６．０３、１５４．７５、１５０．６５、１４６．４３、１３１．５１、１３１．２２、１３０．００、１２４．７６、１１９．０７、１１８．９９、１１６．０７、１１５．９９、１１５．９５、１１５．８６、１０１．１５、９８．９５、５０．６３、４９．１１、３１．０５、２８．９８、２８．８７、２６．０９、２４．２３、２１．５９、１９．５２。

【０７０９】

例６６：（＋／－）－トランス－３－（（５－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７１０】

【化１０７】



【０７１１】

工程１：３－（（５－クロロチアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２８４ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）および５，７－ジクロロチアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン（３５２ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した後、炭酸カリウム（４２８ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応を停止し、反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３１７ｍｇ、５８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７５（ｓ，１Ｈ）、６．４９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．６３（ｓ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、２．５０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．０１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、１．９５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、１．８８－１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．７３－１．５３（ｍ，６Ｈ）。

【０７１２】

工程２：３－（（５－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、５０％）、K_2CO_3（３９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）および３－（（５－クロロチアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物を２ｈマイクロ波加熱しながら１１０℃で撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（６１ｍｇ、７０％）。

【０７１３】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（５－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦおよびＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝２ｍＬ／２ｍＬ）の混合溶媒に、３－（（５－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（６１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した後、水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（４０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。得られた混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）を添加した。混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１６ｍｇ、３６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３９．１３２９、（$C_{21}H_{20}FN_6O_2S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４３９．１３５２；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３８（ｓ，１Ｈ）、９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．８９（ｓ，１Ｈ）、３．０３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，２Ｈ）、１．８３（ｍ，３Ｈ）、１．７０－１．４３（ｍ，５Ｈ）；

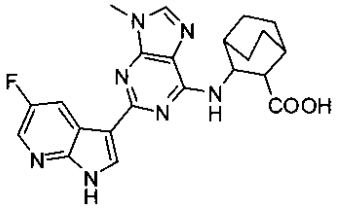
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１６２．３９、１５９．２６、１５５．５７、１５５．３５、１５０．２８、１４６．３９、１３２．０１、１３１．８７、１３１．８２、１２８．６１、１１８．９７、１１８．９２、１１５．７９、１１５．６５、１１４．３５、１１４．３２、５１．０２、４７．９２、２８．９０、２８．７７、２５．６２、２４．３４、２１．６４、１９．５９。

【０７１４】

例６７：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７１５】

【化１０８】



【０７１６】

工程１：３－（（２－クロロ－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）および２，６－ジクロロ－９－メチル－９Ｈ－プリン（４００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（８ｍＬ）に溶解した後、ＤＩＰＥＡ（１．７５ｍＬ、９．９５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、５０℃で一晩撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝３／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４５７ｍｇ、６６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．６６（ｓ，１Ｈ）、６．３７（ｓ，１Ｈ）、４．５５（ｓ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、３．２１（ｓ，１Ｈ）、２．４３（ｓ，１Ｈ）、１．９４（ｓ，１Ｈ）、１．８８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、１．７８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ）、１．６６－１．４４（ｍ，５Ｈ）。

【０７１７】

工程２：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５４０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、４０％）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１１９ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）（２９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１５１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物を２ｈマイクロ波加熱しながら１１０℃で撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～２／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１６６ｍｇ、６４％）。

【０７１８】

工程３：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝３ｍＬ／３ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１６６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１１２ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、塩

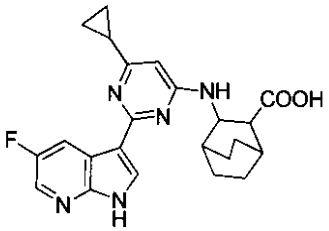
酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（７１ｍｇ、５９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３６．１８７４、（$C_{22}H_{23}FN_7O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３６．１８９７；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２６（ｓ，２Ｈ）、８．７０（ｓ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｓ，１Ｈ）、４．８３（ｓ，１Ｈ）、３．７９（ｓ，３Ｈ）、２．９５（ｓ，１Ｈ）、２．００（ｓ，２Ｈ）、１．８４－１．７４（ｍ，３Ｈ）、１．５０（ｍ，５Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７６．１９、１５７．２２、１５７．０８、１５４．８４、１４６．３６、１４１．１０、１３１．６７、１３１．３８、１３０．５８、１１９．０１、１１８．９３、１１５．３３、１１０．００、６１．８２、５０．５６、４８．３５、２９．６９、２８．８９、２５．８０、２４．２８、２１．６３、１９．５０。

【０７１９】

例６８：（＋／－）－トランス－３－（（６－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７２０】

【化１０９】



【０７２１】

工程１：３－（（２－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の３－（（２，６－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１６０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルボロン酸（２７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、一晩還流した。反応混合物をｒｔまで冷却し、真空濃縮して乾燥した。残分に、酢酸エチル（２０ｍＬ）を添加し、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）および飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を無色の油として得た（５９ｍｇ、５８％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：６．１８（ｓ，１Ｈ）、５．３７－５．１３（ｍ，１Ｈ）、４．１７（ｄ，Ｊ＝１９．１Ｈｚ，１Ｈ）、３．７６－３．７３（ｍ，３Ｈ）、２．３５－２．３１（ｍ，１Ｈ）、２．０７－２．０３（ｍ，１Ｈ）、１．８４－１．７９（ｍ，２Ｈ）、１．７０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、１．６５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、１．５４（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ）、１．４６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．３６－１．２３（ｍ，１Ｈ）、１．０８（ｔｔ，Ｊ

＝９．１、４．５Ｈｚ，２Ｈ）、１．０２－０．９６（ｍ，２Ｈ）。
【０７２２】
工程２：３－（（６－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．０３ｇ、１．４９ｍｍｏｌ、６０％）、３－（（２－クロロ－６－シクロプロピルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（４００ｍｇ、１．１９１ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）、炭酸カリウム（４４２ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で１ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の油として得た（２５１ｍｇ、３６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．５７（ｓ，１Ｈ）、８．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ）、８．０９（ｓ，２Ｈ）、６．２０（ｓ，１Ｈ）、５．０３（ｓ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）、１．９５－１．８７（ｍ，４Ｈ）、１．７９（ｓ，４Ｈ）、１．０１（ｄｔ，Ｊ＝１１．３、５．５Ｈｚ，４Ｈ）。
【０７２３】
工程３：（＋／－）－トランス－３－（（６－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ（５ｍＬ）、メタノール（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）の混合溶媒中の３－（（６－シクロプロピル－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液の混合物にＮａＯＨ（１７０ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）を小分けにして添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌し、真空濃縮し、有機溶媒を除去した。残分に、水（１５ｍＬ）を添加し、得られた混合物を希塩酸（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ約６に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝３０／１－１０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９０ｍｇ、５０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２２．１９６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{23}H_{26}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４２２．１９９２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．９６（ｓ，１Ｈ）、８．７９（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２６（ｓ，１Ｈ）、７．１８（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｓ，１Ｈ）、６．０７（ｓ，１Ｈ）、４．７８（ｓ，１Ｈ）、２．５５（ｓ，１Ｈ）、２．１２（ｓ，１Ｈ）、２．０４（ｓ，１Ｈ）、１．９１（ｓ，１Ｈ）、１．７３－１．３９（ｍ，８Ｈ）、１．１２（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ）、１．００（ｓ，２Ｈ）；
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１７５．３７、１６２．３６、１５９．０１、１５８．８１、１５７．３５、１５５．７４、１４６．１７、１

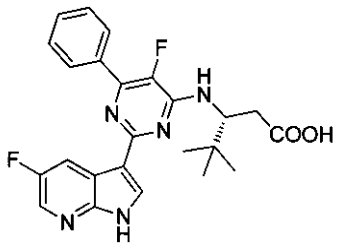
３４．８０、１３３．５２、１３３．３３、１１８．７９、１１８．７４、１１５．８１、１１５．６７、９５．７５、５１．４１、４８．７９、２９．０７、２８．４５、２５．６０、２４．０９、２１．５０、２１．２０、１９．３３、１２．８７、１０．５０、１０．３４。

【０７２４】

例６９：（Ｒ）－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

【０７２５】

【化１１０】



【０７２６】

工程１：３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

反応フラスコに、２，４，６－トリクロロ－５－フルオロピリミジン（０．６４ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．０２ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）、３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（０．４２ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）を添加し、反応混合物をｒｔで２４ｈ撹拌した。反応混合物に水（２０ｍＬ）を添加し、得られた混合物をジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（４２０ｍｇ、４９％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３２４．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２７】

工程２：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

アセトニトリル（２５ｍＬ）に、３－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（４２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（６８０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６１７ｍｇ、６．２９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１７１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物に水（１ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素保護下、８０℃で１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４８０ｍｇ、６３％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２８】

工程３：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６９５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、４５％）、炭酸カリウム（３３７ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１３０ｍｇ、

０．２７ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（２５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、$Ｈ_{2}Ｏ$（１ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を窒素保護下、１００℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２００ｍｇ、４７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２９】

工程４：（Ｒ）－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（２００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２９ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（４０ｍｇ、２７％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５２．１８９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$Ｃ_{24}Ｈ_{24}Ｆ_{2}Ｎ_{5}Ｏ_{2}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４５２．１８９８；

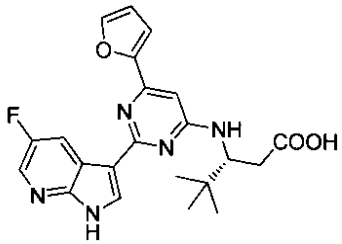
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３８（ｓ，１Ｈ）、８．６２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．６８（ｓ，１Ｈ）、７．５９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）、４．８９（ｓ，１Ｈ）、２．７６－２．５８（ｍ，２Ｈ）、１．２２（ｓ，１Ｈ）、１．００（ｓ，９Ｈ）。

【０７３０】

例７０：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

【０７３１】

【化１１１】



【０７３２】

工程１：３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン（０．３０ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３９ｇ、２．８０ｍｍｏｌ）、３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（０．４８ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の懸濁液を８０℃２４ｈで撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混

合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を青白色の固体として得た（３００ｍｇ、６４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３３】

工程２：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８２１ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ、４５％）、炭酸カリウム（４９１ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（３９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１６９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（３００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を１００℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（３００ｍｇ、５７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３４】

工程３：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

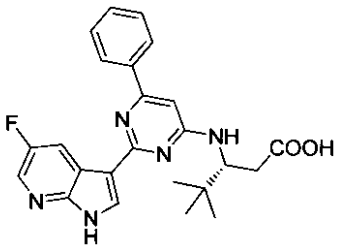
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（３００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（２０２ｍｇ、５．０７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８０ｍｇ、８３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２４．１７９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{22}H_{23}FN_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４２４．１７８５；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２５（ｓ，１Ｈ）、１２．０５（ｓ，１Ｈ）、８．６７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．２３（ｓ，１Ｈ）、６．７０（ｓ，１Ｈ）、６．６６（ｓ，１Ｈ）、４．８２（ｓ，１Ｈ）、２．６８（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ）、０．９８（ｓ，９Ｈ）。

【０７３５】

例７１：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

【０７３６】

【化１１２】



【０７３７】

工程１：３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

反応フラスコに２，４－ジクロロ－６－フェニルピリミジン（０．３０ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３７ｇ、２．７０ｍｍｏｌ）、３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（０．４６ｇ，１．７０ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃で２４ｈ撹拌した。水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を白色の固体として得た（１２０ｍｇ、２６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３８】

工程２：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３８３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、４５％）、炭酸カリウム（１９０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（１２０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を１００℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１８０ｍｇ、８６％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３９】

工程３：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（１８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２０ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（９４ｍｇ、７２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

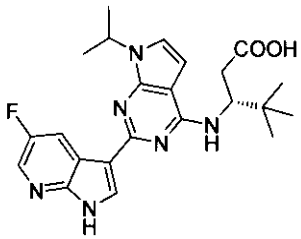
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３４．２０１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$Ｃ_{24}Ｈ_{25}ＦＮ_{5}Ｏ_{2}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３４．１９９２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．２６（ｓ，１Ｈ）、１２．０５（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．５４（ｄｔ，Ｊ＝１３．２、６．８Ｈｚ，３Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．８２（ｓ，１Ｈ）、４．８６（ｓ，１Ｈ）、２．７０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．３８－２．２４（ｍ，１Ｈ）、０．９９（ｓ，９Ｈ）。

【０７４０】

例７２：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸

【０７４１】

【化１１３】



【０７４２】

工程１：３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

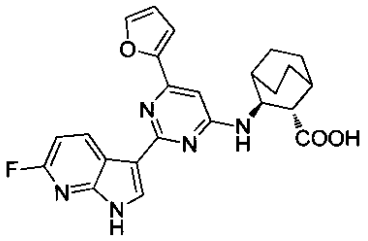
反応フラスコに、２，４－ジクロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（０．３０ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３６ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（０．４２ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を添加し、混合物を８０℃で２４ｈ撹拌した。反応が完了した後、反応混合物に水（２０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を青白色の固体として得た（２６０ｍｇ、５６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５３．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４３】

工程２：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（７４９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、４５％）、炭酸カリウム（４０７ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（３３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（２６０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、$Ｈ_{2}Ｏ$（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を１００℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（３１０ｍｇ、６９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

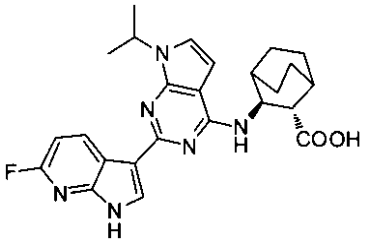
【０７４４】
工程３：（Ｒ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－４，４－ジメチルペンタン酸（Ｒ）－メチル（３００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１９７ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８０ｍｇ、８３％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３９．２２７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{23}H_{28}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４３９．２２５８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．０６（ｓ，１Ｈ）、１１．９４（ｓ，１Ｈ）、８．７４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ）、５．０９－４．９６（ｍ，２Ｈ）、２．７０（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ）、１．５０（ｄｄ，Ｊ＝６．２、３．５Ｈｚ，６Ｈ）、１．２４（ｓ，２Ｈ）、１．００（ｓ，９Ｈ）。
【０７４５】
例７３：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０７４６】
【化１１４】



【０７４７】
工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩
標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示された合成方法に従って調製することができる。
【０７４８】
工程２：３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル
反応フラスコに、２，４－ジクロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン（０．５０ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．８３ｇ、６．００ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩（０．７０ｇ、３．００ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を５０℃で２４ｈ撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（３

０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を青白色の固体として得た（６１０ｍｇ、７０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７４９】
工程３：３－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２．５０ｇ、１８．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の臭素（３．２０ｇ、２０．００ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で添加した。添加後、混合物をｒｔで２ｈ撹拌した。混合物に水（１００ｍＬ）を添加した後、多くの固体が析出した。混合物を減圧下で濾過し、濾過ケークを水（３０ｍＬ）で２回洗浄した後、６０℃で２４ｈ真空乾燥して、標題の化合物を白色固体として得た（３．４４ｇ、８７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．２０（ｓ，１Ｈ）、８．０４－７．９５（ｍ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）、６．９４（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ）。
【０７５０】
工程４：３－ブロモ－６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＴＨＦ（６８ｍＬ）中の３－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３．４４ｇ、１６．００ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１．３０ｇ、３２．００ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を０℃で３０ｍｉｎ撹拌した。ＴｓＣｌ（４．５８ｇ、２４．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をｒｔで３ｈ撹拌した。水（２００ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題の化合物を褐色の固体として得た（５．７０ｇ、９７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．８８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．７５（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．４１（ｓ，３Ｈ）。
【０７５１】
工程５：６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
１，４－ジオキサン（１２０ｍＬ）中の３－ブロモ－６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５．７０ｇ、１５．００ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）白金（１．８０ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（４．５０ｇ、４６．００ｍｍｏｌ）の懸濁液にビス（ピナコラート）ジボロン（５．９０ｇ、２３．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、１００℃で２４ｈ撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル（５０ｍＬ）を添加し、混合物をセライトパッドで濾過した。濾過ケークを酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で洗浄した。併せた濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝４０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３．５０ｇ、５４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１７．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７５２】
工程６：３－（（２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ

［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（６１０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、４５％）、炭酸カリウム（３３８ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１１６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２３０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２６０ｍｇ、６７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７５３】
工程７：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２６０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１４６ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１５０ｍｇ、８１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４８．１７９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{23}FN_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４４８．１７８５；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２１（ｓ，１Ｈ）、９．００（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．７０（ｓ，１Ｈ）、６．６６（ｓ，１Ｈ）、４．５９（ｓ，１Ｈ）、２．５１（ｓ，１Ｈ）、１．９４（ｓ，１Ｈ）、１．８０－１．７１（ｍ，２Ｈ）、１．６８（ｓ，１Ｈ）、１．６２－１．５３（ｍ，３Ｈ）、１．４８－１．３６（ｍ，３Ｈ）。
【０７５４】
例７４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０７５５】
【化１１５】



【０７５６】
工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩
標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示された合成方法に従って調製することができる。
【０７５７】
工程２：３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル
反応フラスコに２，４－ジクロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（０．６０ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．０１ｇ、７．３１ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩（０．８５ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を添加し、混合物を５０℃で２４ｈ撹拌した。水（２０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を青白色の固体として得た（７３２ｍｇ、７１％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７５８】
工程３：３－（（２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５８０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、４０％）、炭酸カリウム（２８２ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２８０ｍｇ、８４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７５９】
工程４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２８０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１７３ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１８０ｍｇ、８９％）。

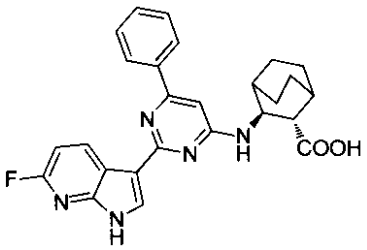
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６３．２２６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{25}H_{28}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４６３．２２５８；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．０４（ｓ，１Ｈ）、９．０４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．０５（ｓ，１Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．１９（ｓ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．６６（ｓ，１Ｈ）、５．０１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．７５（ｓ，１Ｈ）、２．６８（ｓ，１Ｈ）、１．９８（ｓ，１Ｈ）、１．７５（ｍ，３Ｈ）、１．５１（ｍ，１１Ｈ）。

【０７６０】

例７５：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７６１】

【化１１６】



【０７６２】

工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩

標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示された合成方法に従って調製することができる。

【０７６３】

工程２：３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

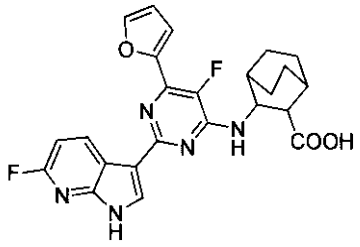
反応フラスコに、２，４－ジクロロ－６－フェニルピリミジン（０．７６ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．９３ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）、３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩（０．９６ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を５０℃で２４ｈ撹拌した。水（４０ｍＬ）を添加して反応をクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（０．７０ｇ、５０％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６４】

工程３：３－（（２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５０３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、４５％）、炭酸カリウム（２８６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２００

ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．５ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２４０ｍｇ、７２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７６５】
工程４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（２４０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１５０ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１５０ｍｇ、８７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．２００３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{26}H_{25}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４５８．１９９２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．３６－１２．２５（ｍ，１Ｈ）、１２．２１（ｓ，１Ｈ）、９．０３（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｓ，２Ｈ）、７．６１－７．４８（ｍ，４Ｈ）、７．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．７９（ｓ，１Ｈ）、４．６２（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，３Ｈ）、１．６９（ｍ，８Ｈ）。
【０７６６】
例７６：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０７６７】
【化１１７】



【０７６８】
工程１：３－（（５－フルオロ－２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、６－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５１７ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、４０％）、炭酸カリウム（２６２ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９０ｍｇ、０

．１８ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１８０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（１ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃まで加熱し、１２ｈ撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝８／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（２４０ｍｇ、７９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６９】

工程２：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（６－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

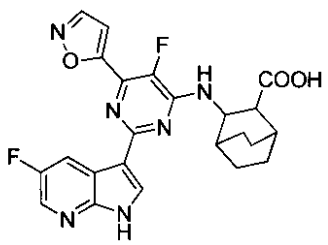
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝８ｍＬ／４ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（６－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（フラン－２－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２４０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１５０ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約３～４に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１５０ｍｇ、８５％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６６．１７０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、（$C_{24}H_{22}F_2N_5O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値：４６６．１６９１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２９（ｓ，１Ｈ）、１２．２０（ｓ，１Ｈ）、８．９６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．０２（ｓ，１Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）、７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、４．６７（ｓ，１Ｈ）、２．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．９７（ｓ，１Ｈ）、１．７８（ｓ，３Ｈ）、１．６５－１．３９（ｍ，５Ｈ）。

【０７７０】

例７７：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（イソキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７７１】

【化１１８】



【０７７２】

工程１：１－（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）エタノン

氷酢酸（４０ｍＬ）および硫酸（６４ｍＬ、１．５ｍｏｌ／Ｌ）の混合物に、２，４－ジクロロ－５－フルオロピリミジン（２．００ｇ、１２．００ｍｍｏｌ）を添加した。混

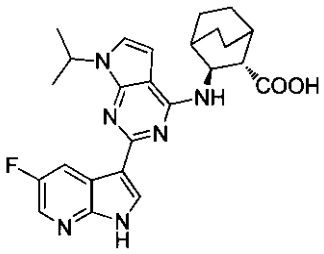
合物にアセトアルデヒド水溶液（１６ｍＬ、１００ｍｍｏｌ、４０％ｗｔ）を添加した後、硫酸アンモニウム（２４ｍＬ、２４ｍｍｏｌ、１ｍｏｌ／Ｌ）および硫酸第一鉄（２４ｍＬ、３６ｍｍｏｌ、１．５ｍｏｌ／Ｌ）を連続的に滴下した。得られた混合物を１０℃で２ｈ撹拌した。混合物を濾過して、標題の化合物を灰白色の固体として得た（４３６ｍｇ、１７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．７２（ｓ，３Ｈ）。
【０７７３】
工程２：３－（（６－アセチル－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（５３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）および１－（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）エタノン（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をｒｔで一晩撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３３ｍｇ、３９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：５．５６（ｓ，１Ｈ）、４．５１（ｓ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、２．６２（ｓ，３Ｈ）、２．４０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．９０（ｓ，１Ｈ）、１．６７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，８Ｈ）。
【０７７４】
工程３：３－（（２－クロロ－６－（（Ｅ）－３－（ジメチルアミノ）アクリロイル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
ＤＭＦ－ＤＭＡ（１ｍＬ）中の３－（（６－アセチル－２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（３３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（２５ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の油として得た（３３ｍｇ、８７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．８４（ｓ，１Ｈ）、５．８７（ｓ，１Ｈ）、５．４６（ｓ，１Ｈ）、４．４９（ｓ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、３．１９（ｓ，３Ｈ）、２．９７（ｓ，３Ｈ）、２．４０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．０１（ｓ，１Ｈ）、１．８９（ｓ，１Ｈ）、１．６７（ｓ，８Ｈ）。
【０７７５】
工程４：３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（イソキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
エタノール（３ｍＬ）中の３－（（２－クロロ－６－（（Ｅ）－３－（ジメチルアミノ）アクリロイル）－５－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２００ｍｇ、０．４８６７ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ヒドロキシルアンモニウム（６７ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７８℃で一晩撹拌した。混合物を真空濃縮して溶媒を除去し、残

分を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解した。混合物を飽和ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を赤色の固体として得た（３５ｍｇ、１９％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．９９（ｓ，１Ｈ）、５．６３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．５５（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、２．４５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．０４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、１．７７－１．６０（ｍ，８Ｈ）。

【０７７６】
工程５：３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（イソキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
マイクロ波チューブに、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－５－フルオロ－６－（イソキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（７８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、水（０．２ｍＬ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）、炭酸カリウム（８４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（１９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物をマイクロ波加熱しながら１１０℃で３ｈ撹拌した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２／１）で精製して、標題の化合物を黄色の油として得た（２８ｍｇ、２２％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７７】
工程６：（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（イソキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、２ｍＬ）中の３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（イソキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．１０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１５ｍｇ、７６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６７．１６４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（Ｃ$_{23}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４６７．１６４３；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．３９（ｓ，１Ｈ）、９．１９（ｓ，１Ｈ）、８．５３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．３３（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、４．７５（ｓ，１Ｈ）、２．８９（ｓ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ）、１．７０－１．４２（ｍ，６Ｈ）。

【０７７８】
例７８：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
【０７７９】
【化１１９】



【０７８０】
工程１：３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩
標題の化合物は、特許出願ＷＯ２０１５０７３４９１に開示された合成方法に従って調製することができる。
【０７８１】
工程２：３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル
ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル塩酸塩（４５８ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４１０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．９７ｍＬ、５．８８ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を窒素保護下、３０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）、５％重硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および飽和ブライン（１０ｍＬ）で順番に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３３３ｍｇ、５０％）。
【０７８２】
工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２８４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、４５％ｗｔ）、炭酸カリウム（１０６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（４１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および３－（（２－クロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、H_2O（０．２ｍＬ）を混合物に添加し、窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した。混合物を２ｈマイクロ波加熱しながら１１０℃で撹拌した。混合物を濾過して固体不純物を除去した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１４６ｍｇ、８９％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．３０（ｓ，２Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ

）、６．４１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ）、４．９０（ｓ，１Ｈ）、２．４５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）、２．０８（ｓ，２Ｈ）、２．００－１．６６（ｍ，８Ｈ）、１．５７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）、１．２８（ｓ，５Ｈ）。

【０７８３】

工程４：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝５ｍＬ／５ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（２Ｓ，３Ｓ）－エチル（１４６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（９０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約６に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して溶媒を除去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１～５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（６５ｍｇ、６２％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６３．２２６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{25}H_{28}FN_6O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４６３．２２５８；

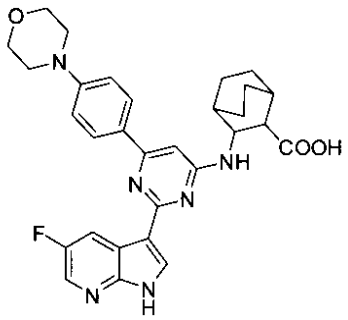
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２８（ｓ，１Ｈ）、１２．０８（ｓ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、５．０２（ｍ，１Ｈ）、４．７９（ｓ，１Ｈ）、２．７２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ）、２．０３（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）、１．７９（ｍ，３Ｈ）、１．５４（ｍ，１１Ｈ）。

【０７８４】

例７９：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－モルホリノフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７８５】

【化１２０】



【０７８６】

工程１：４－（４－（２，６－ジクロロピリミジン－４－イル）フェニル）モルホリン

テトラヒドロフラン（８．１８ｍＬ）中に２，４，６－トリクロロピリミジン（５００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（６３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１５０ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）、（４－モルホリノフェニル）ボロン酸（５７０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、８．１８ｍＬ、８．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下、７０℃で６ｈ撹拌した後、水（５０ｍＬ）を添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。併

せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（３７４ｍｇ、４４％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．０４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ）、７．５６（ｓ，１Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ）、３．９２－３．８８（ｍ，４Ｈ）、３．３７－３．３３（ｍ，４Ｈ）。

【０７８７】

工程２：３－（（２－クロロ－６－（４－モルホリノフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクル［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（２３０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）および４－（４－（２，６－ジクロロピリミジン－４－イル）フェニル）モルホリン（３５３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１７３ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して乾燥し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ（ｖ／ｖ）＝２０／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（１９２ｍｇ、３７％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ）、６．７１（ｓ，１Ｈ）、５．４１－５．３４（ｍ，１Ｈ）、４．３２（ｓ，１Ｈ）、３．９２－３．８６（ｍ，４Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、３．３２－３．２５（ｍ，４Ｈ）、２．３９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．０７（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ）、１．８８（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ）、１．８１－１．６２（ｍ，６Ｈ）、１．５３－１．４１（ｍ，２Ｈ）。

【０７８８】

工程３：３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－モルホリノフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル

密閉したタブ型容器に５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３９６ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、３－（（２－クロロ－６－（４－モルホリノフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１４５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１３１ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（５１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、密閉したタブ型容器中の混合物を１１０℃で２ｈ撹拌した。セライトパッドで反応混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（１４８ｍｇ、６６％）。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．１、３．６Ｈｚ，２Ｈ）、８．３３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．３０（ｓ，２Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、５．１２（ｓ，１Ｈ）、４．５２（ｓ，１Ｈ）、３．９６－３．８７（ｍ，４Ｈ）、３．３５－３．２６（ｍ，４

H）、２．４５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．９８（ｓ，１Ｈ）、１．８４（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ）、１．６９（ｍ，６Ｈ）。

【０７８９】

工程４：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－モルホリノフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、３ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－（４－モルホリノフェニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（１４４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．５ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ５．５に酸性化した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（３６ｍｇ、３３％）。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４３．２５１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{30}H_{32}FN_6O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：５４３．２５２０；

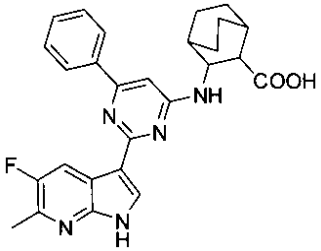
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１２．２４（ｓ，１Ｈ）、８．６５（ｓ，１Ｈ）、８．３６（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，２Ｈ）、７．３３（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、４．６３（ｓ，１Ｈ）、４．０３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，４Ｈ）、３．６０（ｓ，１Ｈ）、３．２４（ｓ，４Ｈ）、１．９３－１．２９（ｍ，１０Ｈ）。

【０７９０】

例８０：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸

【０７９１】

【化１２１】



【０７９２】

工程１：３－ブロモ－５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－アミン

アセトニトリル（１６ｍＬ）中の５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－アミン（１．５５ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（２．８３ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）を－５℃で小分けにして添加した。添加した後、混合物を－５℃で１．５ｈ撹拌した。混合物に酢酸エチル（８０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を水（８０ｍＬ）および飽和ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１０／１～３／１）で精製して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（１．７２ｇ、６８％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．４１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈ

ｚ，１Ｈ）、４．７８（ｓ，２Ｈ）、２．３４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７９３】

工程２：５－フルオロ－６－メチル－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン

二口フラスコに３－ブロモ－５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－アミン（１．５０ｇ、７．３２ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（５１３ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（２６３ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６．０ｍＬ、４３．２ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）を添加した。混合物にトリメチルシリルアセチレン（１．９５ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を窒素保護下、ｒｔでゆっくりと滴下し、得られた混合物を５０℃まで加熱し、４ｈ撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝１５／１～４／１）で精製して、標題の化合物を灰色の固体として得た（１．３０ｇ、８０％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．２３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．８４（ｓ，２Ｈ）、２．３７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ）、０．２８（ｓ，９Ｈ）。

【０７９４】

工程３：５－フルオロ－６－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

ＮＭＰ（１５ｍＬ）中のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８５５ｍｇ、７．６２ｍｍｏｌ）の懸濁液に５－フルオロ－６－メチル－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（１．３０ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）を５０℃で小分けにして添加した。添加した後、混合物を窒素保護下８０℃まで加熱し、３ｈ撹拌した。反応混合物をｒｔまで冷却し、ＴｓＣｌ（１．３５ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）を反応混合物に小分けにして添加した。添加した後、混合物を３０℃で２ｈ撹拌した。混合物に水（４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を濾過した。濾過ケークをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２０／１～６／１）で精製して、標題の化合物を白色固体として得た（８２０ｍｇ、４６％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．７０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．４４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，２Ｈ）、６．５１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．６１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）。

【０７９５】

工程４：３－ブロモ－５－フルオロ－６－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の５－フルオロ－６－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５９０ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃まで冷却し、臭素（０．３ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を溶液にゆっくりと滴下した。添加した後、混合物をｒｔで２ｈ撹拌した。混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）に滴下し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝５／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（４６８ｍｇ、６３％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．７６（ｓ，１Ｈ）、７．４１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、２．６３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ）、２．４１（ｓ，３Ｈ）。

【０７９６】
工程５：５－フルオロ－６－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
マイクロ波容器に３－ブロモ－５－フルオロ－６－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４６８ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（４８３ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２４８ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＤＭＥ（５ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去した後、混合物をマイクロ波加熱しながら１３０℃で２ｈ撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空濃縮し、残分を更なる精製をしないで次の工程に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７９７】
工程６：３－（（２－（５－フルオロ－６－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル
マイクロ波容器に５－フルオロ－６－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１８７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、６０％）、３－（（２－クロロ－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を添加した。窒素で１０ｍｉｎバブリングすることによって混合物中の空気を除去し、密閉したタブ型容器中の混合物を１１０℃で３ｈ撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケークを酢酸エチルで洗浄した（５０ｍＬ）。濾液を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）＝２／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（７７ｍｇ、５６％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．６４（ｓ，１Ｈ）、８．５７（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．５４（ｄｄ，Ｊ＝１４．６、７．０Ｈｚ，３Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、６．７３（ｓ，１Ｈ）、５．１８（ｓ，１Ｈ）、４．５４（ｓ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．６４（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，３Ｈ）、２．４５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．１０（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．９２－１．６２（ｍ，８Ｈ）。
【０７９８】
工程７：（＋／－）－トランス－３－（（２－（５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１／１、３ｍＬ）中の３－（（２－（５－フルオロ－６－メチル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）－６－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（＋／－）－トランス－メチル（７７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（４Ｍ、０．３０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した後、水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を塩酸（１Ｍ）でｐＨ約５．５に酸性化した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して溶媒を除去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ）

＝１０／１）で精製して、標題の化合物を黄色の固体として得た（２５ｍｇ、４４％）。ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７２．２１５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、（$C_{27}H_{27}FN_5O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$理論値：４７２．２１４９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．３１（ｓ，１Ｈ）、１２．０７（ｓ，１Ｈ）、８．５５（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．１０（ｓ，２Ｈ）、７．６０－７．３８（ｍ，４Ｈ）、６．７６（ｓ，１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、２．５３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，４Ｈ）、１．９９（ｓ，２Ｈ）、１．８６－１．３９（ｍ，８Ｈ）。

【０７９９】

生物学的アッセイの例

以下の例において、例として本発明の化合物の一部を用いて、本発明者らは、本発明の化合物の抗ウイルス活性および細胞毒性活性および薬物動態学的特性を検出した。

【０８００】

例Ａ：細胞変性効果アッセイ（ＣＰＥアッセイ）

インビトロにおける細胞レベルでのウイルスＨ１Ｎ１ Ａ／Ｗｅｉｓｓ／４３の細胞変性効果（ＣＰＥ）に対する本発明の化合物の阻害効果の検出。

【０８０１】

スキーム１：ＭＤＣＫ細胞（メイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞）を３８４ウェルプレートに２０００細胞／ウェルで播種し、３７℃、５％CO_2で一晩培養した。次の日、細胞培養培地を、適切な濃度の試験化合物およびウイルスＨ１Ｎ１Ａ／Ｗｅｉｓｓ／４３を含む新しい培地で、８０～９５％のＣＰＥ（または力価が１ ＴＣＩＤ９０／ウェル）が得られる感染多重度で補給した。試験化合物の最大最終濃度は１００μＭであり、次いで、１００μＭ、３３．３３μＭ、１１．１１μＭ、３．７０μＭ、１．２３μＭ、０．４１μＭ、０．１４μＭ、０．０５μＭの合計８種の濃度となるように３倍に連続的に希釈した。細胞毒性試験群の試験条件は、細胞毒性試験群の細胞培養液がインフルエンズウイルスを含まないことを除いて、上記と同じである。薬剤を含まないウイルス対照群および薬剤を含まないウイルスが感染していない細胞対照群を同時に設置した。各群を２連で設置し５％CO_2条件下で３７℃で５日間インキュベートした。ＣＣＫ－８キットを用いて細胞活性を検出し、データを化合物のウイルス感染細胞に対する抗ウイルス効果および細胞毒性の計算に使用した。データをＧｒａｐｈＰａｄＰｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析し、ＣＰＥ阻害率および細胞生存率を算出した。曲線あてはめに従って、EC_{50}およびCC_{50}値を得た。

【０８０２】

ＣＰＥ阻害率＝［（投薬ウェルの吸光度－ウイルス対照ウェルの吸光度）／（細胞対照ウェルの吸光度－ウイルス対照ウェルの吸光度）］×１００％

細胞生存率＝［（投薬ウェルの吸光度－培地対照ウェルの吸光度）／（細胞対照ウェルの吸光度－培地対照ウェルの吸光度）］×１００％

表１は、インフルエンザウイルス（Ａ／Ｗｅｉｓｓ／４３（Ｈ１Ｎ１））に対する本発明の化合物の阻害活性を示す。

【０８０３】

【表１】

表1:

例番号	EC_{50} (μM)
例1	<0.05
例2	<0.05
例3	<0.05
例4	<0.05
例6	<0.05

【０８０４】

このアッセイは、本発明の化合物が優れた抗インフルエンザウィルス活性を有することを示している。

【０８０５】

スキーム２：ＭＤＣＫ細胞（メイディン・ダービー・イヌ腎臓細胞）を３８４ウェルプレートに２０００細胞／ウェルで播種し、３７℃、５％CO_2で一晩培養した。次の日、細胞培養培地を、適切な濃度の試験化合物およびウイルスＨ１Ｎ１Ａ／Ｗｅｉｓｓ／４３を含む新しい培地で、８０～９５％のＣＰＥ（または力価が１ ＴＣＩＤ９０／ウェル）を得られる感染多重度で補給した。試験化合物の最大最終濃度は５０ｎＭであり、次いで、５０ｎＭ、１６．６７ｎＭ、５．５６ｎＭ、１．８５ｎＭ、０．６２ｎＭ、０．２１ｎＭ、０．０６８ｎＭ、０．０２３ｎＭの合計８種の濃度となるように3倍に連続的に希釈した。細胞毒性試験群の試験条件は、細胞毒性試験群の細胞培養液がインフルエンズウイルスを含まないことを除いて、上記と同じである。薬剤を含まないウイルス対照群および薬剤を含まないウイルスが感染していない細胞対照群を同じ時間に設置した。各群を２連で設置し５％CO_2条件下で３７℃で５日間インキュベートした。ＣＣＫ－８キットを用いて細胞活性を検出し、データを化合物のウイルス感染細胞に対する抗ウイルス効果および細胞毒性の計算に使用した。データをＧｒａｐｈＰａｄＰｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析し、ＣＰＥ阻害率および細胞生存率を算出した。曲線あてはめに従って、EC_{50}およびCC_{50}値を得た。

【０８０６】

ＣＰＥ阻害率＝［（投薬ウェルの吸光度－ウイルス対照ウェルの吸光度）／（細胞対照ウェルの吸光度－ウイルス対照ウェルの吸光度）］×１００％

細胞生存率＝［（投薬ウェルの吸光度－培地対照ウェルの吸光度）／（細胞対照ウェルの吸光度－培地対照ウェルの吸光度）］×１００％

表２は、インフルエンザウイルス（Ａ／Ｗｅｉｓｓ／４３（Ｈ１Ｎ１））に対する本発明の化合物の阻害活性を示す。

【０８０７】

【表２】

表2:

例番号	EC_{50} (nM)
例4	0.20
例4a	0.17
例9	0.066
例9a	0.039
例16	0.54
例17	0.54
例23	0.104
例24a	0.744
例25	0.26
例49	0.068
例54	0.261
例55	0.874
例65	0.66
例78	0.236

【０８０８】

このアッセイは、本発明の化合物が優れた抗インフルエンザウィルス活性を有することを示している。

【０８０９】

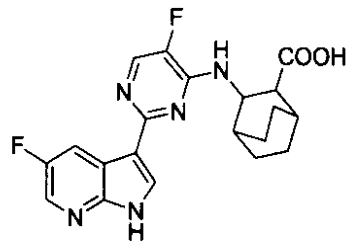
例Ｂ：本発明の化合物の特定量を、ラット、イヌまたはサルに静脈内または経口的に投与した後の薬物動態学的評価。

【０８１０】

ＳＤラット、イヌまたはサルにおける本発明の化合物および対照化合物ＶＸ－７８７（ＪＮＪ－８７２とも称される。以下に示す構造）の薬物動態学的特性を評価した。本明細書に開示された化合物を５％のＤＭＳＯ、５％のＫｏｌｌｉｐｈｏｒ ＨＳ １５および９０％の生理食塩水を含む生理食塩水溶液の形態において投与した。静脈内投与（ｉｖ）の場合、動物に１ｍｇ／ｋｇの用量で投与し、血液試料（０．３ｍＬ）を投薬後、０．０８３、０．２５、０．５、１．０、２．０、５．０、７．０および２４ｈの時点において採集した後、３０００ｒｐｍまたは４０００ｒｐｍで１０分間の遠心によって血漿を分離すべく各血液試料を処理した。経口投与（ｐｏ）の場合、動物に５ｍｇ／ｋｇの用量で投与し、血液試料（０．３ｍＬ）を投薬後、０．２５、０．５、１．０、２．０、５．０、７．０および２４ｈの時点において採集した後、３０００ｒｐｍまたは４０００ｒｐｍで１０分間の遠心によって血漿を分離すべく各血液試料を処理した。血漿試料を回収し、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析まで－２０℃または－７０℃で保管した。

【０８１１】

【化１２２】



VX-787

【０８１２】

このアッセイは、本発明の化合物がインビボで動物において高い曝露レベルおよび優れた吸収を有し、本発明の化合物の薬物動態特性が有意な利点を有することを示している。

【０８１３】

表３は、ＳＤラットのインビボでの本発明の化合物の薬物動態学的データを示す。

【０８１４】

【表３】
表3:

試験化合物	投与経路	用量 mg/kg	T_{max} h	C_{max} ng/mL	$t_{1/2}$ h	AUC_{last} hr*ng/mL	AUC_{INF} hr*ng/mL	F %	CL L/h/Kg	Vss L/Kg
コントロール VX-787 （ラセミ化）	iv	1	0.083	2840	5.72	1180	1210	N/A	13.8	1.81
	po	5	0.333	1970	4.14	3510	3530	58.4	N/A	N/A
例1	iv	1	0.083	5900	1.13	4960	5020	N/A	17.1	1.03
	po	5	0.833	3130	1.48	10100	10600	42.1	N/A	N/A
例2	iv	1	0.083	4910	1.06	3440	3470	N/A	24.5	1.26
	po	5	0.417	4020	1.33	8080	8180	47.1	N/A	N/A
例4	iv	1	0.083	5980	2.71	4540	4610	N/A	3.66	0.412
	po	5	0.667	3480	2.97	12800	12800	56.4	N/A	N/A
例9	iv	1	0.083	10900	1.52	7260	7350	N/A	5.86	0.551
	po	5	0.5	5270	3.15	17400	17500	47.5	N/A	N/A
例17	iv	1	0.083	4420	1.12	2510	2520	N/A	33.1	1.49
	po	5	0.5	2660	0.911	8270	8360	66.4	N/A	N/A
例18	iv	1	0.083	4470	4.37	3130	3190	N/A	5.3	0.598
	po	5	2	1690	3.71	6840	6880	43.1	N/A	N/A
例61	iv	1	0.083	8540	0.542	4030	4050	N/A	4.17	0.585
	po	5	1.5	2710	5.95	10400	10700	53.1	N/A	N/A
例63	iv	1	0.083	4990	3.85	4710	4750	N/A	3.55	0.416
	po	5	2	3280	3.59	15300	15400	65	N/A	N/A
例65	iv	1	0.083	6830	0.965	5340	5360	N/A	3.13	0.168
	po	5	0.417	7940	1.14	12000	12100	44.9	N/A	N/A
例68	iv	1	0.083	3750	2.01	2760	2880	N/A	5.86	0.551
	po	5	0.417	2960	3.24	8310	8330	60.1	N/A	N/A
例73	iv	1	0.083	14800	1.41	24200	24800	N/A	0.681	0.212
	po	5	1.5	9300	5.58	50600	52800	42.6	N/A	N/A
例80	iv	1	0.083	5630	1.53	3320	3380	N/A	24.7	1.5
	po	5	0.833	3130	1.48	10100	10600	62.5	N/A	N/A

【０８１５】
注：対照化合物…（＋／－）－トランス－３－（（５－フルオロ－２－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（詳細な合成手順は、特許ＷＯ２０１０１４８１９７においてみることができる）、
AUC_{last}…０～２４ｈのＡＵＣ、
AUC_{INF}…０～無限の時間のＡＵＣ。
【０８１６】
表３は、ＳＤラットにおける本発明の化合物のC_{max}、AUC_{last}およびAUC_{INF}が、静脈内投与および経口投与の両方において化合物ＶＸ－７８７のそれらよりも

高かったことを示している。このことは、本発明の化合物がＳＤラットにおいて高い曝露レベルおよび優れた吸収を有し、かつ本発明の化合物の薬物動態学的特性は、対照の化合物ＶＸ－７８７よりも有意に優れていることを表している。

【０８１７】

本明細書を通して、「ある実施形態」、「幾つかの実施形態」、「一つの実施形態」、「他の例」、「ある例」、「特定の例」または「幾つかの例」は、その実施形態または例に関連して説明される特定の特徴、構造、材料または特性が、本開示の少なくとも１つの実施形態またはは例に含まれることを意味する。したがって、本明細書の様々な箇所における「幾つかの実施形態において」、「一つの実施形態において」、「ある実施形態において」、「他の例において」、「ある例において」、「特定の例において」、または「幾つかの例において」のような語句の出現は、必ずしも本開示の同じ実施形態又は例を指しているとは限らない。さらに、特定の特徴、構造、材料または特性は、１つ以上の実施形態または例において何れかの適切な方法で組み合わせることができる。

【０８１８】

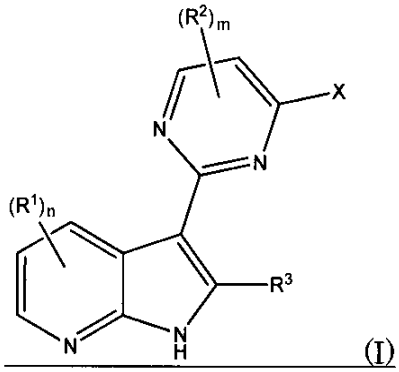
例示的な実施形態が示され、説明されたが、上記実施形態は本開示を限定するものではなく、本開示の精神、原理、および範囲から逸脱することなく、実施形態における変更、代替および修飾ができることが、当業者によって理解されるであろう。

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

［１］

式（Ｉ）を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグ。

【化１２３】

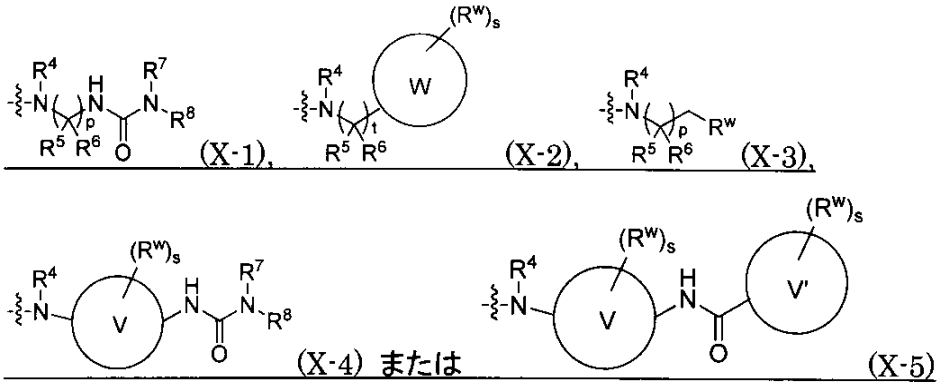


(I)

式中、

各R^1およびR^3は、独立に、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、OR^b、－NR^cR^d、R^bO-C_{1-4}アルキレン、$R^dR^cN-C_{1-4}$アルキレン、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリールまたは（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであり、ここで、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリールおよび（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、R^bO-C_{1-4}アルキレンまたは$R^dR^cN-C_{1-4}$アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、

ｎは０、１、２または３であり、
各R^2は、独立に、Ｆ、C_{2-6}アルキニル、OR^b、C_{3-12}カルボシクリル、C_{3-12}カルボシクリル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１４員までのヘテロアリール、（５員から１４員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであるか、または隣り合う２つのR^2は、それらが結合している原子と一緒に、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環を形成し、ここで、C_{2-6}アルキニル、C_{3-12}カルボシクリル、C_{3-12}カルボシクリル－C_{1-4}アルキレン、３員から１２員までのヘテロシクリル、（３員から１２員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１４員までのヘテロアリール、（５員から１４員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレン、C_{3-12}炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環および５員から１０員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではなく、
各Ｒ’は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、＝Ｏ、OR^b、$-NR^cR^d$、R^bO-C_{1-4}アルキレン、$R^dR^cN-C_{1-4}$アルキレン、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリールまたは（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであり、ここで、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から６員までのヘテロアリールおよび（５員から６員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、OR^b、$-NR^cR^d$、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、R^bO-C_{1-4}アルキレンまたは$R^dR^cN-C_{1-4}$アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されており、
ｍは１または２であり、
Ｘは、以下のサブ式の１つを有し、
【化１２４】



式中、R^4は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり、C_{1-6}アルキルは、１つ、２つ、３つ、または４つのＵで任意に置換されていてもよく、
各R^5、R^6、R^7およびR^8は、独立に、ＨまたはC_{1-6}アルキルであるか、またはR^5およびR^6は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル基

、３員から６員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環を形成するか、またはR^7およびR^8は、それらが結合している窒素原子と一緒に、３員から６員までの複素環式環または５員から１０員までの複素芳香環を形成し、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、３員から６員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されており、

Ｗは、C_{3-12}炭素環式環または３員から１２員までの複素環式環であり、

各ＶおよびＶ’は、独立に、C_{3-12}シクロアルカン環、３員から１２員までの複素環式環、C_{6-10}芳香環または５員から１０員までの複素芳香環であり、

各R^wは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^e$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cC$（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、（R^bO）$_2$Ｐ（＝Ｏ）－C_{0-2}アルキレン、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-2}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-2}アルキレン、C_{1-6}アルキル、５員から６員までのヘテロアリールまたは５員から６員までのヘテロシクリルであり、ここで、C_{1-6}アルキル、５員から６員までのヘテロアリールまたは５員から６員までのヘテロシクリルの各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されており、

各Ｕは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、NO_2、ＣＮ、＝Ｏ、N_3、OR^b、－NR^cR^d、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}ハロアルキルであり、

各ｓおよびｔは、は、独立に、０、１、２または３であり、

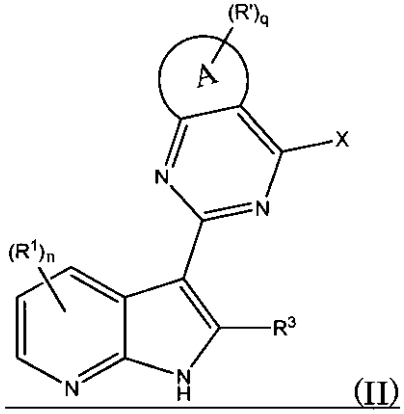
ｐは、１、２または３であり、および

各R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、独立に、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリール、（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンであるか、またはR^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、３員から６員までの複素環式環を形成し、ここで、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、（３員から６員までのヘテロシクリル）－C_{1-4}アルキレン、C_{6-10}アリール、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキレン、５員から１０員までのヘテロアリール、（５員から１０員までのヘテロアリール）－C_{1-4}アルキレンおよび３員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシまたはC_{1-6}アルキルアミノから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている。

［２］

式（ＩＩ）を有する［１］に記載の化合物。

【化１２５】



(II)

式中、Ａは、Ｃ$_{3-12}$炭素環式環、３員から１２員までの複素環式環、Ｃ$_{6-10}$芳香環または５員から１０員までの複素芳香環であり、および
ｑは、０、１、２、３、４または５である。

［３］

各Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、独立に、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニルまたは５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニルまたは５員から６員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキルまたはＲ^{b}Ｏ－Ｃ$_{1-2}$アルキレンから独立に選択される１つ、２つ、３つまたは４つの置換基で置換されている、［１］または［２］に記載の化合物。

［４］

各Ｒ^{2}は、独立に、Ｆ、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ＯＲ^{b}、Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル、Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、５員から６員までのヘテロシクリル、（５員から６員までのヘテロシクリル）－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、５員から６員までのヘテロアリール、（５員から６員までのヘテロアリール）－Ｃ$_{1-2}$アルキレンであるか、または隣り合う２つのＲ^{2}は、それらが結合している原子と一緒に、Ｃ$_{5-6}$炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環を形成し、ここで、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル、Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、５員から６員までのヘテロシクリル、（５員から６員までのヘテロシクリル）－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、５員から６員までのヘテロアリール、（５員から６員までのヘテロアリール）－Ｃ$_{1-2}$アルキレン、Ｃ$_{5-6}$炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環および５員から６員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、但し、ｍが１であるとき、Ｒ^{2}はＦではない［１］に記載の化合物。

［５］

各Ｒ’は、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、Ｃ$_{1-9}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－Ｃ$_{1-2}$アルキレンまたは５員から６員までのヘテロアリールであり、ここで、Ｃ$_{1-9}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキレンおよび５員から６員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{b}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、メチル、エチル、ｎ－プロピルまたはｉ－プロピルから独立に選択される１つ

、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている［１］または［２］に記載の化合物。

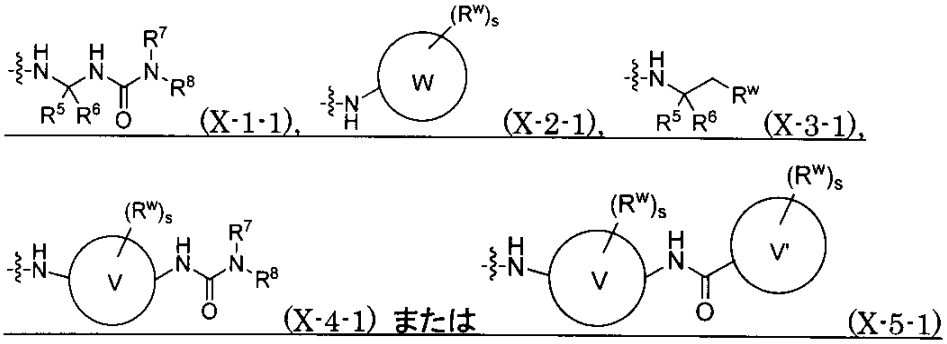
［６］

各R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、独立に、Ｈ、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-2}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンであるか、またはR^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、５員から６員までの複素環式環を形成し、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-2}アルキレン、３員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル－C_{1-2}アルキレンおよび５員から６員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはＦ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキルまたはメトキシから独立に選択される１つ、２つ、３つ、または４つの置換基で置換されている［１］または［２］に記載の化合物。

［７］

Ｘは、以下のサブ式の１つを有し、

【化１２６】



式中、Ｗは、C_{6-8}炭素環式環または６員から８員までの複素環式環であり、

各ＶおよびＶ’は、独立に、C_{3-8}シクロアルカン環、３員から８員までの複素環式環、ベンゼン環または５員から６員までの複素芳香環であり、

各R^wは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、NO_2、＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^cR^d、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^e$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cC$（＝Ｏ）R^a、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、（R^bO）$_2$Ｐ（＝Ｏ）－C_{0-2}アルキレン、OR^b、－NR^cR^d、R^bO－C_{1-2}アルキレン、R^dR^cN－C_{1-2}アルキレン、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリルまたはピラゾリルであり、ここで、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリルおよびピラゾリルの各々は、独立に、無置換であるか、または１つ、２つ、３つ、または４つのＵで置換されており、および

各Ｕは、独立に、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、NO_2、ＣＮ、＝Ｏ、N_3、OR^b、－NR^cR^d、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチルまたはｔ－ブチルである

［１］または［２］に記載の化合物。

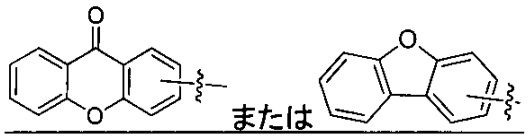
［８］

Ａは、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン環、ナフタレン環または５員から６員までの複素芳香環である［２］に記載の化合物。

［９］

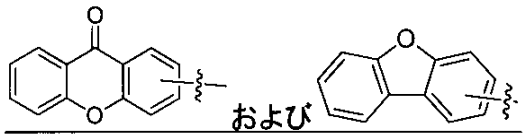
各R^2は、独立に、Ｆ、エチニル、プロピニル、OR^b、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化１２７】



であり、ここで、エチニル、プロピニル、C_{3-6}カルボシクリル、５員から６員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル－C_{1-2}アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、１，３，５－トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化１２８】

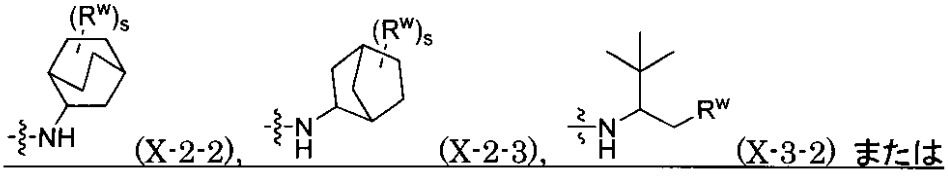


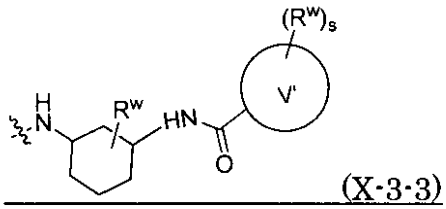
の各々は、独立に、置換であるか、または１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのＲ’で置換されており、無但し、ｍが１であるとき、R^2はＦではない［１］に記載の化合物。

［１０］

Ｘは、以下のサブ式の１つを有する［７］に記載の化合物。

【化１２９】





［１１］

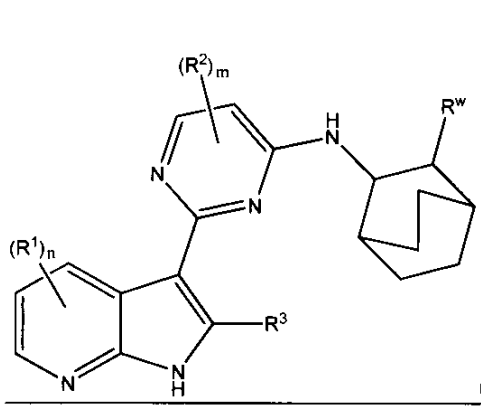
Ａは、C_{5-6}炭素環式環、５員から６員までの複素環式環、ベンゼン、ナフタレン、フラン、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、１，３，５－トリアジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリンまたはイソキノリンである［２］に記載の化合物。

［１２］

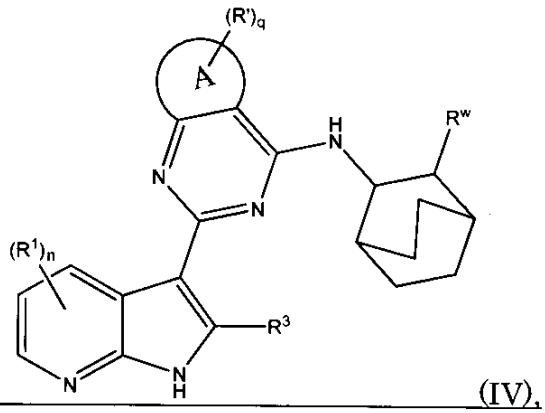
式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）を有する

［７］に記載の化合物。

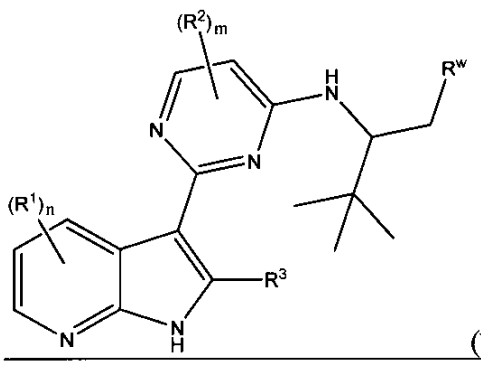
【化１３０】



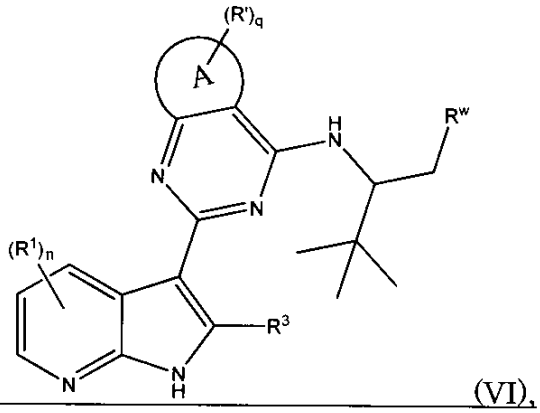
(III),



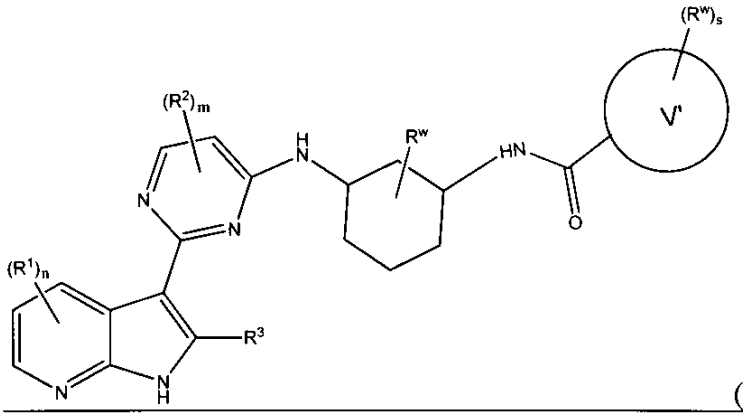
(IV),



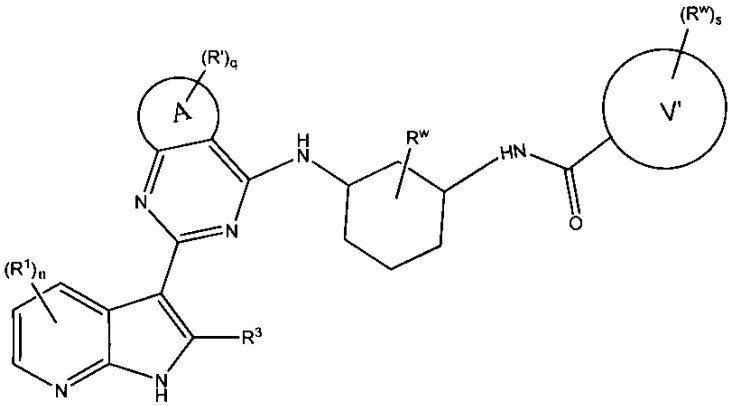
(V),



(VI),



(VII),



または

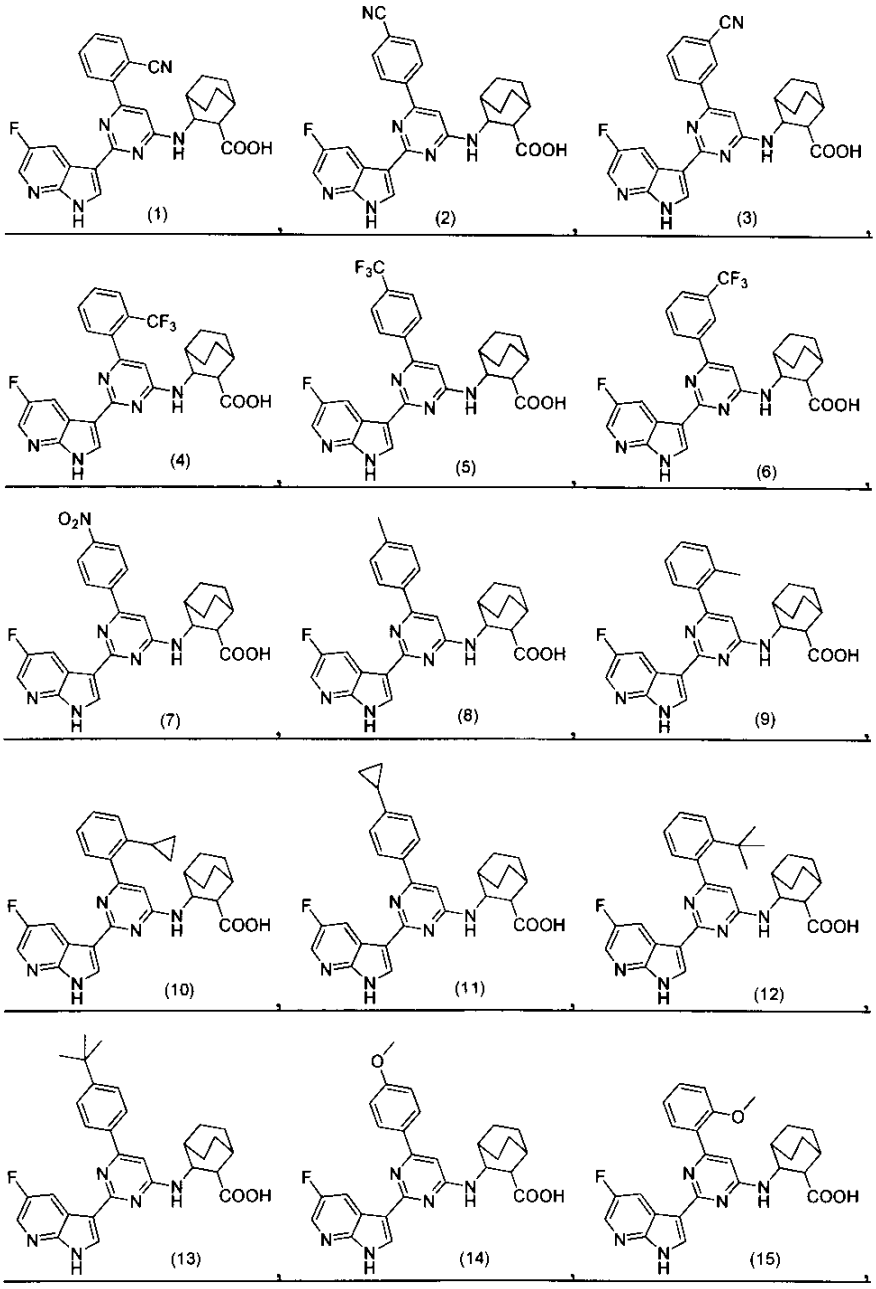
(VIII)

［１３］

以下の構造のうち１つを有する［１］に記載の化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグ

。

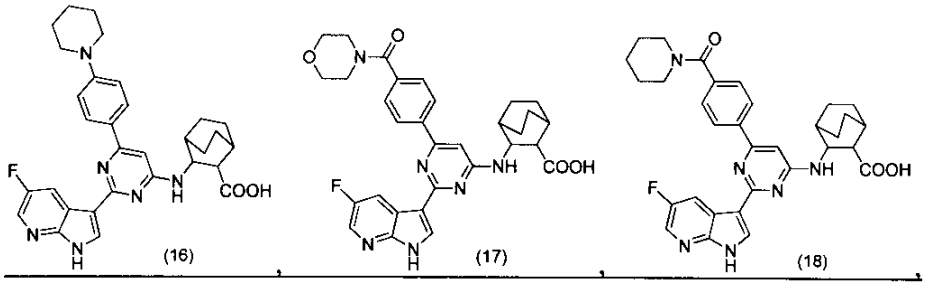
【化１３１－１】



(つづく)

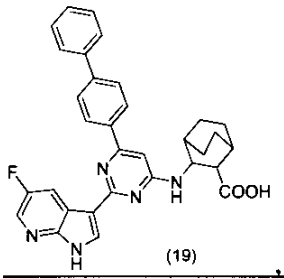
【化１３１－２】

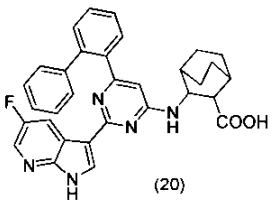
（つづき）

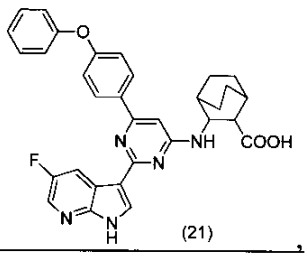

(16)

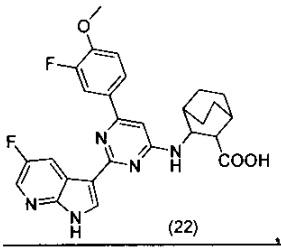
(17)

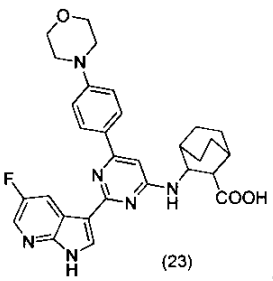
(18)

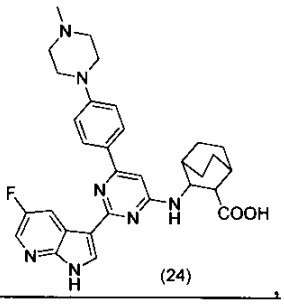

(19)

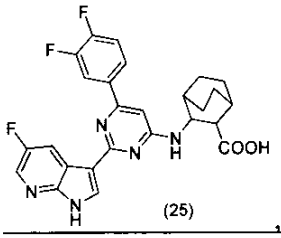

(20)

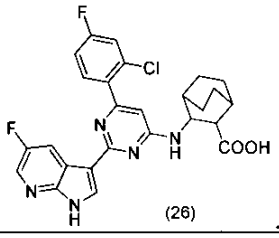

(21)

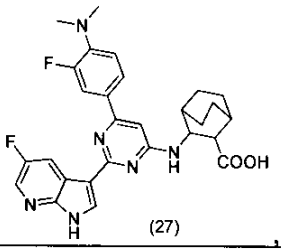

(22)

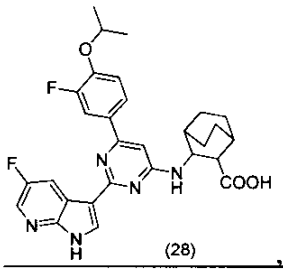

(23)

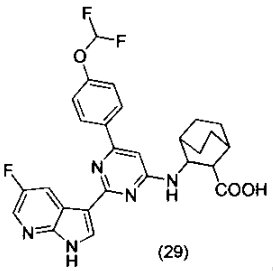

(24)

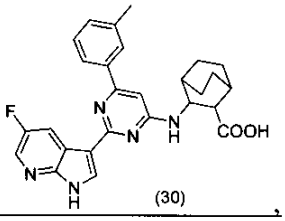

(25)


(26)


(27)


(28)

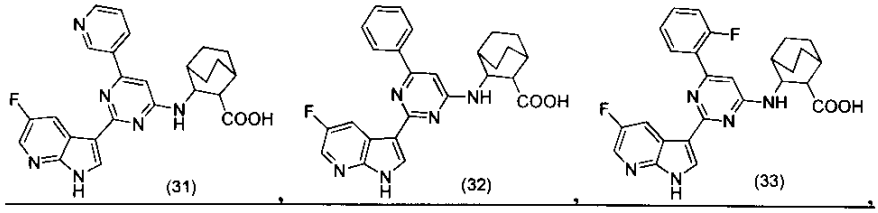

(29)


(30)

（つづく）

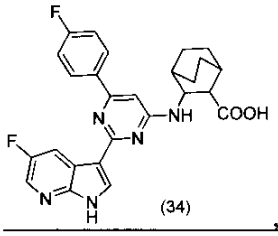
【化１３１－３】

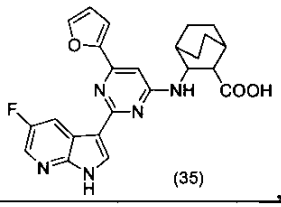
（つづき）

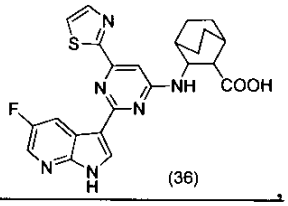

(31)

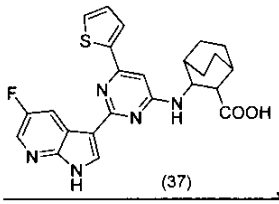
(32)

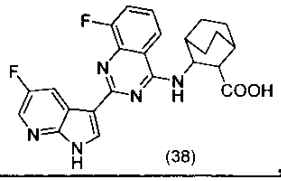
(33)

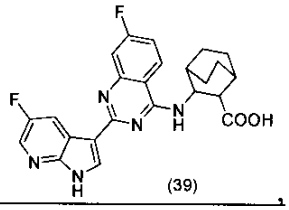

(34)

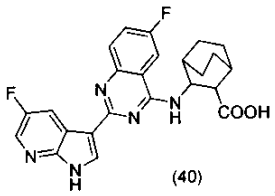

(35)

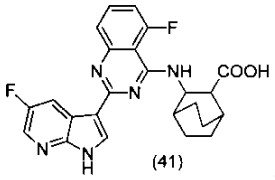

(36)

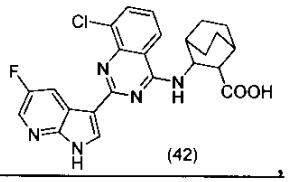

(37)

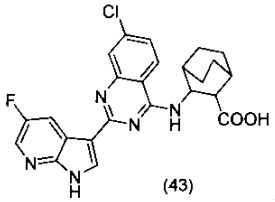

(38)

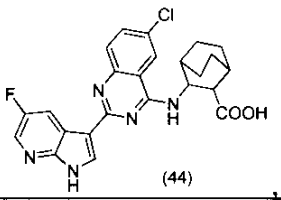

(39)

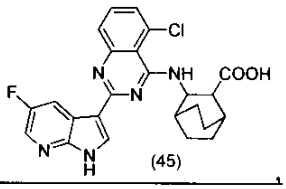

(40)

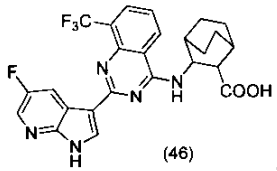

(41)

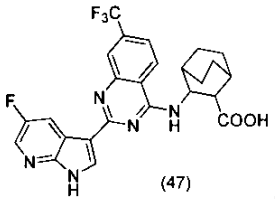

(42)

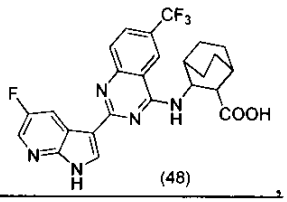

(43)


(44)


(45)


(46)

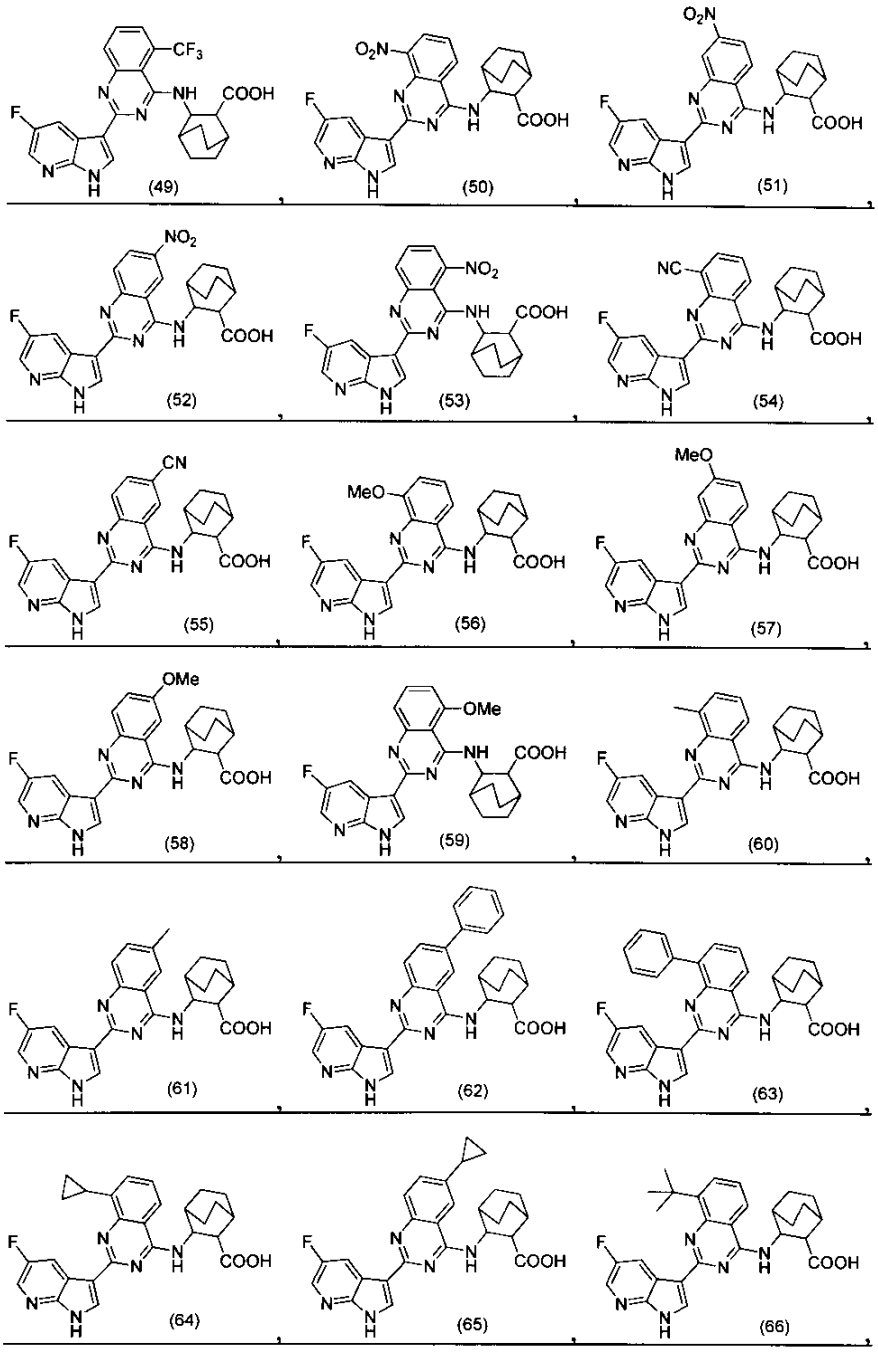

(47)


(48)

（つづく）

【化１３１－４】

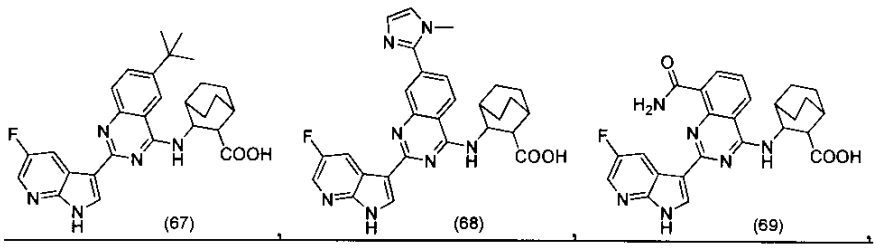
（つづき）



（つづく）

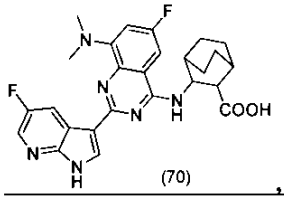
【化１３１－５】

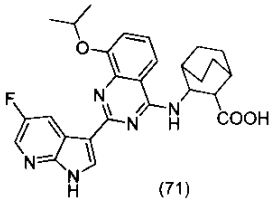
（つづき）

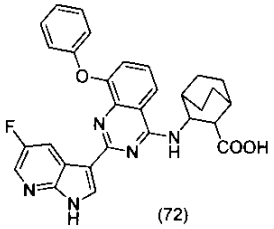

(67)

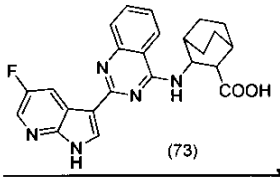
(68)

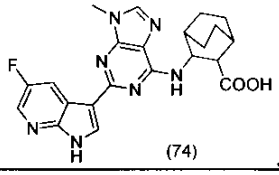
(69)

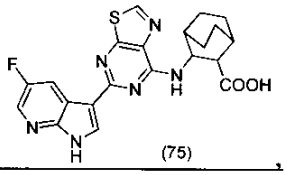

(70)

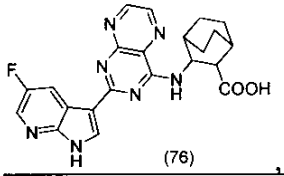

(71)

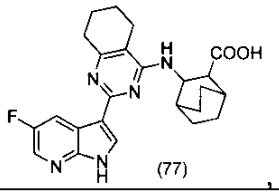

(72)

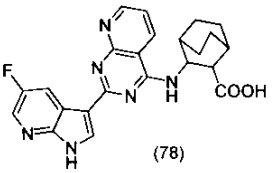

(73)

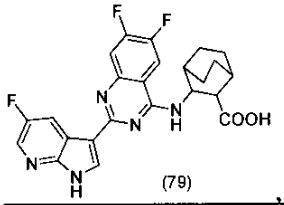

(74)

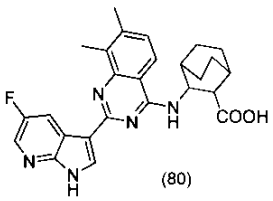

(75)

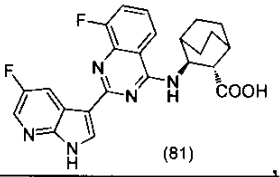

(76)

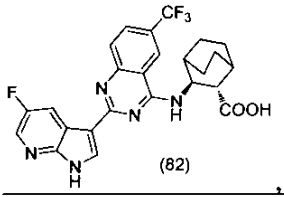

(77)

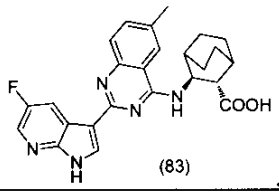

(78)

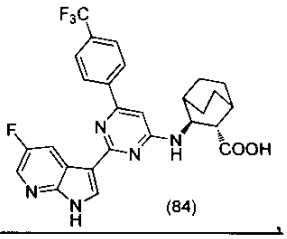

(79)


(80)


(81)


(82)

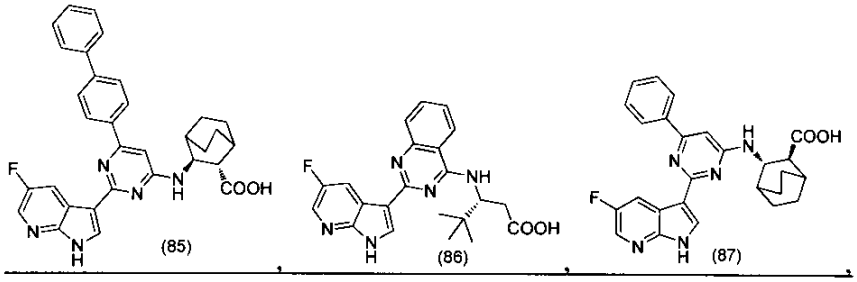

(83)


(84)

（つづく）

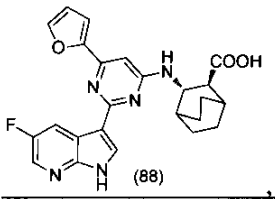
【化１３１－６】

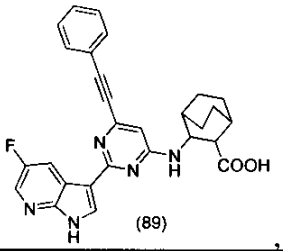
（つづき）

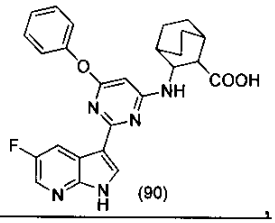

(85)

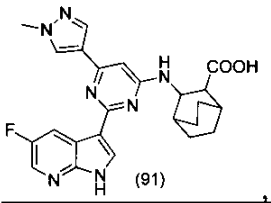
(86)

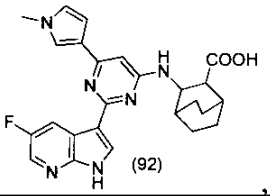
(87)

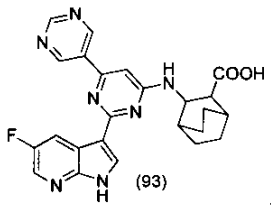

(88)

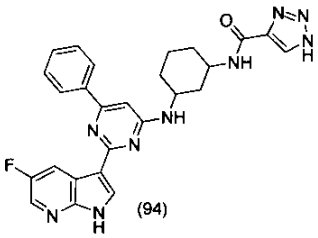

(89)

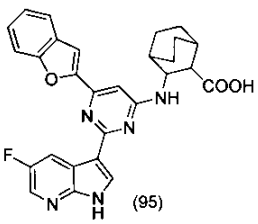

(90)

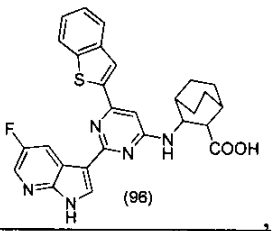

(91)

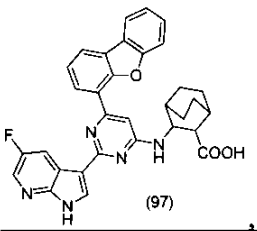

(92)

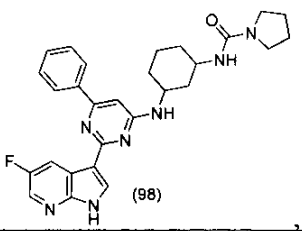

(93)

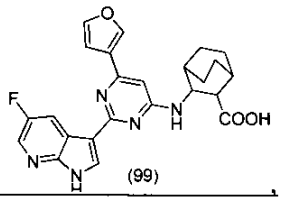

(94)

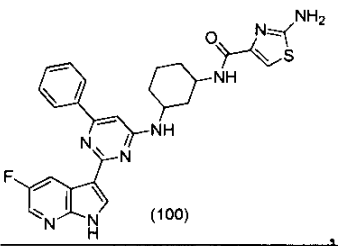

(95)

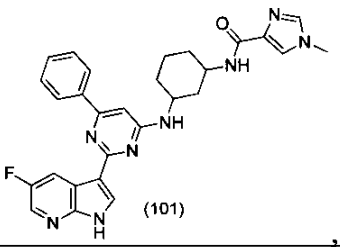

(96)

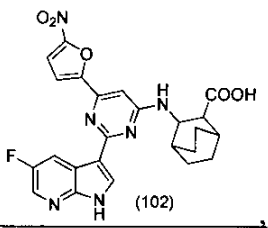

(97)


(98)


(99)


(100)

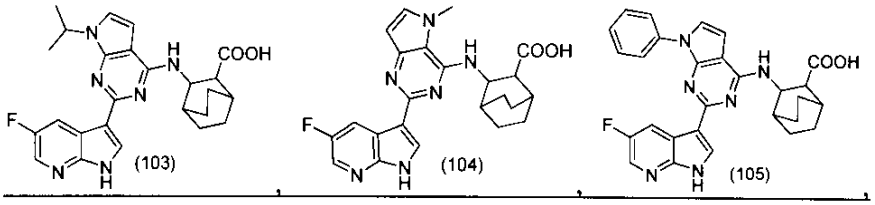

(101)


(102)

（つづく）

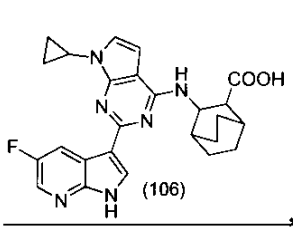
【化１３１－７】

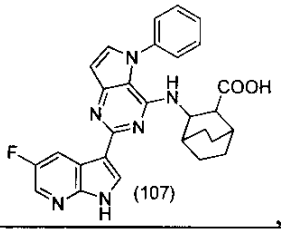
（つづき）

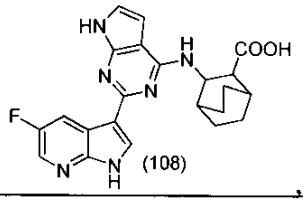

(103)

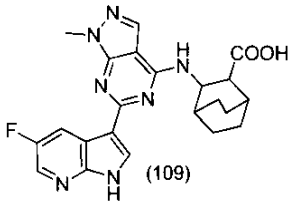
(104)

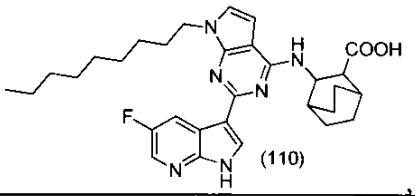
(105)

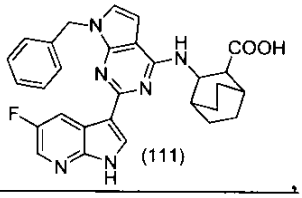

(106)

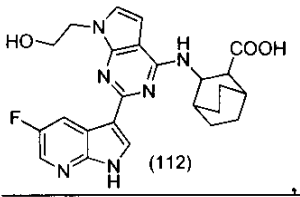

(107)

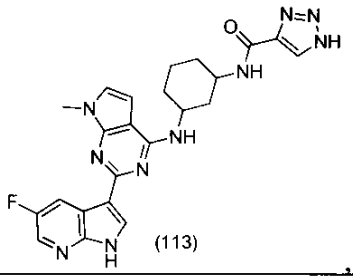

(108)

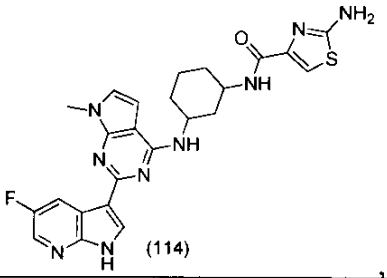

(109)

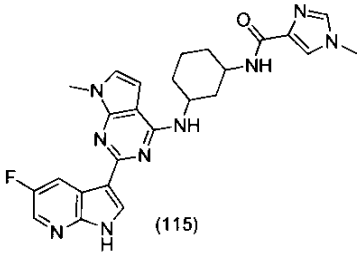

(110)

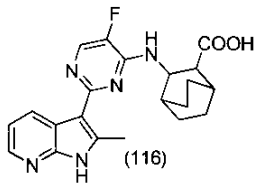

(111)

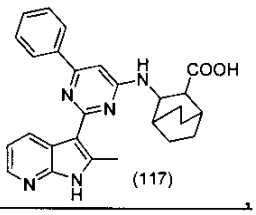

(112)

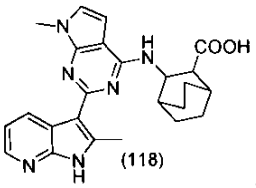

(113)

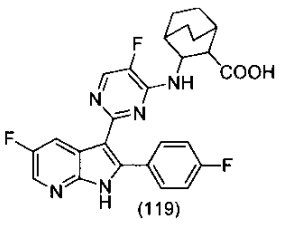

(114)

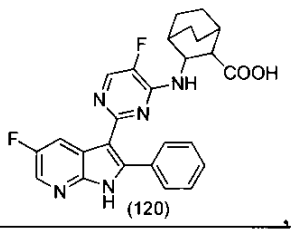

(115)


(116)


(117)


(118)

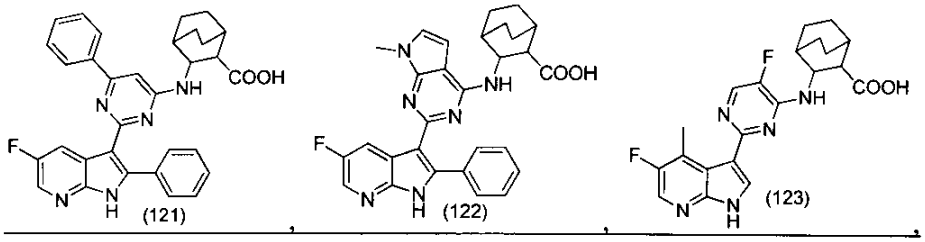

(119)

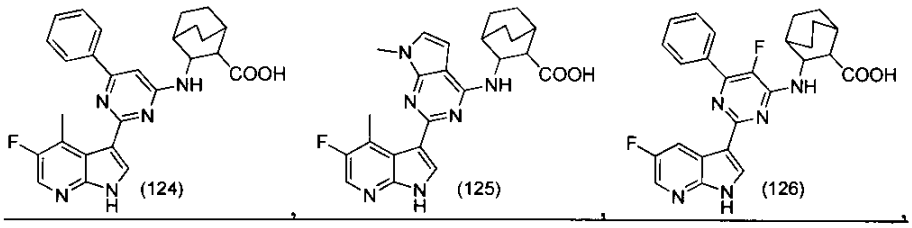

(120)

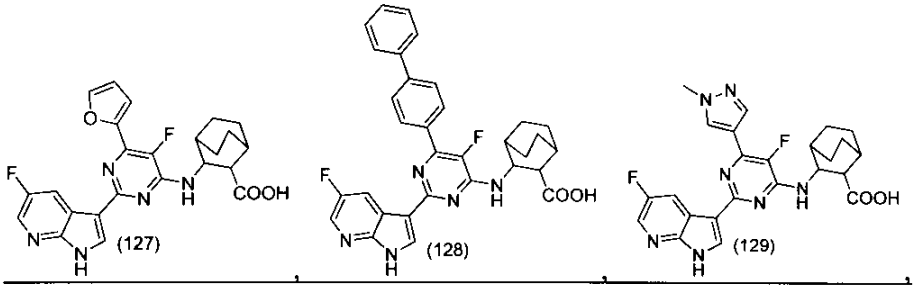
（つづく）

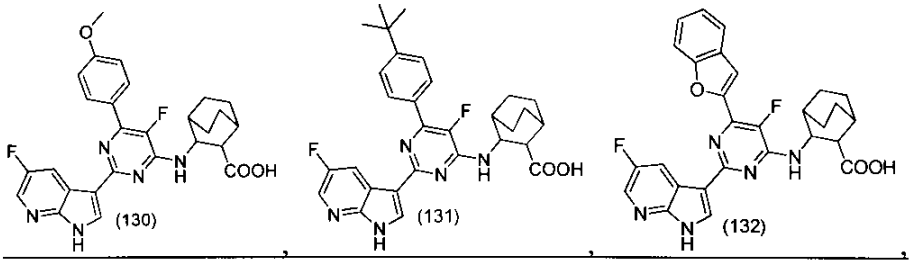
【化１３１－８】

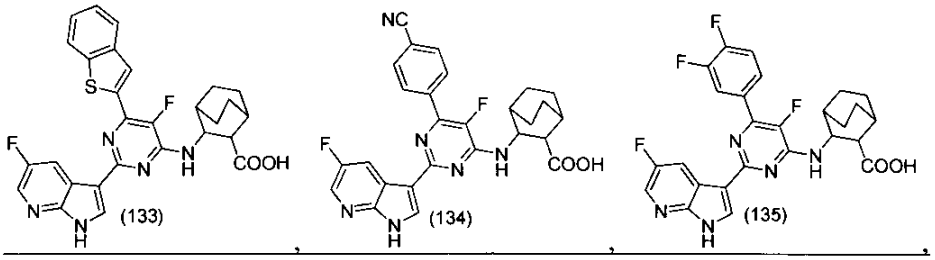
（つづき）

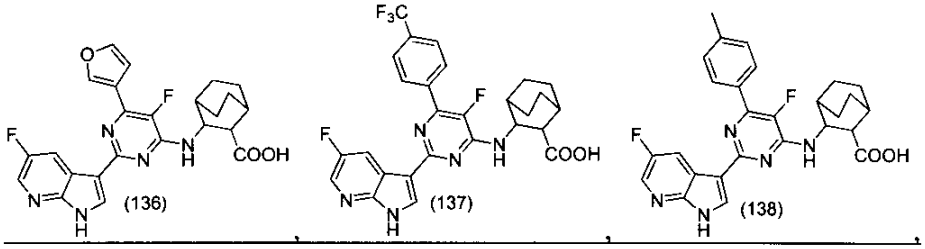








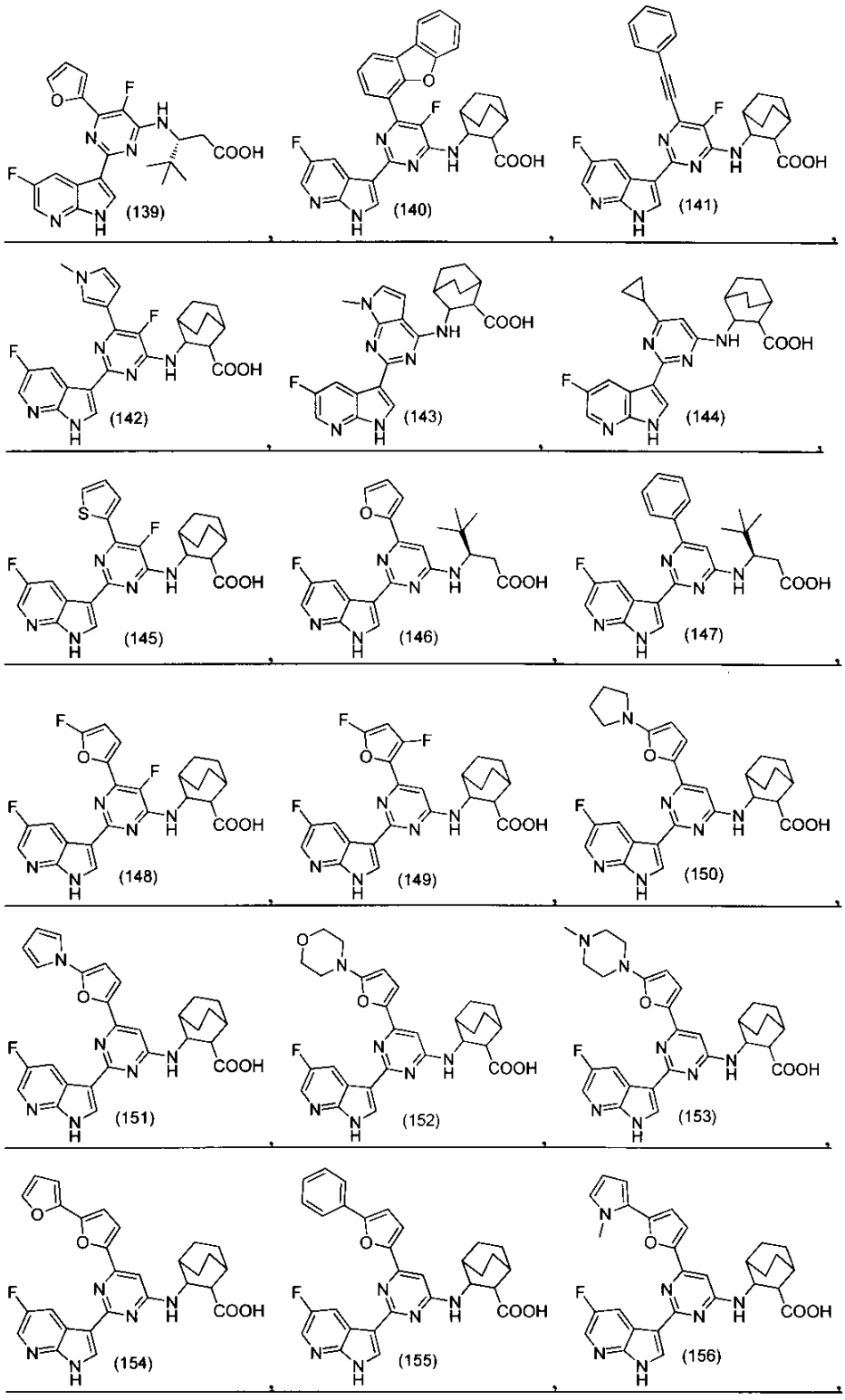




（つづく）

【化１３１－９】

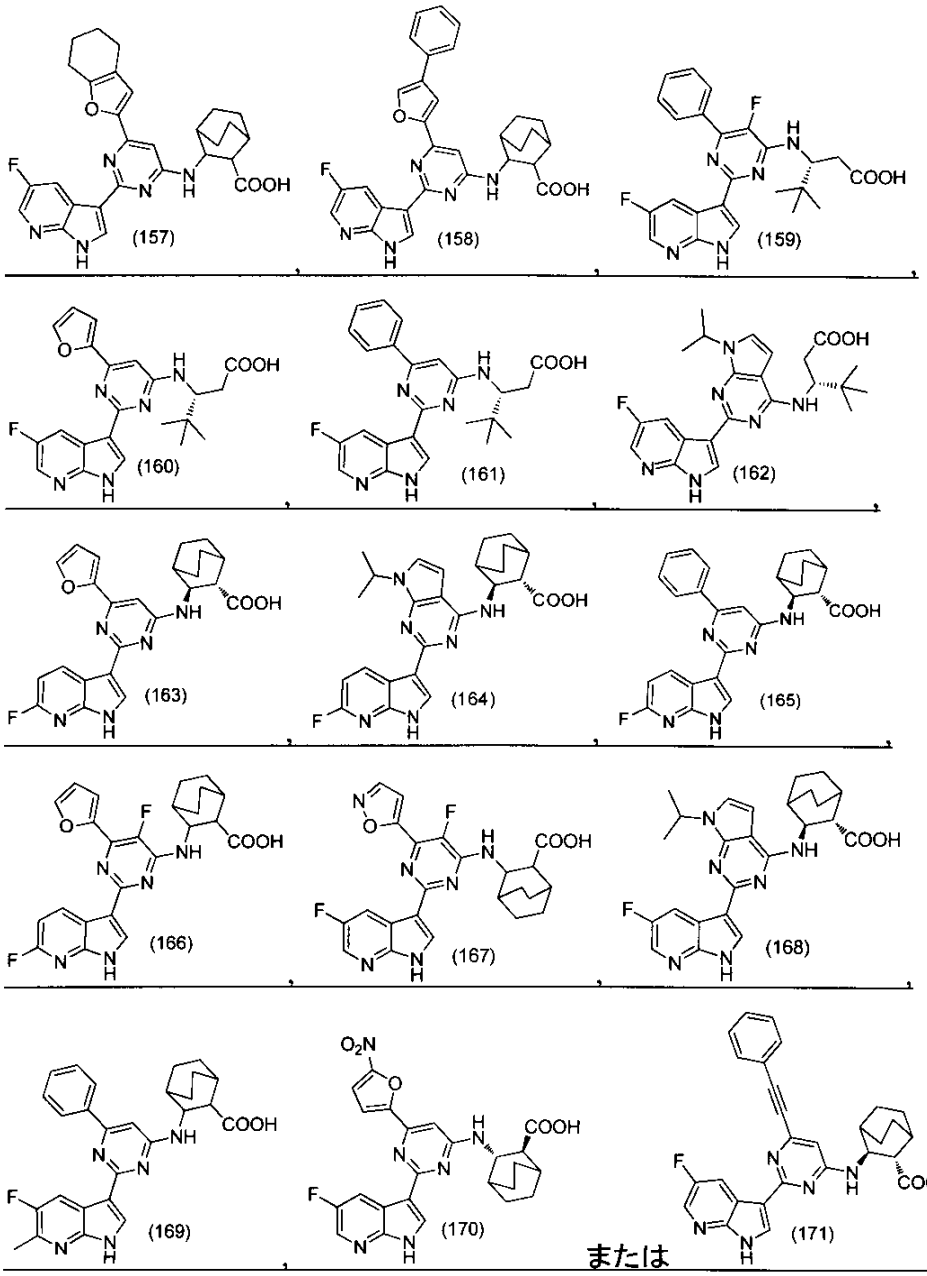
（つづき）



（つづく）

【化１３１－１０】

（つづき）



［１４］

有効量の［１］～［１３］の何れか１つに記載の化合物を含む医薬組成物。

［１５］

薬学的に許容され得る担体、アジュバント、ビヒクルまたはその組み合わせを更に含む［１４］に記載の医薬組成物。

［１６］

１種以上の治療剤を更に含み、前記治療剤は、抗インフルエンザウイルス剤または抗インフルエンザウイルスワクチンである［１４］または［１５］に記載の医薬組成物。

［１７］

前記治療剤は、アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ファビピラビル、アルビドール、リバビリン、スタキフリン、インガビリン、Ｆｌｕｄａｓｅ、ＣＡＳ番号１４２２０５０－７５－６、ＪＮＪ－８７２、ＡＬ－７９４、インフルエンザワクチンまたはその

組み合わせである［１６］に記載の医薬組成物。
［１８］
罹患体におけるウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減するための医薬の製造における［１］～［１３］の何れか１つに記載の化合物または［１４］～［１７］の何れか１つに記載の医薬組成物の使用。
［１９］
前記ウイルス感染はインフルエンザウイルス感染である［１８］に記載の使用。
［２０］
インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害するための医薬の製造における［１］～［１３］の何れか１つに記載の化合物または［１４］～［１７］の何れか１つに記載の医薬組成物の使用。
［２１］
ウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減することにおける使用のための［１］～［１３］の何れか１つに記載の化合物または［１４］～［１７］の何れか１つに記載の医薬組成物。
［２２］
前記ウイルス感染はインフルエンザウイルス感染である［２１］に記載の化合物または医薬組成物。
［２３］
インフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害することにおける使用のための［１］～［１３］の何れか１つに記載の化合物または［１４］～［１７］の何れか１つに記載の医薬組成物。
［２４］
［１］～［１３］の何れか１つに記載の化合物または［１４］～［１７］の何れか１つに記載の医薬組成物の治療有効量を罹患体に投与することを含む、罹患体におけるウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減する方法。
［２５］
前記ウイルス感染はインフルエンザウイルス感染である［２４］に記載の方法。
［２６］
［１］～［１３］の何れか１つに記載の化合物または［１４］～［１７］の何れか１つに記載の医薬組成物の治療有効量を罹患体に投与することを含む、罹患体におけるインフルエンザウイルスのＲＮＡポリメーラゼを阻害する方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***31/52***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/506	
A61K	***31/5377***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/519	
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/52	
A61P	***31/16***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/5377	
			Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
			Ａ６１Ｐ	31/16	

(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部　達彦
(72)発明者　ジャン、インジュン
中華人民共和国、５２３８７１　カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ－テック・パーク
(72)発明者　レン、キンユン
中華人民共和国、５２３８７１　カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ－テック・パーク
(72)発明者　タン、シャンフア
中華人民共和国、５２３８７１　カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ－テック・パーク
(72)発明者　リン、シャオホン
中華人民共和国、５２３８７１　カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ－テック・パーク
(72)発明者　イン、ジュンジュン
中華人民共和国、５２３８７１　カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ－テック・パーク
(72)発明者　イ、カイ
中華人民共和国、５２３８７１　カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ－テック・パーク

審査官　三上　晶子

(56)参考文献　特表２０１２－５３０７１３（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５３１７６０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）