(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7588224号
(P7588224)

(45)発行日　令和6年11月21日(2024.11.21)

(24)登録日　令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		FI		
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	104Z
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	471/04	CSP
A61K 31/437 (2006.01)		C07D	519/00	311
A61K 31/444 (2006.01)		A61K	31/437	
A61K 31/496 (2006.01)		A61K	31/444	

請求項の数　44　（全486頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-521087(P2023-521087)
(86)(22)出願日　令和3年10月4日(2021.10.4)
(65)公表番号　特表2023-546352(P2023-546352A)
(43)公表日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/071695
(87)国際公開番号　WO2022/076975
(87)国際公開日　令和4年4月14日(2022.4.14)
審査請求日　令和6年8月2日(2024.8.2)
(31)優先権主張番号　63/087,763
(32)優先日　令和2年10月5日(2020.10.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/224,236
(32)優先日　令和3年7月21日(2021.7.21)
最終頁に続く

(73)特許権者　523123097
エンライブン インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 コロラド ８０３０１－３３１９， ボールダー， ルックアウト ロード ６２００， フロア １
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

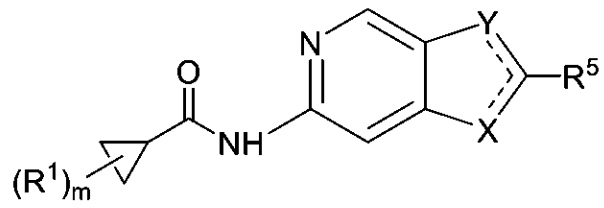
(54)【発明の名称】　ＢＣＲ－ＡＢＬチロシンキナーゼの阻害のための５－及び６－アザインドール化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ－Ａ）：

【化６５５】



(I-A)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Ｘは、ＮＲ$^{3'}$またはＣＲ^{3}であり、

Ｙは、ＮＲ^{2}またはＣＲ^{4}であり、

ＸがＮＲ$^{3'}$である場合、Ｙは、ＣＲ^{4}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、またはＸがＣＲ^{3}である場合、Ｙは、ＮＲ^{2}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、

ｍは、０～３の整数であり、

各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキ

レン－ＣＮ、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^7'Ｒ^8'、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^7'Ｒ^8'、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、またはＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^7'Ｒ^8'であり、Ｒ^{1}の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、

Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、

Ｒ^3'は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、または－ＣＮであり、

Ｒ^{4}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、またはハロゲンであり、前記Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、

Ｒ^{5}は、５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

各Ｒ^{7}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり、

各Ｒ^{8}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキルであり、

Ｒ^{7}及びＲ^8'の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、前記複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

各Ｒ^{9}は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、－ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、またはＳ（Ｏ）$_n$Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり、

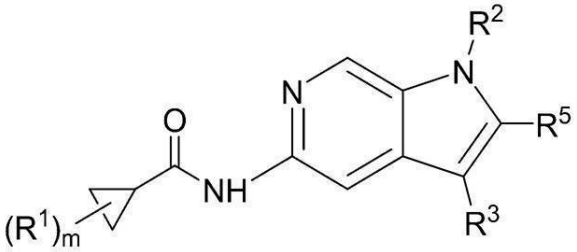
ｎは、０～２の整数であり、

各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$ハロアルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、ヒドロキシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

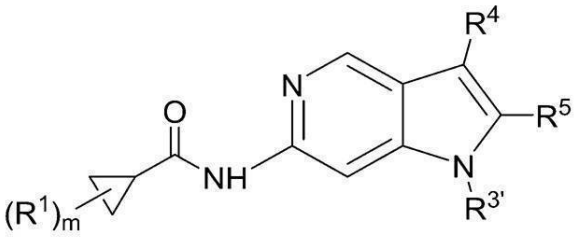
【請求項２】

式（Ｉ－Ａ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化６６０】



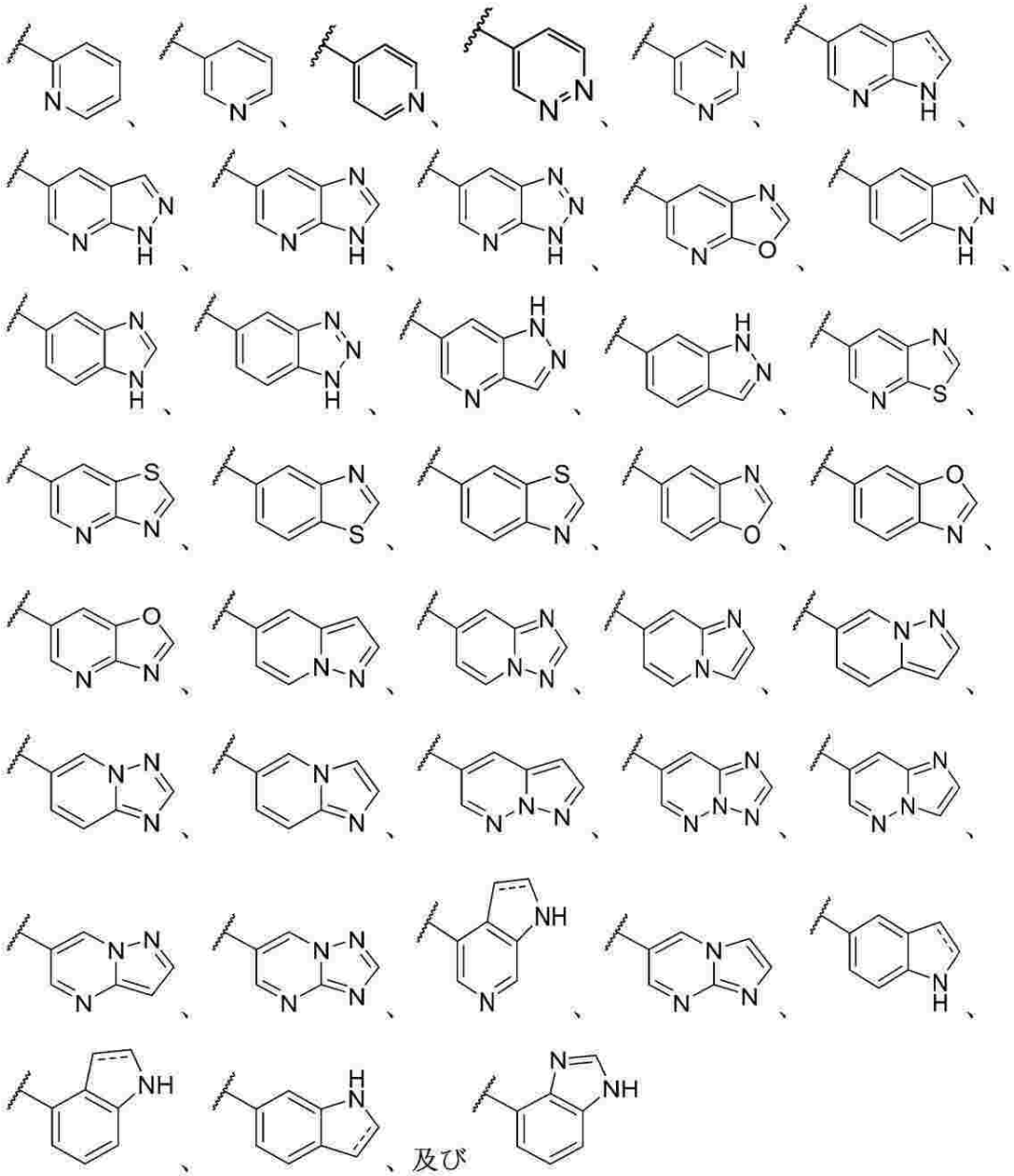
（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であり、式中、
ｍが、０～２の整数であり、
各Ｒ^{1}が、独立して、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}'Ｒ^{8}'、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}'Ｒ^{8}'、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}'Ｒ^{8}'であり、Ｒ^{1}の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレンが、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
Ｒ^{2}が、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、ＣＤ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}が、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$－シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
Ｒ^{3}'が、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$－シクロアルキル、または－ＣＮであり、
Ｒ^{4}が、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはハロゲンであり、
Ｒ^{5}が、５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、

【化６６１】

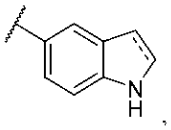


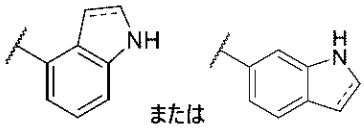
からなる群から選択され、

【化６６２】

が、単結合または二重結合を示し、R[5]が、

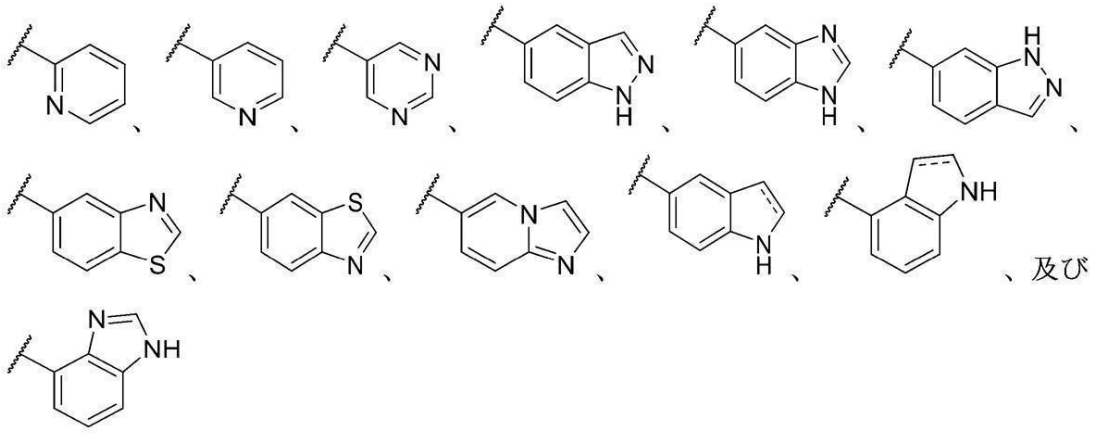
【化７１８】





である場合、
【化７１９】
⁼⁼

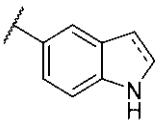
が二重結合を示し、そして前記５～１０員ヘテロアリールが、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、
各Ｒ^{7}が、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルであり、
各Ｒ^{8}が、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルであり、
Ｒ^{7}’及びＲ^{8}’の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ^{9}が、独立して、ハロゲン、－ＯＲ^{10}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、または－ＣＮであり、
各Ｒ^{10}が、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルが、ヒドロキシル及び／またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
各Ｒ^{1}が、独立して、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨであり、
Ｒ^{1}のＲ^{7}’及びＲ^{8}’の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、前記複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子が、ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで任意に置換されている、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
Ｒ^{5}が、５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、
【化６６３】



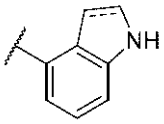
からなる群から選択され、

【化６６４】

が、単結合または二重結合を示し、Ｒ^{5}が、
【化７２０】



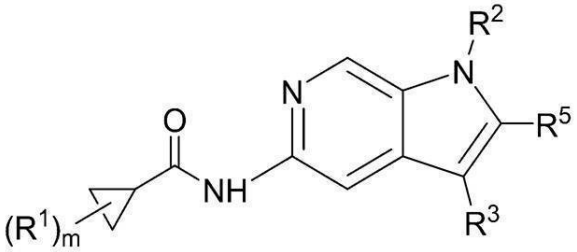
または



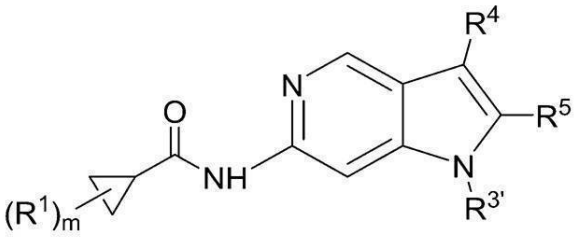
である場合、
【化７２１】

が二重結合を示し、そして前記５～１０員ヘテロアリールが、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}が、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、
Ｒ$^{3'}$が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{4}が、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ$_{3}$である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
各Ｒ^{9}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、
各Ｒ^{10}が、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、前記－ＣＨ$_{3}$または前記－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$が、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ$_{3}$で任意に置換されている、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
式（Ｉ－Ａ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化６６５】

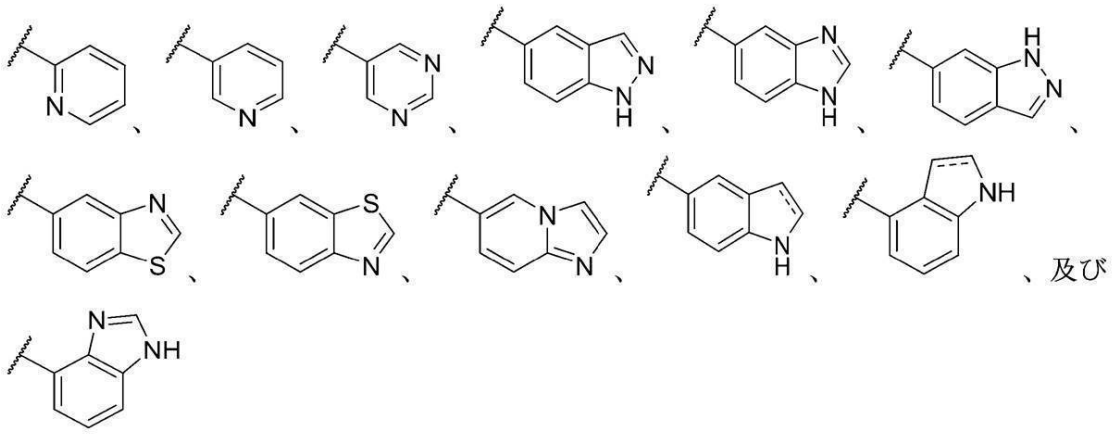


（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

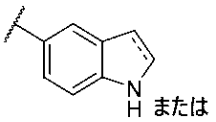
の化合物であり、式中、
ｍが、０または１の整数であり、
Ｒ^{1}が、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨであり、
Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}が、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、
Ｒ^{3}’が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{4}が、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{5}が、５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、
【化６６６】



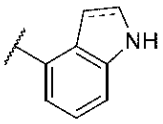
からなる群から選択され、
【化６６７】

が、単結合または二重結合を示し、Ｒ^{5}が、

【化７２２】



または



である場合、

【化７２３】

が二重結合を示し、そして前記５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

Ｒ^{7}及びＲ$^{8'}$の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、前記複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子が、－ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで任意に置換されており、

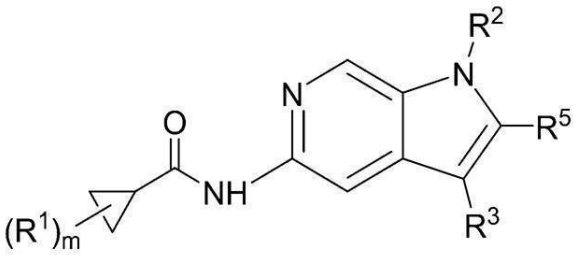
各Ｒ^{9}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、前記－ＣＨ$_{3}$または前記－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$が、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ$_{3}$で任意に置換されている、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

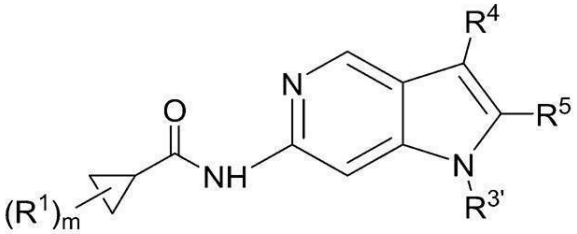
【請求項８】

式（Ｉ－Ａ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化６６８】



（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であり、式中、

ｍが、０または１の整数であり、

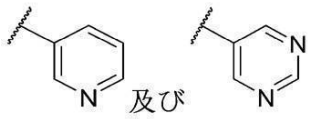
Ｒ^{1}が、－Ｆであり、

Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{3}$であり、

Ｒ^{3}が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、

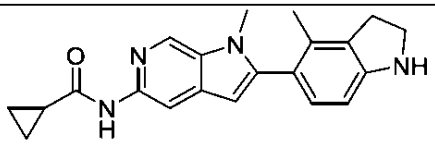
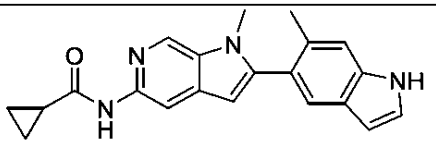
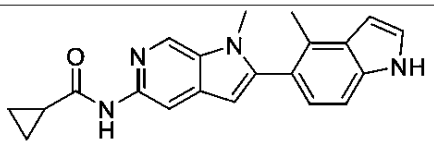
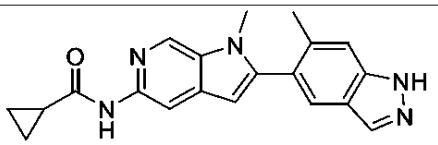
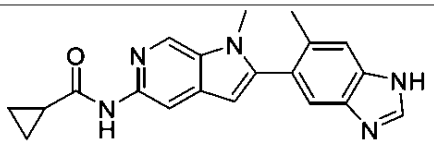
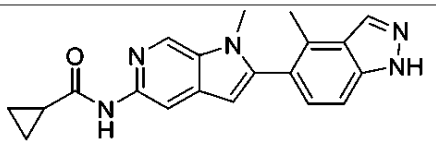
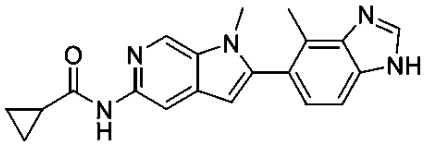
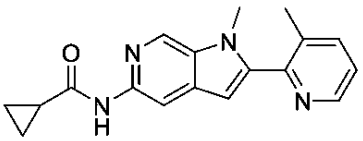
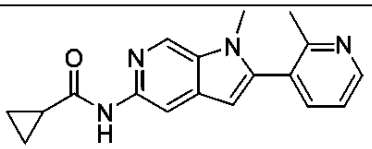
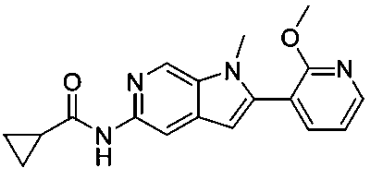
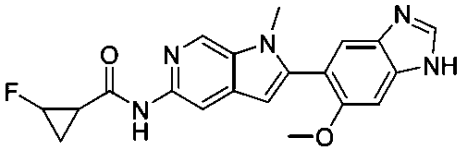
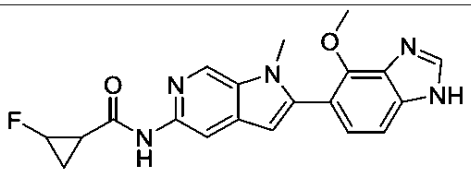
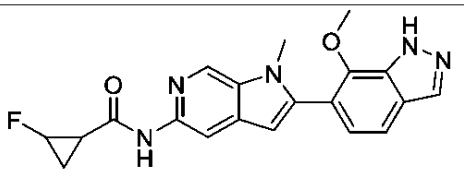
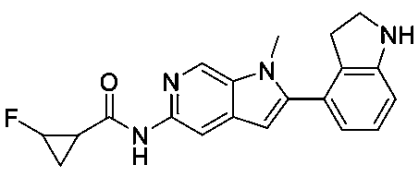
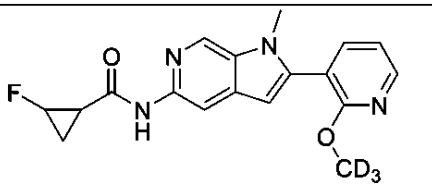
Ｒ$^{3'}$が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、

R^4が、－CH_3であり、
R^5が、５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、
【化６６９】

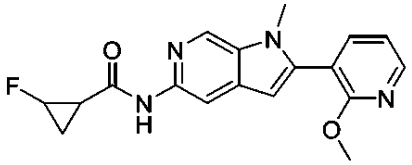
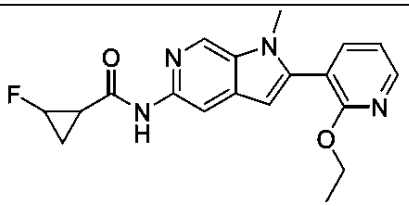
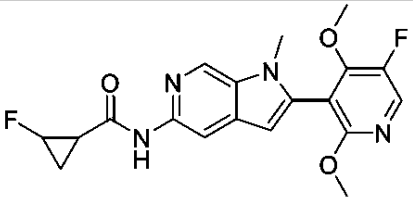
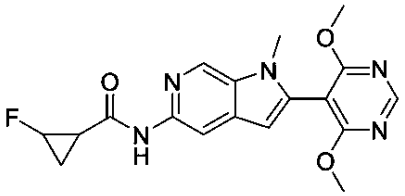
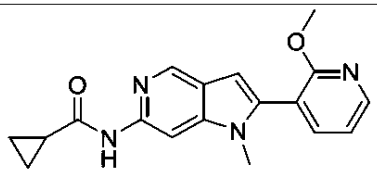
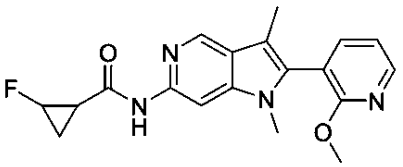
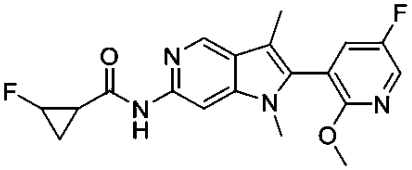
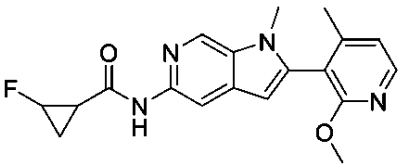
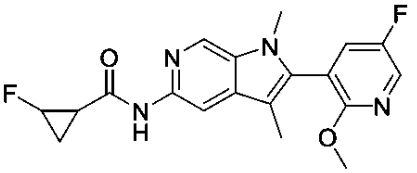
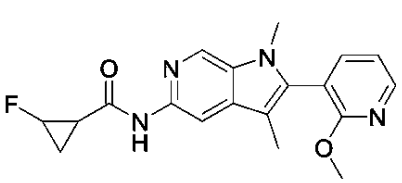
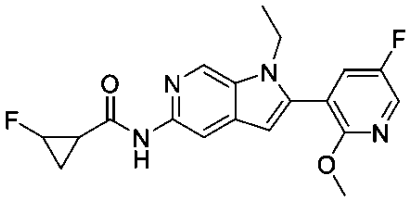
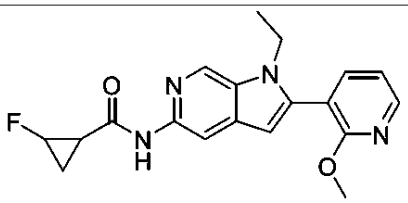
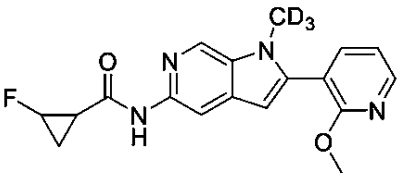


からなる群から選択され、
前記５～１０員ヘテロアリールが、１～３個のR^9基で任意に置換されており、
各R^9が、独立して、－Ｆまたは－OR^{10}であり、
各R^{10}が、独立して、－Ｈ、－CH_3、または－CD_3である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
各R^9が、独立して、－Ｆ、－OR^{10}、または－CH_3であり、
各R^{10}が、独立して、－Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CF_2H、または－CF_3である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項１１】
慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する必要があるヒトの慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置するための組成物であって、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【請求項１２】
前記白血病が治療抵抗性白血病である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の１つ以上の変異を有する、請求項１２に記載の組成物。
【請求項１４】
治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５ＩをもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異を有する、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
前記組成物が、１種以上の医薬品と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１６】

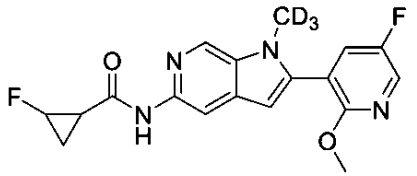
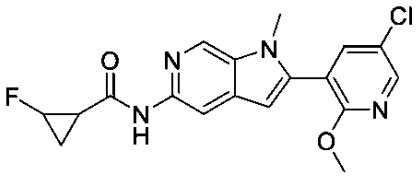
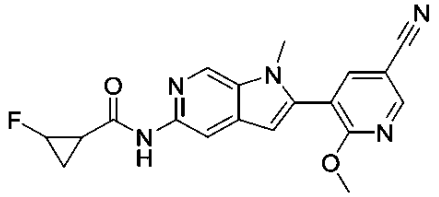
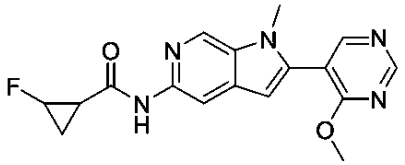
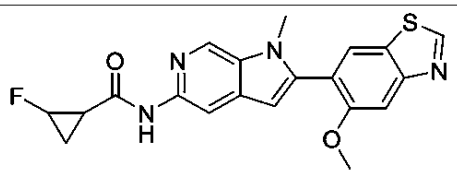
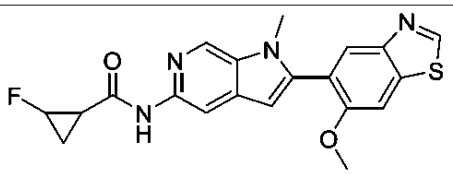
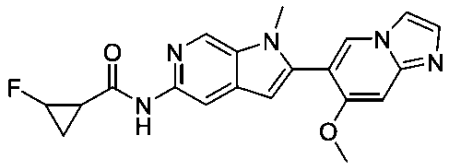
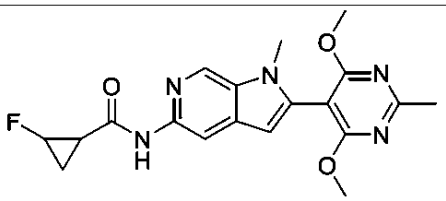
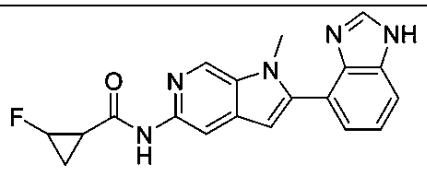
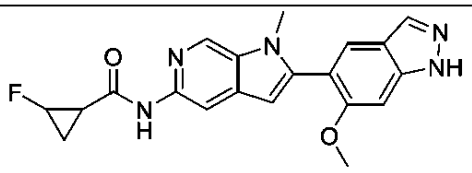
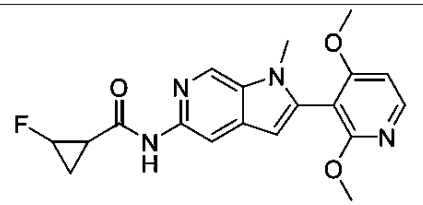
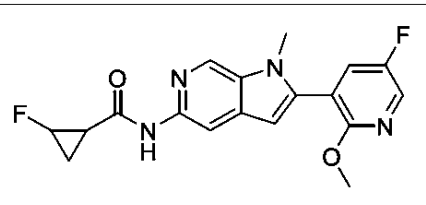
【化７０１】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
			;
	;		;
	;		;

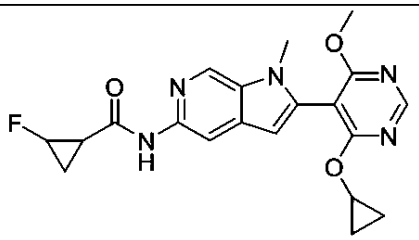
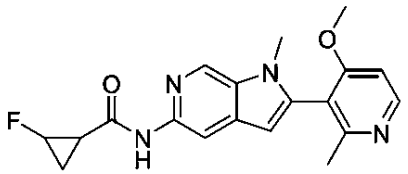
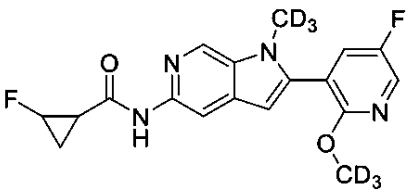
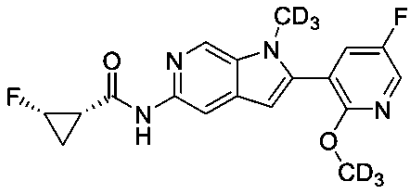
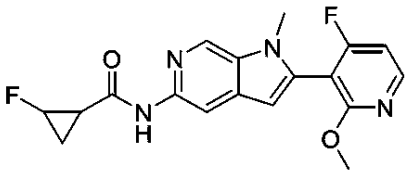
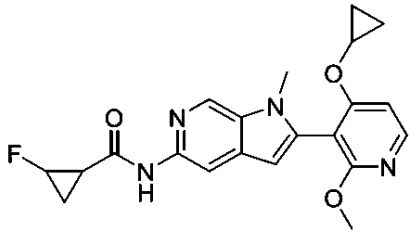
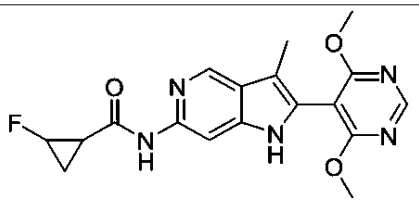
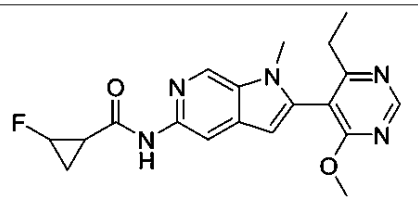
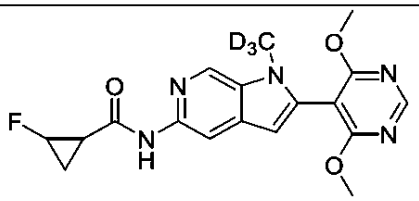
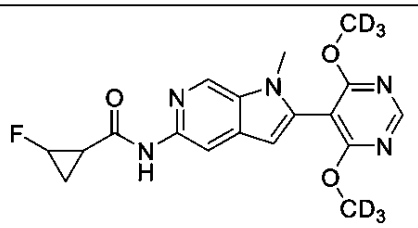
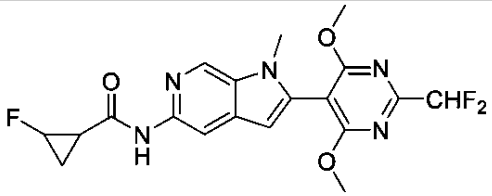
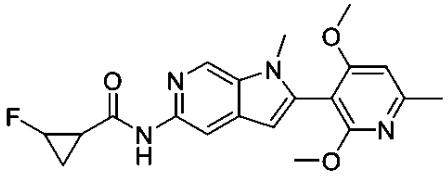
【化７０２】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		
	;		;
	;		;
	;		;

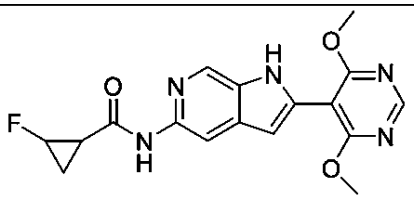
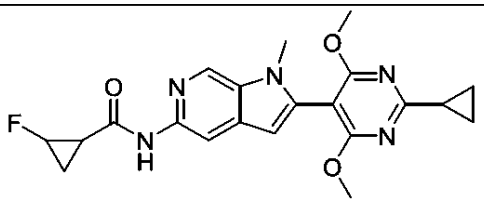
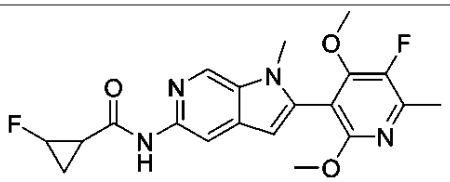
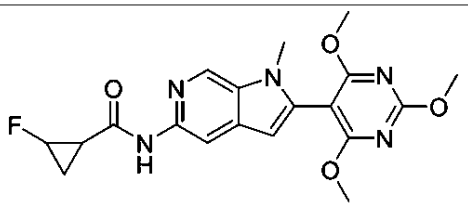
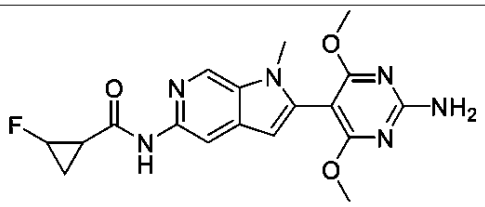
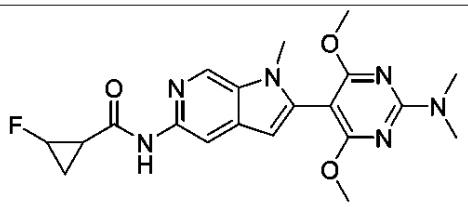
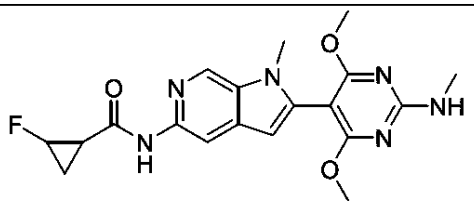
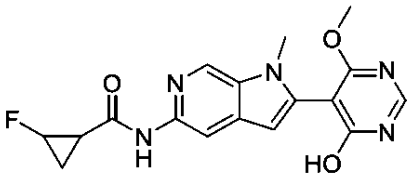
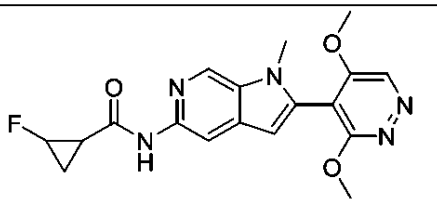
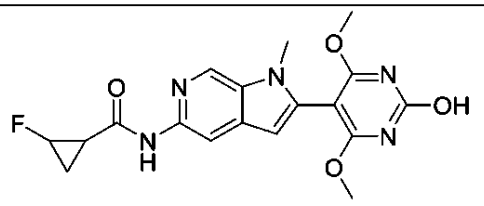
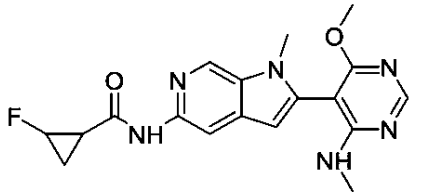
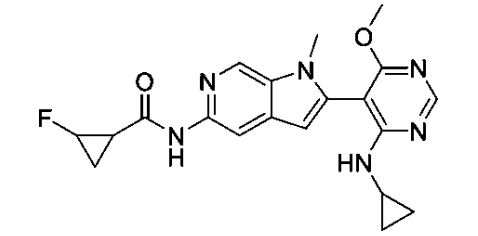
【化７０３】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

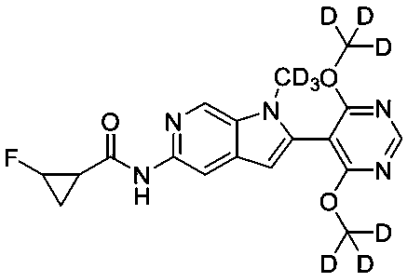
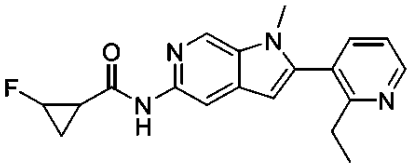
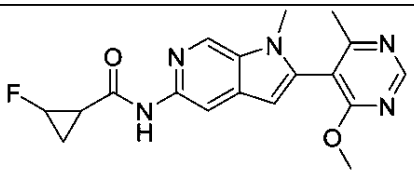
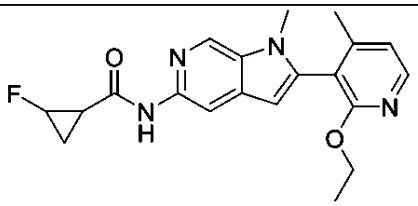
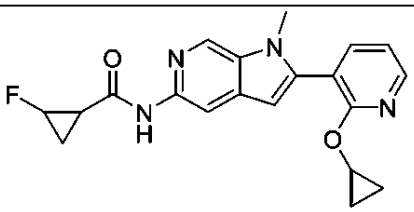
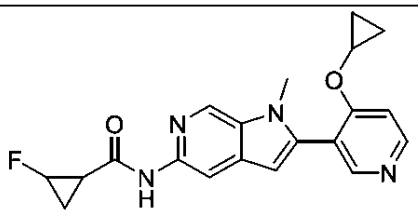
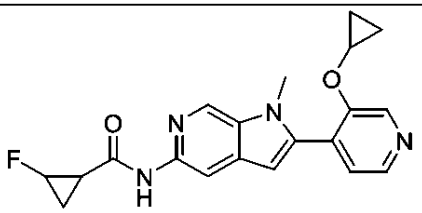
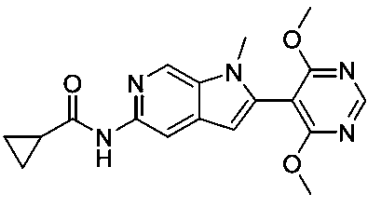
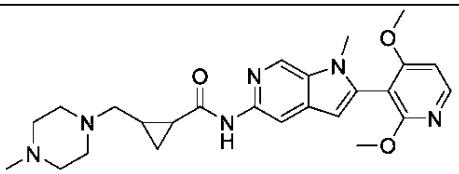
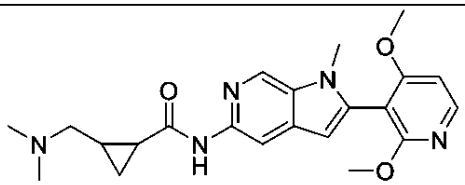
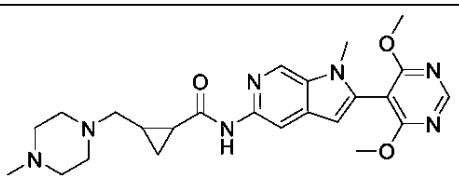
【化７０４】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

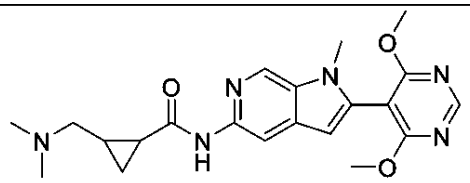
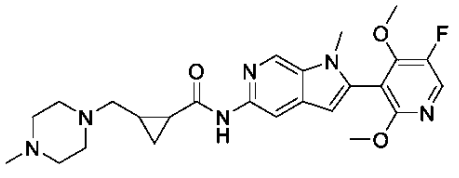
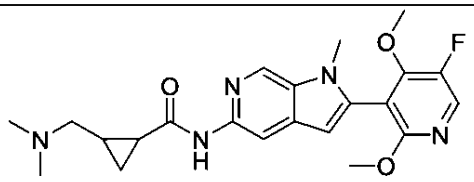
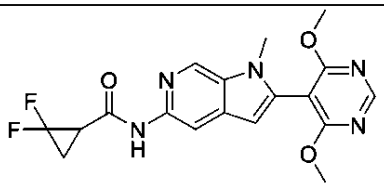
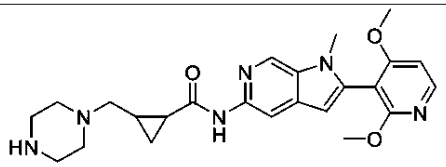
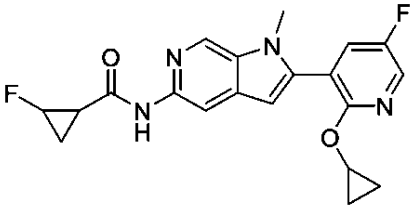
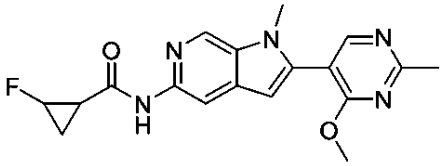
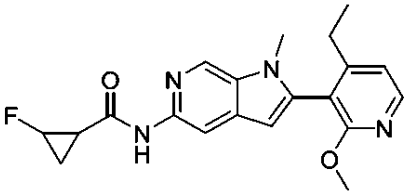
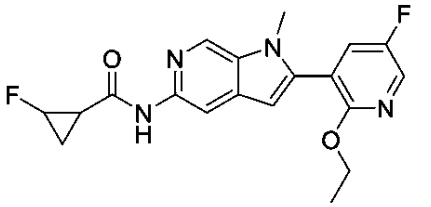
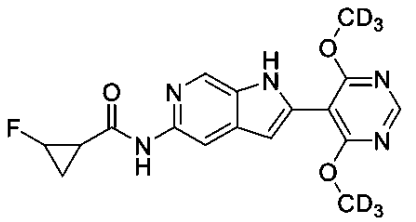
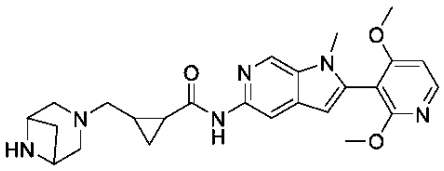
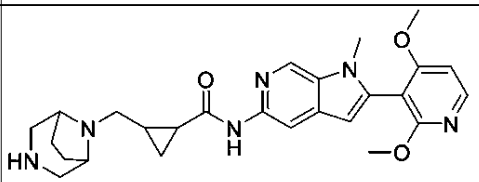
【化７０５】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

【化７０６】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
			;
	;		;

【化７０７】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

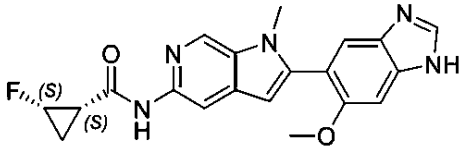
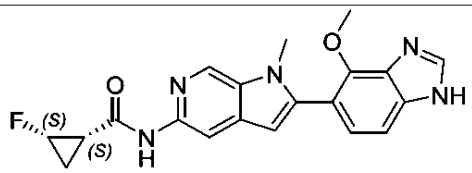
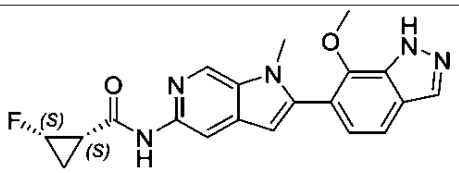
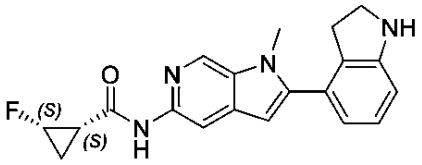
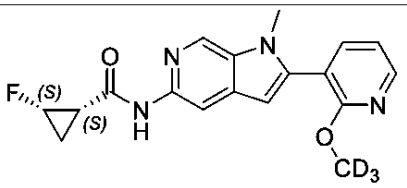
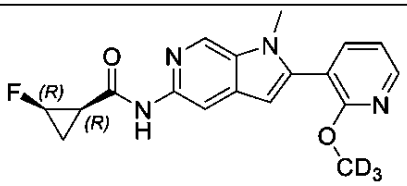
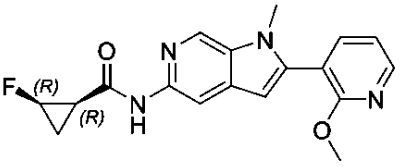
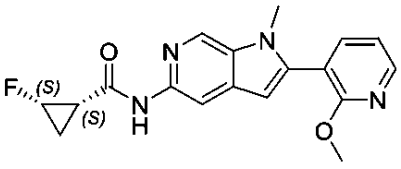
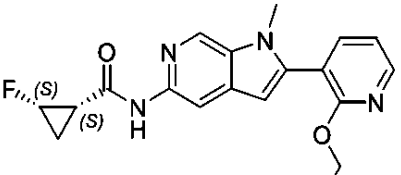
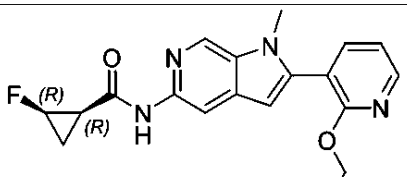
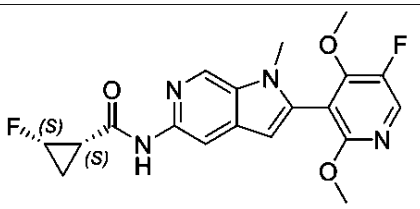
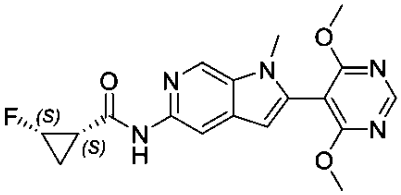
20

30

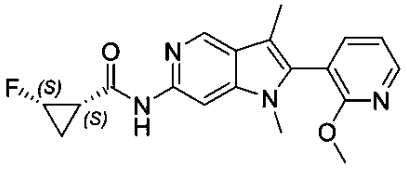
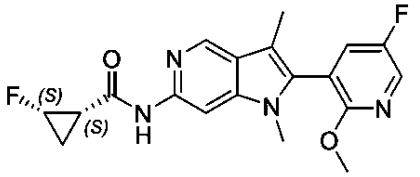
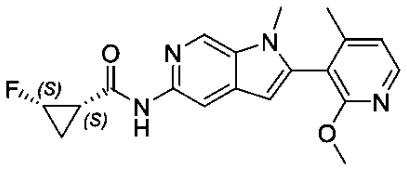
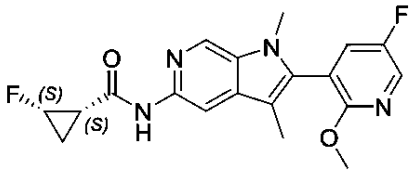
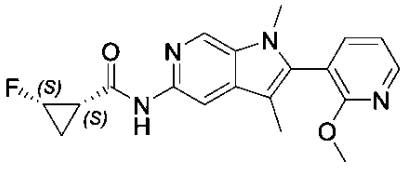
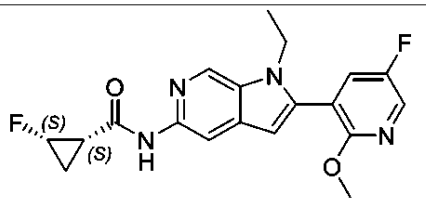
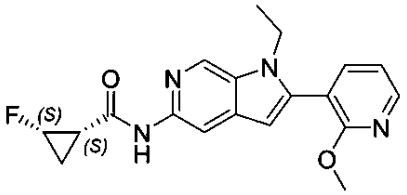
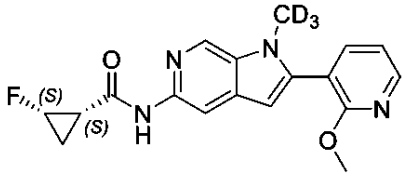
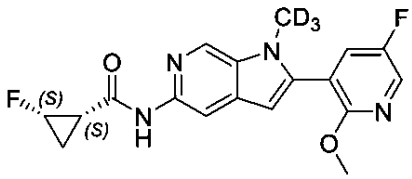
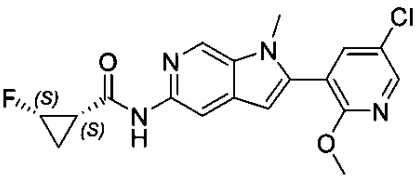
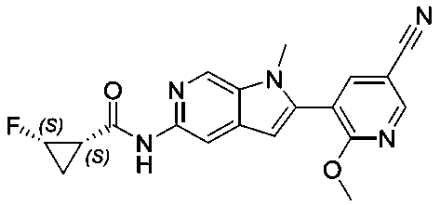
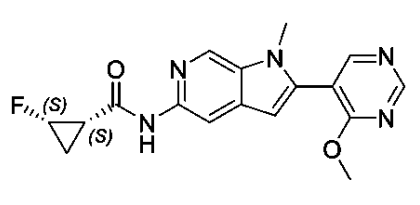
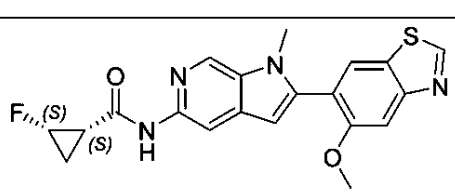
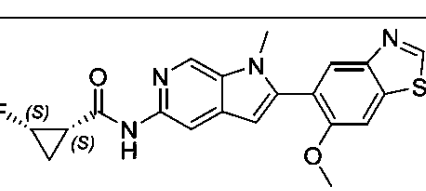
40

50

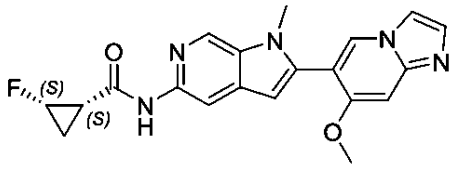
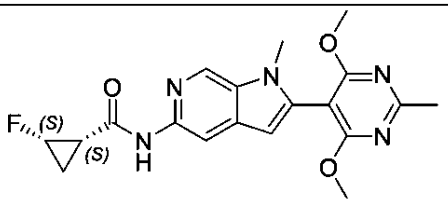
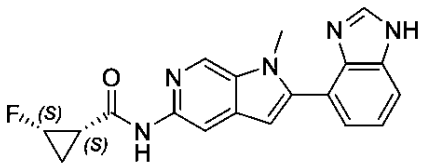
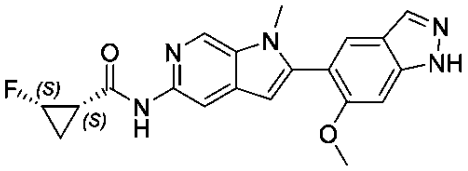
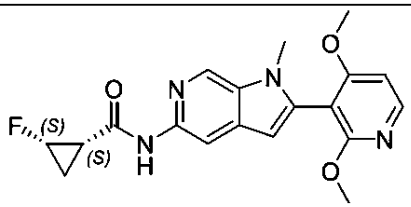
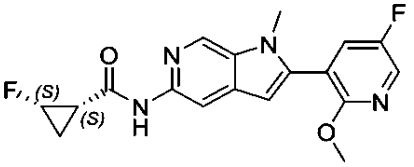
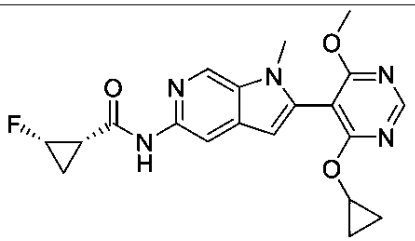
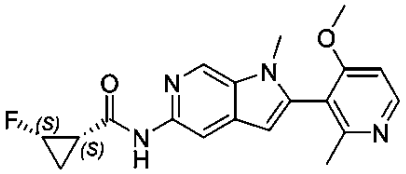
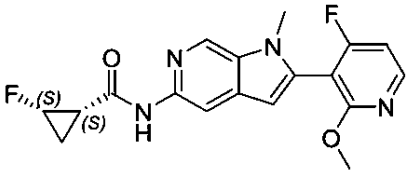
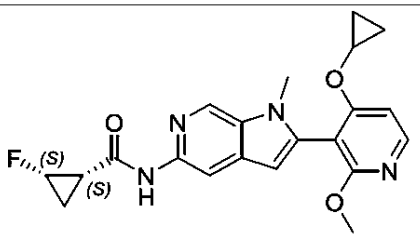
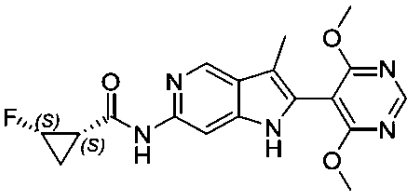
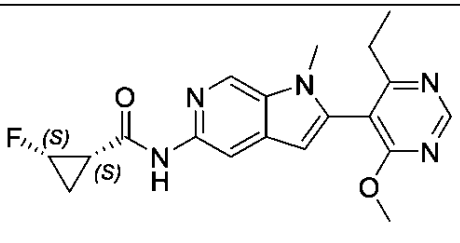
【化７０８】

			;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		

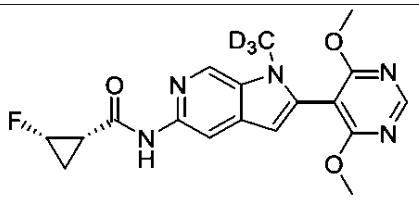
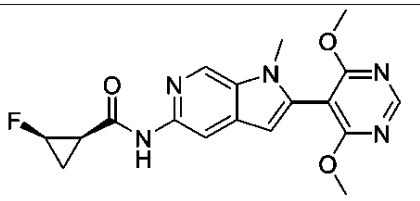
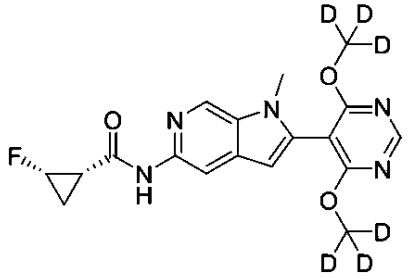
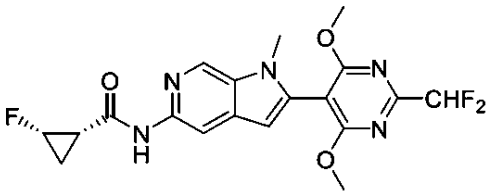
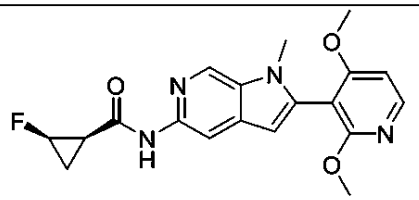
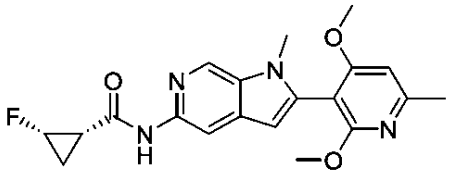
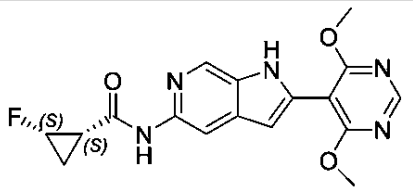
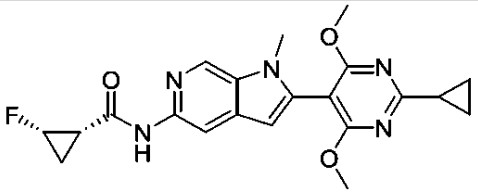
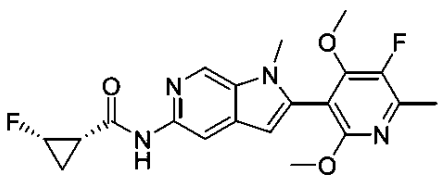
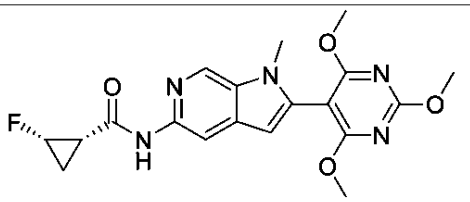
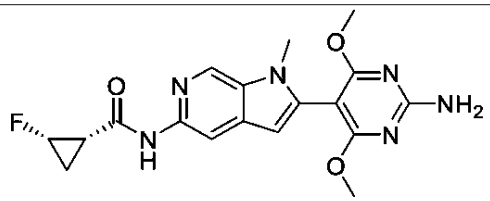
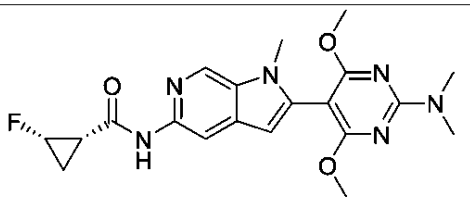
【化７０９】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

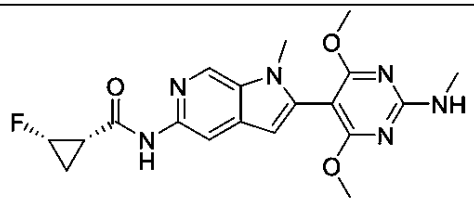
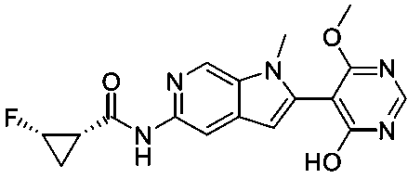
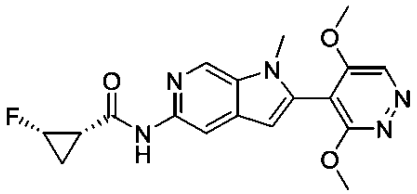
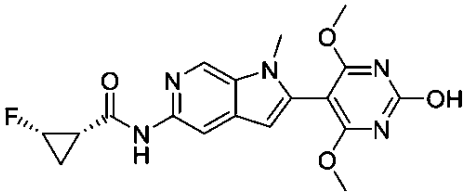
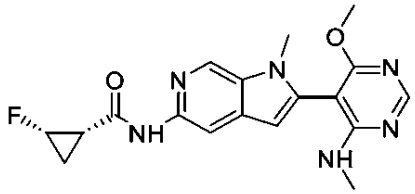
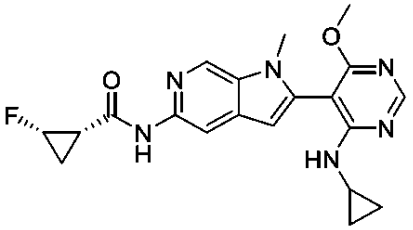
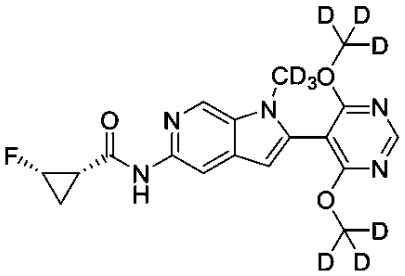
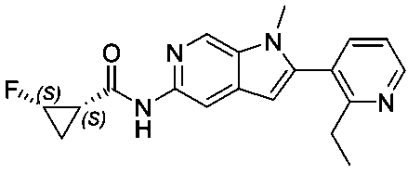
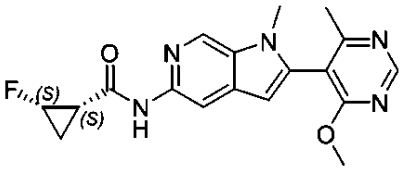
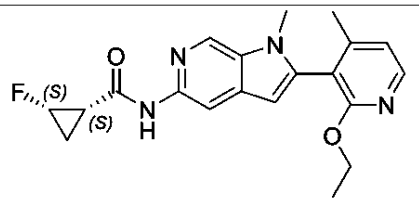
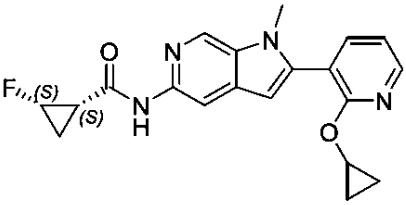
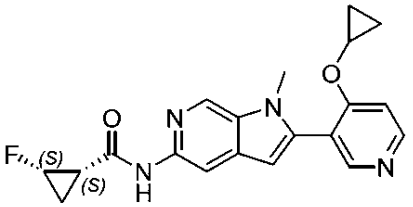
【化７１０】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

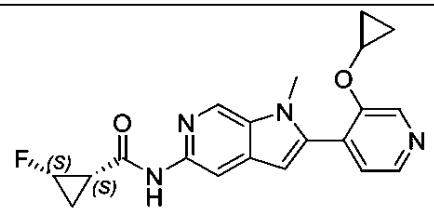
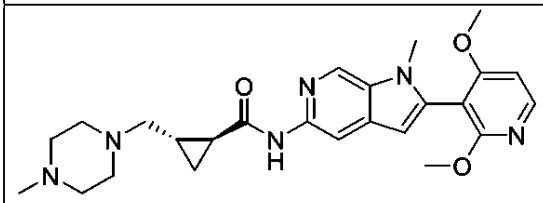
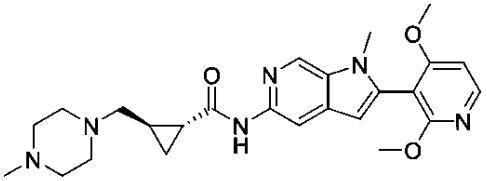
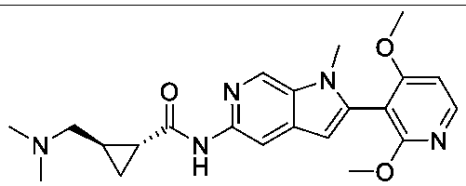
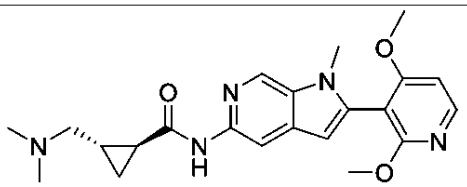
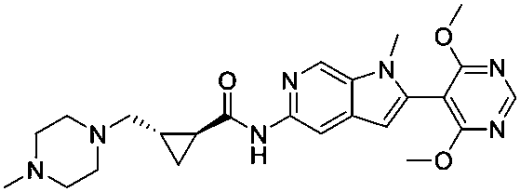
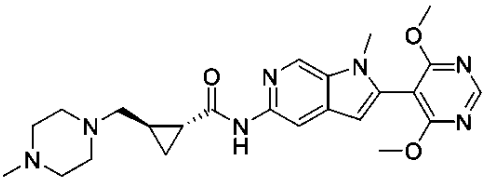
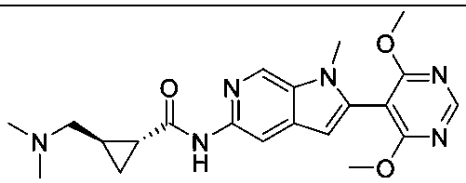
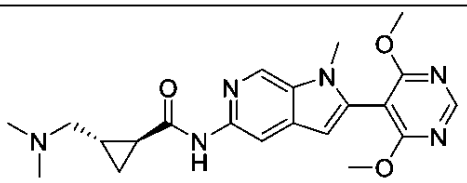
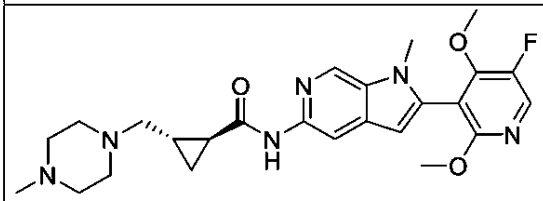
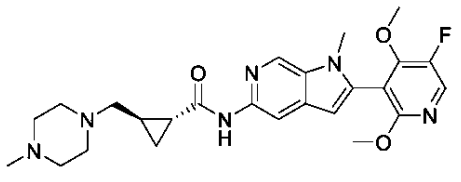
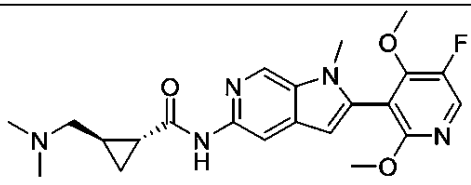
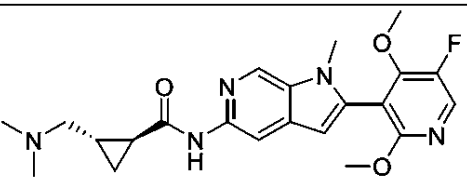
【化７１１】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

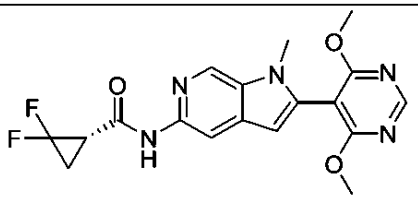
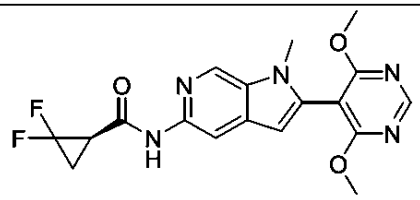
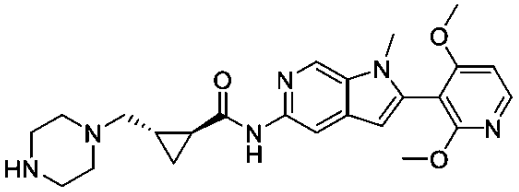
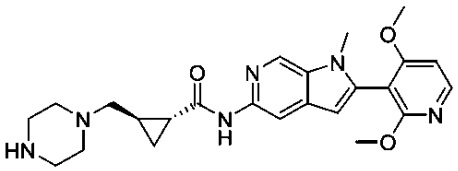
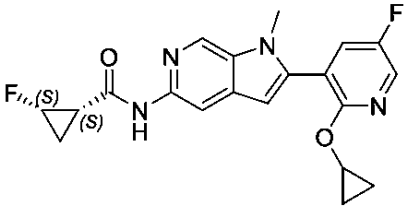
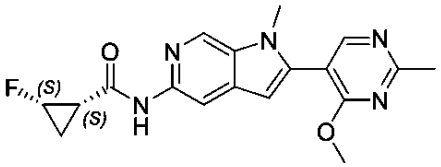
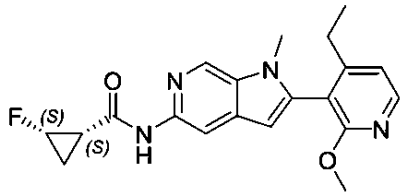
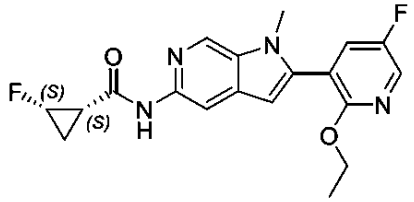
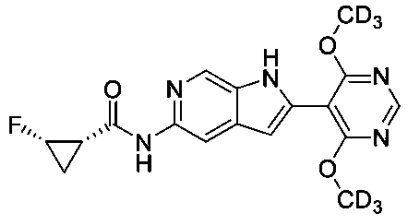
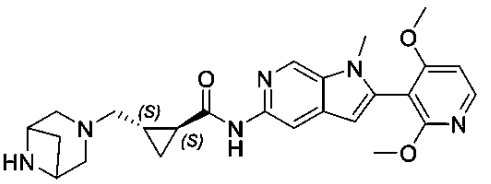
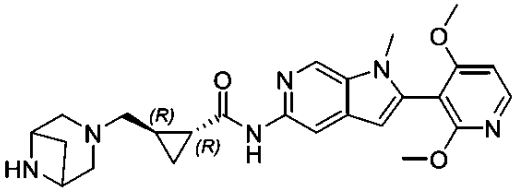
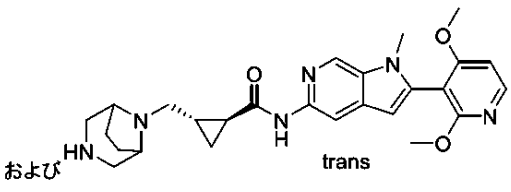
【化７１２】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

【化７１３】

	;		
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

【化７１４】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		,

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

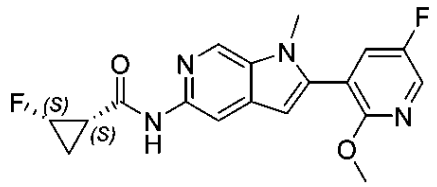
【請求項１７】

請求項１６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項１８】

構造：

【化７１５】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する必要があるヒトの慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置するための組成物であって、請求項１８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項２０】

前記白血病が治療抵抗性白血病である、請求項１９に記載の組成物。

【請求項２１】

治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の１つ以上の変異を有する、請求項２０に記載の組成物。

【請求項２２】

治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５Ｉをもたらすｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異を有する、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２３】

前記組成物が、１種以上の医薬品と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項１９に記載の組成物。

【請求項２４】

請求項１８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項２５】

慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する必要があるヒトの慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置するための組成物であって、請求項１６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

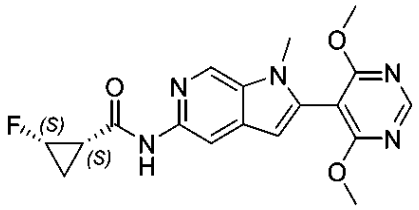
【請求項２６】

前記白血病が治療抵抗性白血病である、請求項２５に記載の組成物。

【請求項２７】

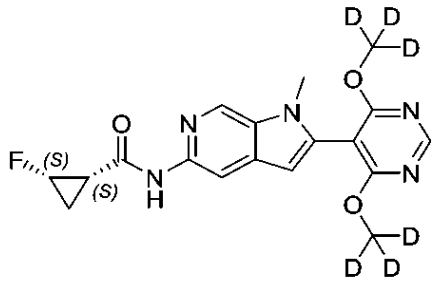
治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の１つ以上の変異を有する、請求項２６に記載の組成物。

【請求項２８】
治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５ＩをもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異を有する、請求項２７に記載の組成物。
【請求項２９】
前記組成物が、１種以上の医薬品と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項２５に記載の組成物。
【請求項３０】
R^2が、－Ｈまたは－CH_3であり、
R^3が、－Ｈであり、
$R^{3'}$が、－Ｈであり、
R^4が、－Ｈまたは－CH_3である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
構造：
【化７１６】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する必要があるヒトの慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置するための組成物であって、請求項３１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【請求項３３】
前記白血病が治療抵抗性白血病である、請求項３２に記載の組成物。
【請求項３４】
治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の１つ以上の変異を有する、請求項３３に記載の組成物。
【請求項３５】
治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５Ｉをもたらすｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異を有する、請求項３４に記載の組成物。
【請求項３６】
前記組成物が、１種以上の医薬品と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項３２に記載の組成物。
【請求項３７】
請求項３１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項３８】
構造：

【化７１７】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３９】

慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する必要があるヒトの慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置するための組成物であって、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項４０】

前記白血病が治療抵抗性白血病である、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４１】

治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の１つ以上の変異を有する、請求項４０に記載の組成物。

【請求項４２】

治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５ＩをもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異を有する、請求項４１に記載の組成物。

【請求項４３】

前記組成物が、１種以上の医薬品と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４４】

請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２０年１０月５日に出願された米国仮出願第６３／０８７，７６３号、及び２０２１年７月２１日に出願された米国仮出願第６３／２２４，２３６号の優先権及びその利益を主張し、これらの各々の開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本明細書において、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼの阻害のための化合物及び組成物、上記化合物及び組成物を調製する方法、ならびに慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）などの様々ながんの処置におけるそれらの使用が提供される。

【背景技術】

【０００３】

フィラデルフィア染色体として公知の細胞遺伝学的異常は、大部分の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）及び急性リンパ芽球性白血病のサブセット（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）が含まれる、多数の血液系腫瘍の発生と非常に関連している。フィラデルフィア染色体は、染色体２２のブレークポイントクラスター領域（ＢＣＲ）遺伝子と染色体９のエーベルソン（ＡＢＬ）チロシンキナーゼ遺伝子との間の転座の産物であり、発癌性融合遺伝子産物Ｂｃｒ－Ａｂｌをもたらす。結果として生じる融合タンパク質は、過剰発現され、かつ恒常的キナーゼ活性も有し、次いで、恒常的キナーゼ活性は、多数の細胞内シグナル伝達カスケードの活性化を駆動して、発がん性形質転換に関連する制御不能な細胞増殖、分裂、及び生存を誘発する。従って、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼの阻害剤を用いる治療介入は、フィラデルフィア陽性腫瘍性疾患を有する患者の現在の治療パラダイムに不可欠なものである。

【０００４】

低分子Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤（Ｂｃｒ－Ａｂｌ　ＴＫＩ）であるイマチニブ（ＳＴＩ－５７１）は、１９９０年代初期にＣＭＬの有効性の高い処置薬として開発された。イマチニブは今日もまだＣＭＬの第１選択処置として用いられている。しかしながら、より高悪性度のＣＭＬの症例では、多くの場合、患者が抵抗性の発現に起因して再発する。この抵抗性の主要なメカニズムは、Ｂｃｒ－Ａｂｌ融合物の異常な過剰発現を駆動するか、またはより一般的には、イマチニブの活性部位に対する結合親和性を低減するアミノ酸変異をＡｂｌキナーゼドメイン内に導入し、これにより、その阻害活性を顕著に低減するかのいずれかである種々のオンターゲット遺伝子変化によりもたらされる。これらの変化は、確率的に発生し得、最初の腫瘍細胞集団内の亜集団となり得るか、または阻害剤処置の選択圧下で生じ得るかのいずれかである。主要なオンターゲットＢｃｒ－Ａｂｌ抵抗性変異の１つは、「ゲートキーパー」位置としても公知のＡｂｌキナーゼドメイン内の３１５位のトレオニンと交換にイソロイシン残基を導入する点変異（Ｔ３１５Ｉ）によりもたらされる。この変異型のＢＣＲ－Ａｂｌは、イマチニブに加えて、全ての第二世代のＢｃｒ－Ａｂｌ　ＴＫＩ（ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ラドチニブ）に対する著しい抵抗性を示す。現在、Ｔ３１５Ｉ変異を保有する患者に対しては治療選択肢が第三選択Ｂｃｒ－Ａｂｌ　ＴＫＩであるポナチニブの１つしか存在しない。ポナチニブは、Ｔ３１５Ｉ　ＣＭＬを有する患者を処置するのに有効であるが、多数の他のタンパク質キナーゼと比較してＢｃｒ－Ａｂｌに対する選択性が低いという欠点がある。従って、ポナチニブは、用量を制限する重大な毒性を誘発することが報告されており、それゆえ、臨床的有効性を達成するために標的に効果的に結合するその能力が制限される。

【０００５】

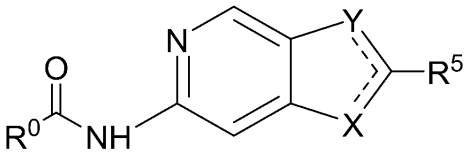
オンターゲットまたはオフターゲット抵抗性の他に、Ｂｃｒ－Ａｂｌ　ＴＫＩに対する不耐性も大きな臨床的課題となる。５０％超のＰｈ＋白血病患者において、有害事象に起因して用量の変更が必要となる。実際には、約３０％の患者が、処置の最初の６ヵ月以内に用量の減量を余儀なくされる。これらの薬剤に関連した副作用は、処置期間の初期に現れ、ほとんどの症例において管理可能であるが、毒性は持続し、これにより、患者の生活の質に著しく影響を及ぼし、服薬遵守の低下をもたらす。従って、約４０％の患者が、処置の最初の５年以内に第１及び第２世代のＢｃｒ－Ａｂｌ　ＴＫＩの投与を中止する。現在認可されているＢｃｒ－Ａｂｌ標的療法のうちの全てが、他のチロシンキナーゼを阻害し、これにより、潜在的に消耗性の副作用をもたらし得る。具体的には、ＶＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ｃ－Ｋｉｔ及び／またはｃ－Ｓｒｃファミリーの強力な阻害は、患者における用量を制限する副作用をもたらし得る。これらの有害作用に対処するため、多くの場合、用量減量、投与中断、及び更には投与中止が治療期間中に必要とされるが、かかる処置レジメンは、最終的に最適以下の治療効果をもたらす。

【０００６】

従って、忍容性を改善するための改善された選択性及びフィラデルフィア陽性疾患における多様な抵抗性メカニズムに対する増強された効力を有するＢｃｒ－Ａｂｌ　ＴＫＩのアンメットメディカルニーズが実質的に依然として存在する。

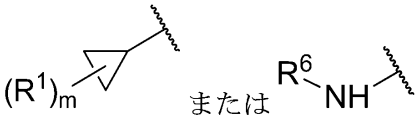
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】
【０００７】
本明細書において、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼを選択的に阻害し、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼにより媒介される障害を処置するのに有用な化合物及び組成物が提供される。
【０００８】
一態様では、式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であって、式中、
Ｘは、ＮＲ$^{3'}$またはＣＲ^{3}であり、
Ｙは、ＮＲ^{2}またはＣＲ^{4}であり、
ＸがＮＲ$^{3'}$である場合、Ｙは、ＣＲ^{4}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、またはＸがＣＲ^{3}である場合、Ｙは、ＮＲ^{2}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、
Ｒ^{0}は、
【化２】



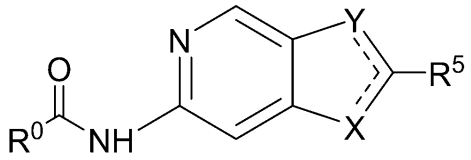
の基であり、
ｍは、０～３の整数であり、
各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、Ｒ^{1}の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、当該Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換さ

れており、
R^3は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
$R^{3'}$は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、－C_3～C_6シクロアルキル、または－ＣＮであり、
R^4は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、またはハロゲンであり、当該C_1～C_3アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、
R^5は、C_6～C_{14}アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該C_6～C_{14}アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のR^9基で任意に置換されており、
R^6は、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_6アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_6アルキレン－ＯＨ、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－ＯＨ、C_1～C_2アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_7ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_3－C_7ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$であり、R^6の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各R^7は、独立して、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、
各R^8は、独立して、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、
$R^{7'}$及び$R^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各R^9は、独立して、ハロゲン、－OR^{10}、－NR^7R^8、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、－ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_n$$C_1$～$C_3$アルキル、またはＳ（Ｏ）$_n$$C_3$～$C_6$シクロアルキルであり、
ｎは、０～２の整数であり、
各R^{10}は、独立して、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、またはC_3～C_6シクロアルキルであり、当該C_1～C_3アルキルは、ヒドロキシル、C_1～C_3アルコキシ、及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書において提供される。

【０００９】

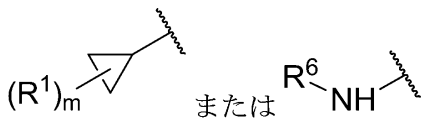
別の態様では、式（Ｉ）：

【化３】



（Ｉ）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であって、式中、
Ｘは、ＮＲ$^{3'}$またはＣＲ^{3}であり、
Ｙは、ＮＲ^{2}またはＣＲ^{4}であり、
ＸがＮＲ$^{3'}$である場合、Ｙは、ＣＲ^{4}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、またはＸがＣＲ^{3}である場合、Ｙは、ＮＲ^{2}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、
Ｒ^{0}は、
【化４】



の基であり、
ｍは、０～３の整数であり、
各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}であり、Ｒ^{1}の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、当該Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、
Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
Ｒ$^{3'}$は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、または－ＣＮであり、
Ｒ^{4}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはハロゲンであり、当該Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、
Ｒ^{5}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

R^6は、－H、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_6アルキレン－$NR^7'R^8'$、C_1～C_6アルキレン－OH、C_1～C_6アルキレン－CN、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^7'R^8'$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－OH、C_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^7'R^8'$であり、R^6の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－CN、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、

各R^7は、独立して、－H、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－CN、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、

各R^8は、独立して、－H、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－CN、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、

R^7及びR^8'の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、N、O、及びSからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－CN、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、

各R^9は、独立して、ハロゲン、－OR^{10}、－NR^7R^8、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、－CN、S（O）$_n$$C_1$～$C_3$アルキル、またはS（O）$_n$$C_3$～$C_6$シクロアルキルであり、

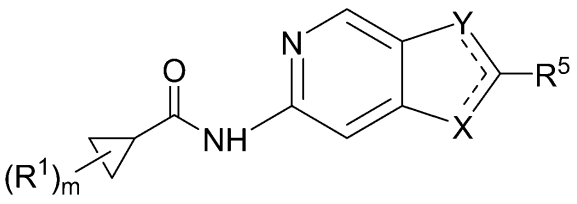
nは、０～２の整数であり、

各R^{10}は、独立して、－H、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、またはC_3～C_6シクロアルキルであり、当該C_1～C_3アルキルは、ヒドロキシル、C_1～C_3アルコキシ、及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書において提供される。

【００１０】

幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）：

【化５】



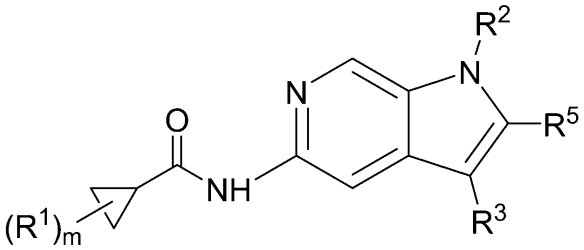
（Ｉ－Ａ）

の化合物である。

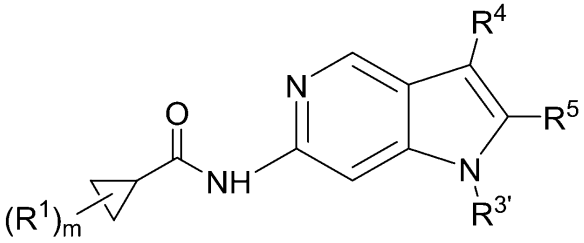
【００１１】

幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化６】



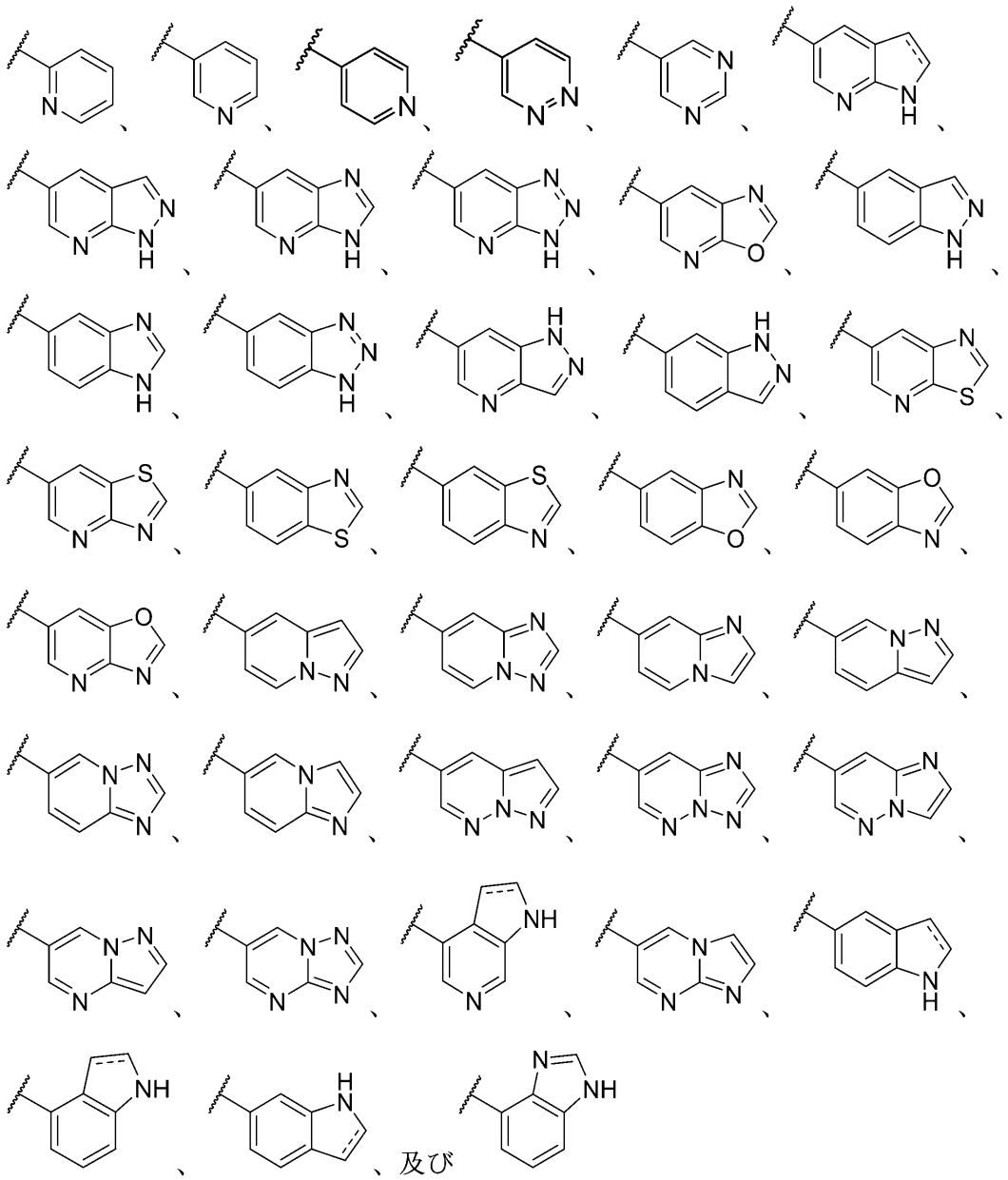
（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であって、式中、
ｍは、０または２の整数であり、
各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、Ｒ^{1}の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレンは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
Ｒ^{2}は、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、ＣＤ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$－シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
Ｒ$^{3'}$は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$－シクロアルキル、または－ＣＮであり、
Ｒ^{4}は、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはハロゲンであり、
Ｒ^{5}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化７】



からなる群から選択され、ここで、

【化８】

は、単結合または二重結合を示し、当該Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

各Ｒ^{7}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキル－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルであり、

各Ｒ^{8}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキル－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルであり、

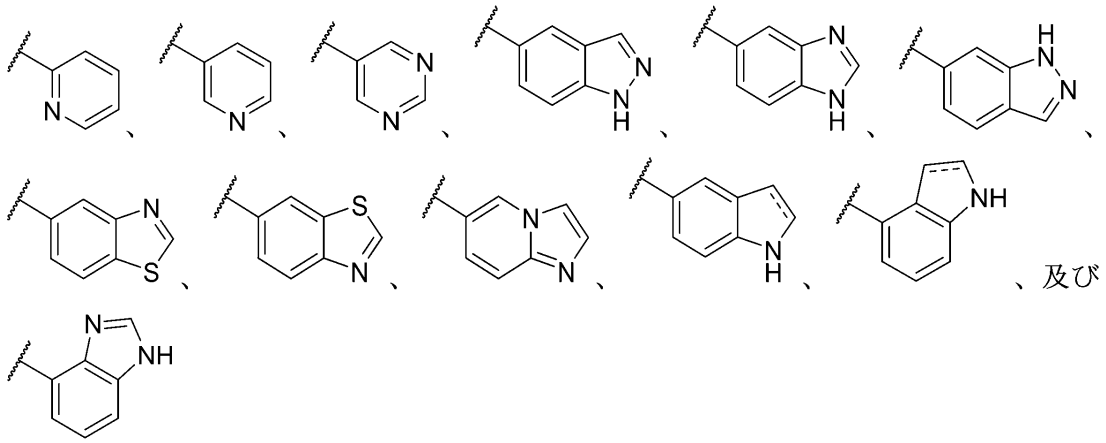
Ｒ^{7}及びＲ^{8}の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキレ

ン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ９は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ１０、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、または－ＣＮであり、
各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、当該Ｃ１～Ｃ３アルキルは、ヒドロキシル及び／またはＣ１～Ｃ３アルコキシ及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、当該化合物である。

【００１２】

先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る幾つかの実施形態では、各Ｒ１は、独立して、－Ｆ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、またはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨであり、Ｒ１のＲ７’及びＲ８’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、当該複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子は、ＨまたはＣ１～Ｃ３アルキルで任意に置換されている。先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る他の実施形態では、Ｒ５は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化９】



からなる群から選択され、ここで、

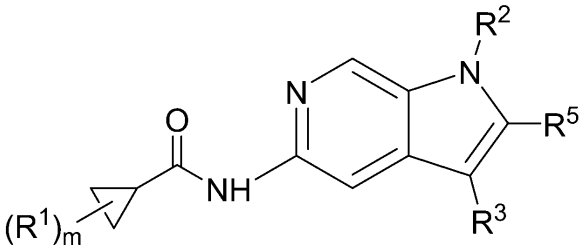
【化１０】

は、単結合または二重結合を示し、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ９基で任意に置換されている。先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る更なる他の実施形態では、Ｒ２は、－ＣＨ３、ＣＤ３、または－ＣＨ２ＣＨ３であり、Ｒ３は、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ３、または－ＣＮであり、Ｒ３’は、－Ｈまたは－ＣＨ３であり、Ｒ４は、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ３である。先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る更に他の実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ１０、－ＣＨ３、または－ＣＮであり、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、または－ＣＨ２ＣＨ３であり、当該－ＣＨ３または当該－ＣＨ２ＣＨ３は、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ３で任意に置換されている。

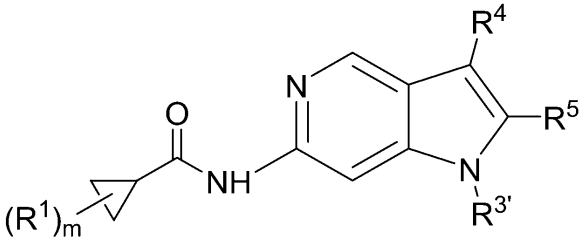
【００１３】

先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る更なる他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化１１】

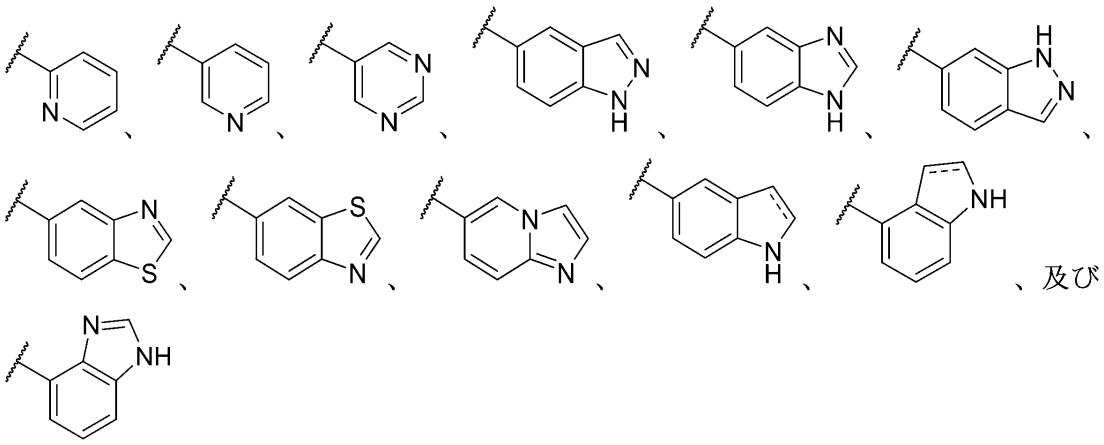


（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

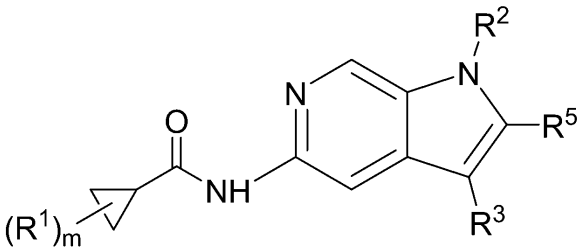
の化合物であって、式中、
ｍは、０または１の整数であり、
Ｒ^{1}は、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨであり、
Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_{3}$、ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}は、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、
Ｒ^{3}’は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{4}は、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{5}は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、
【化１２】



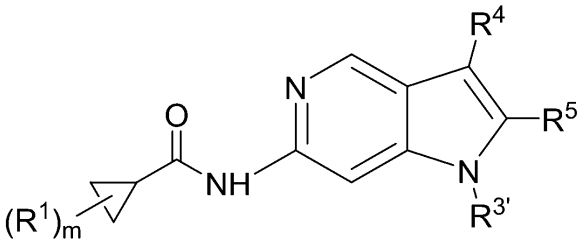
からなる群から選択され、
【化１３】

は、単結合または二重結合を示し、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは

、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、
Ｒ^{7}及びＲ$^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、当該複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子は、ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで任意に置換されており、
各Ｒ^{9}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、
各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、当該－ＣＨ$_{3}$または当該－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$は、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ$_{3}$で任意に置換されている、当該化合物である。先行実施形態のいずれかと組み合わされ得るなおも更に他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：
【化１４】

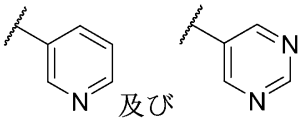


（Ｉ－Ａ－ｉ）または



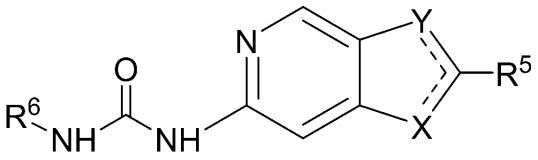
（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であって、式中、
ｍは、０または１の整数であり、
Ｒ^{1}は、－Ｆであり、
Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ$^{3'}$は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{4}は、－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{5}は、５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、
【化１５】



からなる群から選択され、当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、
各Ｒ^{9}は、独立して、－Ｆまたは－ＯＲ^{10}であり、
各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$である、当該化合物である。
【００１４】
本発明の態様の他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ）：

【化１６】



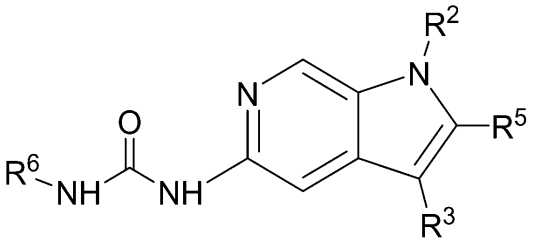
（Ｉ－Ｂ）

の化合物である。

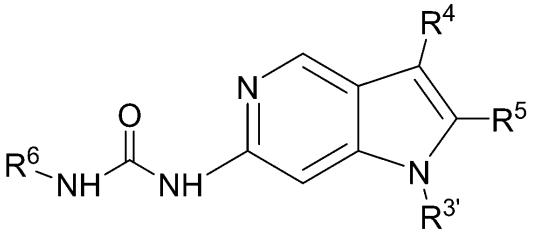
【００１５】

前述の幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－ｉ）または式（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）：

【化１７】



（Ｉ－Ｂ－ｉ）または



（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）

の化合物であって、式中、

R^2は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、ＣＤ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$であり、

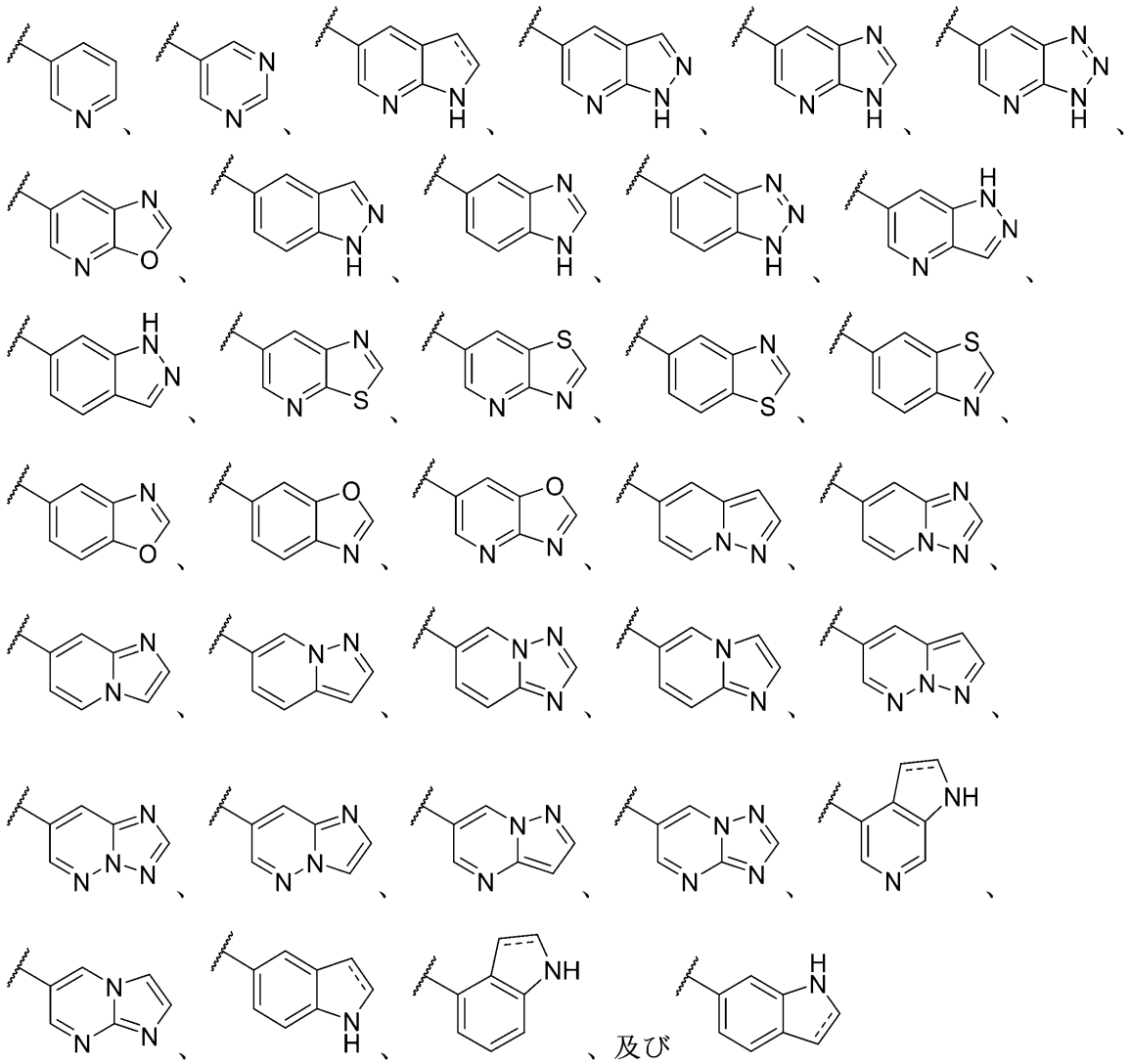
R^3は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$－シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、

$R^{3'}$は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$－シクロアルキル、または－ＣＮであり、

R^4は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはハロゲンであり、

R^5は、Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化１８】



からなる群から選択され、

【化１９】

は、単結合または二重結合を示し、当該Ｃ６～Ｃ１４アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ９基で任意に置換されており、

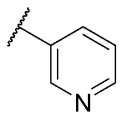
Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’であり、Ｒ６の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル

、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ７は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキル－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルであり、
各Ｒ８は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキル－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルであり、
Ｒ７及びＲ８の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ９は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ１０、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、または－ＣＮであり、
各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、当該Ｃ１～Ｃ３アルキルは、ヒドロキシル及び／またはＣ１～Ｃ３アルコキシで任意に置換されている、当該化合物である。

【００１６】

先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたは－ＮＲ７Ｒ８であり、Ｒ６のＲ７及びＲ８の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る他の実施形態では、Ｒ５は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化２０】

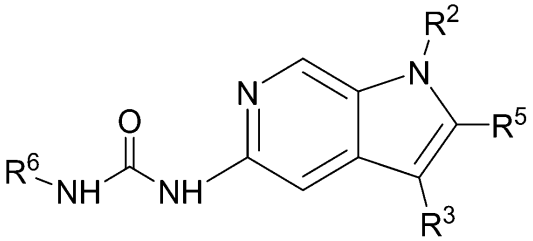


からなる群から選択され、ここで、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ９基で任意に置換されている。先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る更なる他の実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆ、－ＯＲ１０、－ＣＨ３であり、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、または－ＣＦ３である。先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る更なる他の実施形態では、Ｒ２は、－Ｈまたは－ＣＨ３であり、Ｒ３は、－Ｈであり、Ｒ３’は、－Ｈであり、Ｒ４は、－Ｈまたは－ＣＨ３である。

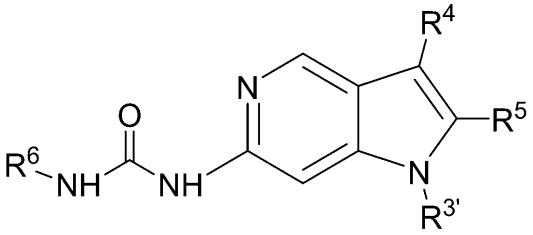
【００１７】

先行実施形態のいずれかと組み合わされ得る幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－ｉ）または式（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）：

【化２１】

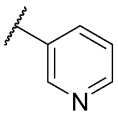


（Ｉ－Ｂ－ｉ）または



（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）

の化合物であって、式中、
Ｒ^{2}は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}は、－Ｈであり、
Ｒ$^{3'}$は、－Ｈであり、
Ｒ^{4}は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{5}は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、
【化２２】

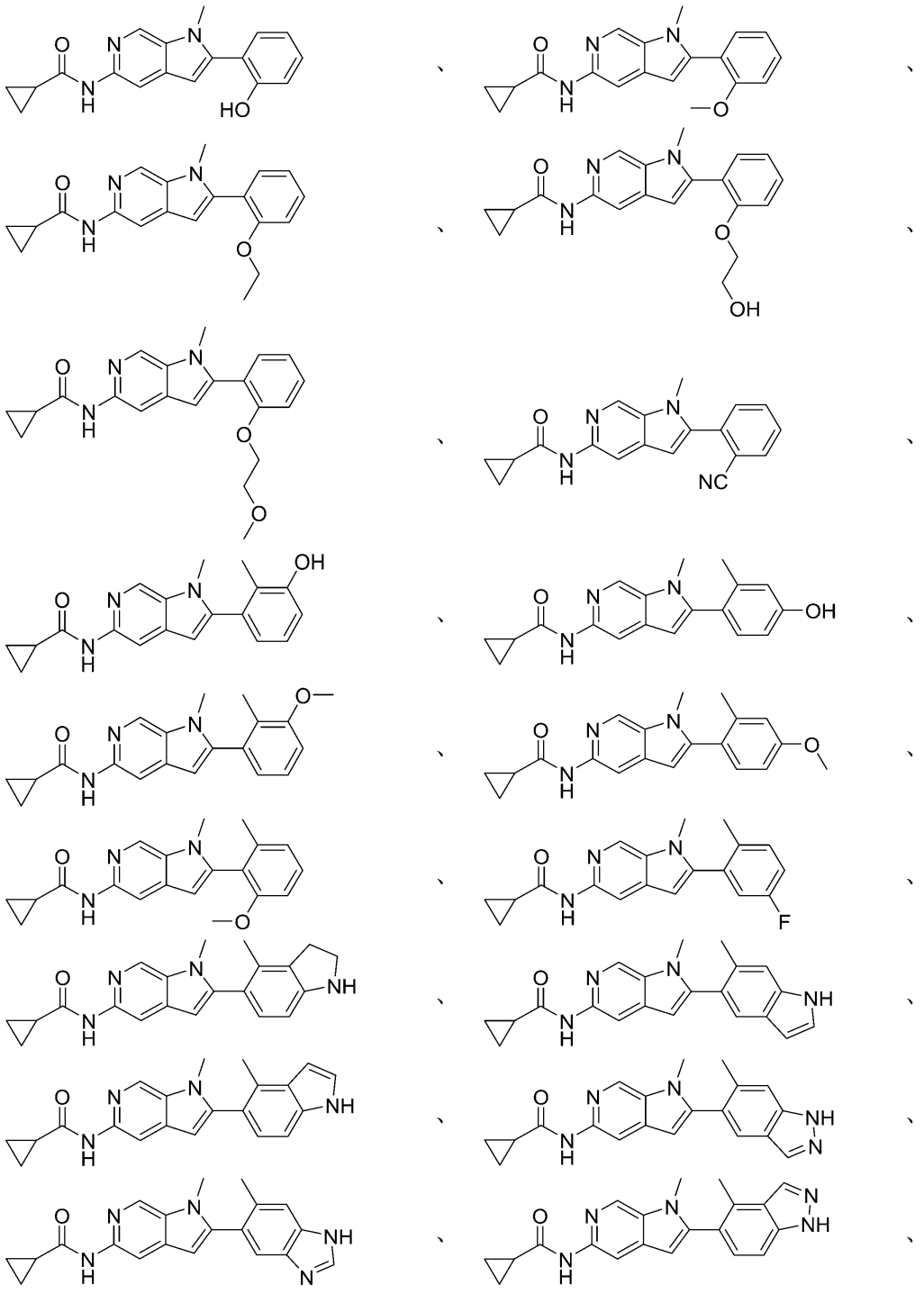


からなる群から選択され、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、
Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、
Ｒ$^{7'}$及びＲ$^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ^{9}は、独立して、－Ｆ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_{3}$であり、
各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、または－ＣＦ$_{3}$である、当該化合物である。

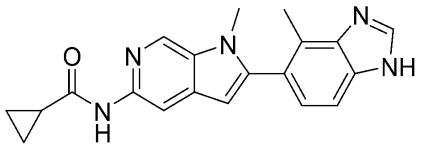
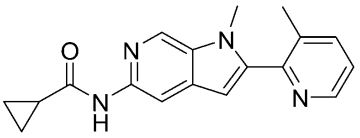
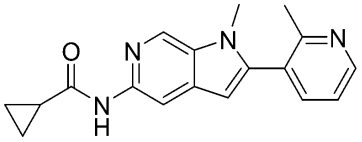
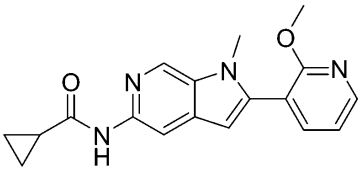
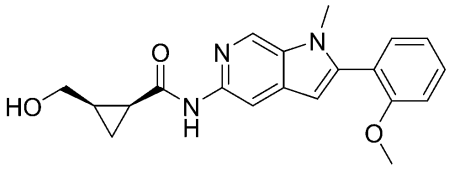
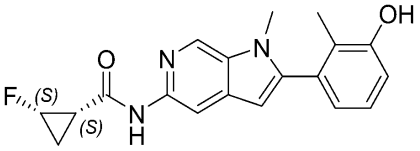
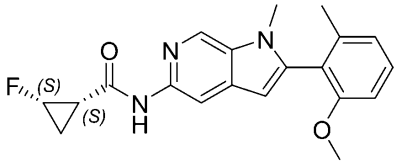
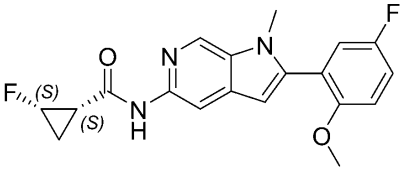
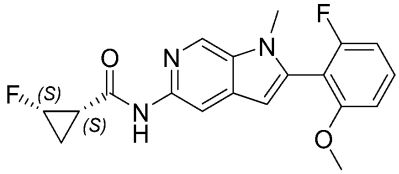
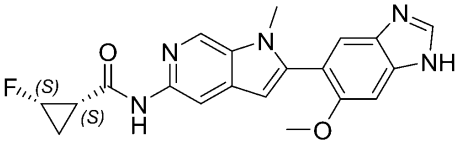
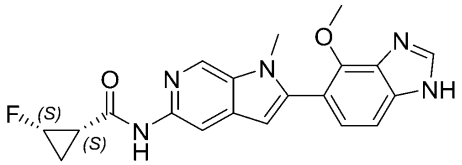
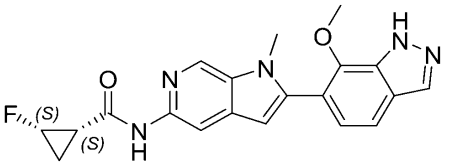
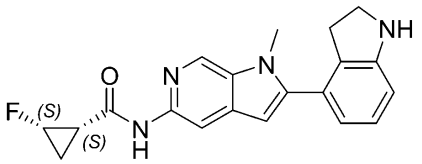
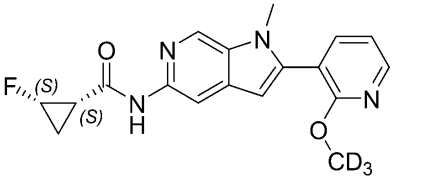
【００１８】

本明細書において、

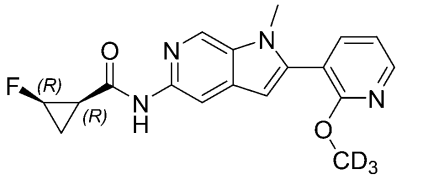
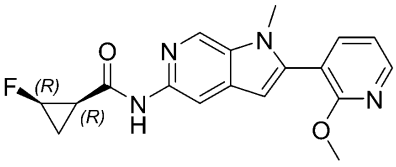
【化２３】



【化２４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

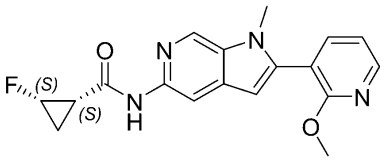
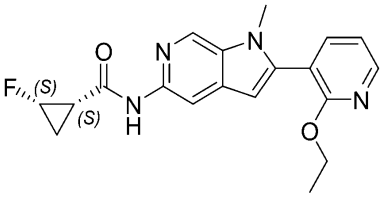
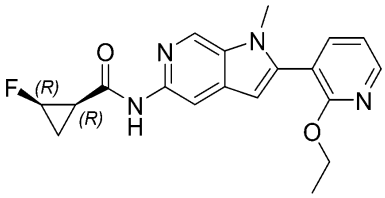
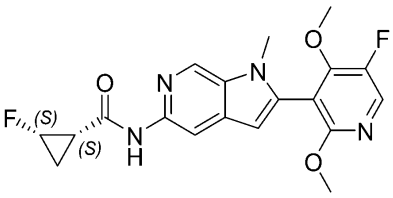
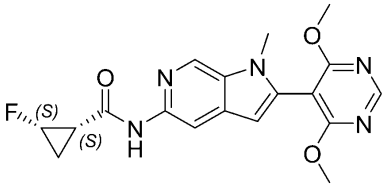
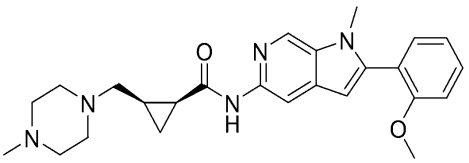
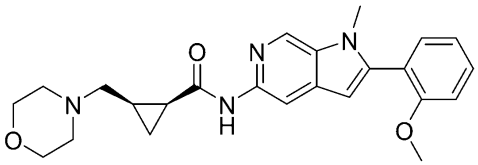
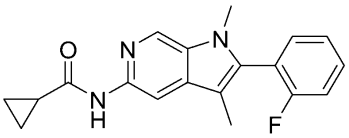
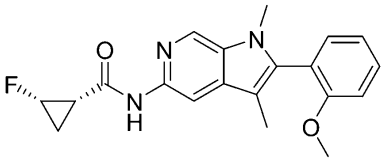
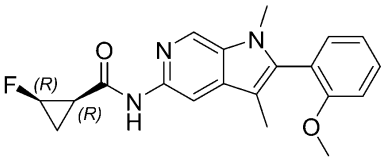
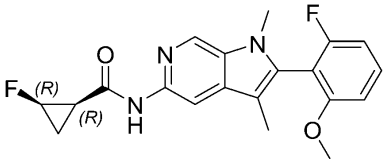
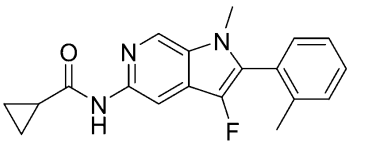
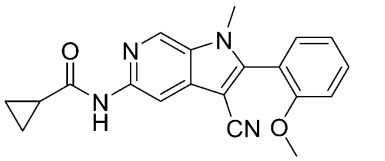
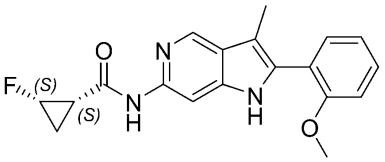
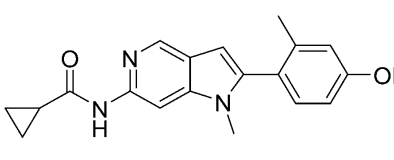
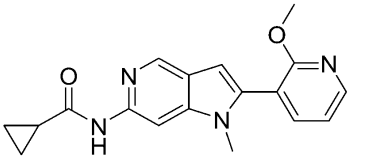
20

30

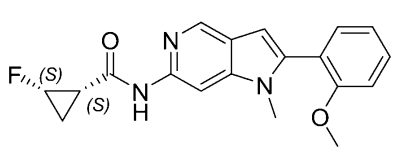
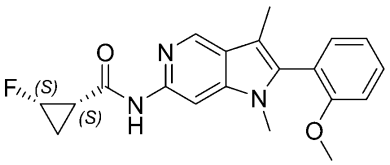
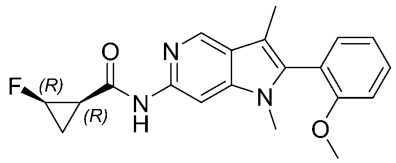
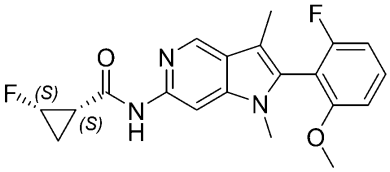
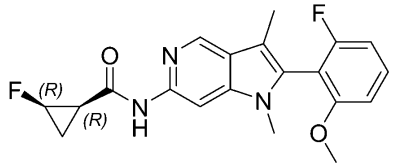
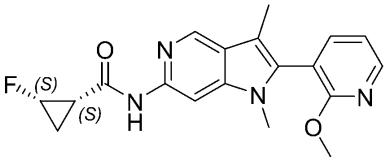
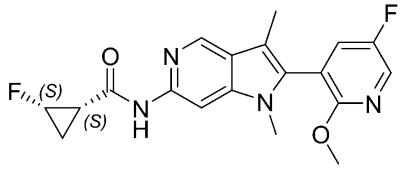
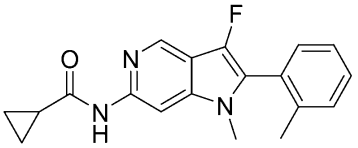
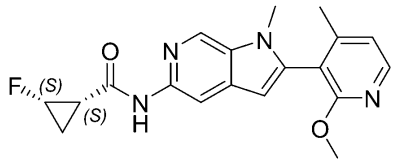
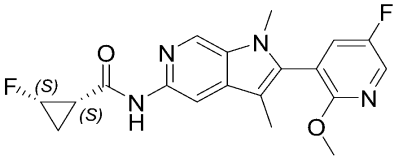
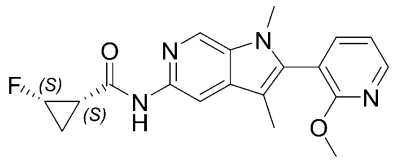
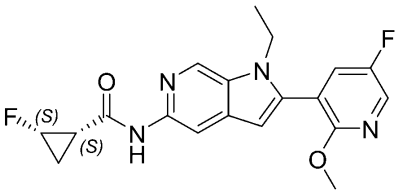
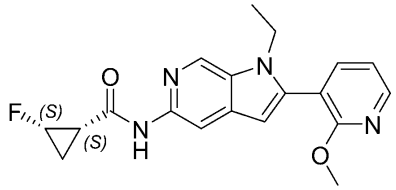
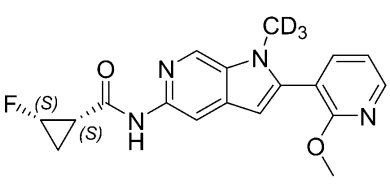
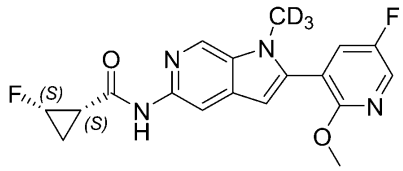
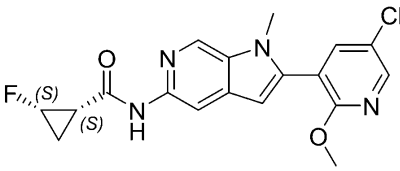
40

50

【化２５】

 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、
、
、
、

【化２６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

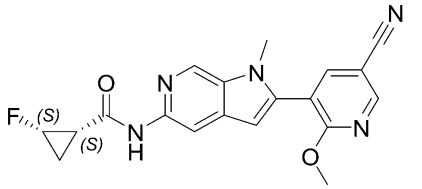
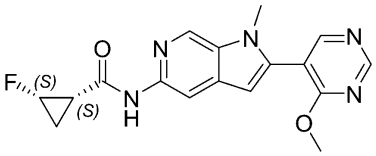
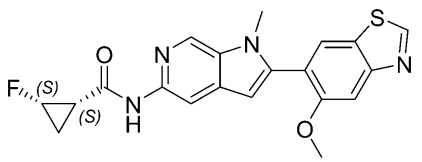
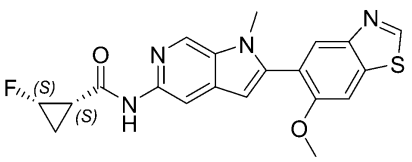
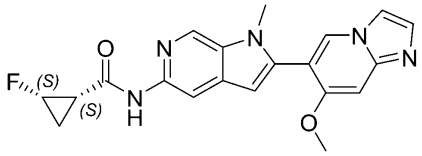
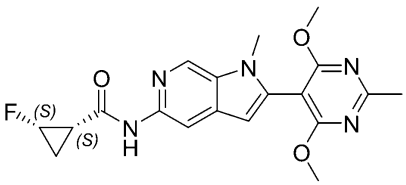
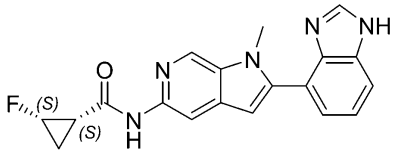
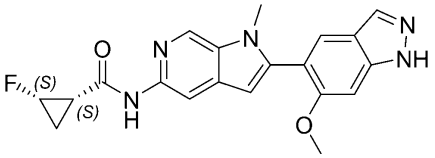
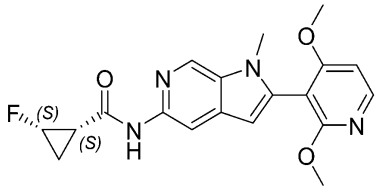
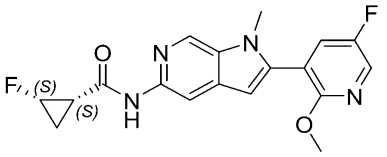
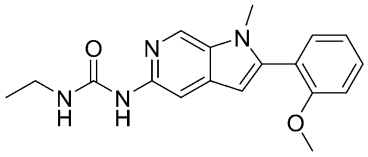
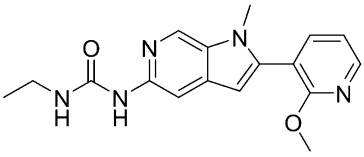
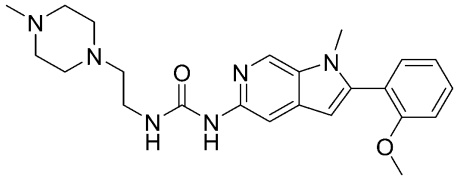
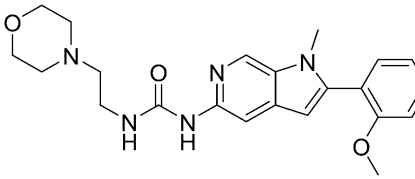
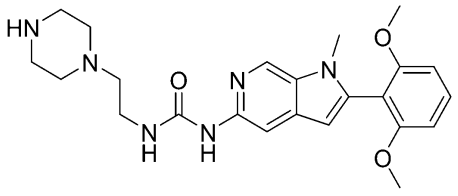
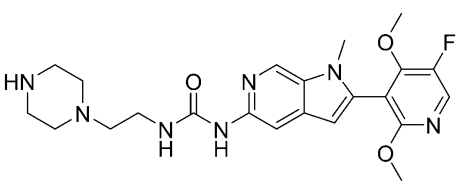
20

30

40

50

【化２７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

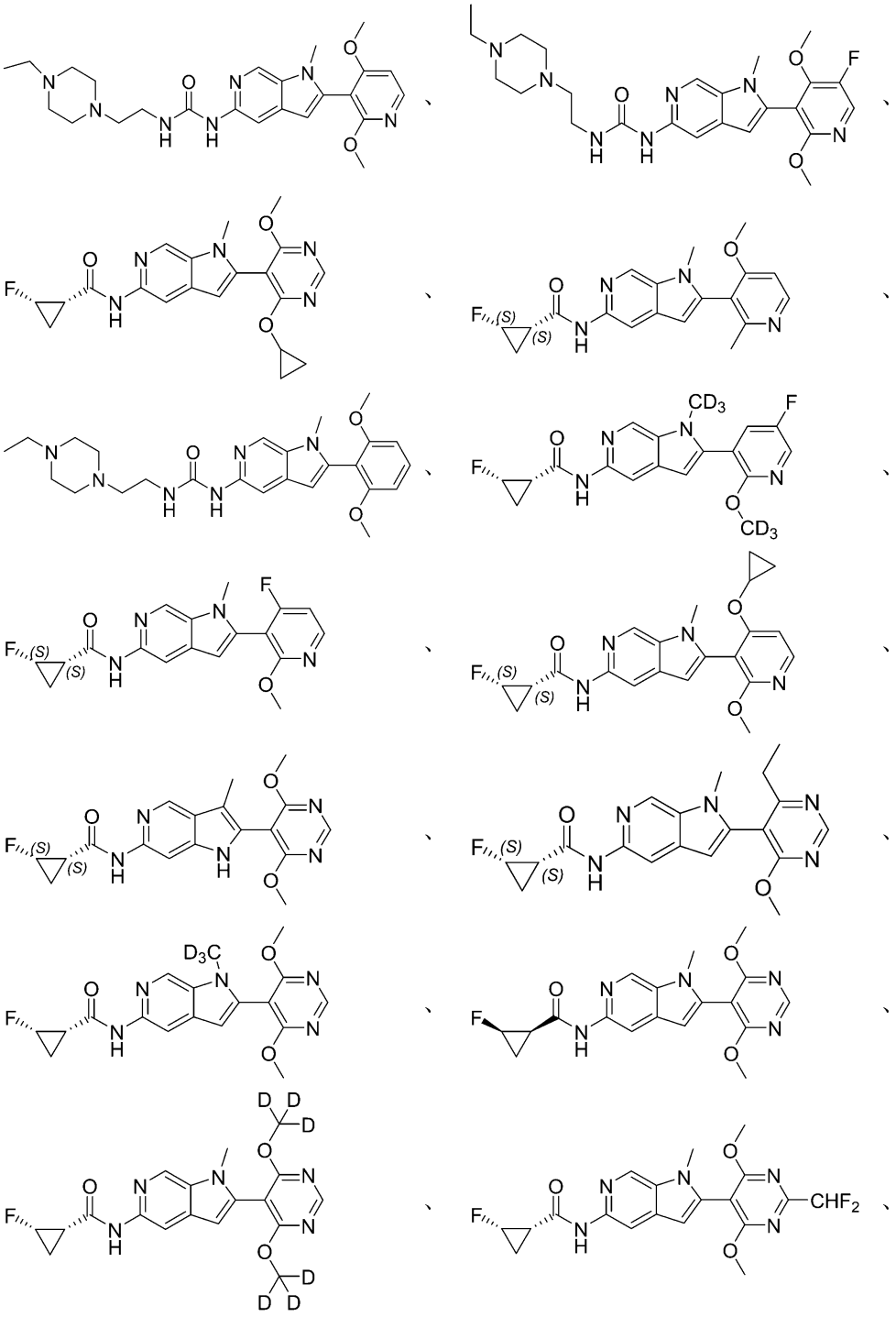
、

、

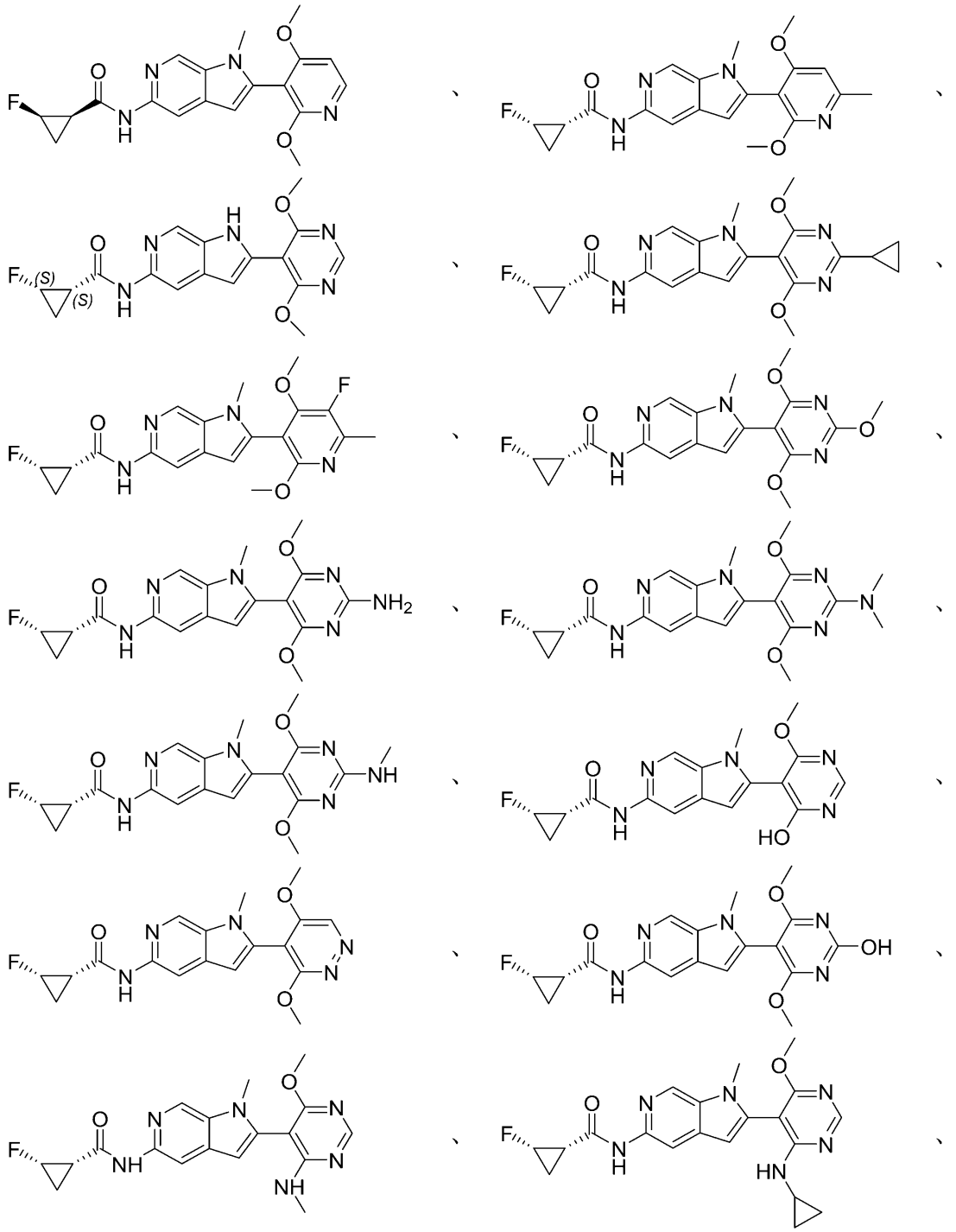
、

、

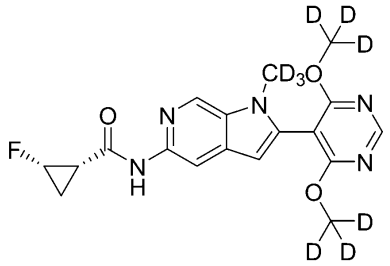
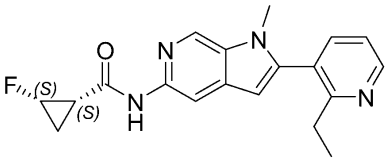
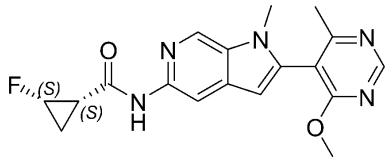
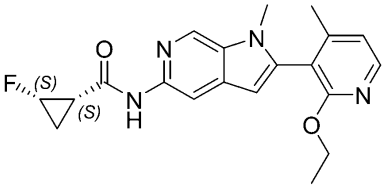
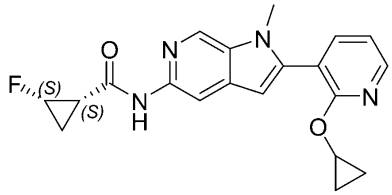
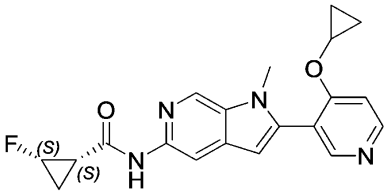
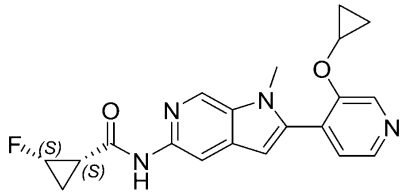
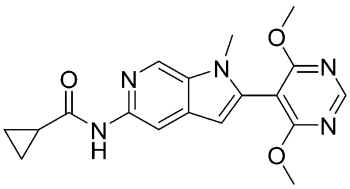
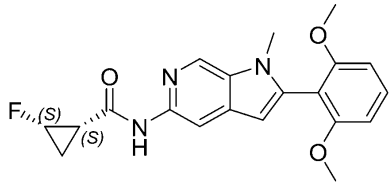
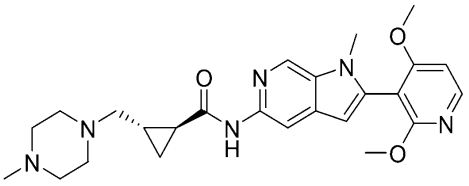
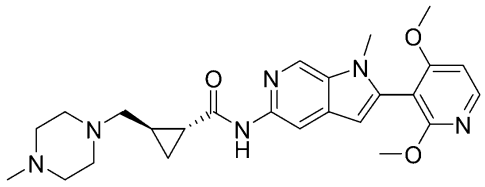
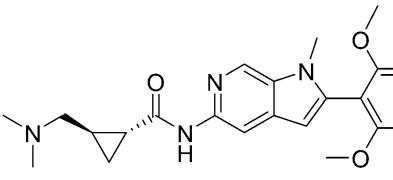
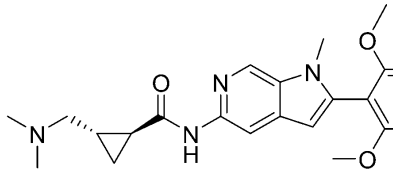
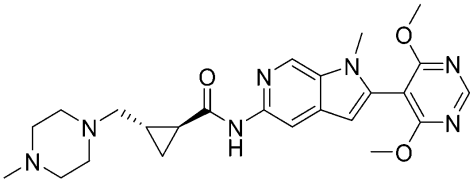
【化２８】



【化２９】



【化３０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

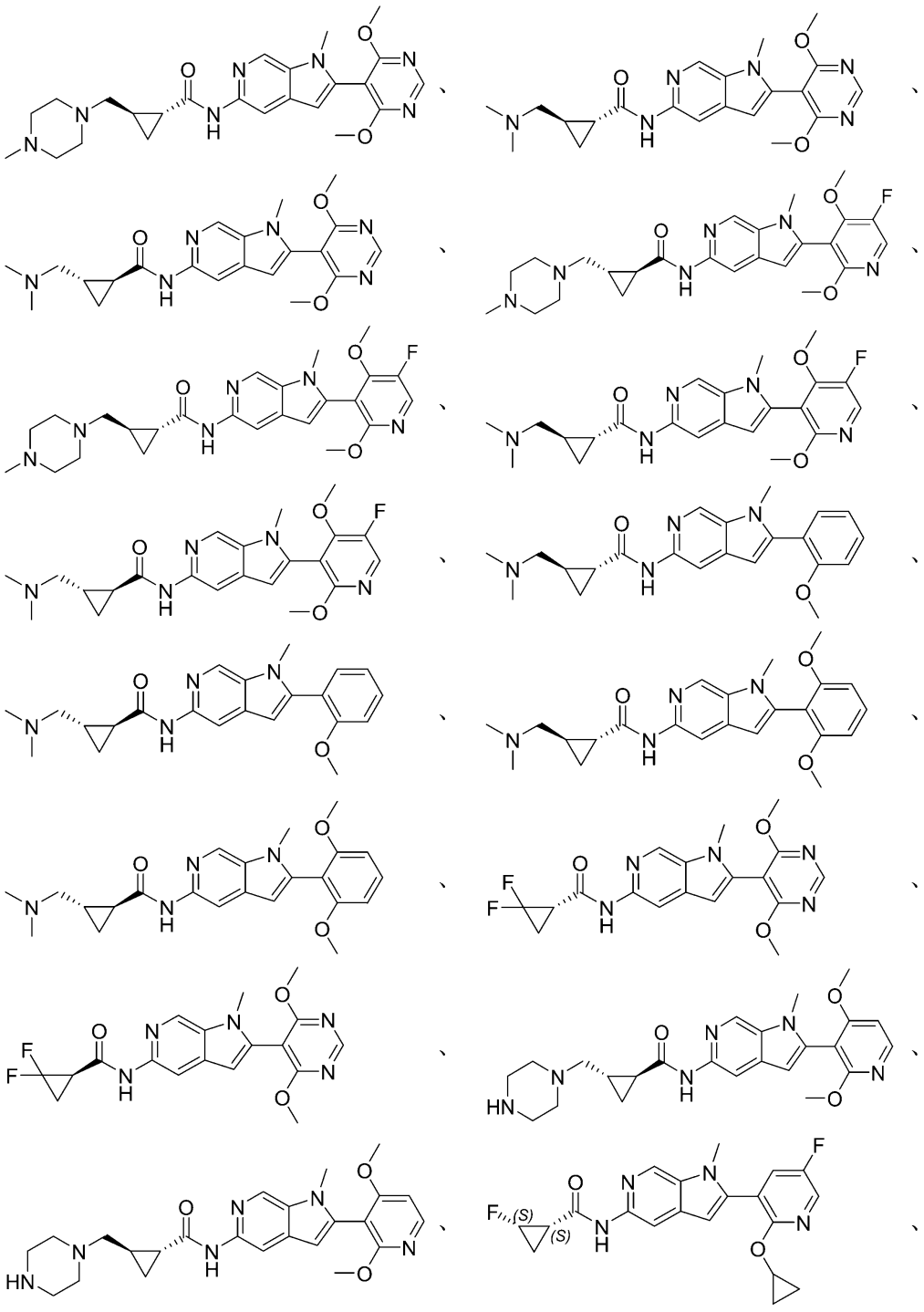
、

、

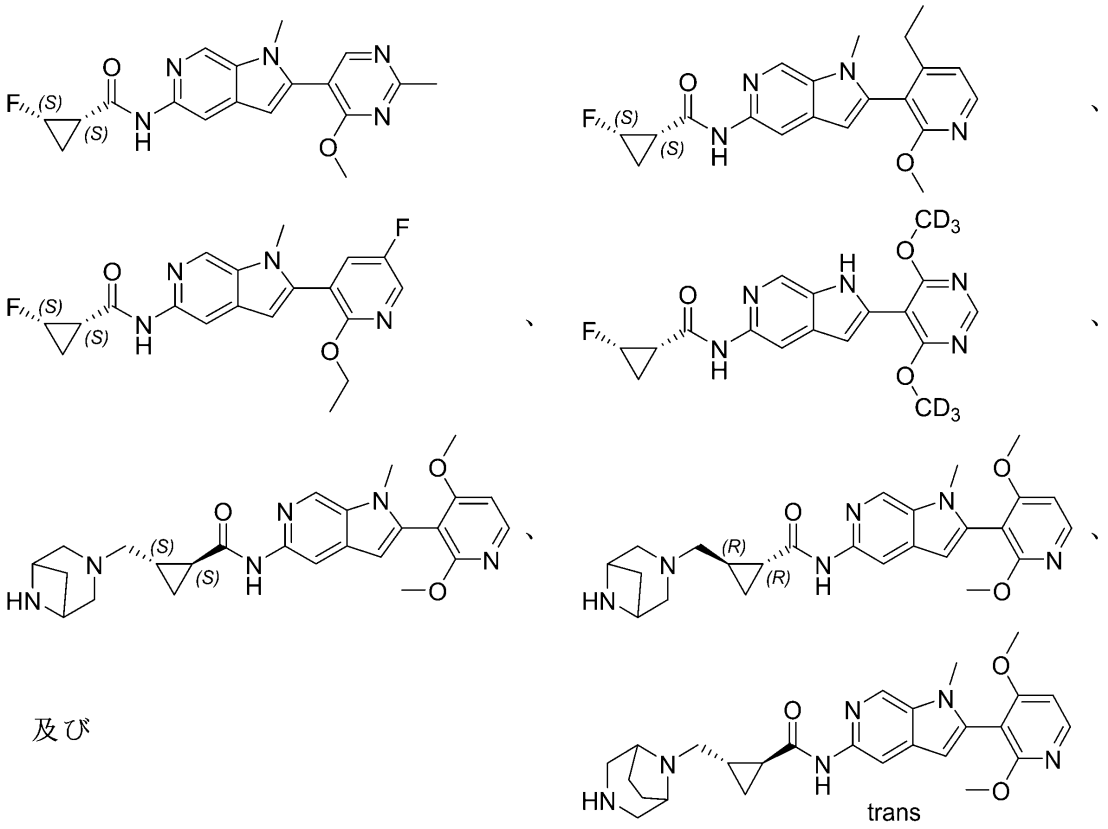
、

、

【化３１】



【化３２】



からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物も提供される。

【００１９】

別の態様では、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【００２０】

更に他の態様では、本開示は、細胞におけるＢｃｒ－Ａｂｌ酵素活性を阻害する方法であって、当該細胞を有効量の本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、あるいは本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含む医薬組成物に曝露させることを含む、当該方法を提供する。

【００２１】

なおも更に別の態様では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する必要があるヒトにおける慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する方法であって、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、あるいは本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含む医薬組成物を当該ヒトに投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。

【００２２】

本発明の態様の幾つかの実施形態では、白血病は、治療抵抗性白血病である。前述のある特定の実施形態では、治療抵抗性白血病は、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異に関連する。前述の更に他の実施形態では、治療抵抗性白血病は、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５ＩをもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異に関連する。本発明の態様の任意の先行実施形態と組み合わされ得る更なる他の実施形態では、本方法は、抗微小管療法、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤、ヌクレオチド合成阻害剤、ＤＮＡ合成阻害剤、タンパク質合成阻害剤、発生シグナル伝達経路阻害剤、アポトーシス促進剤、Ａｂｌミリストイルポケット結合型阻害剤、ＭＥＫ１／２阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、及び／または放射線が含まれる、１種以上の医薬品を投与することを更に含む。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

以下の説明は、例示的な方法、パラメータなどを記載する。しかしながら、かかる説明は、本開示の範囲を限定することを意図せず、むしろ代表的実施形態の説明として提供されると理解されるべきである。

【００２４】

Ｉ．定義

本明細書で使用する場合、以下の定義が、特に明記しない限り適用されるものとする。更に、本明細書において使用される任意の用語または記号が下記のように定義されない場合、それは当該技術分野における通常の意味を有する。

【００２５】

本明細書で使用する場合、用語「賦形剤」は、薬物または医薬品、例えば、本開示の化合物を活性成分として含有する錠剤の製造に使用され得る不活性または非活性物質を意味する。賦形剤という用語には、限定されるものではないが、結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮助剤／カプセル化助剤、クリームもしくはローション、滑沢剤、非経口投与用溶液、咀しゃく錠用物質、甘味剤もしくは香味料、懸濁剤／ゲル化剤、または湿式造粒剤として使用される任意の物質が含まれる、様々な物質が包含され得る。結合剤としては、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが挙げられ、コーティングとしては、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティングなどが挙げられ、圧縮助剤／カプセル化助剤としては、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースｄｃ（ｄｃ＝「直接圧縮可能」）、蜂蜜ｄｃ、ラクトース（無水物または一水和物；任意にアスパルテーム、セルロース、または微結晶性セルロースと組み合わされる）、デンプンｄｃ、スクロースなどが挙げられ、崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ、クリームまたはローションとしては、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが挙げられ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられ、咀しゃく錠用物質としては、例えば、デキストロース、フルクトースｄｃ、ラクトース（一水和物；任意にアスパルテームまたはセルロースと組み合わされる）などが挙げられ、懸濁剤／ゲル化剤としては、例えば、カラゲナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが挙げられ、甘味料としては、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトースｄｃ、ソルビトール、スクロースｄｃなどが挙げられ、湿式造粒剤としては、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性セルロースなどが挙げられる。

【００２６】

用語「個体」、「対象」、及び「患者」は、哺乳動物を指し、ヒト及び非ヒト哺乳動物

を包含する。患者の例としては、限定されるものではないが、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、及びヒトが挙げられる。幾つかの実施形態では、患者は、ヒトを指す。

【００２７】

本明細書で使用する場合、用語「哺乳動物」は、限定されるものではないが、ヒト、マウス、ラット、モルモット、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジを包含する。

【００２８】

「薬学的に許容される」は、安全かつ非毒性、かつインビボまたはヒトへの投与に適していることを指す。

【００２９】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、特に明記しない限り、単独で、または別の置換基の一部として、指定の炭素原子数（例えば、C_1～C_6は、１～６個の炭素原子を意味する）を有する直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルなどが挙げられる。幾つかの実施形態では、用語「アルキル」は、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルキル、C_3～C_6アルキル、C_4～C_6アルキル、C_5～C_6アルキル、C_1～C_5アルキル、C_2～C_5アルキル、C_3～C_5アルキル、C_4～C_5アルキル、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルキル、C_3～C_4アルキル、C_1～C_3アルキル、C_2～C_3アルキル、またはC_1～C_2アルキルを包含し得る。

【００３０】

用語「シクロアルキル」、「炭素環式」、または「炭素環」は、示される数の環原子（例えば、C_3～C_6シクロアルキルは、３～６個の炭素を意味する）を有し、完全飽和であるか、または環の頂点間に１つ以下の二重結合を有する炭化水素環を指す。本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」、「炭素環式」、または「炭素環」は、例えば、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ピナン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、アダマンタン、ノルボルネン、スピロ環式C_5～$_{12}$アルカンなどの二環式、多環式、及びスピロ環式炭化水素環を指すことも意図する。幾つかの実施形態では、「シクロアルキル」は、C_3～C_7シクロアルキル、C_4～C_7シクロアルキル、C_5～C_7シクロアルキル、C_5～C_7シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_4～C_6シクロアルキル、C_5～C_6シクロアルキル、C_3～C_5シクロアルキル、C_4～C_5シクロアルキル、またはC_3～C_4シクロアルキルを包含する。加えて、多環式シクロアルキル基の１つの環は、芳香族であってもよく、ただし、多環式シクロアルキル基は、非芳香族炭素を介して親構造に結合している。例えば、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル基（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルキル基であるが、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－５－イル（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルキル基とみなされない。

【００３１】

用語「ヘテロアルキル」は、単独で、または別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、明示される数の炭素原子、ならびにＯ、Ｎ、Ｓｉ、及びＳからなる群から選択される１～３個のヘテロ原子からなる安定した直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを意味し、ここで、窒素及び硫黄原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化されていてもよい。ヘテロ原子（複数可）のＯ、Ｎ、及びＳは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置され得る。ヘテロ原子のＳｉは、アルキル基が分子の残部に結合している位置が含まれる、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置され得る。「ヘテロアルキル」は、最大３個の不飽和単位を含んでいてもよく、モノハロゲン化及びポリハロゲン化バリアント、またはそれらの組み合わせも包含する。例としては、$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-O-CF_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-S(O)-CH_3$、

－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝Ｎ－ＯＣＨ$_3$、及び－ＣＨ＝ＣＨ＝Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_3$が挙げられる。例えば、－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＯＣＨ$_3$及び－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$のように、最大２個のヘテロ原子が連続し得る。

【００３２】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、または「ヘテロ環」は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、示される数の環原子（例えば、５～６員ヘテロシクロアルキル）を有するシクロアルキルラジカル基を指し、ここで、環原子としての窒素及び硫黄原子は、任意に酸化されており、窒素原子（複数可）は任意に四級化されている。特に明記しない限り、「ヘテロシクロアルキル環」、「複素環」、または「ヘテロ環」は、単環系、二環系、架橋環系もしくは縮合環系、スピロ環系、または多環系であり得る。「ヘテロシクロアルキル環」、「複素環」、または「ヘテロ環」の非限定的な例としては、ピロリジン、ピペリジン、Ｎ－メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタルイミド、ピペリジン、ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、１，４－ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン－５－オキシド、チオモルホリン－Ｓ，Ｓ－オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、３－ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジン、トロパンなどが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」、または「ヘテロ環」基は、１個以上の環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残部に結合していてもよい。幾つかの実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」は、３～１０員ヘテロシクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロシクロアルキル、６～１０員ヘテロシクロアルキル、７～１０員ヘテロシクロアルキル、８～１０員ヘテロシクロアルキル、９～１０員ヘテロシクロアルキル、３～９員ヘテロシクロアルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～９員ヘテロシクロアルキル、６～９員ヘテロシクロアルキル、７～９員ヘテロシクロアルキル、８～９員ヘテロシクロアルキル、３～８員ヘテロシクロアルキル、４～８員ヘテロシクロアルキル、５～８員ヘテロシクロアルキル、６～８員ヘテロシクロアルキル、７～８員ヘテロシクロアルキル、３～７員ヘテロシクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～７員ヘテロシクロアルキル、６～７員ヘテロシクロアルキル、３～６員ヘテロシクロアルキル、４～６員ヘテロシクロアルキル、５～６員のヘテロシクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、４～５員ヘテロシクロアルキル、または３～４員ヘテロシクロアルキルを包含する。他の実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」は、環の炭素原子数によって特徴付けられてもよく、ただし、環は少なくとも１個のヘテロ原子を含む。例えば、幾つかの実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」は、Ｃ$_3$～Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_5$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_4$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_7$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_5$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_7$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_7$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_7$～Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_7$～Ｃ$_8$ヘテロシクロアルキル、またはＣ$_8$～Ｃ$_9$ヘテロシクロアルキルを包含する。環原子数により記載される「ヘテロシクロアルキル」は、環の炭素原子数によっても記載され得ると理解されるべきである。例えば、ピペラジニル環は、Ｃ$_4$ヘテロシクロアルキル環または６員ヘテロシクロアルキル環と記載され得、アゼチジニルまたはオキセタニル環は、それぞれＣ$_3$ヘテロシクロアルキル環または４員ヘテロシクロアルキル環と記載され得る。

【００３３】

用語「アルキレン」は、単独で、または別の置換基の一部として、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－により例示される、アルカンから誘導される二価ラジカルを意味する。典型的に

は、アルキル（またはアルキレン）基は、１～２４個の炭素原子を有する。幾つかの実施形態では、アルキル（またはアルキレン）基は、１０個以下の炭素原子を有する。

【００３４】

用語「ヘテロアルキレン」は、単独で、または別の置換基の一部として、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝Ｃ（Ｈ）ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－、及び－Ｓ－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－により例示される、ヘテロアルキルから誘導される飽和または不飽和またはポリ不飽和の二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基では、ヘテロ原子が鎖の末端の一方または両方を占め得る（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。

【００３５】

用語「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で、または別の置換基の一部として、ヘテロシクロアルキルから誘導される飽和または不飽和またはポリ不飽和の二価ラジカルを意味する。ヘテロシクロアルキレン基では、ヘテロ原子が鎖の末端の一方または両方を占め得る。

【００３６】

用語「アルコキシ」及び「アルキルアミノ」は、それらの通常の意味で使用され、それぞれ酸素原子またはアミノ基を介して分子の残部に結合されているアルキル基を指す。

【００３７】

用語「ヘテロシクロアルコキシ」は、ヘテロシクロアルキル－Ｏ－基を指し、ここで、ヘテロシクロアルキル基は、本明細書において前述した通りである。

【００３８】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、特に明記しない限り、単独で、または別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを包含することを意図する。例えば、用語「Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル、３－ブロモプロピル、ジフルオロメチルなどを包含することを意図する。

【００３９】

用語「ハロアルキル－ＯＨ」は、１個以上のヒドロキシル基によっても置換されている、上記の通りのハロアルキル基を指す。用語「ハロアルキル－ＯＨ」は、１個のヒドロキシル基により置換されたハロアルキル及び複数のヒドロキシル基により置換されたハロアルキルを包含することを意図する。例えば、用語「ハロアルキル－ＯＨ」は、－ＣＨ（Ｆ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＦＨＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＦ$_3$などを包含する。

【００４０】

用語「アルキル－ＯＨ」は、１個以上のヒドロキシル基により置換されたアルキルを指す。用語「アルキル－ＯＨ」は、１個のヒドロキシル基により置換されたアルキル及び複数のヒドロキシル基により置換されたアルキルを包含することを意図する。例えば、用語「アルキル－ＯＨ」は、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨなどを包含する。

【００４１】

用語「アルキル－ＣＮ」は、１個以上のシアノ基により置換されたアルキルを指す。用語「アルキル－ＣＮ」は、１個のシアノ基により置換されたアルキル及び複数のシアノ基により置換されたアルキルを包含することを意図する。例えば、用語「アルキル－ＣＮ」は、－ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_3$などを包含する。

【００４２】

用語「アリール」は、特に明記しない限り、単環または互いに縮合している複数環（三環まで）であり得るポリ不飽和炭化水素基、典型的には、芳香族炭化水素基を意味する。幾つかの実施形態では、「アリール」は、Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリール、Ｃ$_8$～Ｃ$_{14}$アリール、Ｃ$_{10}$～Ｃ$_{14}$アリール、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{14}$アリール、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール、Ｃ$_8$～Ｃ$_{12}$ア

リール、Ｃ１０～Ｃ１２アリール、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｃ８～Ｃ１０アリール、またはＣ６～Ｃ８アリールを包含する。幾つかの実施形態では、多環式アリール基のいずれの環も芳香族である（例えば、ナフチル）。他の実施形態では、多環式アリール基は、芳香環に縮合した非芳香族環を含み得、ただし、多環式アリール基は、芳香環の原子を介して親構造に結合している。従って、幾つかの実施形態では、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－５－イル基（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされるが、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされない。同様に、幾つかの実施形態では、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－８－イル基（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされるが、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－１－イル基（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされない。しかしながら、用語「アリール」は、結合点にかかわらず、本明細書で定義される「ヘテロアリール」を包含しないか、または「ヘテロアリール」と重複しない（例えば、キノリン－５－イル及びキノリン－２－イルの両方がヘテロアリール基である）。幾つかの実施形態では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。ある特定の実施形態では、アリールは、フェニルである。

【００４３】

用語「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される１～５個のヘテロ原子を含むアリール基（または環）を指し、ここで、窒素及び硫黄原子は、任意に酸化されており、窒素原子（複数可）は任意に四級化されている。ヘテロアリール基は、結合価が許す限り、炭素原子またはヘテロ原子を介して分子の残部に結合していてもよい。幾つかの実施形態では、多環式ヘテロアリール基のいずれの環も芳香族である。他の実施形態では、多環式ヘテロアリール基は、ヘテロアリール環に縮合した非芳香族環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル）を含み得、ただし、当該多環式ヘテロアリール基は、芳香環の原子を介して親構造に結合している。例えば、幾つかの実施形態では、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル基（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロアリール基とみなされるが、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロアリール基とみなされない。

【００４４】

アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、及びビフェニルが挙げられ、一方でヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどが挙げられる。幾つかの実施形態では、用語「ヘテロアリール」は、５～１０員ヘテロアリール、６～１０員ヘテロアリール、７～１０員ヘテロアリール、８～１０員ヘテロアリール、９～１０員ヘテロアリール、５～９員ヘテロアリール、６～９員ヘテロアリール、７～９員ヘテロアリール、８～９員ヘテロアリール、５～８員ヘテロアリール、６～８員ヘテロアリール、７～８員ヘテロアリール、５～７員ヘテロアリール、６～７員ヘテロアリール、または５～６員ヘテロアリールを包含する。

【００４５】

幾つかの実施形態では、上記の用語（例えば、「アルキル」、「アリール」、及び「ヘ

テロアリール」）は、示されるラジカルの置換形態及び非置換形態の両方を包含する。用語「置換」は、指定される基または部分が、限定されるものではないが、置換基、例えば、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、シアノ、アジド、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソなどが含まれる、１個以上の置換基を有することを意味する。用語「非置換」は、指定される基が置換基を有さないことを意味する。用語「置換」が構造系を記載するために使用される場合、置換は、当該系の結合価が許す任意の位置で生じることが意図される。基または部分が２個以上の置換基を有する場合、置換基は、同じであり得るか、互いに異なり得ると理解されよう。幾つかの実施形態では、置換された基または部分は、１～５個の置換基を有する。幾つかの実施形態では、置換された基または部分は、１個の置換基を有する。幾つかの実施形態では、置換された基または部分は、２個の置換基を有する。幾つかの実施形態では、置換された基または部分は、３個の置換基を有する。幾つかの実施形態では、置換された基または部分は、４個の置換基を有する。幾つかの実施形態では、置換された基または部分は、５個の置換基を有する。

【００４６】

「任意の」または「任意に」は、その後に記載される事象または状況が発生してもしなくてもよいこと、及び説明が当該事象または状況が発生する例及び発生しない例を包含することを意味する。例えば、「任意に置換されたアルキル」は、本明細書で定義される「アルキル」及び「置換アルキル」の両方を包含する。１個以上の置換基を含む任意の基に関して、かかる基は、立体的に非現実的、合成上実行不可能、及び／または本質的に不安定な任意の置換または置換パターンを導入することを意図しないことが当業者により理解されよう。基または部分が任意に置換されている場合、本開示は、当該基または部分が置換されている実施形態及び当該基または部分が置換されていない実施形態の両方を含むことも理解されよう。

【００４７】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ原子」は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）、及びケイ素（Ｓｉ）を包含することを意図する。

【００４８】

本明細書で使用する場合、用語「キラル」は、鏡像パートナーと重ね合わすことができない特性を有する分子を指す一方で、用語「アキラル」は、鏡像パートナーと重ね合わすことができる分子を指す。

【００４９】

本明細書で使用する場合、用語「立体異性体」は、同じ化学構造を有するが、空間内の原子または基の配置が異なる化合物を指す。

【００５０】

本明細書で使用する場合、化学構造における結合と交差する波線

【化３３】

は、当該化学構造において波線の結合が連結されている原子の、分子の残部または分子の断片の残部への結合点を示す。

【００５１】

本明細書で使用する場合、括弧内の基（例えば、Ｘ^{a}）に続く下付き文字での整数範囲の表現（例えば、（Ｘ^{a}）$_{0～1}$）は、当該基が当該整数範囲により示される出現回数を有し得ることを意味する。例えば、（Ｘ^{a}）$_{0～1}$は、Ｘ^{a}基が存在しなくてもよく、または

１回出現してもよいことを意味する。
【００５２】
「ジアステレオマー」は、２つ以上のキラル中心を有し、それらの分子が互いに鏡像でない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、分光特性、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能分析手順、例えば、電気泳動法及びクロマトグラフィーなどで分離することができる。
【００５３】
「エナンチオマー」は、互いに重ね合わすことができない鏡像である２つの立体異性体の化合物を指す。
【００５４】
本明細書において使用される立体化学の定義及び慣習は、一般に、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ （１９８４） ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、及びＥｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，“Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４に従う。本開示の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含み得、従って、異なる立体異性体形態で存在し得る。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、及びアトロプ異性体、ならびにそれらの混合物、例えば、ラセミ混合物が含まれる、本開示の化合物の全ての立体異性体形態が本開示の一部をなすことが意図される。多数の有機化合物が光学活性形態で存在し、すなわち、それらは平面偏光の平面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記載する際、接頭辞のＤ及びＬ、またはＲ及びＳは、そのキラル中心（複数可）に対する分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞のｄ及びｌまたは（＋）及び（－）は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために用いられ、（－）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の接頭辞が付けられた化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーとも称され得、かかる異性体の混合物は、多くの場合、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混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、これらは、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なかった場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、光学活性を欠く、２つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。
【００５５】
本明細書で使用する場合、用語「互変異性体」または「互変異性形態」は、低い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指す。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公知）は、プロトンの移動による相互変換、例えば、ケト－エノール及びイミン－エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、結合電子の幾つかの再編成による相互変換を含む。
【００５６】
本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、１種以上の溶媒分子及び本開示の化合物の会合または複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、限定されるものではないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが挙げられる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態、及び水和形態が含まれる溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含されることを意図する。
【００５７】
本明細書で使用する場合、用語「共結晶」は、一般的に化学量論比の、溶媒和物でも単塩でもない２種以上の異なる分子化合物またはイオン化合物から構成される結晶性単相物質である固体を指す。共結晶は、固有の特性を有する固有の結晶構造を形成する２種以上の成分からなる。典型的には、共結晶は、通常、自由に可逆な非共有結合性相互作用によ

り結び付いている結晶構造を特徴とする。本明細書で使用する場合、共結晶は、結晶構造を形成する既定の化学量論比の本開示の化合物及び少なくとも１種の他の成分を指す。

【００５８】

本明細書で使用する場合、用語「保護基」は、化合物の特定の官能基をブロックまたは保護するために通常用いられる置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物の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としては、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）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢＺ）、及び９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）が挙げられる。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指す。好適な保護基としては、アセチル及びシリルが挙げられる。「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指す。一般的なカルボキシ保護基としては、フェニルスルホニルエチル、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フェニル）エチル、２－（ジフェニルホスフィノ）－エチル、ニトロエチルなどが挙げられる。保護基の一般的説明及びその使用については、Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ ａｎｄ Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００６を参照のこと。

【００５９】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載される化合物に見出される特定の置換基に応じて、比較的無毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を包含することを意図する。本開示の化合物が比較的酸性の官能性を有する場合は、未希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで、中性形のかかる化合物を十分な量の所望の塩基と接触させることにより塩基付加塩が得られ得る。薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩としては、置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなど、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリニウム、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる、第一級、第二級、及び第三級アミンの塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能性を有する場合は、未希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで、中性形のかかる化合物を十分な量の所望の酸と接触させることにより酸付加塩が得られ得る。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜燐酸などのような無機酸から誘導されるもの、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的無毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アミノ酸、例えば、アルギニン酸などの塩、及びグルクロン酸またはガラクツロン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ，Ｓ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９を参照のこと）。本開示のある特定の化合物は、化合物の塩基付加塩または酸付加塩のいずれかへの変換を可能にする塩基性官能性及び酸性官能性の両方を有する。

【００６０】
化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することにより再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒における溶解性などのある特定の物理的特性が種々の塩形態とは異なるが、その他の点では、塩は本開示の目的の化合物の親形態と同等である。
【００６１】
本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ化合物、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、及び個々の異性体（例えば、別個のエナンチオマー）の全てが本開示の範囲内に包含されることを意図する。
【００６２】
本開示の化合物は、かかる化合物を構成する１個以上の原子の位置に非天然比率の原子同位体を含有し得る。例えば、本開示は、１個以上の原子が自然界において通常見出される当該原子の主要な原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているという事実を除いて、本明細書において詳述されるものと同一である、本開示の同位体標識されたバリアントも包含する。指定される任意の特定の原子または元素の全ての同位体が、本開示の化合物の範囲内であることが意図され、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、^{2}Ｈ（「Ｄ」）、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、及び^{125}Ｉが挙げられる。本開示のある特定の同位体標識された化合物（例えば、^{3}Ｈまたは^{14}Ｃで標識されたもの）は、化合物及び／または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識（^{3}Ｈ）及び炭素１４（^{14}Ｃ）同位体は、それらの調製の容易さ及び検出性のために有用である。より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、^{2}Ｈ）での更なる置換は、より高い代謝的安定性に起因するある特定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少）をもたらし得、それ故に、幾つかの状況において好まれ得る。陽電子放出同位体、例えば、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃ、及び^{18}Ｆは、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）研究に有用である。本開示の同位体標識された化合物は、通常、同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに使用することにより、本明細書における下記のスキーム及び／または実施例において開示されるものと類似した手順に従って調製され得る。
【００６３】
患者の疾患を「処置する」または患者の疾患の「処置」とは、疾患を阻害するか、もしくはその発症を抑えること；または疾患を改善するか、もしくはその退縮を引き起こすことを指す。本明細書で使用する場合、「処置」または「処置する」とは、臨床結果が含まれる、有益な結果または所望の結果を達成するための取り組みである。本開示の主旨に沿って、有益な結果または所望の結果としては、限定されるものではないが、以下のうちの１つ以上が挙げられる：疾患または障害に起因する１つ以上の症状を低減すること、疾患または障害の程度を減弱させること、疾患または障害を安定化させること（例えば、疾患または障害の悪化を予防するか、または遅延させる）、疾患または障害の発症または再発を遅延させること、疾患または障害の進行を遅延させるか、または減速すること、疾患または障害の状態を改善すること、疾患または障害の寛解（部分的か完全かを問わない）をもたらすこと、疾患または障害を処置するために必要とされる１種以上の他の薬物の用量を減少させること、疾患または障害を処置するために使用される別の薬物の効果を増強すること、疾患または障害の進行を遅延させること、生活の質を上昇させ、及び／または患者の生存期間を延長すること。疾患または障害の病理学的帰結の低減も「処置」に包含される。本開示の方法は、処置のこれらの側面のうちの任意の１つ以上を意図する。
【００６４】
患者の疾患を「予防する」、患者の疾患の「予防」、または患者の疾患の「予防法」とは、当該疾患を易発症するか、または当該疾患の症状をまだ呈していない患者において当該疾患が発症するのを予防することを指す。
【００６５】

語句「治療上有効量」は、（ｉ）特定の疾患、状態、もしくは障害を処置もしくは予防するか、（ｉｉ）特定の疾患、状態、もしくは障害の１つ以上の症状を減弱、改善、もしくは除去するか、または（ｉｉｉ）本明細書に記載される特定の疾患、状態、もしくは障害の１つ以上の症状の発症を予防するか、もしくは遅延させる本開示の化合物の量を意味する。

【００６６】

用語「がん」及び「がん性」は、通常、制御されない細胞増殖により特徴付けられる、哺乳動物における生理的状態を指すか、または表現する。

【００６７】

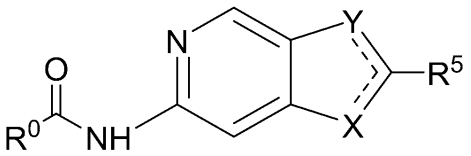
明確にするために別個の実施形態において記載されている本開示のある特定の特徴は、組み合わせて単一の実施形態で提供されてもよいことが理解されよう。反対に、簡潔さのために単一の実施形態において記載されている様々な本発明の特徴は、別々にまたは任意の好適な副組合せで提供されてもよい。可変部分により表される化学基に関する実施形態の全ての組み合わせは、かかる組み合わせが安定化合物（すなわち、単離され得、特徴付けされ得、生物活性について試験され得る化合物）である化合物を包含する限りにおいて、あらゆる組み合わせが個別かつ明示的に開示されたかのように、本発明により具体的に包含され、本明細書において開示される。加えて、かかる可変部分を記載する実施形態において列挙される化学基の全ての副組合せも、化学基のあらゆるかかる副組合せが本明細書において個別かつ明示的に開示されたかのように、本発明により具体的に包含され、本明細書において開示される。

【００６８】

ＩＩ．化合物

一態様では、式（Ｉ）：

【化３４】



（Ｉ）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であって、式中、

Ｘは、ＮＲ$^{3'}$またはＣＲ^{3}であり、

Ｙは、ＮＲ^{2}またはＣＲ^{4}であり、

ＸがＮＲ$^{3'}$である場合、Ｙは、ＣＲ^{4}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、またはＸがＣＲ^{3}である場合、Ｙは、ＮＲ^{2}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、

Ｒ^{0}は、

【化３５】



の基であり、

ｍは、０～３の整数であり、

各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ

^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’であり、Ｒ^{1}の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、当該Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、

Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、

Ｒ^{3}’は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、または－ＣＮであり、

Ｒ^{4}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはハロゲンであり、当該Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、

Ｒ^{5}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’であり、Ｒ^{6}の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

各Ｒ^{7}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり、

各Ｒ^{8}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり、

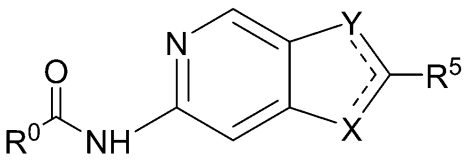
Ｒ^{7}及びＲ^{8}’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

各R^9は、独立して、ハロゲン、－OR^{10}、－NR^7R^8、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、－CN、S（O）$_n$$C_1$～$C_3$アルキル、またはS（O）$_n$$C_3$～$C_6$シクロアルキルであり、
nは、0～2の整数であり、
各R^{10}は、独立して、－H、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、またはC_3～C_6シクロアルキルであり、当該C_1～C_3アルキルは、ヒドロキシル、C_1～C_3アルコキシ、及び／または1～6個の重水素原子で任意に置換されている、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書において提供される。

【0069】

一態様では、式（I）：

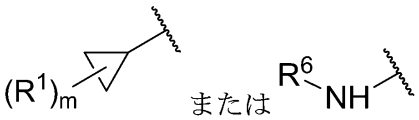
【化36】



（I）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であって、式中、
Xは、$NR^{3'}$またはCR^3であり、
Yは、NR^2またはCR^4であり、
X が$NR^{3'}$である場合、Yは、CR^4であり、Yは、CR^5への二重結合を有し、Xは、CR^5への単結合を有し、またはXがCR^3である場合、Yは、NR^2であり、Yは、CR^5への単結合を有し、Xは、CR^5への二重結合を有し、
R^0は、

【化37】



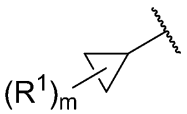
の基であり、
mは、0～3の整数であり、
各R^1は、独立して、－D、－F、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^7{}'R^8{}'$、C_1～C_3アルキレン－OH、C_1～C_3アルキレン－CN、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^7{}'R^8{}'$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－OH、C_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^7{}'R^8{}'$であり、R^1の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、1～3個のフッ素原子及び／または1～6個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－CN、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、

R^2は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、またはC_3～C_6シクロアルキルであり、当該C_1～C_3アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、
R^3は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
$R^{3'}$は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、－C_3～C_6シクロアルキル、または－ＣＮであり、
R^4は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、またはハロゲンであり、当該C_1～C_3アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、
R^5は、C_6～C_{14}アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該C_6～C_{14}アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のR^9基で任意に置換されており、
R^6は、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_6アルキレン－$NR^7{}'R^8{}'$、C_1～C_6アルキレン－ＯＨ、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^7{}'R^8{}'$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－ＯＨ、C_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^7{}'R^8{}'$であり、R^6の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各R^7は、独立して、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、
各R^8は、独立して、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、
R^7及び$R^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各R^9は、独立して、ハロゲン、－OR^{10}、－NR^7R^8、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、－ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_n$$C_1$～$C_3$アルキル、またはＳ（Ｏ）$_n$$C_3$～$C_6$シクロアルキルであり、
ｎは、０～２の整数であり、
各R^{10}は、独立して、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、またはC_3～C_6シクロアルキルであり、当該C_1～C_3アルキルは、ヒドロキシル、C_1～C_3アルコキシ、及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、当該化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書において提供される。

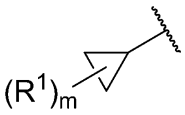
【００７０】

本発明の態様の幾つかの実施形態では、R^0は、

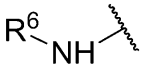
【化３８】



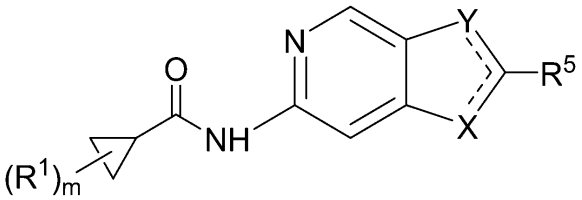
である。R^0が
【化３９】



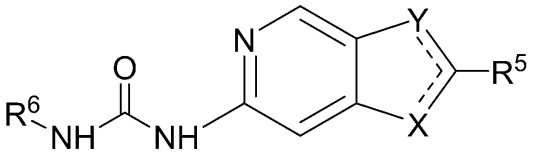
である幾つかの実施形態では、ｍは、０、１、２、または３の整数である。幾つかの実施形態では、ｍは０である。他の実施形態では、ｍは１である。更なる他の実施形態では、ｍは２である。なおも更に他の実施形態では、ｍは３である。本発明の態様の他の実施形態では、R^0は、
【化４０】



である。
【００７１】
幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）または式（Ｉ－Ｂ）：
【化４１】



（Ｉ－Ａ）または



（Ｉ－Ｂ）

の化合物である。
【００７２】
幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_3アルキレン－ＯＨ、C_1～C_3アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－ＯＨ、C_1～C_2アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_7ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_3～C_7ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$であり、ここで、R^1の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原

子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されている。

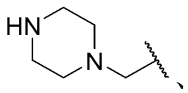
【００７３】

幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_3アルキレン－ＯＨ、C_1～C_3アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－ＯＨ、C_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$であり、ここで、R^1の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、－Ｆ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_3アルキレン－ＯＨ、C_1～C_3アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－ＯＨ、C_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$であり、ここで、R^1の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレンは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、C_1～C_3アルキルである。幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_3アルキレン－ＯＨ、またはC_1～C_3アルキレン－ＣＮである。幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_7ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_3～C_7ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$である。幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$である。幾つかの実施形態では、各R^1は、独立して、C_1～C_3アルキレン－ＯＨ、C_1～C_3アルキレン－

ＣＮ、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＯＨである。幾つかの実施形態では、各Ｒ１は、独立して、－Ｆ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、またはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨであり、ここで、Ｒ１のＲ７’及びＲ８’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各Ｒ１は、独立して、－Ｆ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、またはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨであり、ここで、Ｒ１のＲ７’及びＲ８’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、当該複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子は、ＨまたはＣ１～Ｃ３アルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各Ｒ１は、独立して、－Ｆ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、またはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨである。ある特定の実施形態では、各Ｒ１は、－Ｆである。幾つかの実施形態では、各Ｒ１は、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’である。ある特定の実施形態では、各Ｒ１は、独立して、任意に置換された－Ｃ１～Ｃ２アルキレン－Ｎ－モルホリニルまたは任意に置換された－Ｃ１～Ｃ２アルキレン－Ｎ－ピペラジニルである。幾つかの実施形態では、各Ｒ１は、独立して、

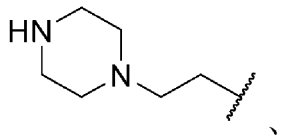
任意に置換された

【化４２】



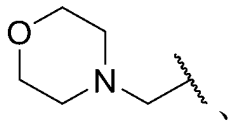
任意に置換された

【化４３】



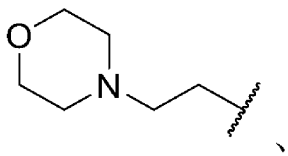
任意に置換された

【化４４】



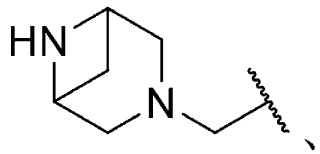
任意に置換された

【化４５】

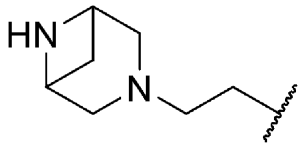


任意に置換された

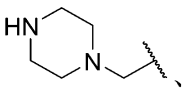
【化４６】



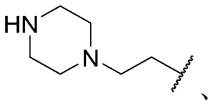
または任意に置換された
【化４７】



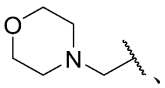
である。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、
任意に置換された
【化４８】



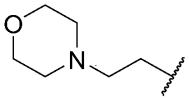
任意に置換された
【化４９】



任意に置換された
【化５０】

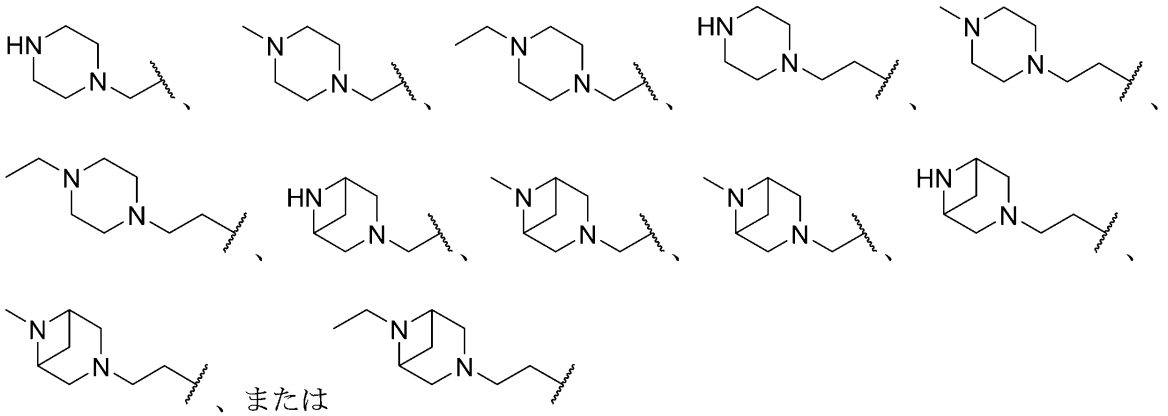


または任意に置換された
【化５１】



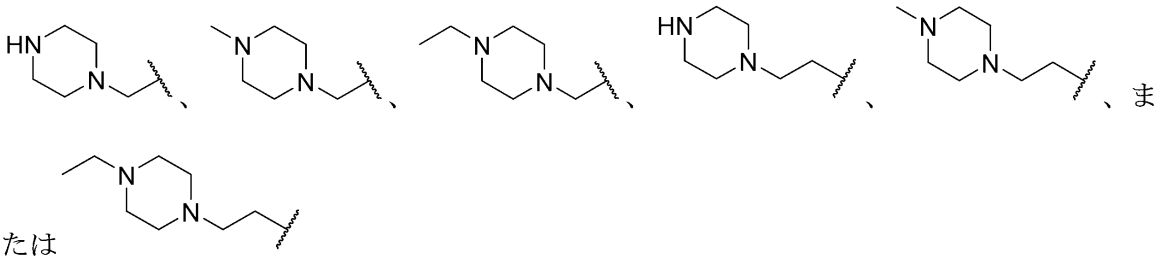
である。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、

【化５２】



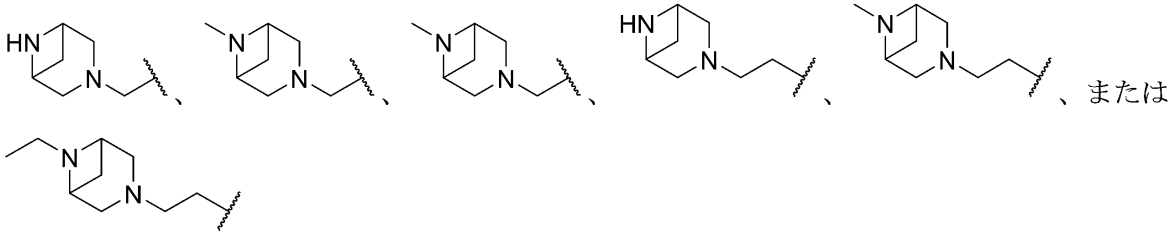
である。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、

【化５３】



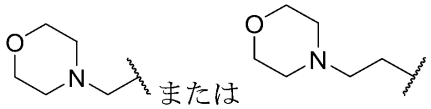
である。ある特定の他の実施形態で、各Ｒ^{1}は、独立して、

【化５４】



である。更なる他の実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、

【化５５】



である。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨである。ある特定の他の実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－ＯＨである。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{3}$、または

－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。ある特定の他の実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、－ＣＨ$_2$ＯＨまたは－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。

【００７４】

本発明の態様の幾つかの実施形態では、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＮＲ^{2}である。ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＮＲ^{2}である幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり、ここで、当該Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮである。

【００７５】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、またはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり、ここで、当該Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり、ここで、当該Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＨまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルまたはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり、ここで、当該Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり、ここで、当該Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、または－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、ここで、当該－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、または－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【００７６】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈ、－ＣＤ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、または－ＣＨＦ$_2$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、または－ＣＨＦ$_2$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈまたは－ＣＨ$_3$である。

【００７７】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、またはハロゲンである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、ハロゲン、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、－Ｆ－または－ＣＨ$_3$である。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、－Ｆ－、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｆ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｈまたは－Ｆである。幾つかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＨまたはＣＨ

$_3$である。幾つかの実施形態では、R^3は、－Ｈまたは－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^3は、－Ｆまたは－CH_3である。幾つかの実施形態では、R^3は、－Ｆまたは－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^3は、－CH_3または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^3は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、R^3は、－Ｆである。幾つかの実施形態では、R^3は、－CH_3である。幾つかの実施形態では、R^3は、－ＣＮである。

【００７８】

幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3、CD_3、または－CH_2CH_3であり、R^3は、－Ｈ、－Ｆ、－CH_3、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3であり、R^3は、－Ｈ、－Ｆ、－CH_3、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CD_3であり、R^3は、－Ｈ、－Ｆ、－CH_3、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^2は－CH_2CH_3であり、R^3は、－Ｈ、－Ｆ、－CH_3、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3、－CD_3、または－CH_2CH_3であり、R^3は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3、－CD_3、または－CH_2CH_3であり、R^3は、－Ｆである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3、CD_3、または－CH_2CH_3であり、R^3は、－CH_3である。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3、－CD_3、または－CH_2CH_3であり、R^3は、－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3、－CD_3、または－CH_2CH_3であり、R^3は、－Ｈ、－Ｆ、－CH_3、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3であり、R^3は、－Ｈまたは－CH_3である。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3であり、R^3は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3であり、R^3は、－CH_3である。幾つかの実施形態では、R^2は、－Ｈまたは－CH_3であり、R^3は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、R^2は、－Ｈであり、R^3は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、R^2は、－CH_3であり、R^3は、－Ｈである。

【００７９】

本発明の態様の他の実施形態では、ＸはＮ$R^{3'}$であり、ＹはＣR^4である。ＸがＮ$R^{3'}$であり、ＹがＣR^4である幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、－C_3～C_6シクロアルキル、または－ＣＮであり、R^4は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、またはハロゲンであり、ここで、当該C_1～C_3アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。

【００８０】

幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、またはC_3－シクロアルキルである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈ、C_3シクロアルキル、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、C_1～C_3アルキル、C_3シクロアルキル、または－ＣＮ。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－ＨまたはC_1～C_3アルキルである。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈまたは－CH_3である。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－ＨまたはC_3シクロアルキルである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈまたは－ＣＮである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、C_1～C_3アルキルまたはC_3シクロアルキルである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、C_1～C_3アルキルまたは－ＣＮである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、C_3シクロアルキルまたは－ＣＮである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、Ｈである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、C_1～C_3アルキルである。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、または－Ｃ（CH_3）$_2$である。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－CH_3である。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、C_3シクロアルキルである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－ＣＮである。

【００８１】

幾つかの実施形態では、R^4は、－ＨまたはC_1～C_3アルキルであり、ここで、当該C_1～C_3アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈまたはハロゲンである。幾つかの実

施形態では、R^4は、C_1～C_3アルキルまたはハロゲンであり、ここで、当該C_1～C_3アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、R^4は、C_1～C_3アルキルであり、ここで、当該C_1～C_3アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^4は、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、または－$CH(CH_3)_2$であり、ここで、当該－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、または－$CH(CH_3)_2$は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されている。ある特定の実施形態では、R^4は、CH_3である。幾つかの実施形態では、R^4は、ハロゲンである。ある特定の実施形態では、R^4は、－Ｆ、－Ｃｌ、または－Ｂｒである。ある特定の他の実施形態では、R^4は、－Ｆである。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈ、－Ｆ、または－CH_3である。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CHF_2、－CH_2CH_3、またはハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CHF_2、または－CH_2CH_3である。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CHF_2、またはハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈ、－CH_3、－CHF_2、－CH_2CH_3、またはハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈ、－CD_3、－CHF_2、－CH_2CH_3、またはハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^4は、－CH_3、－CD_3、－CHF_2、－CH_2CH_3、またはハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^4は、－Ｈまたはハロゲンである。幾つかの実施形態では、R^4は、－CH_3または－CH_2CH_3である。幾つかの実施形態では、R^4は、－CH_3、－CD_3、または－CHF_2である。

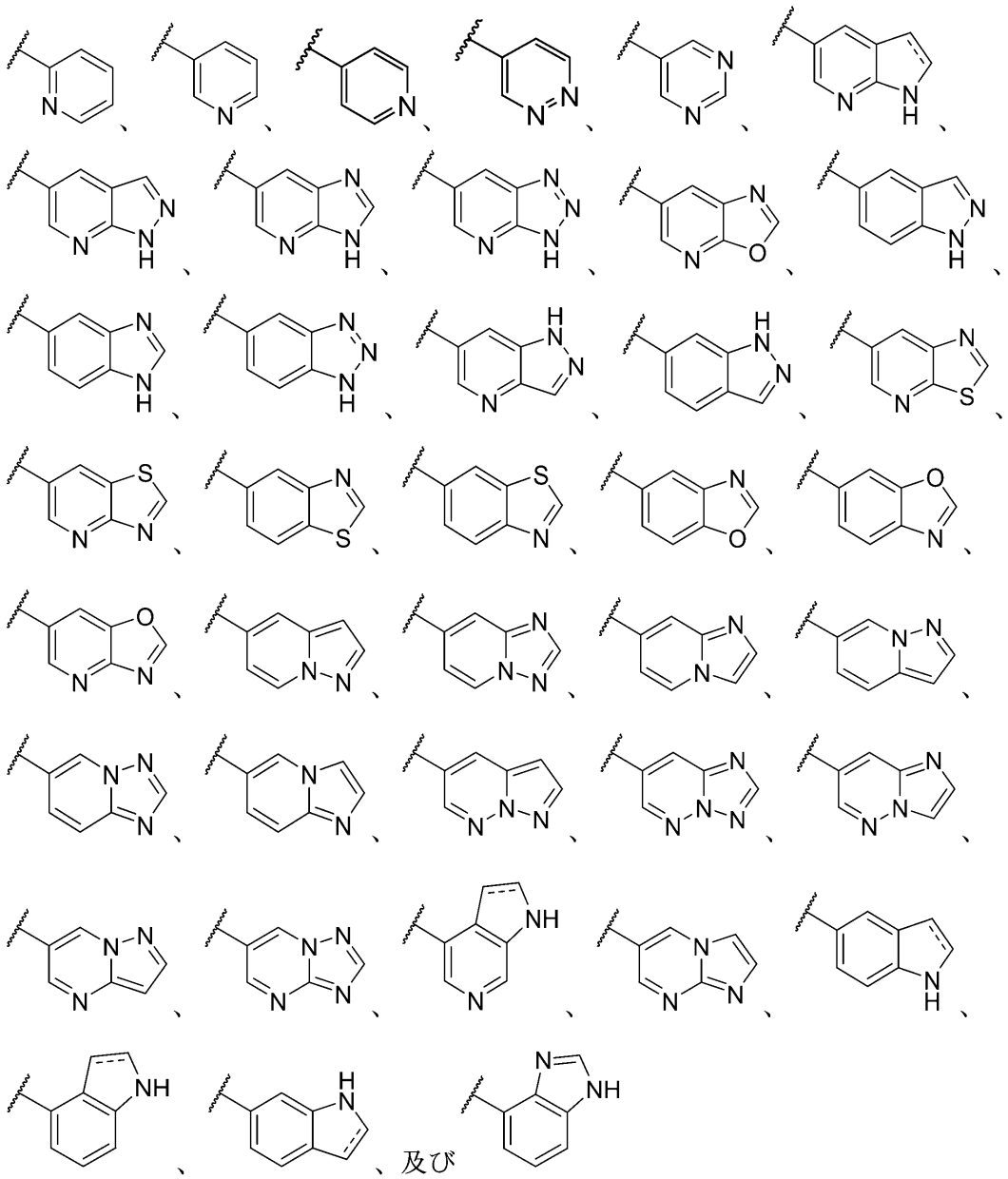
【００８２】

幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈまたは－CH_3であり、R^4は、－Ｈ、－Ｆ、または－CH_3である。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈであり、R^4は、－Ｈ、－Ｆ、または－CH_3である。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－CH_3であり、R^4は、－Ｈ、－Ｆ、または－CH_3である。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈまたは－CH_3であり、R^4は、－Ｈである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈまたは－CH_3であり、R^4は、－Ｆである。幾つかの実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈまたは－CH_3であり、R^4は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈであり、R^4は、－Ｈである。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈであり、R^4は、－Ｆである。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－Ｈであり、R^4は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－CH_3であり、R^4は、－Ｈである。ある特定の実施形態では、$R^{3'}$は、－CH_3であり、R^4は、－Ｆである。ある特定の他の実施形態では、$R^{3'}$は、－CH_3であり、R^4は、－CH_3である。

【００８３】

幾つかの実施形態では、R^5は、C_6～C_{14}アリールまたは５～１０員のヘテロアリールであり、ここで、当該C_6～C_{14}アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のR^9基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^5は、C_6～C_{14}アリールであり、ここで、当該C_6～C_{14}アリールは、１～５個のR^9基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^5は、フェニルであり、ここで、当該フェニルは、１～５個のR^9基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^5は、５～１０員のヘテロアリールであり、ここで、当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のR^9基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^5は、

【化５６】

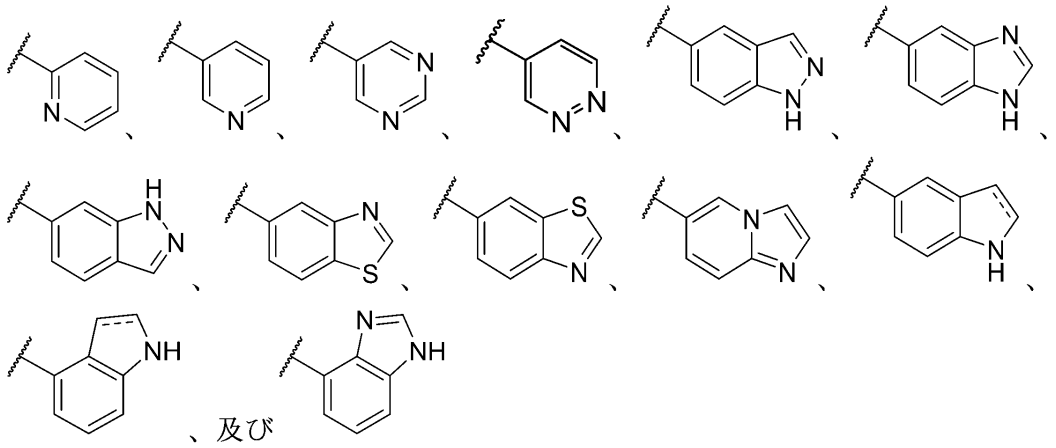


からなる群から選択される５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、

【化５７】

は、単結合または二重結合を示し、当該Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化５８】

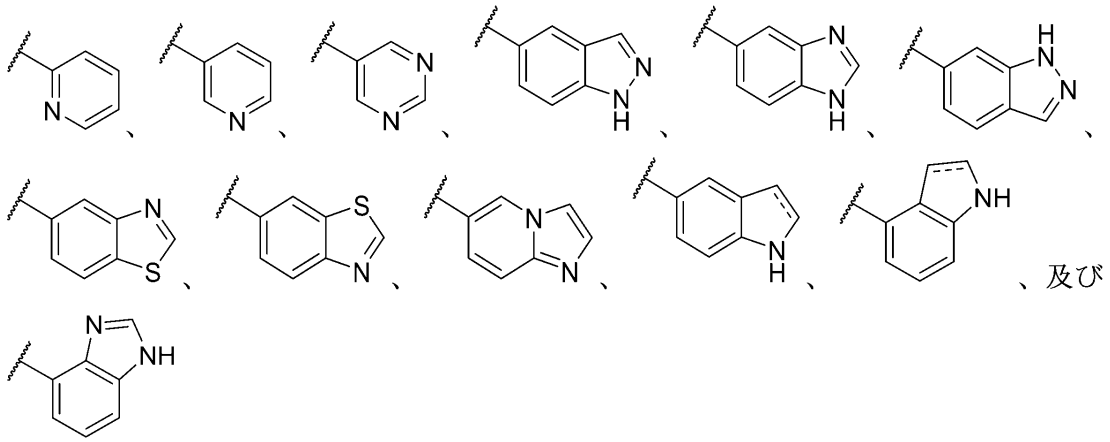


からなる群から選択される５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、

【化５９】

は、単結合または二重結合を示し、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化６０】

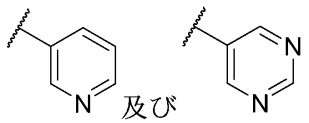


からなる群から選択される５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、

【化６１】

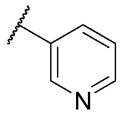
は、単結合または二重結合を示し、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化６２】



からなる群から選択される５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化６３】

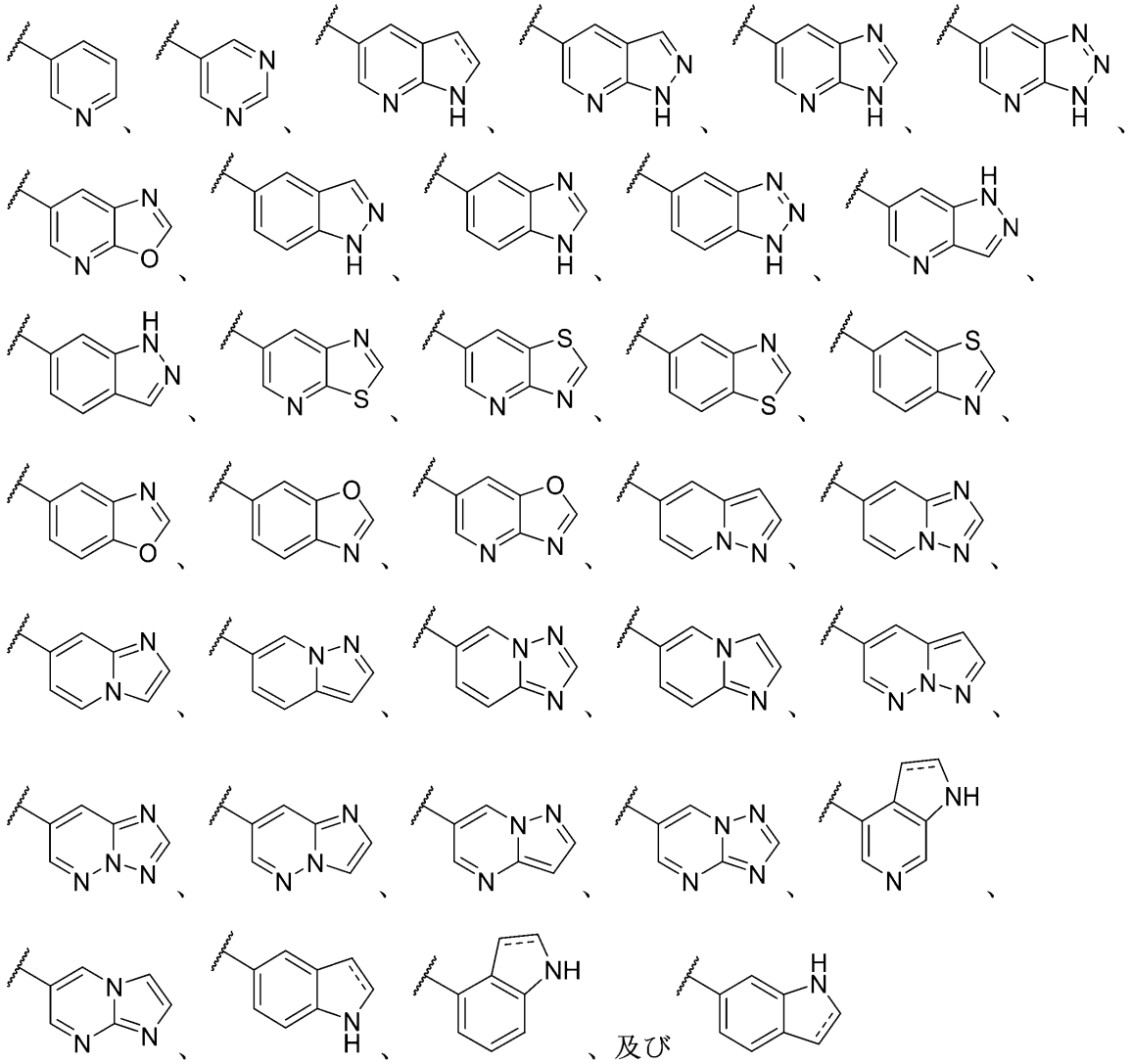


からなる群から選択される５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている。

【００８４】

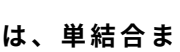
幾つかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化６４】



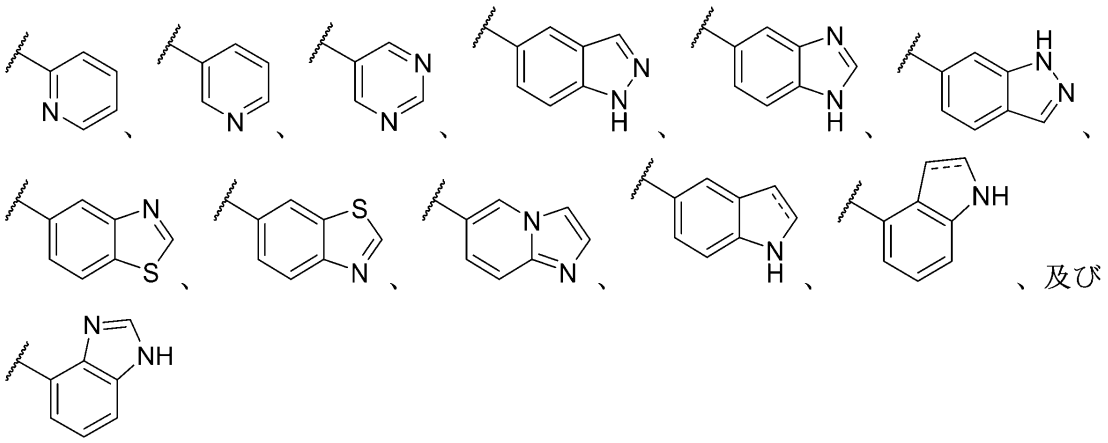
からなる群から選択される５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、

【化６５】



は、単結合または二重結合を示し、当該Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{5}は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化６６】

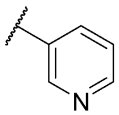


からなる群から選択され、ここで、

【化６７】

は、単結合または二重結合を示し、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ^{5}は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化６８】



からなる群から選択され、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている。

【００８５】

幾つかの実施形態では、Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$

～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’であり、Ｒ６の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。

【００８６】

幾つかの実施形態では、Ｒ６は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’であり、Ｒ６の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。

【００８７】

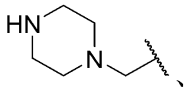
幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’であり、Ｒ６の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’であり、Ｒ６の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換

されている。幾つかの実施形態では、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＯＨ、またはＣ１～Ｃ６アルキレン－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’である。幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＯＨ、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’である。幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＯＨ、またはＣ１～Ｃ６アルキレン－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’である。幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ３～Ｃ６シクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’、Ｃ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７Ｒ８、またはＣ１～Ｃ２アルキレン－（Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ０～Ｃ２アルキレン）－ＮＲ７’Ｒ８’である。他の実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ６アルキレン－ＯＨまたはＣ１～Ｃ６アルキレン－ＣＮである。幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’である。ある特定の実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’であり、ここで、Ｒ６のＲ７’及びＲ８’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。ある特定の他の実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’であり、ここで、Ｒ６のＲ７’及びＲ８’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換され

ている。幾つかの実施形態では、R^6は、C_1～C_3アルキルである。ある特定の実施形態では、R^6は、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、または－$CH(CH_3)_2$である。ある特定の他の実施形態では、R^6は、－CH_2CH_3である。幾つかの実施形態では、R^6は、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$である。ある特定の実施形態では、各R^6は、独立して、任意に置換された－C_1～C_2アルキレン－N－モルホリニルまたは任意に置換された－C_1～C_2アルキレン－N－ピペラジニルである。幾つかの実施形態では、各R^6は、独立して、

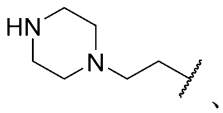
任意に置換された

【化６９】



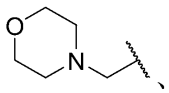
任意に置換された

【化７０】



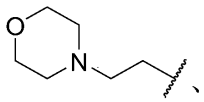
任意に置換された

【化７１】



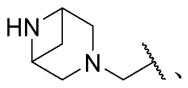
任意に置換された

【化７２】



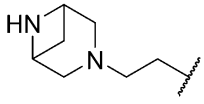
任意に置換された

【化７３】

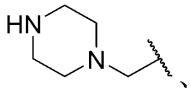


または任意に置換された

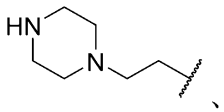
【化７４】



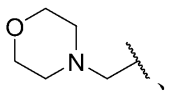
である。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{6}は、独立して、
【化７５】



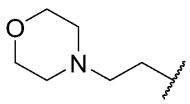
任意に置換された
【化７６】



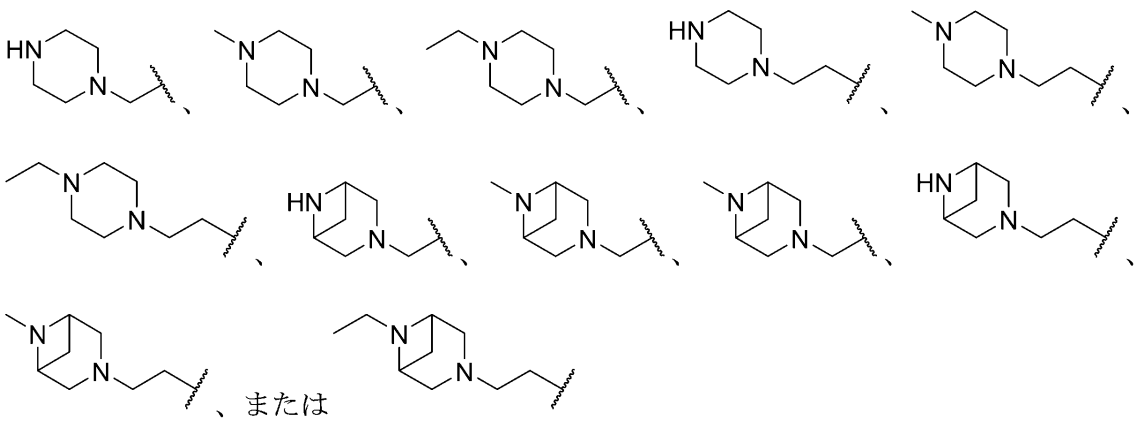
任意に置換された
【化７７】



または任意に置換された
【化７８】



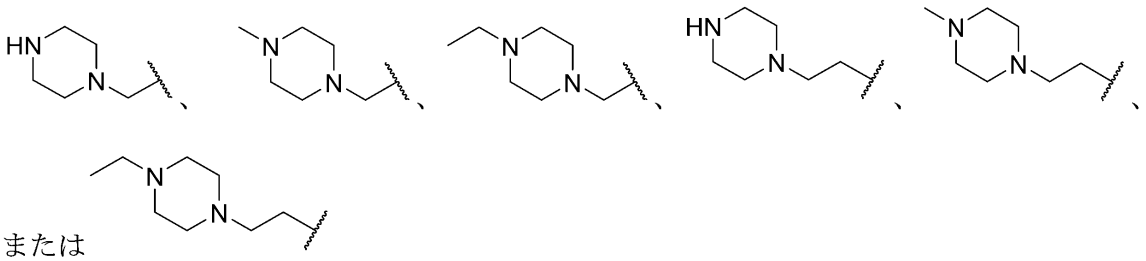
である。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{6}は、独立して、
【化７９】



、または

である。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{6}は、独立して、

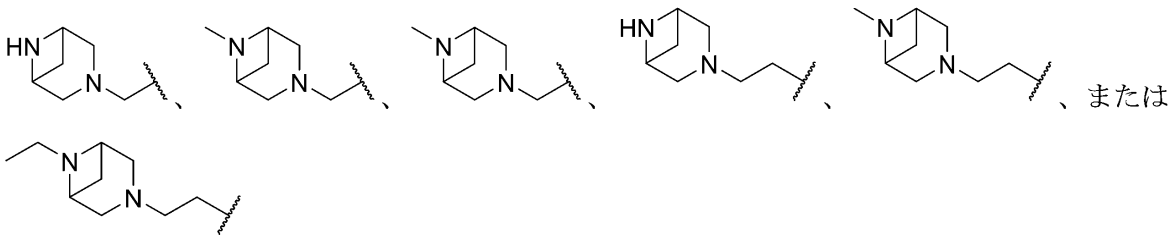
【化８０】



または

である。ある特定の他の実施形態で、各Ｒ^{6}は、独立して、

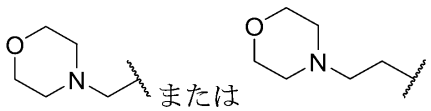
【化８１】



、または

である。更なる他の実施形態では、各Ｒ^{6}は、独立して、

【化８２】



または

である。

【００８８】

幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルである。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキル－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルである。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して－Ｈである。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立してＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルである。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立してＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{7}は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立してＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立してＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキルであり、ここで、各Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキルの各ハロゲン原子は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、または－Ｂｒである。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立してＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮである。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＣＮ）ＣＨ$_{3}$である。幾つかの実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立してＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルである。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ

$H_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH(OH)CH_3$、または$-CH(OH)CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_3)CH_3$、$-CH(CH_2OH)CH_3$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH(NH_2)CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH(NH_2)CH_3$、または$-CH(NH_2)CH_2CH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2NHCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH(NHCH_3)CH_3$、$-CH(CH_2NH_2CH_3$、$-CH_2CH_2SH$、$-CH(SH)CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2SH$、$-CH_2CH(SH)CH_3$、または$-CH(SH)CH_2CH_3$、$-CH_2SCH_3$、$-CH_2SCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2SCH_3$、$-CH(SCH_3)CH_3$、または$-CH(CH_2SH)CH_3$である。

【００８９】

幾つかの実施形態では、各R^8は、独立して、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、またはC_1～C_6ヘテロアルキルである。幾つかの実施形態では、各R^8は、独立して、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキル－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルである。幾つかの実施形態では、各R^8は、独立して－Ｈである。幾つかの実施形態では、各R^8は、独立してC_1～C_3アルキルである。ある特定の実施形態では、各R^8は、独立して、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-H_2CH_2CH_3$、または$-CH(CH_3)_2$である。幾つかの実施形態では、各R^8は、独立してC_3～C_6シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。幾つかの実施形態では、各R^8は、独立してC_2～C_3ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、各R^8は、独立してC_2～C_3ハロアルキルであり、ここで、各C_2～C_3ハロアルキルの各ハロゲン原子は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、または－Ｂｒである。幾つかの実施形態では、各R^8は、独立してC_2～C_3アルキレン－ＣＮである。ある特定の実施形態では、各R^8は、独立して、$-CH_2CH_2CN$、$-CH(CN)CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2CN$、$-CH_2CH(CN)CH_3$、$-CH(CN)CH_2CH_3$、または$-CH(CH_2CN)CH_3$である。幾つかの実施形態では、各R^8は、独立してC_2～C_3ヘテロアルキルである。ある特定の実施形態では、各R^8は、独立して、$-CH_2CH_2OH$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH(OH)CH_3$、または$-CH(OH)CH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_3)CH_3$、$-CH(CH_2OH)CH_3$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH(NH_2)CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH(NH_2)CH_3$、または$-CH(NH_2)CH_2CH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2NHCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH(NHCH_3)CH_3$、$-CH(CH_2NH_2CH_3$、$-CH_2CH_2SH$、$-CH(SH)CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2SH$、$-CH_2CH(SH)CH_3$、または$-CH(SH)CH_2CH_3$、$-CH_2SCH_3$、$-CH_2SCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2SCH_3$、$-CH(SCH_3)CH_3$、または$-CH(CH_2SH)CH_3$である。

【００９０】

幾つかの実施形態では、R^7及び$R^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^1のR^7及び$R^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、当該複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子は、ＨまたはC_1～C_3アルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、R^7及び$R^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原

子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。幾つかの実施形態では、Ｒ１のＲ７'及びＲ８'の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、当該複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子は、ＨまたはＣ１～Ｃ３アルキルで任意に置換されている。

【００９１】

幾つかの実施形態では、各Ｒ９は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ１０、－ＮＲ７Ｒ８、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、－ＣＮ、Ｓ（Ｏ）ｎＣ１～Ｃ３アルキル、またはＳ（Ｏ）ｎＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、ここで、ｎは０～２の整数である。幾つかの実施形態では、各Ｒ９は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ１０、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ１０、－ＣＨ３、または－ＣＮである。幾つかの実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆ、－ＯＲ１０、または－ＣＨ３である。幾つかの実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆまたは－ＯＲ１０である。ある特定の実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、または－ＯＣＤ３である。

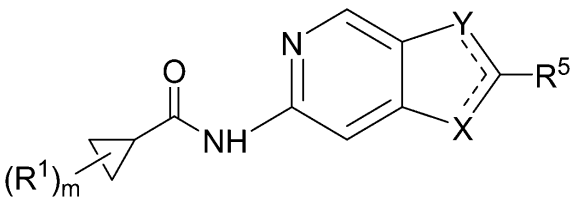
【００９２】

幾つかの実施形態では、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３ハロアルキル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、当該Ｃ１～Ｃ３アルキルは、ヒドロキシル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、当該Ｃ１～Ｃ３アルキルは、ヒドロキシル及び／またはＣ１～Ｃ３アルコキシ及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、－ＣＨ２ＣＨ３、またはシクロプロピルであり、当該－ＣＨ３または当該－ＣＨ２ＣＨ３は、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ３で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、または－ＣＨ２ＣＨ３であり、当該－ＣＨ３または当該－ＣＨ２ＣＨ３は、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ３で任意に置換されている。幾つかの実施形態では、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、または－ＣＦ３である。幾つかの実施形態では、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈまたは－ＣＨ３である。

【００９３】

幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）：

【化８３】



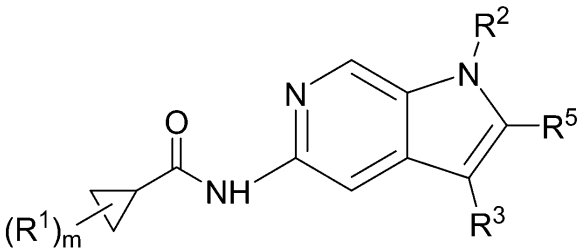
（Ｉ－Ａ）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物である。

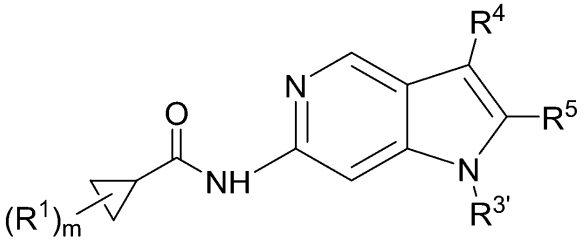
【００９４】

幾つかの実施形態では、式（Ｉ）または式（Ｉ－Ａ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化８４】



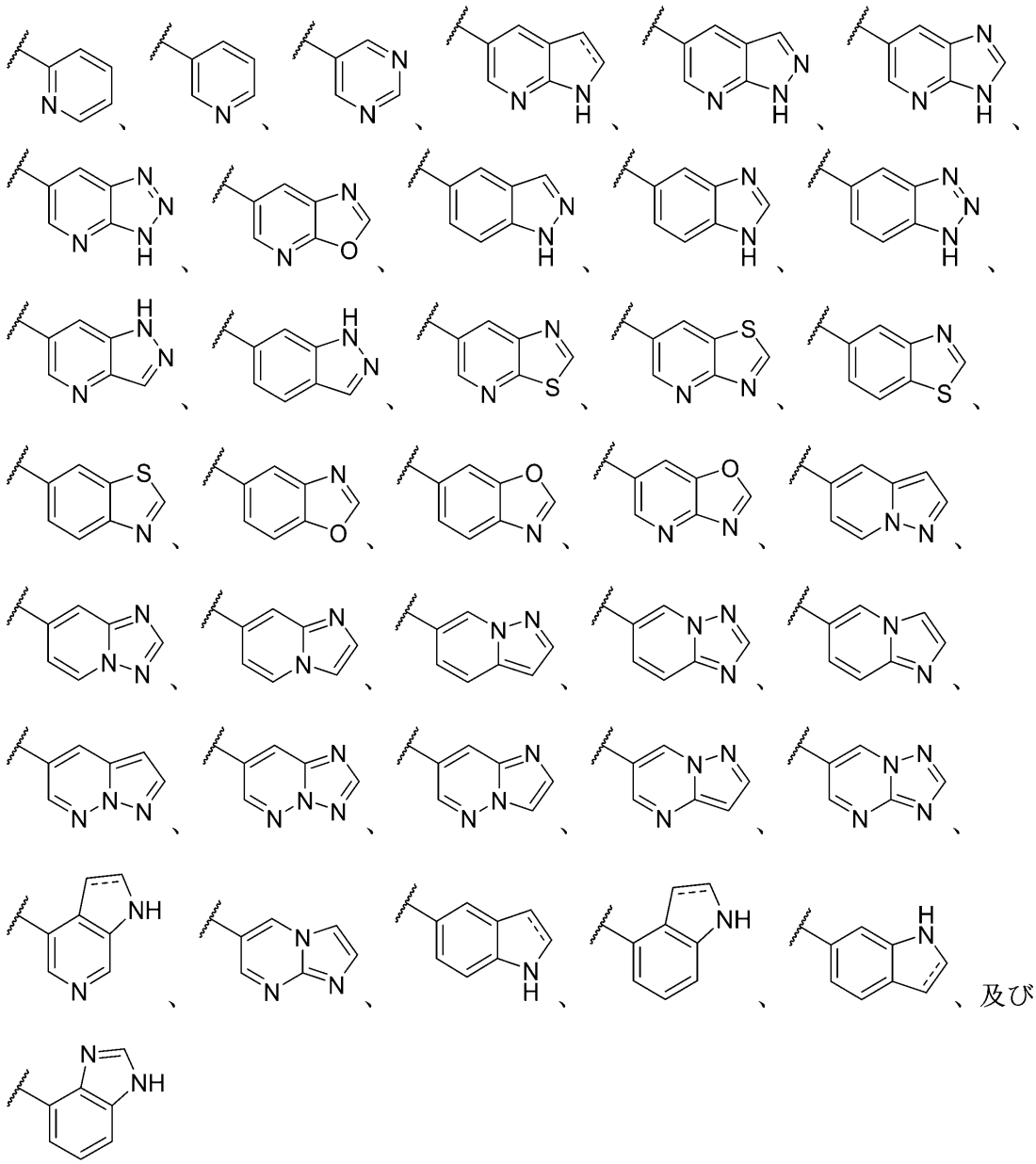
（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であって、式中、
ｍは、０または２の整数であり、
各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}'Ｒ^{8}'、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}'Ｒ^{8}'、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}'Ｒ^{8}'であり、Ｒ^{1}の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレンは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
Ｒ^{2}は、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、ＣＤ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$－シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
Ｒ^{3}'は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$－シクロアルキル、または－ＣＮであり、
Ｒ^{4}は、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはハロゲンであり、
Ｒ^{5}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{1}$$_{4}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化８５】



からなる群から選択され、

【化８６】

は、単結合または二重結合を示し、当該Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

各Ｒ^{7}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキル－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルであり、

各Ｒ^{8}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキル－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルであり、

Ｒ^{7}及びＲ^{8}の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキレ

ン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ９は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ１０、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、または－ＣＮであり、
各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、当該Ｃ１～Ｃ３アルキルは、ヒドロキシル及び／またはＣ１～Ｃ３アルコキシ及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、当該化合物である。

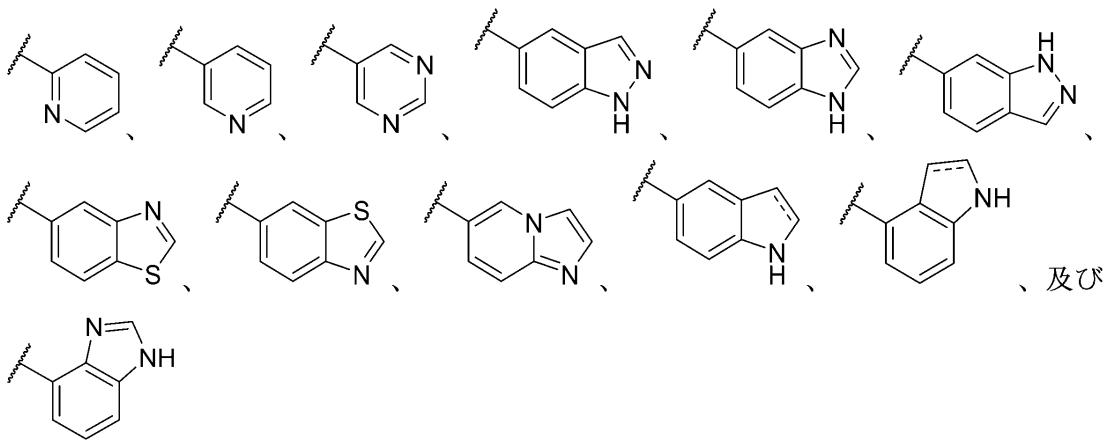
【００９５】

幾つかの実施形態では、各Ｒ１は、独立して、－Ｆ、Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７’Ｒ８’、またはＣ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨであり、ここで、Ｒ１のＲ７’及びＲ８’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、当該複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子は、ＨまたはＣ１～Ｃ３アルキルで任意に置換されている。

【００９６】

幾つかの実施形態では、Ｒ５は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化８７】



からなる群から選択され、

【化８８】

は、単結合または二重結合を示し、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ９基で任意に置換されている。

【００９７】

幾つかの実施形態では、Ｒ２は、－ＣＨ３、ＣＤ３、または－ＣＨ２ＣＨ３であり、Ｒ３は、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ３、または－ＣＮであり、Ｒ３’は、－Ｈまたは－ＣＨ３であり、Ｒ４は、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ３である。

【００９８】

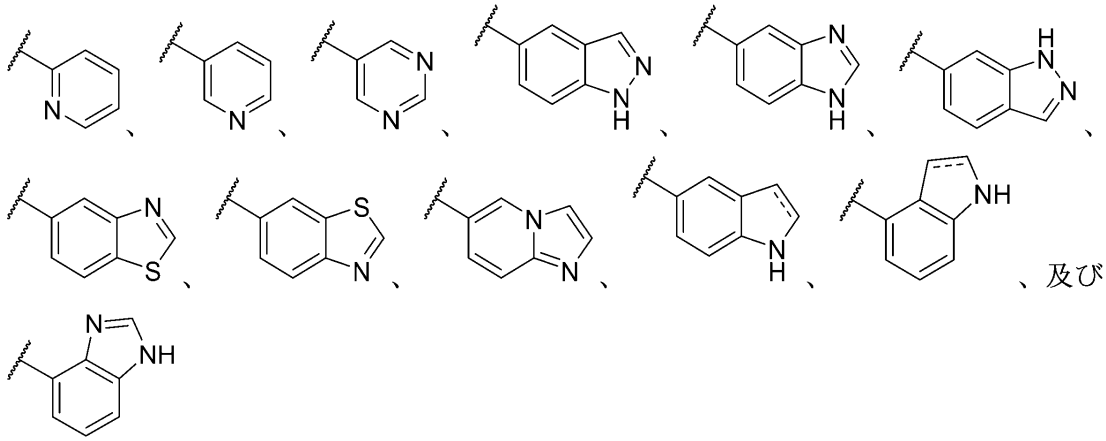
幾つかの実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ１０、－ＣＨ３、または－ＣＮであり、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、または－ＣＨ２ＣＨ３であり、当該－ＣＨ３または当該－ＣＨ２ＣＨ３は、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ３で任意に置換されている。

【００９９】

幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉ

ｉ）の化合物であって、式中、ｍは、０または１の整数であり、Ｒ^{1}は、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨであり、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_{3}$、ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}は、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、Ｒ^{3}’は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{4}は、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{5}は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化８９】



からなる群から選択され、

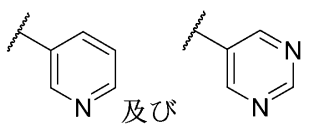
【化９０】

は、単結合または二重結合を示し、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、Ｒ^{7}’及びＲ^{8}’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、当該複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子は、ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで任意に置換されており、各Ｒ^{9}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、当該－ＣＨ$_{3}$または当該－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$は、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ$_{3}$で任意に置換されている、当該化合物である。

【０１００】

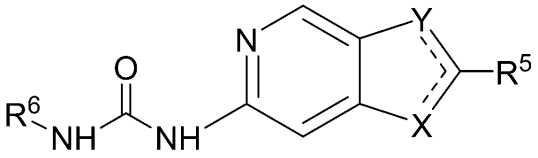
幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）の化合物であって、式中、ｍは、０または１の整数であり、Ｒ^{1}は、－Ｆであり、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}’は、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{4}は、－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{5}は、５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化９１】



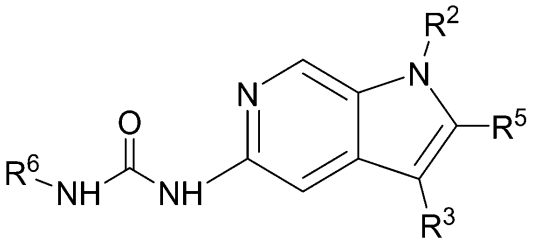
からなる群から選択され、当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、各Ｒ^{9}は、独立して、－Ｆまたは－ＯＲ^{10}であり、各Ｒ^{10}は、独立し

て、－Ｈまたは－ＣＨ３である、当該化合物である。
【０１０１】
幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ）：
【化９２】

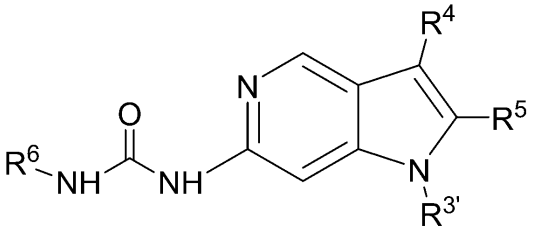


（Ｉ－Ｂ）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物である。
【０１０２】
幾つかの実施形態では、式（Ｉ）または式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－ｉ）または（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）：
【化９３】



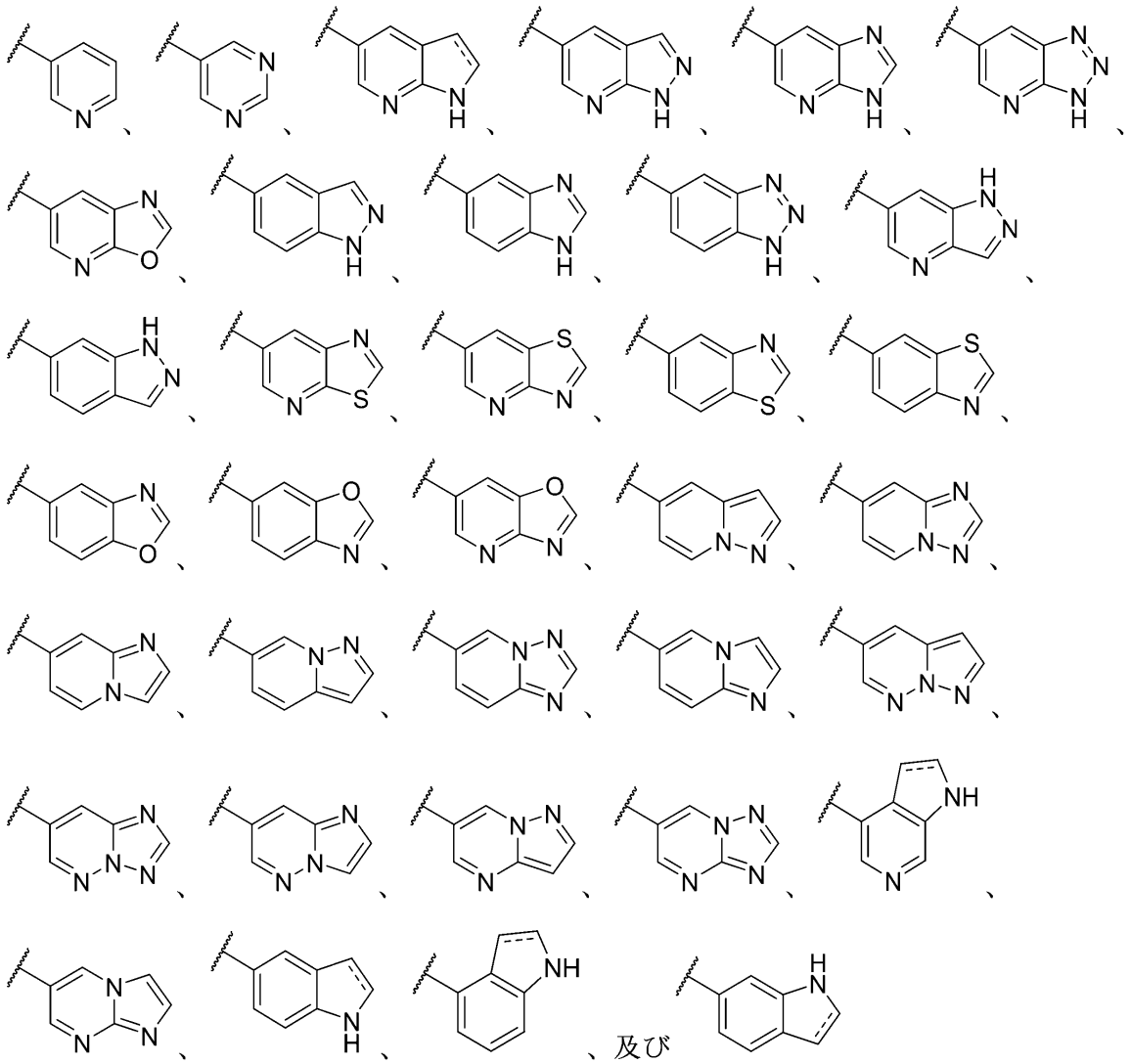
（Ｉ－Ｂ－ｉ）または



（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）

の化合物であって、式中、
Ｒ２は、－Ｈ、－ＣＨ３、ＣＤ３、－ＣＨＦ２、または－ＣＨ２ＣＨ３であり、
Ｒ３は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３－シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
Ｒ３'は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３－シクロアルキル、または－ＣＮであり、
Ｒ４は、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、－ＣＨＦ２、－ＣＨ２ＣＨ３、またはハロゲンであり、
Ｒ５は、Ｃ６～Ｃ１４アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化９４】



からなる群から選択され、

【化９５】

は、単結合または二重結合を示し、当該Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリールまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

Ｒ^{6}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＮＲ^7’Ｒ^8’、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^7’Ｒ^8’、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、またはＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^7’Ｒ^8’であり、Ｒ^{6}の当該アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル

、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ７は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキル－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルであり、
各Ｒ８は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキル－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルであり、
Ｒ７及びＲ８の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ９は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ１０、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、または－ＣＮであり、
各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、－ＣＦ３、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、当該Ｃ１～Ｃ３アルキルは、ヒドロキシル及び／またはＣ１～Ｃ３アルコキシで任意に置換されている、当該化合物である。

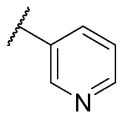
【０１０３】

幾つかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたは－Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ６のＲ７及びＲ８の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２～Ｃ３ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ３アルキレン－ＣＮ、またはＣ２～Ｃ３ヘテロアルキルで任意に置換されている。

【０１０４】

幾つかの実施形態では、Ｒ５は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化９６】



からなる群から選択され、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ９基で任意に置換されている。

【０１０５】

幾つかの実施形態では、各Ｒ９は、独立して、－Ｆ、－ＯＲ１０、－ＣＨ３であり、各Ｒ１０は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＤ３、－ＣＦ２Ｈ、または－ＣＦ３である。

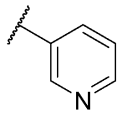
【０１０６】

幾つかの実施形態では、Ｒ２は、－Ｈまたは－ＣＨ３であり、Ｒ３は、－Ｈであり、Ｒ３’は、－Ｈであり、Ｒ４は、－Ｈまたは－ＣＨ３である。

【０１０７】

幾つかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－ｉ）または式（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）の化合物であって、式中、Ｒ２は、－Ｈまたは－ＣＨ３であり、Ｒ３は、－Ｈであり、Ｒ３’は、－Ｈであり、Ｒ４は、－Ｈまたは－ＣＨ３であり、Ｒ５は、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、当該５～１０員ヘテロアリールは、

【化９７】



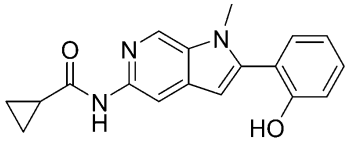
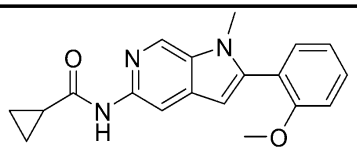
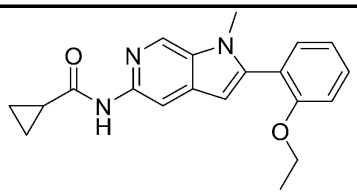
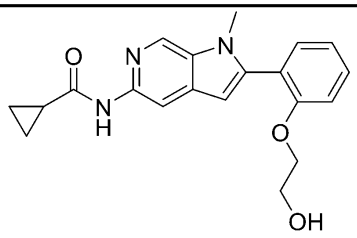
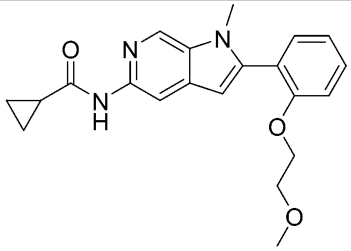
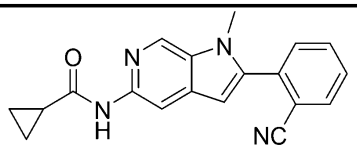
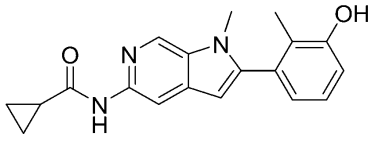
からなる群から選択され、当該フェニルまたは当該５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’であり、Ｒ^{7}’及びＲ^{8}’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、当該複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、各Ｒ^{9}は、独立して、－Ｆ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_{3}$であり、各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、または－ＣＦ$_{3}$である、当該化合物である。

【０１０８】

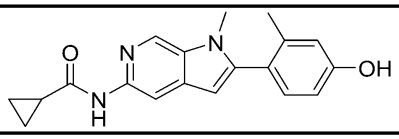
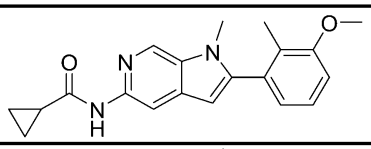
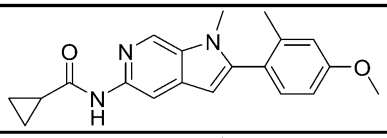
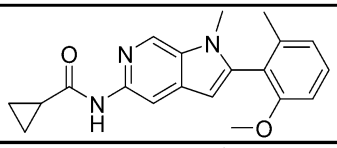
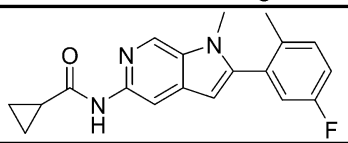
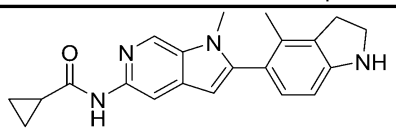
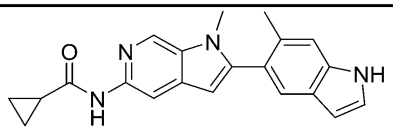
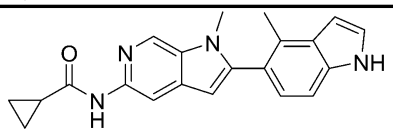
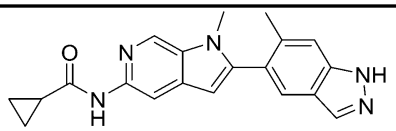
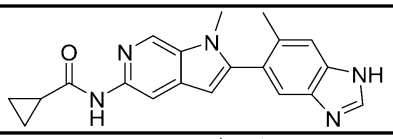
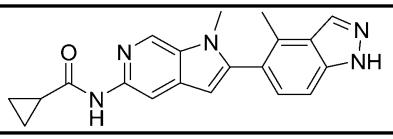
幾つかの実施形態では、表１の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が提供される。

【表１－１】

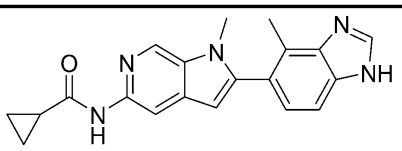
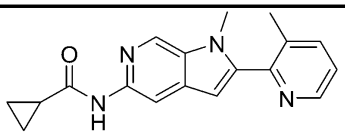
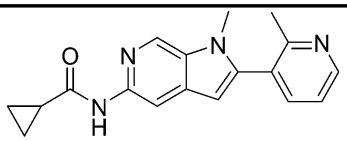
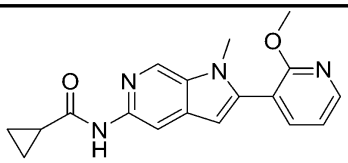
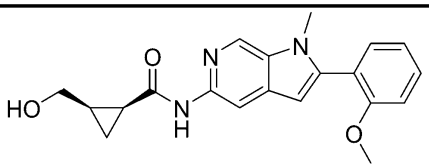
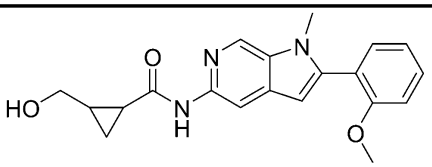
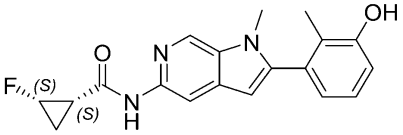
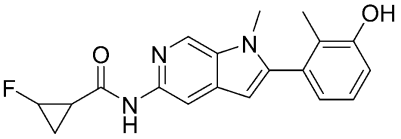
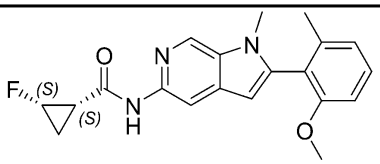
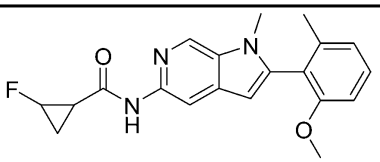
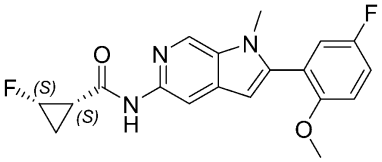
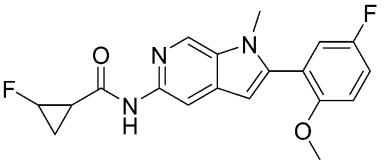
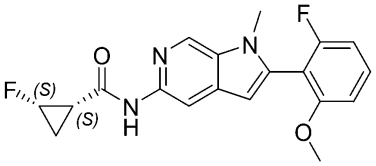
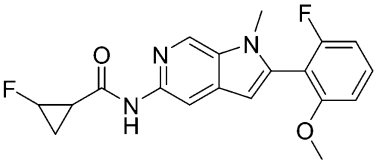
表１

化合物番号	化合物構造	化合物番号	化合物構造
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

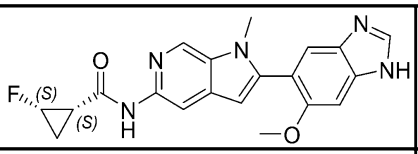
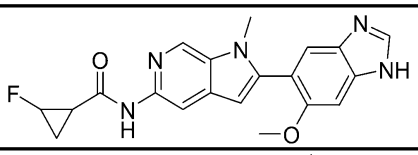
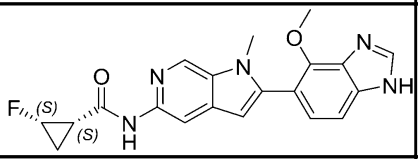
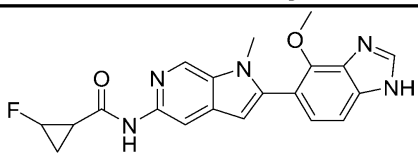
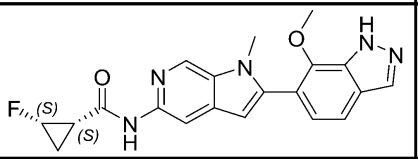
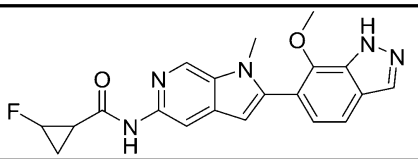
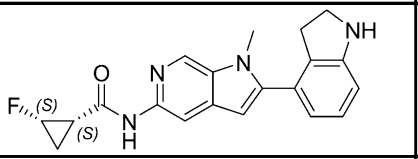
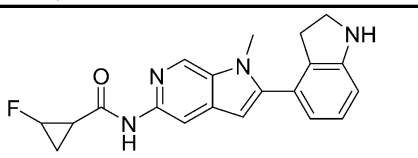
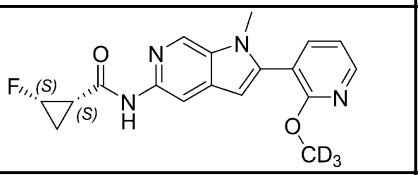
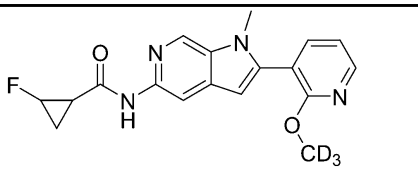
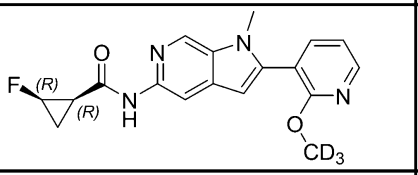
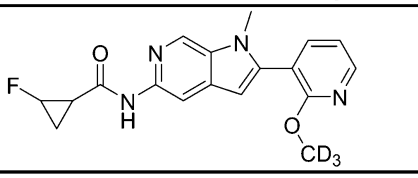
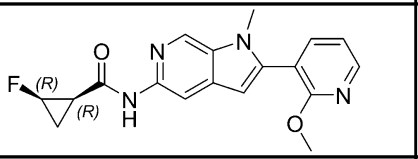
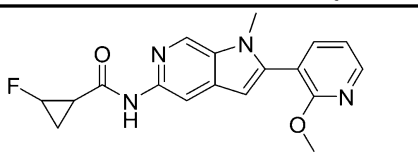
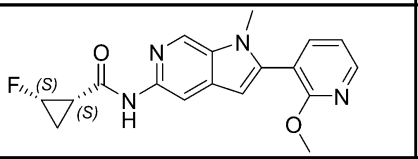
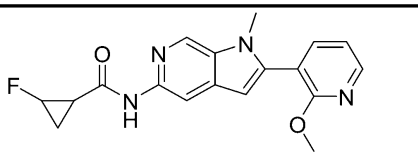
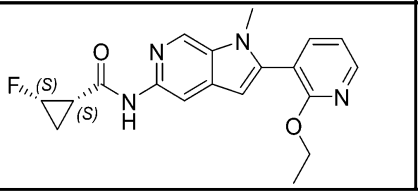
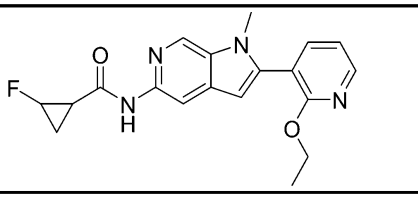
【表１－２】

8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			

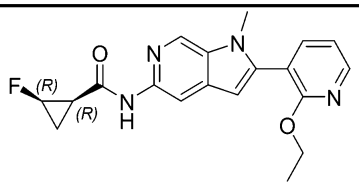
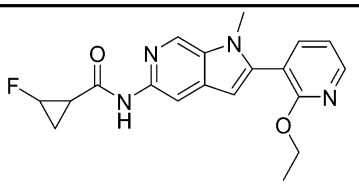
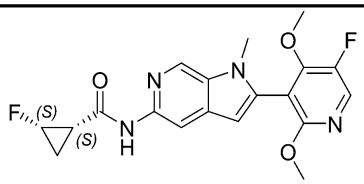
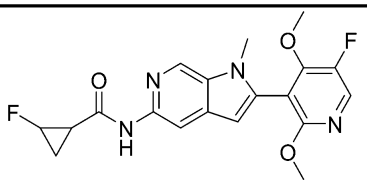
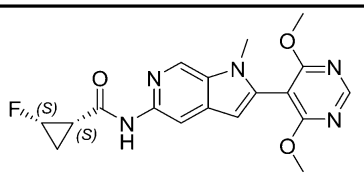
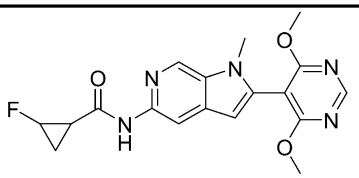
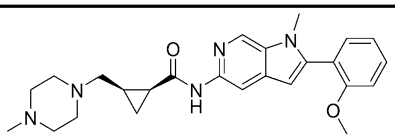
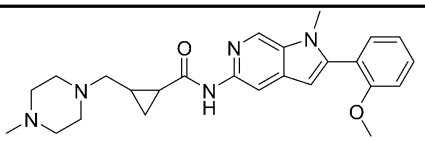
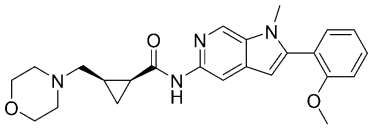
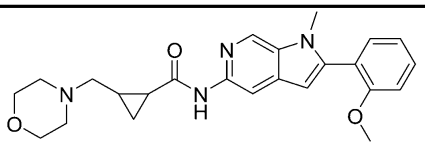
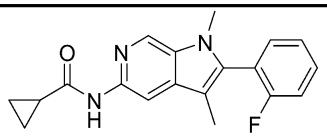
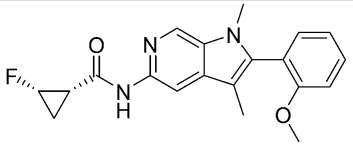
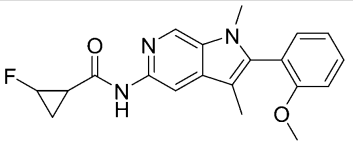
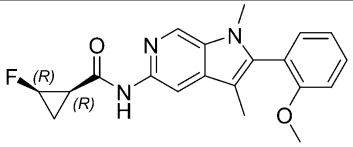
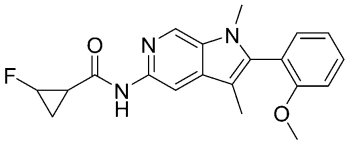
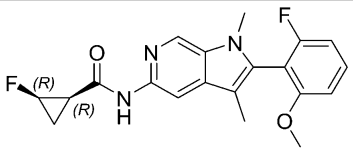
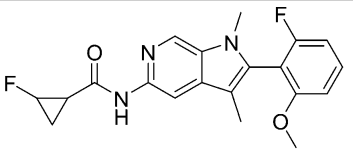
【表１－３】

19			
20			
21			
22			
23		23－1	
24		24－1	
25		25－1	
26		26－1	
27		27－1	

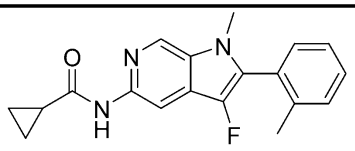
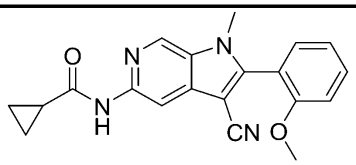
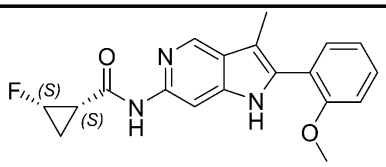
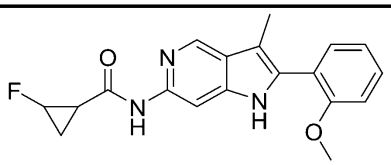
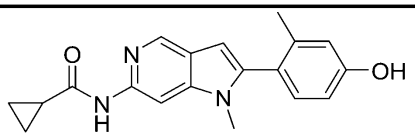
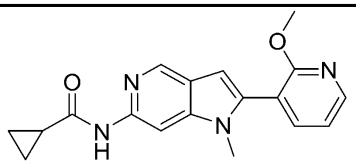
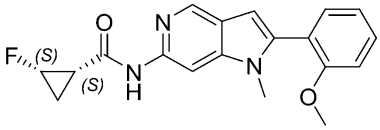
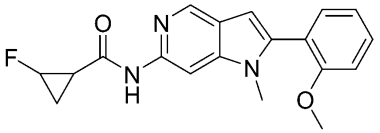
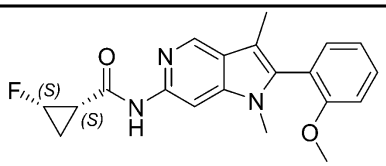
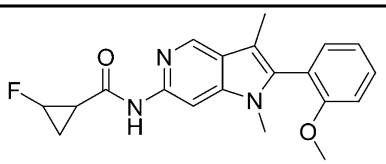
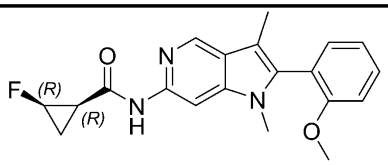
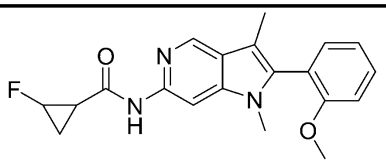
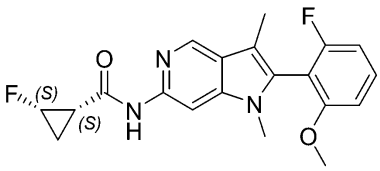
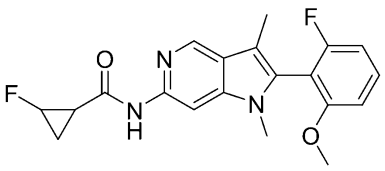
【表１－４】

28		28－1	
29		29－1	
30		30－1	
31		31－1	
32		32－1	
33		32－1	
34		34－1	
35		34－1	
36		36－1	

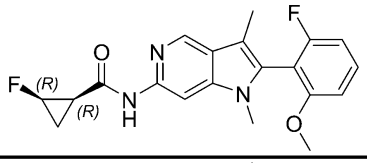
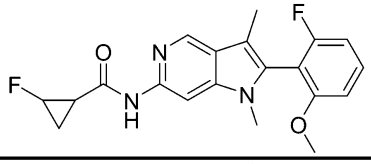
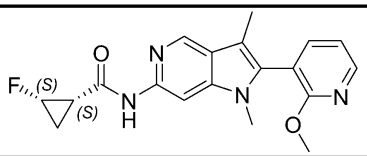
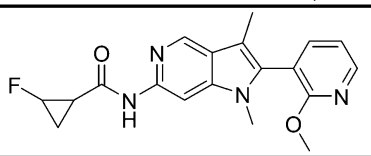
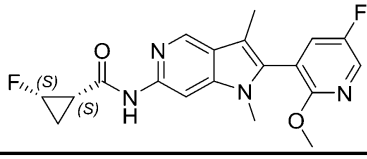
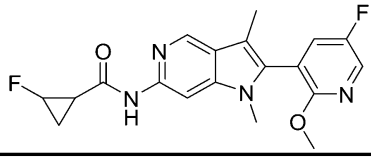
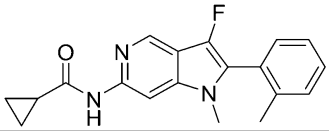
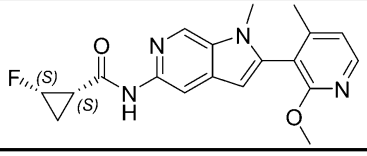
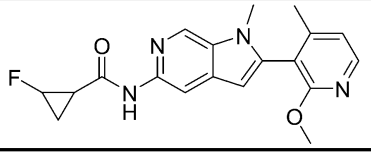
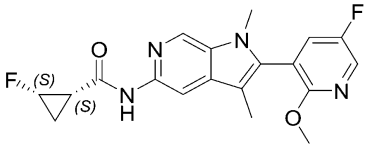
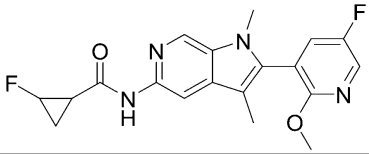
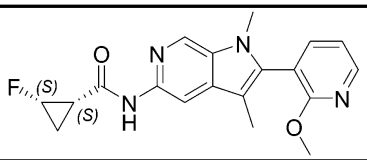
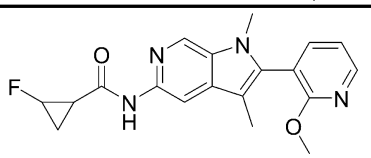
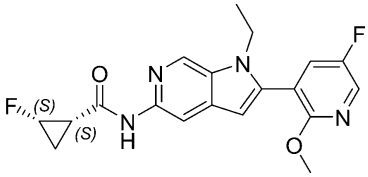
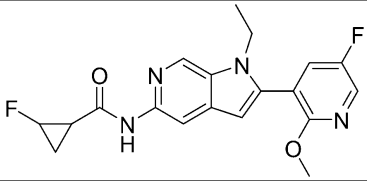
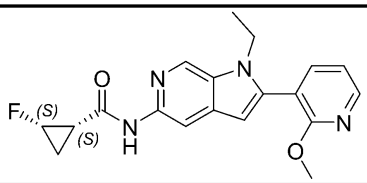
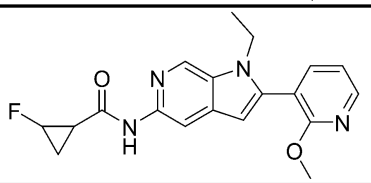
【表１－５】

37		36－1	
38		38－1	
39		39－1	
40		40－1	
41		41－1	
42			
43		43－1	
44		43－1	
45		45－1	

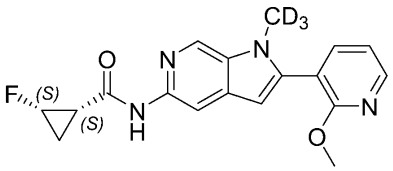
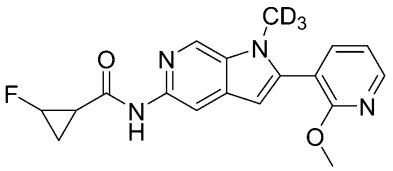
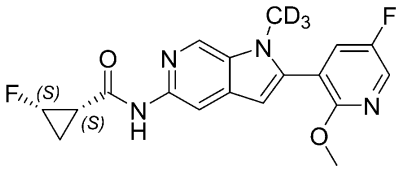
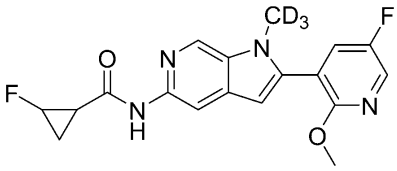
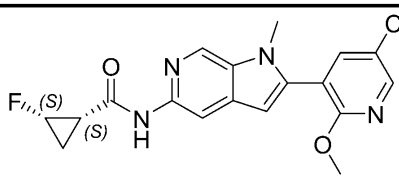
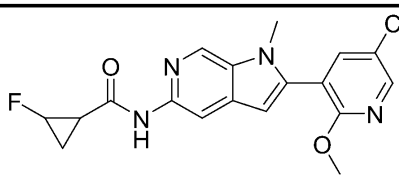
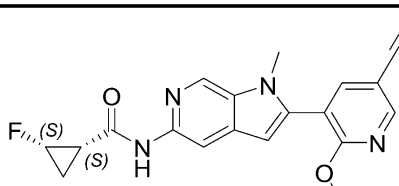
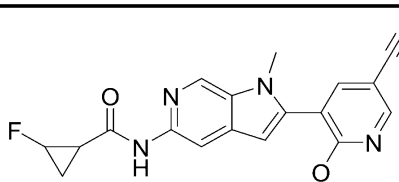
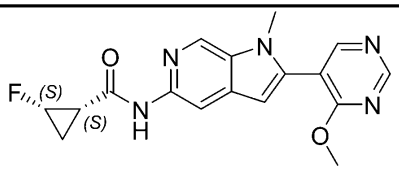
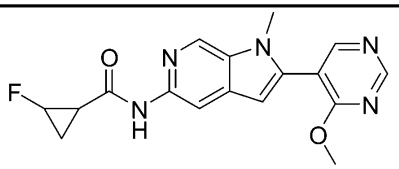
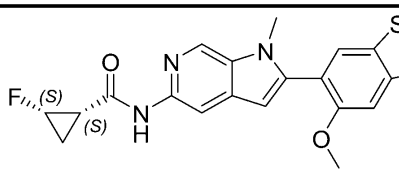
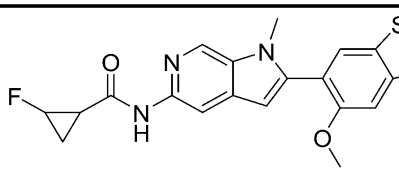
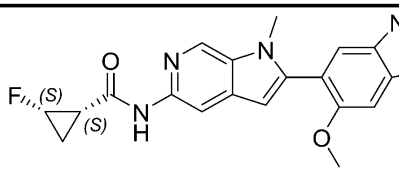
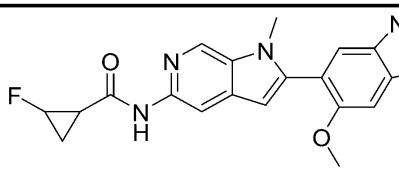
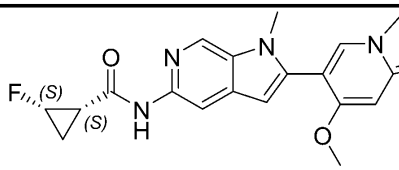
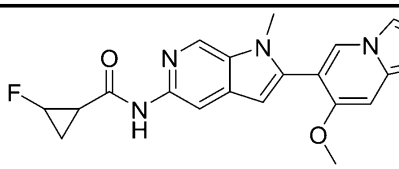
【表１－６】

46			
47			
48		48－1	
49			
50			
51		51－1	
52		52－1	
53		52－1	
54		54－1	

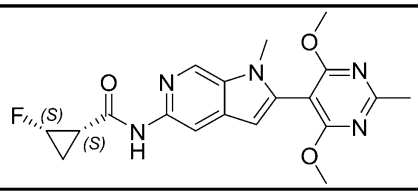
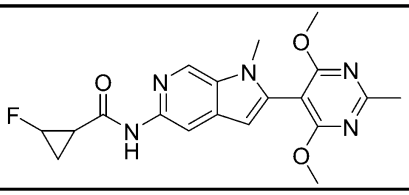
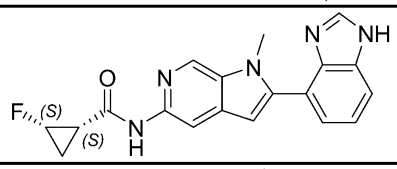
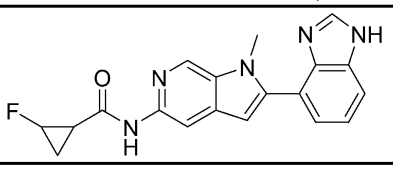
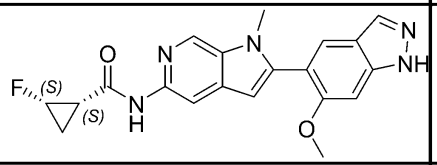
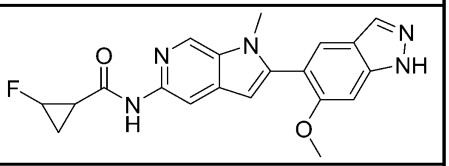
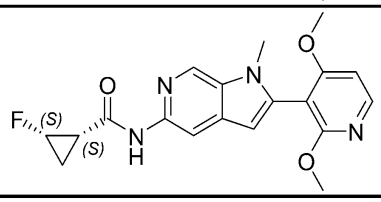
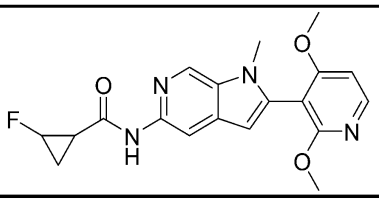
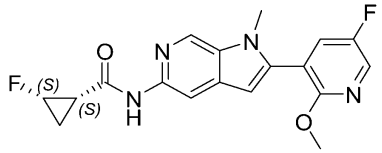
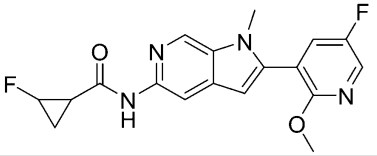
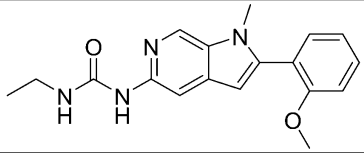
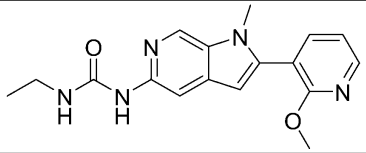
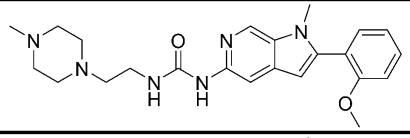
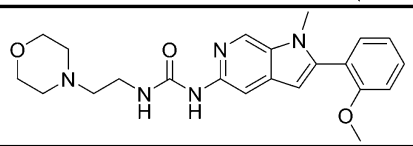
【表１－７】

55		54－1	
56		56－1	
57		57－1	
58			
59		59－1	
60		60－1	
61		61－1	
62		62－1	
63		63－1	

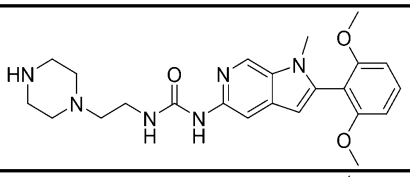
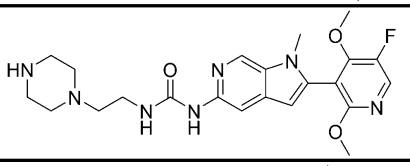
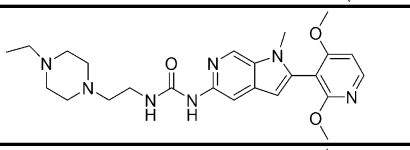
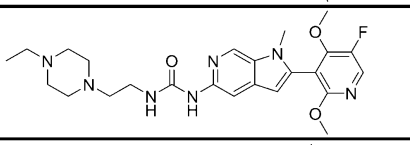
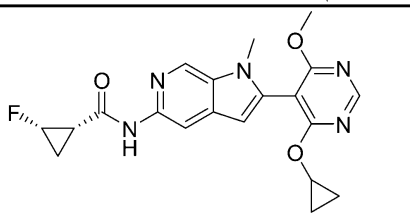
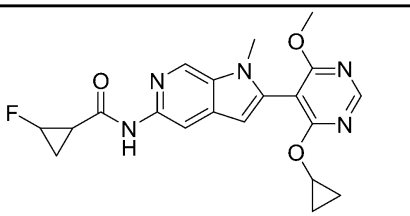
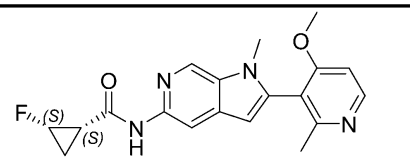
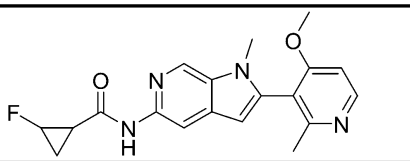
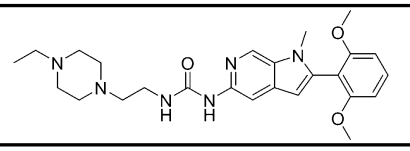
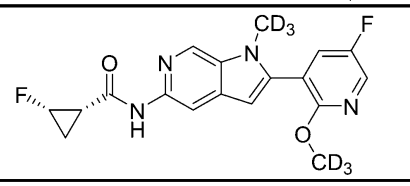
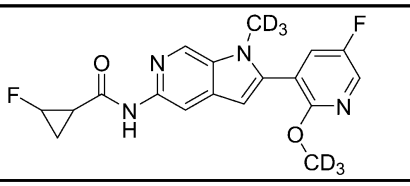
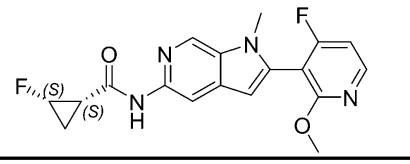
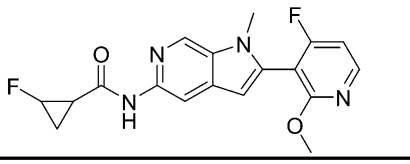
【表１－８】

64		64－1	
65		65－1	
66		66－1	
67		67－1	
68		68－1	
69		69－1	
70		70－1	
71		71－1	

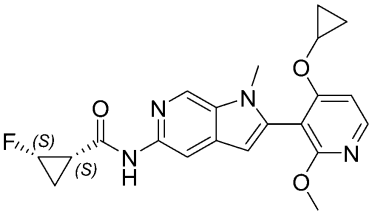
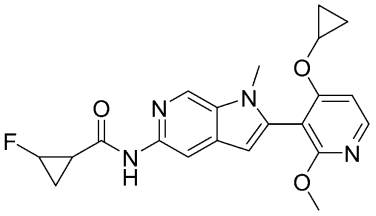
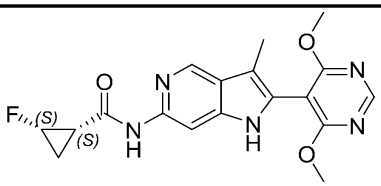
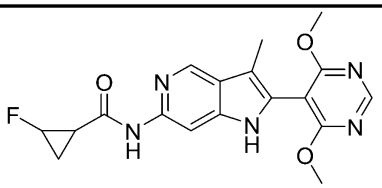
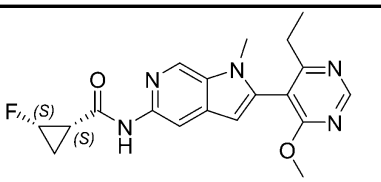
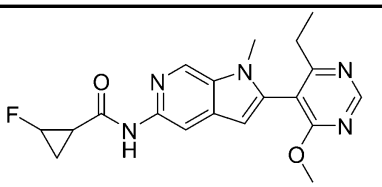
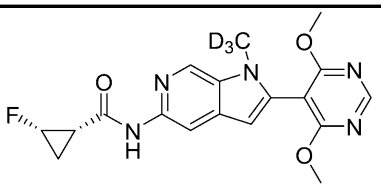
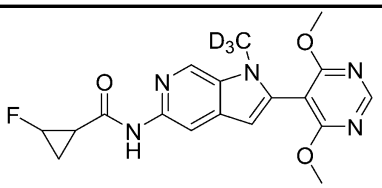
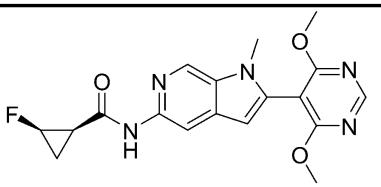
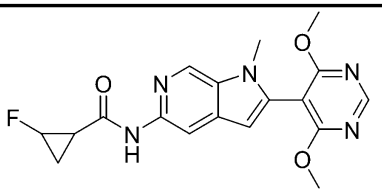
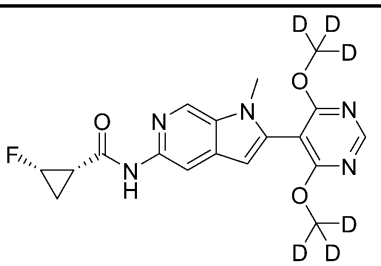
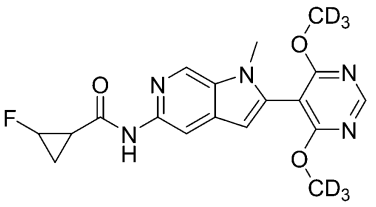
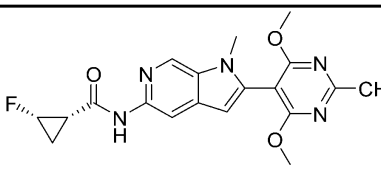
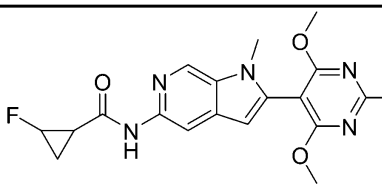
【表１－９】

72		72－1	
73		73－1	
74		74－1	
75		75－1	
76		76－1	
77			
78			
79			
80			

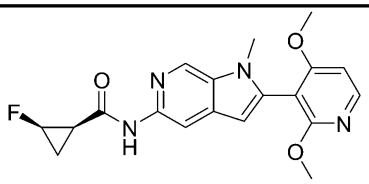
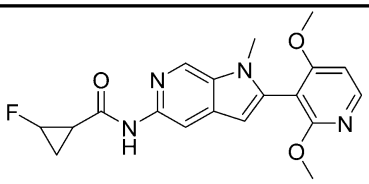
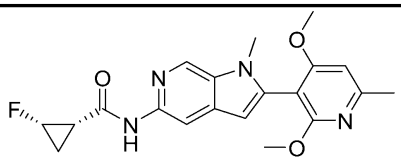
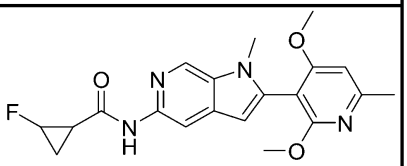
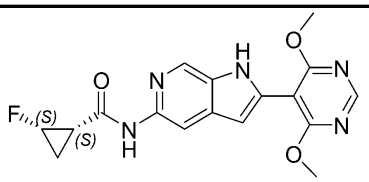
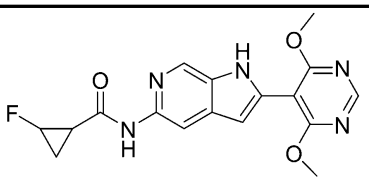
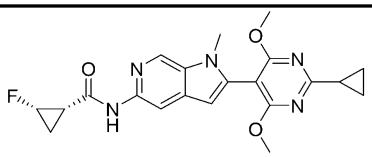
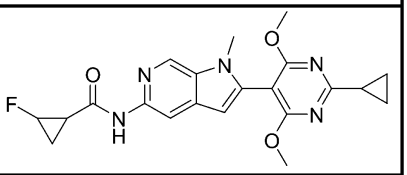
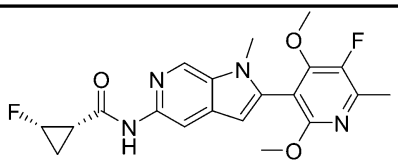
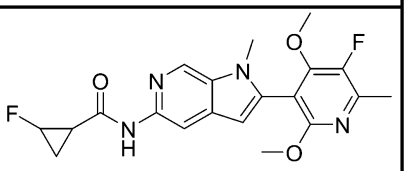
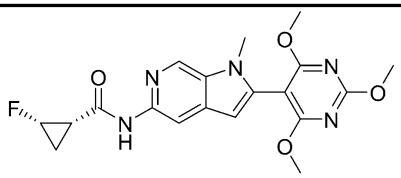
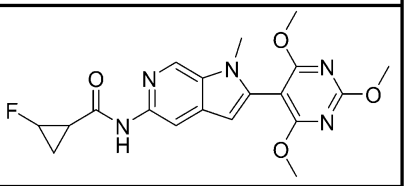
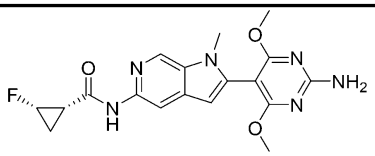
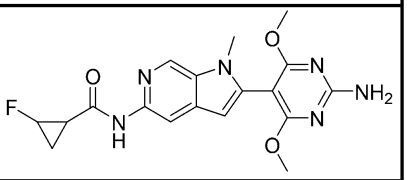
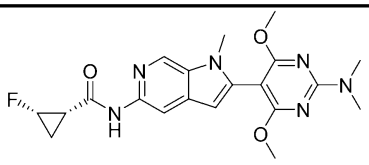
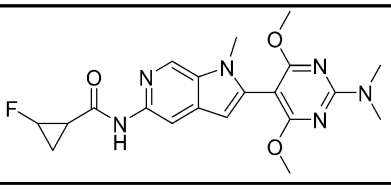
【表１－１０】

81			
82			
83			
84			
85		85－1	
86		86－1	
87			
88		88－1	
89		89－1	

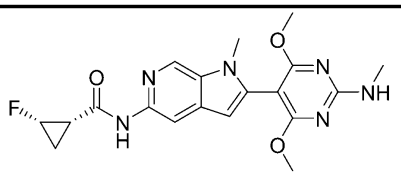
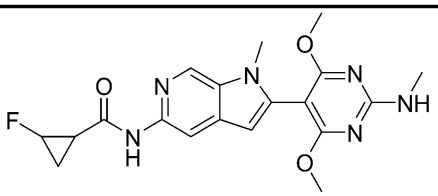
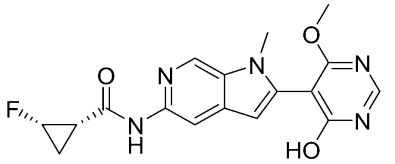
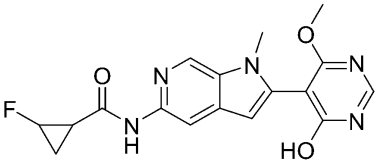
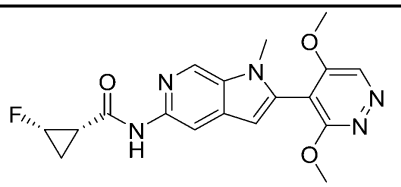
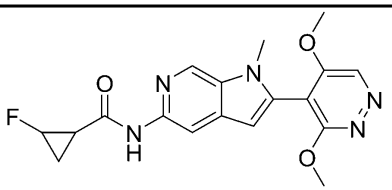
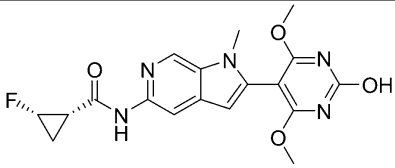
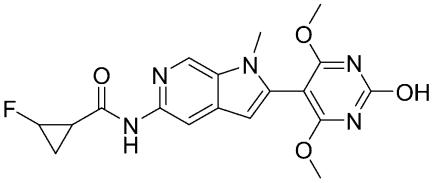
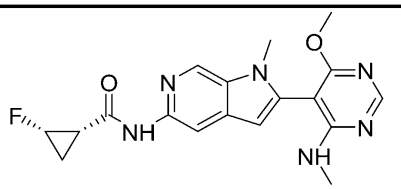
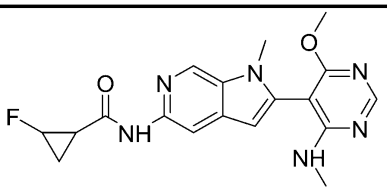
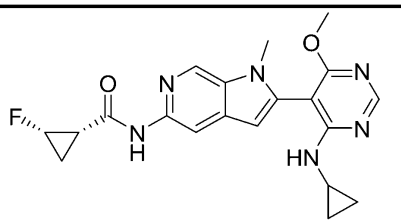
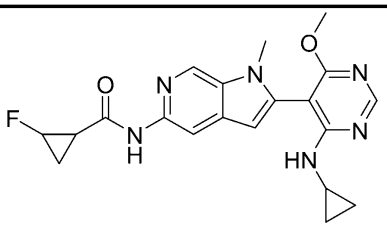
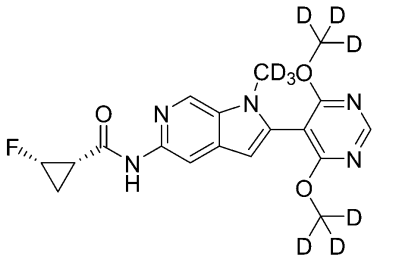
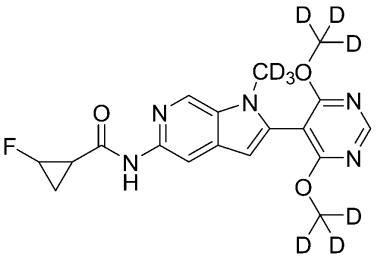
【表１－１１】

90		90－1	
91		91－1	
92		92－1	
93		93－1	
94		39－1	
95		95－1	
96		96－1	

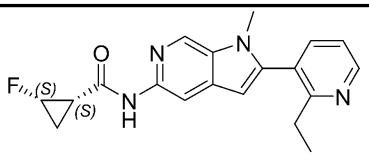
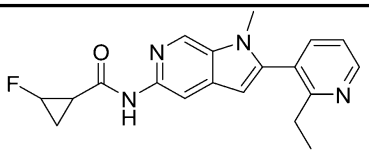
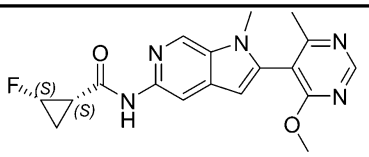
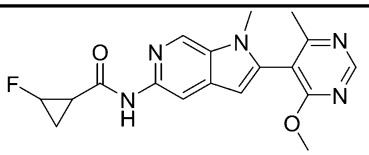
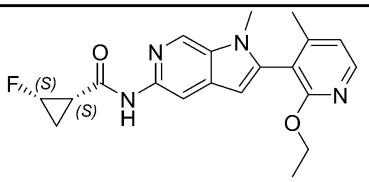
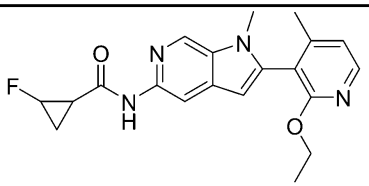
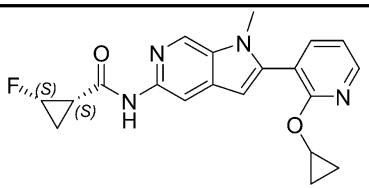
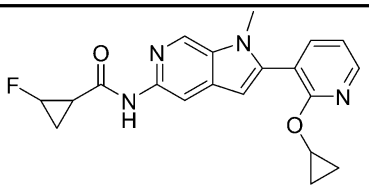
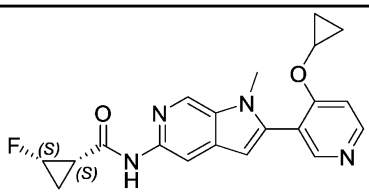
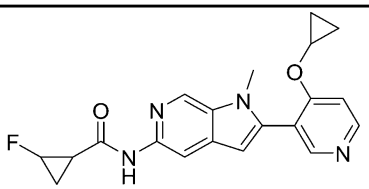
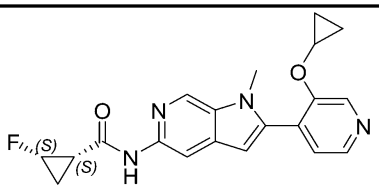
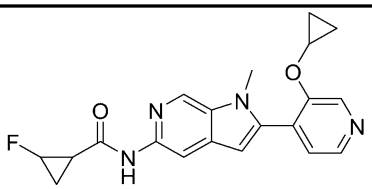
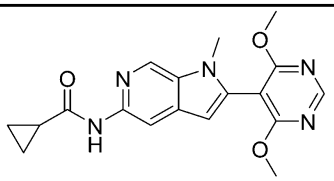
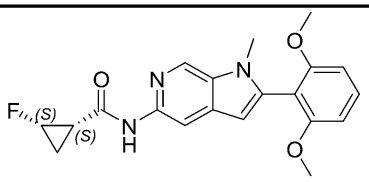
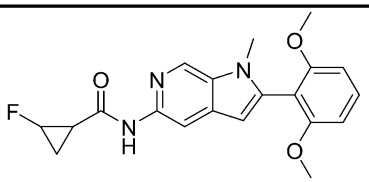
【表１－１２】

９７		７５－１	
９８		９８－１	
９９		９９－１	
１００		１００－１	
１０１		１０１－１	
１０２		１０２－１	
１０３		１０３－１	
１０４		１０４－１	

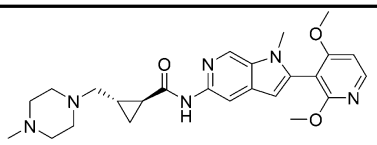
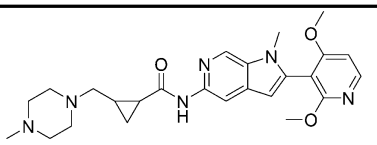
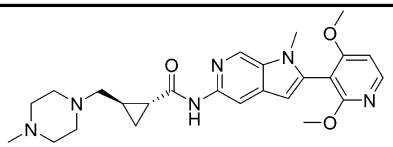
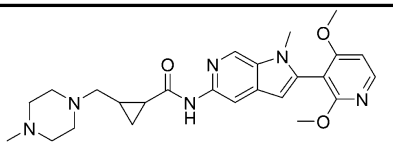
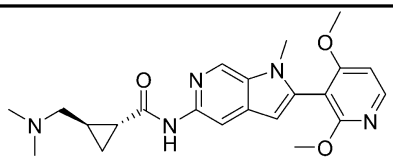
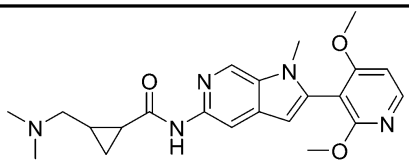
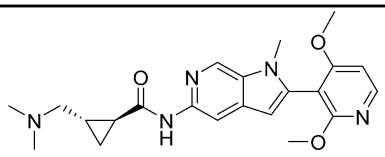
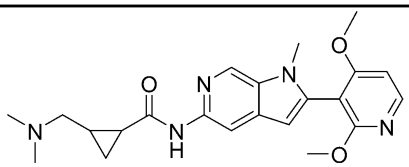
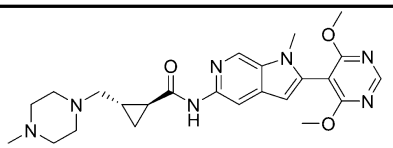
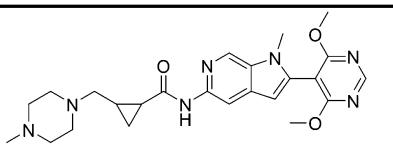
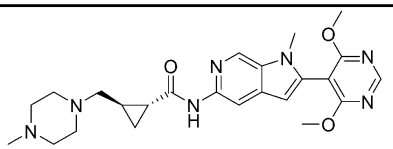
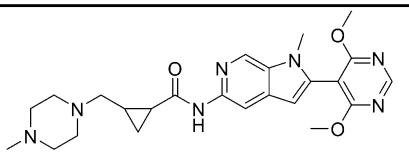
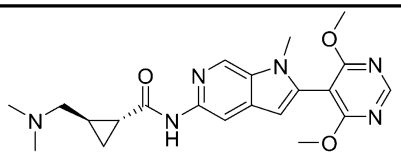
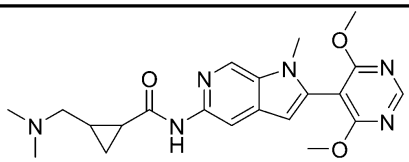
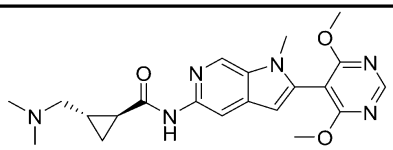
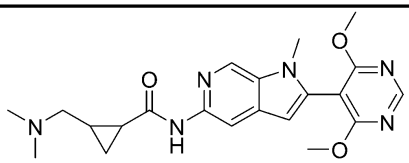
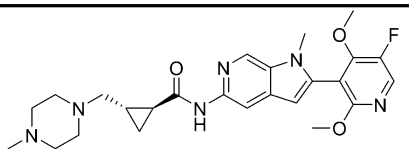
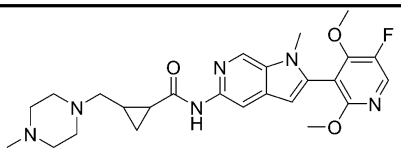
【表１－１３】

105		105－1	
106		106－1	
107		107－1	
108		108－1	
109		109－1	
110		110－1	
111		111－1	

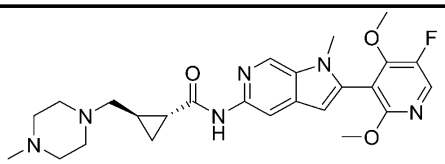
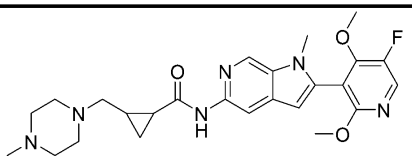
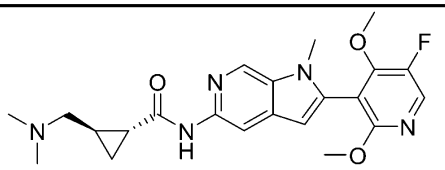
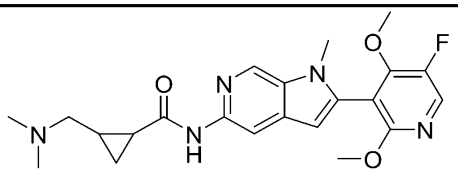
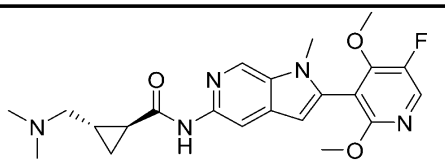
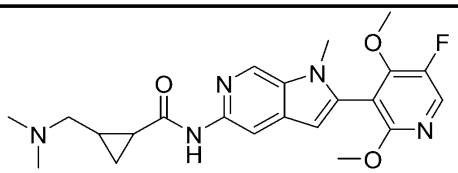
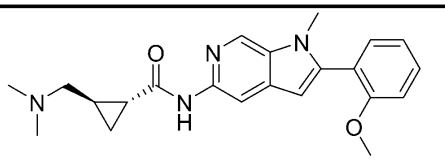
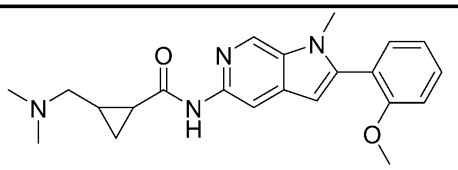
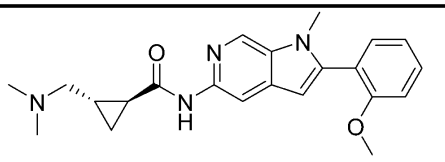
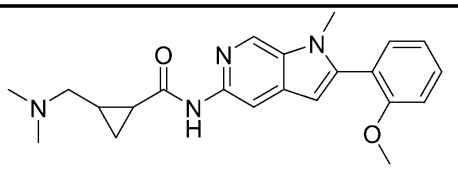
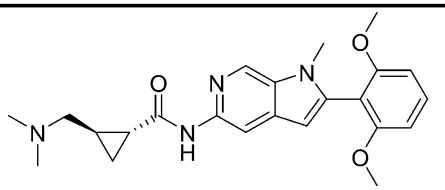
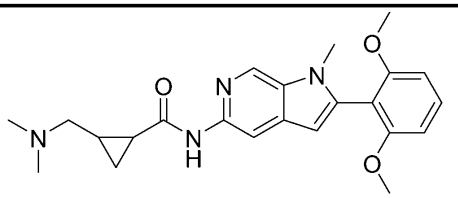
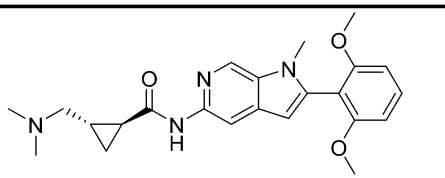
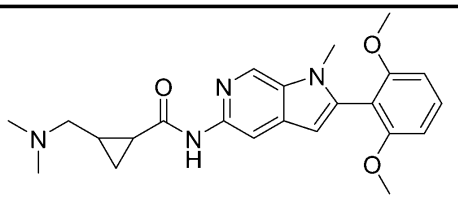
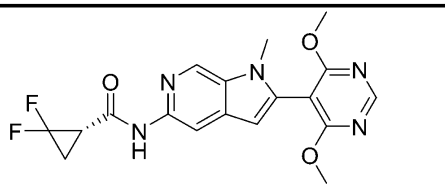
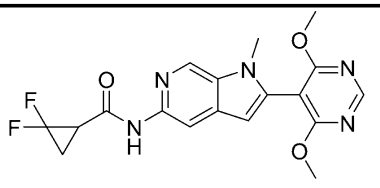
【表１－１４】

112		112－1	
113		113－1	
114		114－1	
115		115－1	
116		116－1	
117		117－1	
118			
119		119－1	

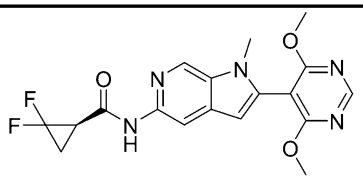
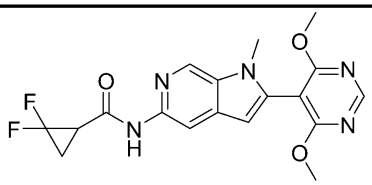
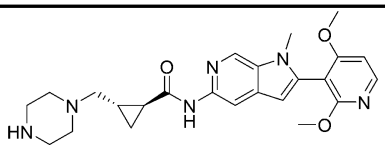
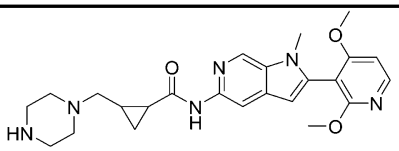
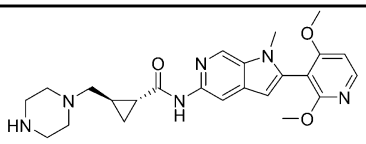
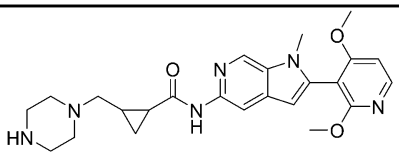
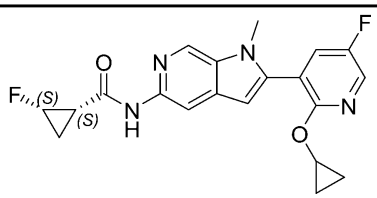
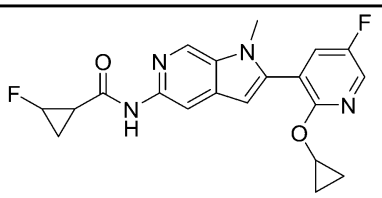
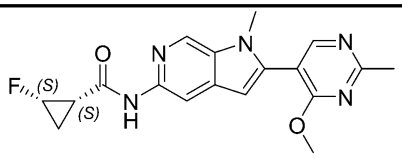
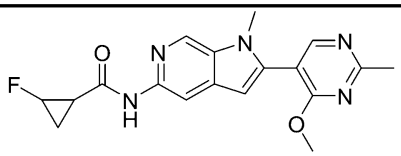
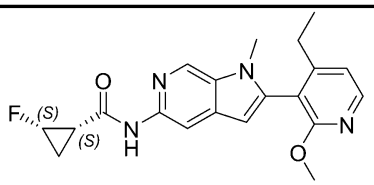
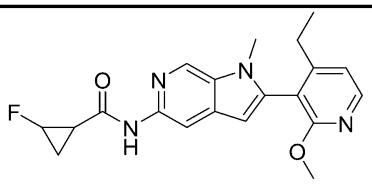
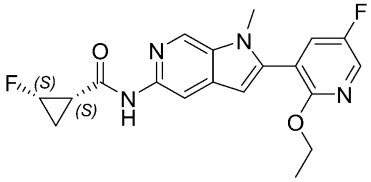
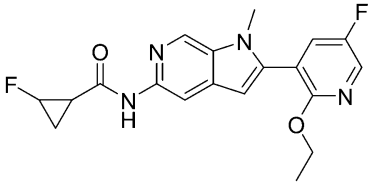
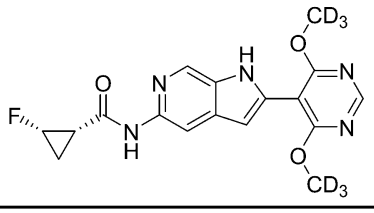
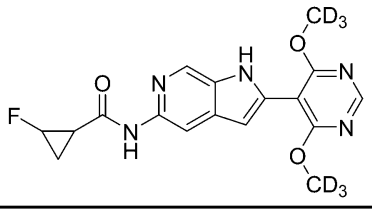
【表１－１５】

120		120－1	
121		120－1	
122		122－1	
123		122－1	
124		124－1	
125		124－1	
126		126－1	
127		126－1	
128		128－1	

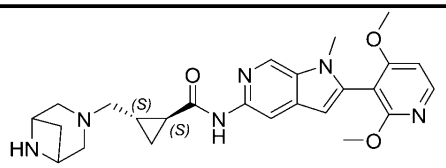
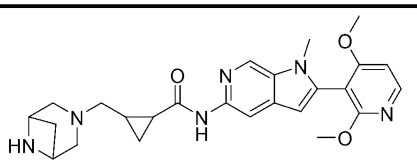
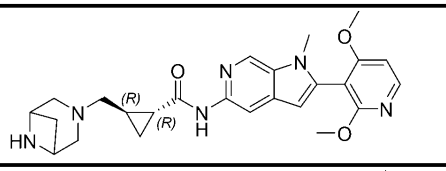
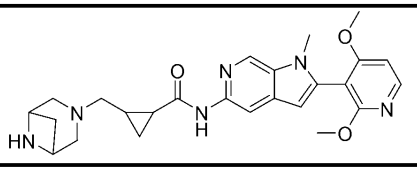
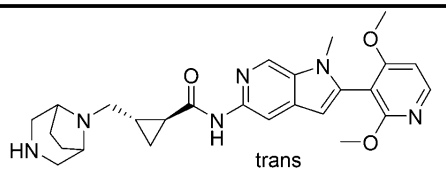
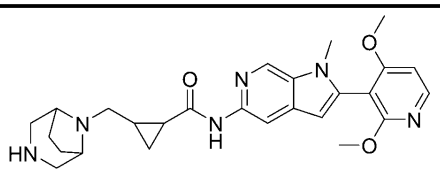
【表１－１６】

129		128－1	
130		130－1	
131		130－1	
132		132－1	
133		132－1	
134		134－1	
135		134－1	
136		136－1	

【表１－１７】

137		136－1	
138		138－1	
139		138－1	
140		140－1	
141		141－1	
142		142－1	
143		143－1	
144		144－1	

【表１－１８】

145		145－1	
146		145－1	
147		147－1	

【０１０９】

表１に記載されるある特定の化合物は、特定の立体異性体として、及び／または非立体化学的形態で示されるが、表１の化合物のいずれかの任意のエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態、及び任意の互変異性体形態または他の形態が含まれる、いずれかまたは全ての非立体化学的形態、及びいずれかまたは全ての立体化学的形態が本明細書において記載されていることが理解されよう。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、化合物番号１～１４７から選択される。

【０１１０】

本開示は、本明細書において言及される化合物の薬学的に許容される塩などの全ての塩も包含する。本開示は、記載される化合物の任意のエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態、及び任意の互変異性体形態または他の形態、例えば、Ｎ－オキシド、溶媒和物、水和物、またはアイソトポマーが含まれる、立体化学形態のいずれかまたは全ても包含する。本開示は、本明細書に記載される化合物の共結晶も包含する。立体化学が化学構造または名称で明示的に示されない限り、構造または名称は、示される化合物の全ての可能な立体異性体を包含することを意図する。加えて、特定の立体化学的形態が示される場合、他の立体化学的形態も本発明に包含されることが理解されよう。化合物の結晶形態または非結晶形態などの全ての形態の化合物も本発明に包含される。本発明の化合物を含む組成物、例えば、その特定の立体化学的形態が含まれる、実質的に純粋な化合物の組成物も意図される。本発明の化合物の２つ以上の立体化学的形態の任意の比率の混合物が含まれる、本発明の化合物の任意の比率の混合物を含む組成物も本発明に包含され、そのため、化合物のラセミ混合物、非ラセミ混合物、エナンチオマーに富む混合物、及びスケールミック混合物が包含される。

【０１１１】

本明細書における説明において、説明のあらゆる組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているかのように、部分の全ての説明、変形形態、実施形態、または態様は、他の部分の全ての説明、変形形態、実施形態、または態様と組み合わされ得ることが理解されよう。例えば、あらゆる組み合わせが具体的かつ個別に列挙されたかのように、式（Ｉ）のR^0に関して本明細書において提供される全ての説明、変形形態、実施形態、または態様が、Ｘ、Ｙ、ｍ、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、R^5、R^6、R^7、$R^{7'}$、R^8、$R^{8'}$、R^9、及び／またはR^{10}の全ての説明、変形形態、実施形態、または態様と組み合わされ得る。更に、式（Ｉ）の全ての説明、変形形態、実施形態、または態様は、あらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様が別々にかつ個別に全ての式について記載されたかのように、適用可能な場合、本明細書において詳述される他の式に同様に適用され、同様に記

載されていることが理解されよう。例えば、式（Ｉ）の全ての説明、変形形態、実施形態、または態様は、あらゆる説明、変形形態、実施形態、または態様が別々にかつ個別に全ての式について記載されたかのように、適用可能な場合、本明細書において詳述される式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ａ－ｉ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｂ－ｉ）、及び（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）のいずれかに同様に適用され、同様に記載されている。

【０１１２】

ＩＩＩ．一般的な合成方法

本開示の化合物は、以下で一般的に記載され、以下の実施例でより具体的に記載されるような多数のプロセス（例えば、以下の実施例で提供されるスキーム）により調製され得る。以下のプロセスの説明において、示される式で使用される記号は、本明細書における式に関連する上記した基を表すと理解されるべきである。

【０１１３】

以下の調製において記載される中間体は、多数の窒素保護基、ヒドロキシ保護基、及び酸保護基、例えば、エステルを含み得る。可変的な保護基は、特定の反応条件及び実行される特定の変換に応じて、各出現において同一であっても異なっていてもよい。保護及び脱保護条件は、当業者に周知であり、文献に記載されている。例えば、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，（Ｔ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｗｕｔｓ，ｅｄｓ．，２ｄ ｅｄ．１９９１）を参照のこと。

【０１１４】

ある特定の立体化学中心は特定されていないままであり、ある特定の置換基は、明確さのために以下のスキームにおいて除外されているが、スキームの教示を如何様にも限定することを意図するものではない。更に、個々の異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマーは、本発明の化合物の合成における任意の都合のよい時点で、選択的結晶化技術またはキラルクロマトグラフィーなどの方法によって当業者により分離または分割され得る（例えば、Ｊ．Ｊａｃｑｕｅｓ，ｅｔ ａｌ．，“Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ，ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９８１、及びＥ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ ａｎｄ Ｓ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，” Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ”，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，１９９４を参照のこと）。

【０１１５】

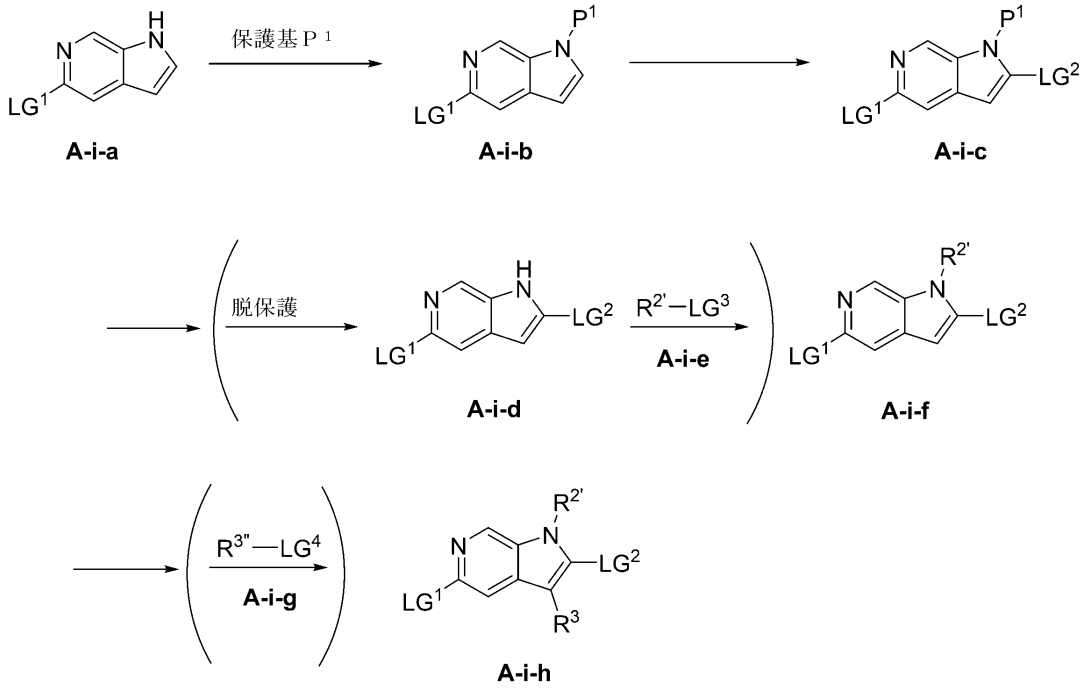
本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、当該技術分野において公知の種々の手順により調製され得、それらのうちの幾つかが以下の実施例に示される。記載される経路の各々の特定の合成ステップは、本開示の化合物またはその塩を調製するために、様々な様式で組み合わされ得る。各ステップの生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、トリチュレート、及び結晶化が含まれる、当該技術分野において周知の従来の方法により回収され得る。試薬及び出発物質は、当業者が容易に入手できるものである。他のものは、同様な構造の既知化合物の合成に類似する有機化学及び複素環化学の標準的な技術、ならびに任意の新規手順を含む以下の実施例に記載される手順により作製され得る。

【０１１６】

式（Ｉ）の化合物は、スキームＡ、スキームＢ、スキームＣ、スキームＤ、スキームＥ、スキームＦ、スキームＧ、スキームＨ、スキームＩ、及びスキームＪにより調製され得、ここで、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、R^5、R^6、及びｍは、式（Ｉ）または本明細書において詳述されるその任意の適用可能な変形形態について定義される通りである。より具体的には、式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ａ－ｉ）、及び（Ｉ－Ａ－ｉｉ）の化合物は、スキームＡ、スキームＢ、スキームＥ、スキームＦ、スキームＩ、及びスキームＪに記載される通りに調製され得、式（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｂ－ｉ）、及び（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）の化合物は、スキームＡ、スキームＢ、スキームＣ、スキームＤ、スキームＥ、スキームＦ、スキームＧ、スキームＨ、スキームＩ、及びスキームＪに記載される通りに調製され得る。

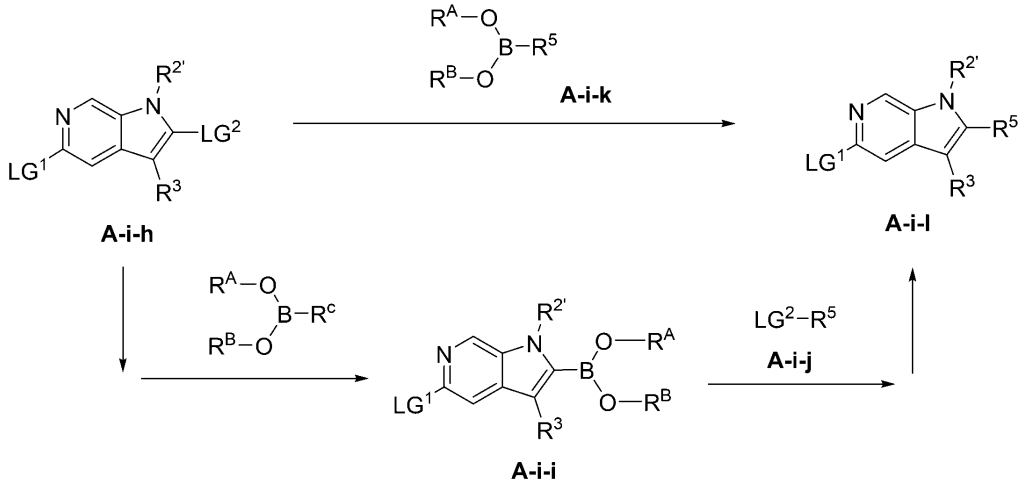
【化９８】

スキームＡ－パートＩ．



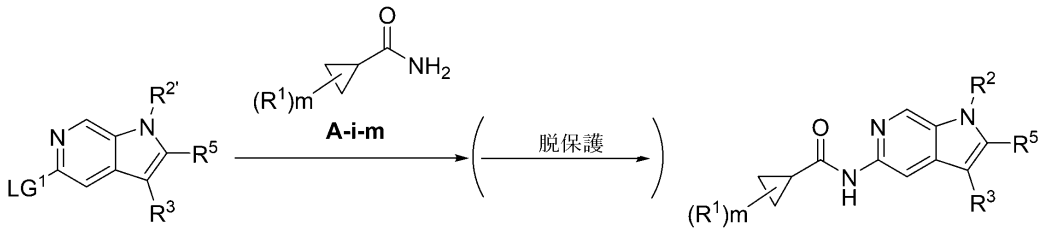
【化９９】

スキームＡ－パートＩＩ．



【化１００】

スキームＡ－パートＩＩＩ．



【０１１７】

式（Ｉ－Ａ－ｉ）の化合物は、スキームＡのパートＩ～ＩＩＩに示される一般的な合成スキームにより調製され得る。スキームＡのパートＩでは、一般式Ａ－ｉ－ｂの化合物を得るために、一般式Ａ－ｉ－ａの６－アザインドール化合物（式中、ＬＧ^{1}は脱離基（例えば、クロロまたはブロモ）である）が保護基Ｐ^{1}を用いて（例えば、Ｂｏｃ基またはＳＥＭ基を用いて）イミダゾリル窒素の位置で保護される。Ｒ^{5}部分の導入のための調製において、好適な脱離基ＬＧ^{2}（例えば、ヨード）が一般式Ａ－ｉ－ｂの保護化合物に付加される。得られる一般式Ａ－ｉ－ｃの化合物は、更に、一般式Ａ－ｉ－ｈの中間体化合物を生成させるために必要とされる、置換基Ｒ$^{2'}$及びＲ^{3}の６－アザインドールコアへの導入のための反応に供される。スキームＡに示すように、Ｒ$^{2'}$は、Ｒ^{2}が水素でない限り、本明細書に記載されるＲ^{2}と同じ定義を有し、この場合、Ｒ$^{2'}$は保護基Ｐ^{1}である。同様に、置換基Ｒ$^{3''}$は、Ｒ$^{3''}$が水素を含まないことを除いて、Ｒ^{3}と同じ定義を有する。ＬＧ^{3}及びＬＧ^{4}は、クロロ、ブロモ、またはヨードなどの脱離基である。

【０１１８】

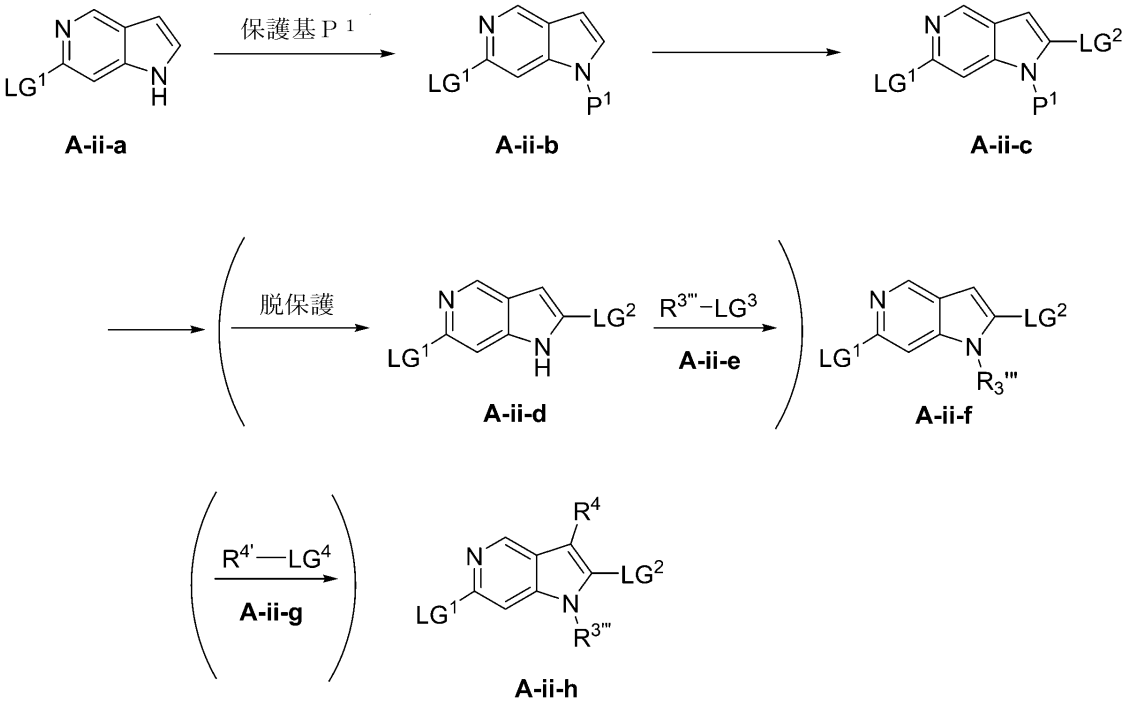
スキームＡのパートＩＩでは、一般式Ａ－ｉ－ｌの更なる中間体化合物を得るために、Ｒ^{5}アリールまたはヘテロアリール部分が、一般式Ａ－ｉ－ｈの化合物のＬＧ^{2}が占める位置に付加される。Ｒ^{5}部分の導入は、例えば、上記に示す２つの経路により達成され得る。第１の経路では、式Ａ－ｉ－ｌの中間体化合物を得るために、一般式Ａ－ｉ－ｈの化合物が、所望のＲ^{5}基を含む好適なボロン酸誘導体Ａ－ｉ－ｋと反応させられ、ここで、Ｒ^{A}及びＲ^{B}は、ハロゲン、ＯＨ、及びＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）からなる群から独立して選択されるか、またはＲ^{A}及びＲ^{B}は、それらが結合しているホウ素原子と共に５～１０員ヘテロ環を形成している。第２の経路では、式Ａ－ｉ－ｉの６－アザインドリル－ボロン酸エステル化合物を得るために、式Ａ－ｉ－ｈの化合物がボロン酸またはその誘導体と直接反応させられ、ここで、Ｒ^{c}は好適な脱離基（例えば、Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルまたは（すなわち、ジボロン化合物における）別のボロン酸もしくはその誘導体）である。得られるボロン酸エステル化合物は、式Ａ－ｉ－ｌの化合物を得るために、Ｒ^{5}を含有する基質（Ａ－ｉ－ｊ）と更に反応させられる。

【０１１９】

スキームＡのパートＩＩＩでは、式Ｉ－Ａ－ｉの化合物を得るために、式Ａ－ｉ－ｌの化合物が式Ａ－ｉ－ｍの好適なシクロプロパンカルボキサミドと反応させられる。

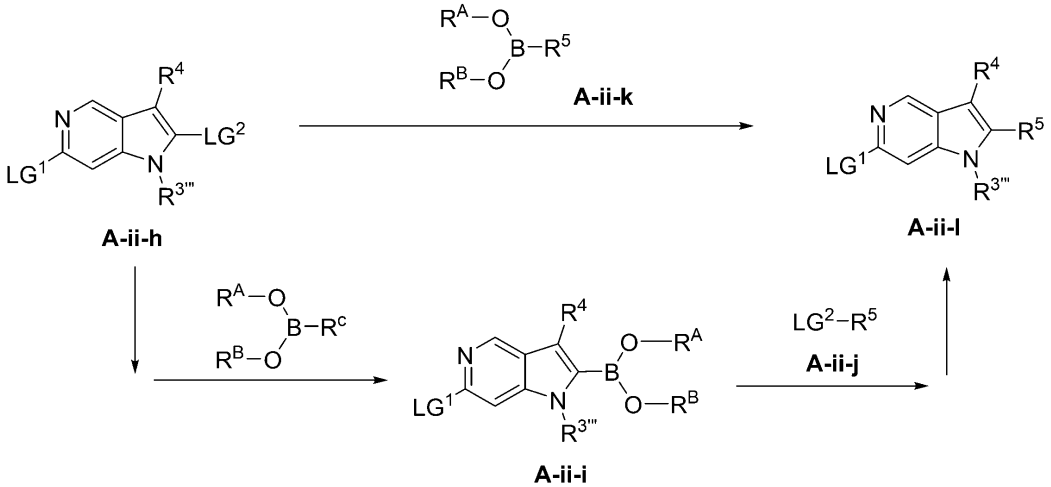
【化１０１】

スキームＢ－パートＩ．



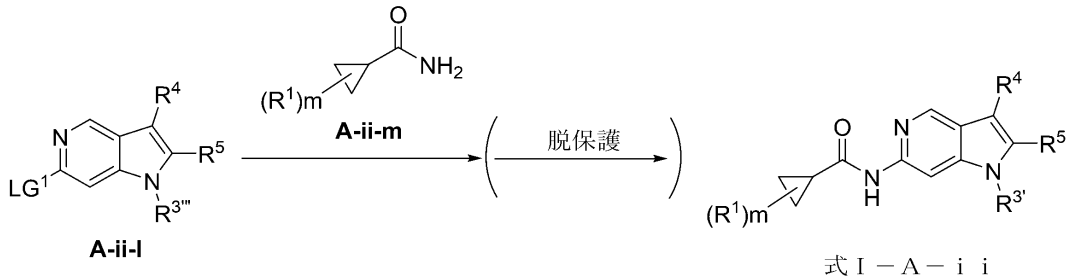
【化１０２】

スキームＢ－パートＩＩ．



【化１０３】

スキームＢ－パートＩＩＩ．



【０１２０】

スキームＡと同様に、スキームＢは、５－アザインドリルコアを有する式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）の化合物の調製を記載する。式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）の化合物は、スキームＢのパートＩ～ＩＩＩに示される一般的な合成スキームにより調製され得る。スキームＢのパートＩでは、一般式Ａ－ｉｉ－ｂの化合物を得るために、一般式Ａ－ｉｉ－ａの５－アザインドール化合物（式中、ＬＧ^{1}は脱離基（例えば、クロロまたはブロモ）である）が保護基Ｐ^{1}を用いて（例えば、Ｂｏｃ基またはＳＥＭ基を用いて）イミダゾリル窒素の位置で保護される。Ｒ^{5}部分の導入のための調製において、好適な脱離基ＬＧ^{2}（例えば、ヨード）が一般式Ａ－ｉｉ－ｂの保護化合物に付加される。得られる一般式Ａ－ｉｉ－ｃの化合物は、更に、一般式Ａ－ｉｉ－ｈの中間体化合物を生成させるために必要とされる、置換基Ｒ^{4}’及びＲ^{3}’の５－アザインドールコアへの導入のための反応に供される。スキームＢに示すように、置換基Ｒ^{3}’は、Ｒ^{3}’が水素でない限り、Ｒ^{3}と同じ定義を有し、この場合、Ｒ^{3}’は保護基Ｐ^{1}である。同様に、Ｒ^{4}’は、Ｒ^{4}’が水素を含まないことを除いて、本明細書に記載されるＲ^{4}と同じ定義を有する。ＬＧ^{3}及びＬＧ^{4}は、クロロ、ブロモ、またはヨードなどの脱離基である。

【０１２１】

スキームＢのパートＩＩでは、一般式Ａ－ｉｉ－ｌの更なる中間体化合物を得るために、Ｒ^{5}アリールまたはヘテロアリール部分が、一般式Ａ－ｉｉ－ｈの化合物のＬＧ^{2}が占める位置に付加される。Ｒ^{5}部分の導入は、例えば、上記に示す２つの経路により達成され得る。第１の経路では、式Ａ－ｉｉ－ｌの中間体化合物を得るために、一般式Ａ－ｉｉ－ｈの化合物が、所望のＲ^{5}基を含む好適なボロン酸誘導体Ａ－ｉｉ－ｋと反応させられ、ここで、Ｒ^{A}及びＲ^{B}は、ハロゲン、ＯＨ、及びＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）からなる群から独立して選択されるか、またはＲ^{A}及びＲ^{B}は、それらが結合しているホウ素原子と共に５～１０員ヘテロ環を形成している。第２の経路では、式Ａ－ｉｉ－ｉの５－アザインドリル－ボロン酸エステル化合物を得るために、式Ａ－ｉｉ－ｈの化合物がボロン酸またはその誘導体と直接反応させられ、ここで、Ｒ^{c}は好適な脱離基（例えば、Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルまたは（すなわち、ジボロン化合物における）別のボロン酸もしくはその誘導体）である。得られるボロン酸エステル化合物は、式Ａ－ｉｉ－ｌの化合物を得るために、Ｒ^{5}を含有する基質（Ａ－ｉｉ－ｊ）と更に反応させられる。

【０１２２】

スキームＢのパートＩＩＩでは、式Ｉ－Ａ－ｉｉの化合物を得るために、式Ａ－ｉｉ－ｌの化合物が式Ａ－ｉｉ－ｍの好適なシクロプロパンカルボキサミドと反応させられる。

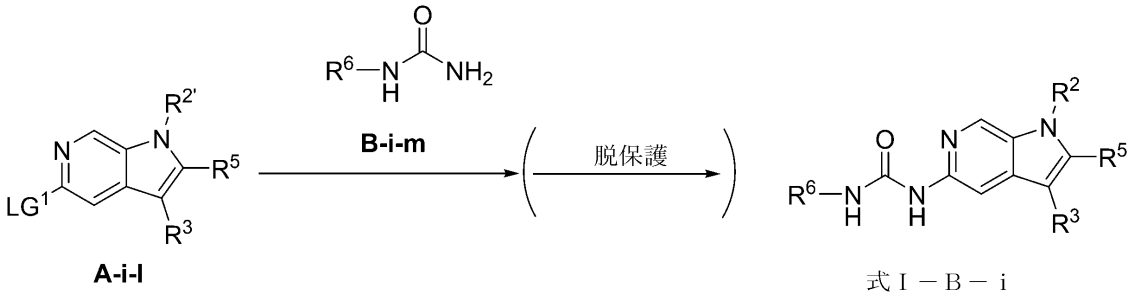
【０１２３】

式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、スキームＣ及びスキームＤに示す一般的な合成スキームによっても調製され得る。スキームＣでは、式Ｉ－Ｂ－ｉの化合物を得るために、スキームＡ（パートＩ及びパートＩＩ）により得された式Ａ－ｉ－ｌの６－アザインドリル化合物が式Ｂ－ｉ－ｍの好適な尿素化合物と反応させられる。スキームＤでは、式Ｉ－Ｂ－ｉｉの化合物を得るために、スキームＢ（パートＩ及びパートＩＩ）により得された式Ａ－ｉｉ

－ｌの５－アザインドリル化合物が式Ｂ－ｉｉ－ｍの好適な尿素化合物と反応させられる。

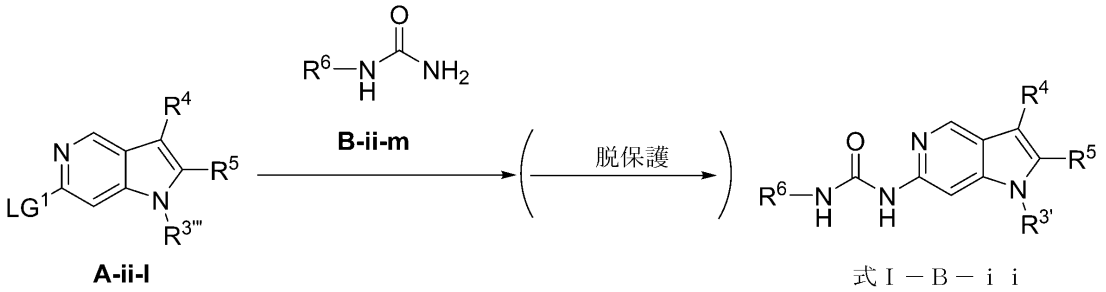
【化１０４】

スキームＣ．



【化１０５】

スキームＤ．

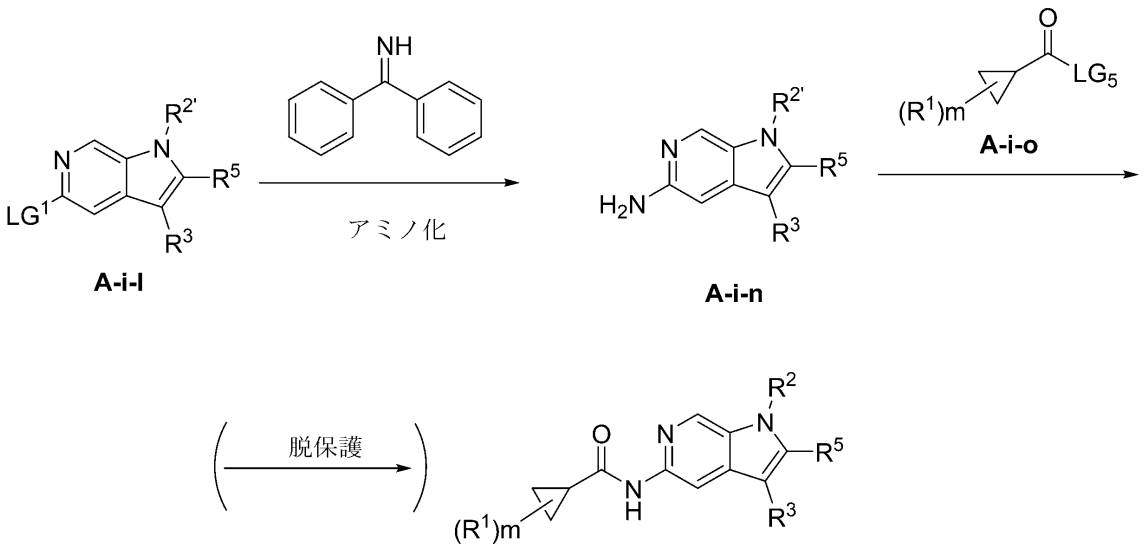


【０１２４】

代替的に、スキームＡ（パートＩＩＩ）、スキームＢ（パートＩＩＩ）、スキームＣ、及びスキームＤに記載されるようなシクロプロピルカルボキサミジルまたは尿素部分の付加は、それぞれ、スキームＥ、スキームＦ、スキームＧ、及びスキームＨに記載されるような方法で代用され得る。

【化１０６】

スキームＥ．

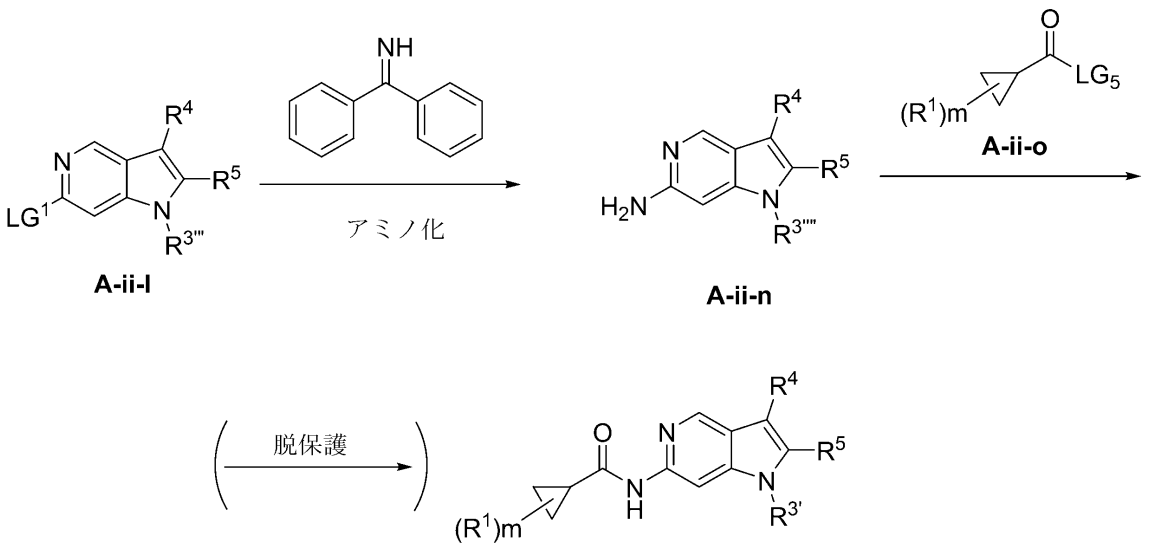


【０１２５】

スキームＥでは、一般式Ａ－ｉ－ｎの化合物を得るために、一般式Ａ－ｉ－ｌの中間体化合物が（例えば、ジフェニルメタンイミンで）アミノ化される。一般式Ａ－ｉ－ｎの得られる化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）の目的の化合物を得るために、その後にシクロプロパンカルボン酸またはその誘導体Ａ－ｉ－ｏ（式中、ＬＧ^{5}は、－ＯＨ、Ｃｌ－、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルなどであり得る）と反応させられる。同様に、スキームＦでは、一般式Ａ－ｉｉ－ｎの化合物を得るために、一般式Ａ－ｉｉ－ｌの中間体化合物が（例えば、ジフェニルメタンイミンで）アミノ化される。一般式Ａ－ｉｉ－ｎの得られる化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）の目的の化合物を得るために、その後にシクロプロパンカルボン酸またはその誘導体Ａ－ｉｉ－ｏ（式中、ＬＧ^{5}は、－ＯＨ、Ｃｌ－、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルなどであり得る）と反応させられる。

【化１０７】

スキームＦ．



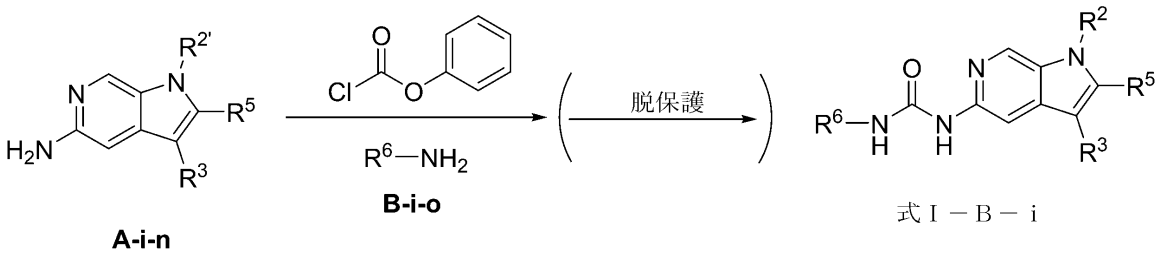
式Ｉ－Ａ－ｉｉ

【０１２６】

一般式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、スキームＧ及びＨに記載される一般式Ａ－ｉ－ｎ及びＡ－ｉｉ－ｎの化合物からも調製され得る。スキームＧでは、一般式Ｉ－Ｂ－ｉの目的の尿素化合物を得るために、一般式Ａ－ｉ－ｎの化合物がカルボン酸誘導体（例えば、クロロ炭酸フェニル）及びＲ^{6}を含有する遊離アミンＢ－ｉ－ｏと連続したステップで反応させられる。同様に、スキームＨでは、一般式Ｉ－Ｂ－ｉｉの目的の尿素化合物を得るために、一般式Ａ－ｉｉ－ｎの化合物がカルボン酸誘導体及びＲ^{6}を含有する遊離アミンＢ－ｉｉ－ｏと連続したステップで反応させられる。

【化１０８】

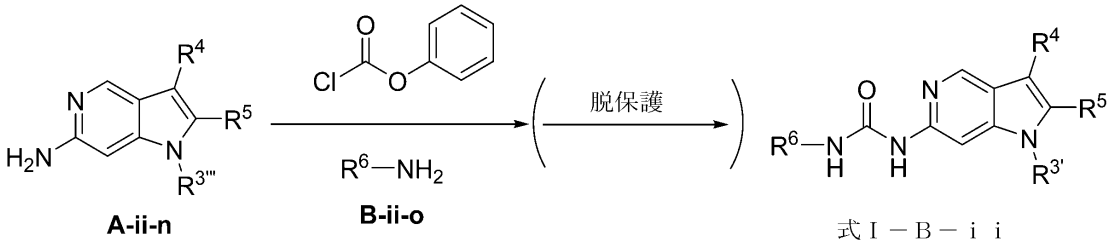
スキームＧ．



式Ｉ－Ｂ－ｉ

【化１０９】

スキームＨ.

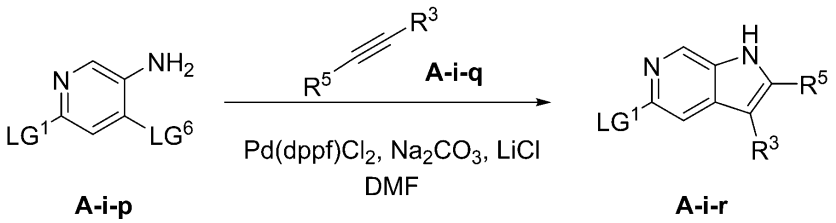


【０１２７】

以下のスキームＩ及びスキームＪは、一般式（Ｉ）の化合物の合成における５－及び６－アザインドール中間体化合物の調製のための更なる代替例を記載する。スキームＩでは、式Ａ－ｉ－ｐの３－アミノピリジン化合物（式中、ＬＧ^{6}は脱離基（例えば、ヨード）である）が、Ｒ^{3}及びＲ^{5}を含有する式Ａ－ｉ－ｑのエチン化合物と反応させられ、これにより、式Ａ－ｉ－ｒの中間体化合物が得られる。スキームＪでは、式Ａ－ｉｉ－ｐの４－アミノピリジン化合物が、Ｒ^{4}及びＲ^{5}を含有する式Ａ－ｉｉ－ｑのエチン化合物と反応させられ、これにより、式Ａ－ｉｉ－ｒの中間体化合物が得られる。

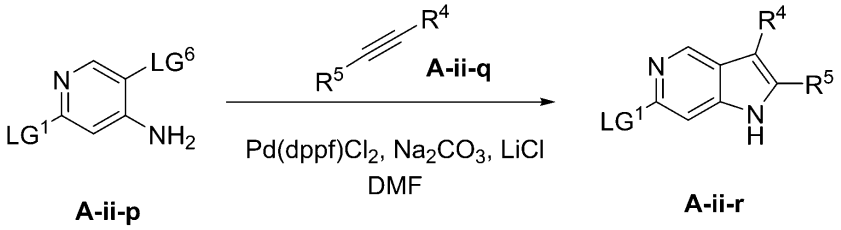
【化１１０】

スキームＩ.



【化１１１】

スキームＪ.



【０１２８】

式Ａ－ｉ－ｒ及びＡ－ｉｉ－ｒの中間体化合物は、式（Ｉ－Ａ－ｉ）及び（Ｉ－Ａ－ｉｉ）のシクロプロピルカルボキサミド最終化合物、またはスキームＡ～Ｈに示すような式（Ｉ－Ｂ－ｉ）及び（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）のウレイド化合物を得るためのカップリングの前に、例えば、任意の保護基を付加もしくは除去するため、または置換基Ｒ^{2}もしくはＲ^{3}を導入するために更に反応させられ得る。

【０１２９】

ＩＶ．医薬組成物及び製剤

本明細書に記載される化合物のいずれかは、薬学的に許容される組成物として製剤化さ

れ得る。

【０１３０】

本明細書において詳述される化合物のいずれかの医薬組成物は、本開示に包含される。従って、本開示は、本明細書において詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を包含する。一態様では、薬学的に許容される塩は、酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸により形成される塩である。医薬組成物は、経口投与、口腔内投与、非経口投与、経鼻投与、局所投与、もしくは直腸投与に好適な形態、または吸入による投与に好適な形態をとり得る。

【０１３１】

本明細書において詳述される化合物は、一態様では、精製された形態であり得、精製された形態の化合物を含む組成物が本明細書において詳述される。本明細書において詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。幾つかの実施形態では、本明細書において詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含有する組成物は、実質的に純粋な形態である。一変形形態では、「実質的に純粋な」とは、３５％以下の不純物を含有する組成物を意図し、ここで、当該不純物は、組成物の大部分を構成する化合物またはその塩以外の化合物を意味する。例えば、表１の化合物から選択される実質的に純粋な化合物の組成物は、３５％以下の不純物を含有する組成物を意図し、ここで、当該不純物は、表１の化合物以外の化合物を意味する。一変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、２５％以下の不純物を含有する。別の変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、２０％以下の不純物を含有する。更に別の変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、１０％以下の不純物を含有する。更なる変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、５％以下の不純物を含有する。別の変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、３％以下の不純物を含有する。更に別の変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、１％以下の不純物を含有する。更なる変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、０．５％以下の不純物を含有する。更なる他の変形形態では、実質的に純粋な化合物の組成物は、当該組成物は、１５％以下、１０％以下、５％以下、３％以下、または１％以下の不純物を含有することを意味し、この不純物は異なる立体化学的形態の化合物であり得る。例えば、限定されるものではないが、実質的に純粋な（Ｓ）化合物の組成物は、当該組成物が、１５％以下または１０％以下または５％以下または３％以下または１％以下の（Ｒ）型の化合物を含有することを意味する。

【０１３２】

一変形形態では、化合物は、個体への投与のために調製された本明細書における合成化合物である。別の変形形態では、実質的に純粋な形態の化合物を含有する組成物が提供される。別の変形形態では、本開示は、本明細書において詳述される化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を包含する。別の変形形態では、化合物を投与する方法が

提供される。精製された形態、医薬組成物、及び化合物を投与する方法は、本明細書において詳述される任意の化合物またはその形態に好適である。幾つかの実施形態では、本明細書において提供される化合物及び組成物は、無菌である。当該技術分野において公知の滅菌方法は、本明細書において詳述される任意の化合物またはその形態及びそれらの組成物に好適であり得る。

【０１３３】

本明細書において詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、経口送達、粘膜送達（例えば、経鼻、舌下、膣内、口腔内、直腸）、非経口送達（例えば、筋肉内、皮下、または静脈内）、局所送達、または経皮送達形態が含まれる、任意の利用可能な送達経路用に製剤化され得る。化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、送達形態を提供するために好適な担体を用いて製剤化され得、送達形態としては、限定されるものではないが、錠剤、カプレット、カプセル（例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟弾性ゼラチンカプセル）、カシェ剤、トローチ、舐剤、ガム、分散剤、坐剤、軟膏、パップ剤（湿布剤）、ペースト、散剤、ドレッシング、クリーム、溶剤、パッチ、エアロゾル（例えば、点鼻薬または吸入器）、ゲル、懸濁液（例えば、水性または非水性の液体懸濁液、水中油型エマルションまたは油中水型液体エマルション）、溶剤、及びエリキシル剤が挙げられる。

【０１３４】

本明細書において詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、当該化合物もしくは複数の化合物、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を薬学的に許容される担体と組み合わせることによる、医薬製剤などの製剤の調製に使用され得る。系の治療形態（例えば、経皮パッチか経口錠剤か）に応じて、担体は様々な形態であり得る。加えて、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤（ｅｍｕｌｇａｔｏｒ）、甘味剤、色素、調整剤、及び浸透圧調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。化合物を含む製剤は、有益な治療特性を有する他の物質も含有し得る。医薬製剤は、公知の薬学的方法により調製され得る。好適な製剤は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２０ｔｈ ｅｄ．（２０００）において見出され得る。

【０１３５】

本明細書において詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、錠剤、コーティングされた錠剤、及びハードシェルゲルカプセルまたはソフトシェルゲルカプセル、エマルションまたは懸濁液などの一般的に認められた経口組成物の形態で個体に投与され得る。かかる組成物の調製に使用され得る担体の例は、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアレートまたはその塩などである。ソフトシェルゲルカプセルについて許容可能な担体は、例えば、植物油、蝋、油脂、半固体及び液体ポリオールなどである。加えて、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤（ｅｍｕｌｇａｔｏｒ）、甘味剤、色素、調整剤、及び浸透圧調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。

【０１３６】

本明細書に記載される化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、記載される任意の剤形の錠剤に製剤化され得、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、１０ｍｇの錠剤として製剤化され得る。

【０１３７】

本明細書において提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含む組成物も記載される。一変形形態では、組成物は、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。別の変形形態では、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供される。幾つかの実施形態では、組成物は、ヒトまたは動物用薬剤として使用される。幾つかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される方法に使用される。幾つかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される疾患または障害の処置に使用される。

【０１３８】

本明細書において提供される化合物及び１種以上の追加の医薬品の共投与用に製剤化される組成物も記載される。共投与は、同時であり得るか、または任意の順序で連続的であり得る。本明細書において提供される化合物は、同じ剤形（例えば、単一錠剤または単回の静脈内投与）または別個の剤形（例えば、２つの別個の錠剤、２回の別々の静脈内投与、または１つの錠剤及び１回の静脈内投与）での、１種以上の追加の医薬品との共投与用に製剤化され得る。更に共投与は、例えば、１）同じ経路での送達（例えば、錠剤または静脈内投与）による同時の送達、２）同じ経路もしくは異なる経路での送達による同日中の連続的送達、または３）同じ経路もしくは異なる経路での送達による別日の送達であり得る。

【０１３９】

Ｖ．使用方法

本明細書において詳述される化合物及び組成物、例えば、本明細書において提供される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含有する医薬組成物は、本明細書において提供される投与方法及び処置方法に使用され得る。化合物及び組成物は、インビトロでの方法、例えば、スクリーニング目的で、及び／または品質管理分析を実施するために、化合物または組成物を細胞に投与するインビトロでの方法にも使用され得る。

【０１４０】

一態様では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ酵素活性を阻害する方法であって、有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼと接触させることを含む、当該方法が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、細胞におけるＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼを阻害する方法であって、有効量の本開示の化合物または組成物を当該細胞に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼを阻害する必要がある個体のＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼを阻害する方法であって、有効量の本開示の化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。幾つかの変形形態では、本明細書において提供される化合物は、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼを選択的に阻害する。従って、幾つかの実施形態では、限定されるものではないが、ｃ－ＫＩＴ、ＦＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ＳＲＣ、ＣＳＦＲ１、またはＶＥＧＦＲが含まれる、他のチロシンキナーゼと比較してＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼを選択的に阻害する方法が本明細書において提供される。

【０１４１】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患または障害を処置する方法に使用され得る。幾つかの実施形態では、化合物または組成物は、本明細書に記載される投与量に従って投与される。

【０１４２】

幾つかの実施形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患または障害を処置する方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエ

ーション、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を、処置を必要とする個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、疾患または障害は、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性により媒介されるがんである。幾つかの実施形態では、疾患または障害は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）である。幾つかの実施形態では、疾患または障害は、白血病などのがんである。幾つかの変形形態では、がんは、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病である。

【０１４３】

ある特定の実施形態では、白血病は、慢性骨髄性白血病である。慢性骨髄性白血病は、芽球細胞により決定される疾患の進行状態によって特徴付けられ得る。更に他の実施形態では、慢性骨髄性白血病は、慢性期ＣＭＬ、移行期ＣＭＬ、または急性転化期ＣＭＬである。幾つかの実施形態では、慢性骨髄性白血病は、治療抵抗性慢性骨髄性白血病である。

【０１４４】

幾つかの実施形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患または障害は、第１選択処置、第２選択処置、及び／または第３選択処置に対して治療抵抗性または耐性を示す。ある特定の実施形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性により媒介される状態は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、バフェチニブ、ボスチニブ、ラドチニブ、アシミニブ、及びポナチニブからなる群から選択される１種以上のＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤による処置に対して治療抵抗性または耐性を示す。本明細書に記載される第１選択処置としては、イマチニブの使用が挙げられ、本明細書に記載される第２選択処置及び第３選択処置としては、ニロチニブ、ダサチニブ、バフェチニブ、ボスチニブ、ラドチニブ、アシミニブ、及び／またはポナチニブの使用が挙げられる。前述の幾つかの変形形態では、慢性骨髄性白血病は、治療抵抗性慢性骨髄性白血病である。

【０１４５】

Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼにより媒介される疾患または障害の抵抗性サブタイプは、多数のＢｃｒ－Ａｂｌ依存的またはＢｃｒ－Ａｂｌ非依存的な抵抗性メカニズムに関連し得る。Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患または障害が処置に対する治療抵抗性を示す幾つかの実施形態では、疾患または障害は、１つ以上のＢｃｒ－Ａｂｌ依存的な抵抗性メカニズムに関連することを特徴とする。Ｂｃｒ－Ａｂｌ依存的な抵抗性メカニズムとしては、限定されるものではないが、Ｂｃｒ－Ａｂｌ内の以下の位置でのアミノ酸置換をもたらす１つ以上の点変異が挙げられる：Ｂｃｒ－ＡｂｌチロシンキナーゼにおけるＭ２４４、Ｌ２４８、Ｇ２５０、Ｇ２５０、Ｑ２５２、Ｑ２５２、Ｙ２５３、Ｙ２５３、Ｅ２５５、Ｅ２５５、Ｄ２７６、Ｆ３１１、Ｔ３１５、Ｆ３１７、Ｆ３１７、Ｍ３４３、Ｍ３５１、Ｅ３５５、Ｆ３５９、Ｆ３５９、Ｖ３７９、Ｆ３８２、Ｌ３８７、Ｈ３９６、Ｈ３９６、Ｓ４１７、Ｅ４５９、またはＦ４８６。ある特定の変形形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼにより媒介される治療抵抗性疾患または障害は、以下からなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子における１つ以上の特定の点変異に関連する：Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉ。ある特定の実施形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼにより媒介される治療抵抗性疾患または障害は、Ｔ３１５Ｉ置換をもたらす変異に関連する。更に他の実施形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼにより媒介される治療抵抗性疾患または障害は、処置の開始時のＴ３１５Ｉ変異及びポナチニブ後のＩ３１５Ｍ変異に関連する。他の実施形態では、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼにより媒介される治療抵抗性疾

患または障害は、Ｐループ内のアミノ酸置換（Ｍ２４４Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｑ２５２Ｈ、Ｙ２５３Ｈ／Ｆ、Ｅ２５５Ｋ／Ｖ）をもたらす１つ以上の変異に関連する。

【０１４６】

幾つかの実施形態では、がんを処置する必要がある個体のがんを処置する方法であって、有効量の本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物またはその任意のバリエーションを当該個体に投与することを含む、当該方法が提供される。幾つかの実施形態では、がんは、白血病である。幾つかの実施形態では、がんは、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病である。幾つかの実施形態では、がんは、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）である。幾つかの実施形態では、白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病である。幾つかの実施形態では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病は、治療抵抗性である。ある特定の実施形態では、白血病は、慢性骨髄性白血病である。更に他の実施形態では、慢性骨髄性白血病は、治療抵抗性慢性骨髄性白血病である。他の実施形態では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病は、関連するＴ３１５Ｉ変異に起因して治療抵抗性である。前述のある特定の実施形態では、慢性骨髄性白血病は、Ｔ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性慢性骨髄性白血病である。

【０１４７】

一態様では、がんを処置する必要がある個体のがんを処置する方法であって、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性の調節が、がんの病理及び／または総体症状を阻害または改善し、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。一実施形態では、がんを処置する方法であって、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性の調節が、個体におけるがんの病理及び／または総体症状を阻害し、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。一実施形態では、がんを処置する方法であって、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性の調節が、個体におけるがんの病理及び／または総体症状を改善し、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。

【０１４８】

別の態様では、がんを予防する方法であって、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性の調節が、個体におけるがんの病理及び／または総体症状を予防し、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。別の態様では、がんを発症するリスクがある個体（例えば、ヒト）における、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ活性により媒介されるがんの発症及び／または発生を遅延させる方法が本明細書において提供される。発症の遅延は、個体ががんを発症していない場合の予防を包含し得ることが理解されよう。

【０１４９】

一態様では、がんの発症及び／または発生を遅延させる必要とする個体におけるがんの発症及び／または発生を遅延させる方法であって、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、がんは、白血病である。ある特定の実施形態では、がんは、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病である。幾つかの実施形態では、がんは、慢性骨髄性白血病である。幾つかの実施形態では、白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病である。

幾つかの実施形態では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病は、治療抵抗性である。ある特定の実施形態では、白血病は、慢性骨髄性白血病である。更に他の実施形態では、慢性骨髄性白血病は、治療抵抗性慢性骨髄性白血病である。他の実施形態では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病は、関連するＴ３１５Ｉ変異に起因して治療抵抗性である。なおも更に他の実施形態では、慢性骨髄性白血病は、Ｔ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性慢性骨髄性白血病である。一態様では、慢性骨髄性白血病の発症及び／または発生を遅延させる必要がある個体における慢性骨髄性白血病の発症及び／または発生を遅延させる方法であって、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。一変形形態では、治療抵抗性の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の発症及び／または発生を遅延させる必要がある個体における治療抵抗性慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の発症及び／または発生を遅延させる方法であって、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。一変形形態では、Ｔ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の発症及び／または発生を遅延させる必要がある個体におけるＴ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の発症及び／または発生を遅延させる方法であって、治療上有効量の本明細書において提供される化合物または組成物を当該個体に投与することを含む、当該方法が本明細書において提供される。

【０１５０】

一態様では、治療に使用される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、がんの処置に使用される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の処置に使用される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）の処置に使用される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態では、治療抵抗性の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の処置に使用される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態では、Ｔ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の処置に使用される式（

Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供される。

【０１５１】

別の実施形態では、がんの処置のための薬剤の製造に使用される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書において提供される。別の実施形態では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の処置のための薬剤の製造に使用される式（Ｉ）の化合物もしくはその任意のバリエーション、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書において提供される。幾つかの実施形態では、薬剤は、慢性骨髄性白血病の処置のためのものである。幾つかの実施形態では、薬剤は、治療抵抗性の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の処置のためのものである。ある特定の実施形態では、薬剤は、治療抵抗性慢性骨髄性白血病の処置のためのものである。他の実施形態では、薬剤は、Ｔ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性の慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病の処置のためのものである。幾つかの実施形態では、薬剤は、Ｔ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性慢性骨髄性白血病の処置のためのものである。

【０１５２】

幾つかの実施形態では、個体は、哺乳動物である。幾つかの実施形態では、個体は、霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、またはげっ歯類である。幾つかの実施形態では、個体は、霊長類である。幾つかの実施形態では、個体は、ヒトである。幾つかの実施形態では、ヒトは、少なくとも約１８歳、少なくとも約２１歳、少なくとも約３０歳、少なくとも約５０歳、少なくとも約６０歳、少なくとも約６５歳、少なくとも約７０歳、少なくとも約７５歳、少なくとも約８０歳、もしくは少なくとも約８５歳、または約１８歳、２１歳、３０歳、５０歳、６０歳、６５歳、７０歳、７５歳、８０歳、または８５歳のいずれかである。幾つかの実施形態では、ヒトは、小児である。幾つかの実施形態では、ヒトは、約２１歳未満、約１８歳未満、約１５歳未満、約１０歳未満、約５歳未満、約４歳未満、約３歳未満、約２歳未満、もしくは約１歳未満、または約２１歳、１８歳、１５歳、１０歳、５歳、４歳、３歳、２歳、もしくは１歳のいずれかである。

【０１５３】

幾つかの実施形態では、本方法は、１種以上の追加の医薬品を投与することを更に含む。幾つかの実施形態では、本方法は、放射線を投与することを更に含む。幾つかの実施形態では、本方法は、抗微小管療法（例えば、パクリタキセル、ビンクリスチン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、アドリアマイシン）、アルキル化剤（例えば、ブスルファン、シクロホスファミド）、ヌクレオチド合成阻害剤（ヒドロキシ尿素）、ＤＮＡ合成阻害剤（例えば、シタラビン）、タンパク質合成阻害剤（例えば、オマセタキシン）、発生シグナル伝達経路阻害剤（例えば、ソニデジブ、Ｈｅｄｇｅｈｏｇ経路）、アポトーシス促進剤（例えば、ベネトクラクス）、Ａｂｌミリストイルポケット結合型阻害剤（例えば、アシミニブ）、ＭＥＫ１／２阻害剤（例えば、トラメチニブ、ビニメチニブ）、ＡＫＴ阻害剤（例えば、イパタセルチブ）、ＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、アルペリシブ）、及び放射線が含まれる、１種以上の追加の医薬品を投与することを更に含む。

【０１５４】

ＶＩ．投与及び投与方法

個体（例えば、ヒト）に投与される本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の用量は、特定の化合物またはその塩、投与方法、及び処置される特定のがん、例えば

、がんの種類及び段階によって異なり得る。幾つかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の量は、治療上有効量である。

【０１５５】

本明細書において提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、経口、経皮が含まれる、様々な経路により個体に投与され得る。

【０１５６】

一態様では、化合物の有効量は、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇの用量であり得る。本開示の化合物の有効量または投与量は、定型的な因子、例えば、投与または薬物送達の様式または経路、薬剤の薬物動態、処置される疾患の重症度及び経過、対象の健康状態、病態、及び体重を考慮して、定型的な方法、例えば、モデル化、用量漸増、または臨床試験により確認され得る。例示的な用量は、１日約０．７ｍｇ～７ｇ、または１日約７ｍｇ～３５０ｍｇ、または１日約３５０ｍｇ～１．７５ｇ、または１日約１．７５～７ｇの範囲である。

【０１５７】

一態様では、本明細書において提供される方法のいずれかは、有効量の本明細書において提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、及び薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物を個体に投与することを含む。

【０１５８】

本明細書において提供される化合物または組成物は、有効な投与計画に従って、所望の時間または期間、例えば、少なくとも約１ヵ月、少なくとも約２ヵ月、少なくとも約３ヵ月、少なくとも約６ヵ月、もしくは少なくとも約１２ヵ月、または幾つかの変形形態では、個体の寿命期間であり得るより長期間の間、個体に投与され得る。一変形形態では、化合物は、毎日または間欠的スケジュールで投与される。化合物は、一定期間にわたって継続的に（例えば、少なくとも１日１回）個体に投与され得る。投与頻度は、１日１回未満、例えば、週約１回の投与であってもよい。投与頻度は、１日１回超、例えば、１日２回または３回であってもよい。投与頻度は、「休薬日」を含む間欠的なものであってもよい（例えば、任意の１４日の期間、例えば、約２ヵ月、約４ヵ月、約６ヵ月、またはそれ以上の間繰り返される、７日間の１回１日の投与に続く投与なしの７日間）。投与頻度のいずれかは、本明細書に記載される化合物のいずれかを本明細書に記載される投与量のいずれかと共に用い得る。

【０１５９】

ＶＩＩ．製造物品及びキット

本開示は、好適な包装内の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、本明細書に記載される組成物、または本明細書に記載される１つ以上の単位用量を含む製造物品を更に提供する。ある特定の実施形態では、製造物品は、本明細書に記載される方法のいずれかにおいて使用される。好適な包装は、当技術分野において公知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、ジャー、軟包装などが挙げられる。製造物品は、更に滅菌及び／または密閉され得る。

【０１６０】

本開示は、本明細書に記載される１種以上の化合物または本明細書に記載される化合物を含む組成物を含む、本開示の方法を実施するためのキットを更に提供する。キットは、本明細書において開示される化合物のいずれかを用い得る。一変形形態では、キットは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、またはそれらの前述のうちのいずれかの混合物を用いる。キットは、本明細書に記載される用途のうちの任意の１つ以上に使用され得、従って、本明細書に記載される任意の疾患の処置、例えば、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、フィラデルフィア陽性急

性リンパ芽球性白血病（Ｐｈ＋　ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、または混合形質性急性白血病が含まれる、がんの処置のための使用説明書を含有し得る。幾つかの実施形態では、がんは、慢性骨髄性白血病である。幾つかの実施形態では、がんは、治療抵抗性急性骨髄性白血病である。前述のある特定の実施形態では、がんは、Ｔ３１５Ｉ変異に関連する治療抵抗性慢性骨髄性白血病である。

【０１６１】

キットは、１種以上の追加の医薬品を含む容器を任意に更に含み、このキットは、有効量の当該１種以上の追加の医薬品を用いて対象を処置するための、添付文書でのまたは添付文書内の使用説明書を更に含む。

【０１６２】

キットは、通常、好適な包装を含む。キットは、本明細書に記載される任意の化合物を含む１つ以上の容器を含み得る。各成分（２種以上の成分がある場合）は、別個の容器に包装され得るか、または交差反応性及び貯蔵寿命が許す場合には幾つかの成分が１つの容器に組み合わされ得る。

【０１６３】

キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数用量パッケージ）、または分割単位用量であり得る。例えば、長期間、例えば、１週間、２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、３ヵ月、４ヵ月、５ヵ月、７ヵ月、８ヵ月、９ヵ月、またはより長期間のいずれかの間、個体に有効な処置を提供するための、本明細書において詳述される疾患に有用な十分な投与量の本明細書において開示される化合物及び／または追加の薬学的活性化合物を含有するキットが提供され得る。キットは、複数の単位用量の化合物及び使用説明書も含み得、薬局（例えば、病院薬局及び調剤薬局）における保存及び使用に十分な量で包装され得る。

【０１６４】

キットは、１組の使用説明書、通常は書面の使用説明書を任意に含み得るが、本開示の方法の構成要素（複数可）の使用に関する使用説明書を含む電子記憶媒体（例えば、磁気ディスケットまたは光ディスク）も許容される。キットと共に含まれる使用説明書は、通常、成分及び個体へのそれらの投与に関する情報を含む。

【実施例】

【０１６５】

本開示が単に一例としてなされたこと、ならびに部分の組み合わせ及び配置における多数の変更が本開示の要旨及び範囲を逸脱しない範囲で当業者により用いられ得ることが理解されよう。

【０１６６】

合成例

記載される実施例における化学反応は、本明細書において開示される多数の他の化合物を調製するために容易に変更され得、本開示の化合物を調製するための代替的方法は、本開示の範囲内であるとみなされる。例えば、例示されていない本開示による化合物の合成は、当業者にとって明らかな変更により、例えば、干渉基を適切に保護することにより、記載されるもの以外の当該技術分野において公知の他の好適な試薬を利用することにより、または反応条件、試薬、及び出発物質を定型的に変更することにより成功裡に実行され得る。あるいは、本明細書において開示されるか、または当該技術分野において公知の他の反応が本開示の他の化合物を調製するための適用性を有すると理解されるだろう。

【０１６７】

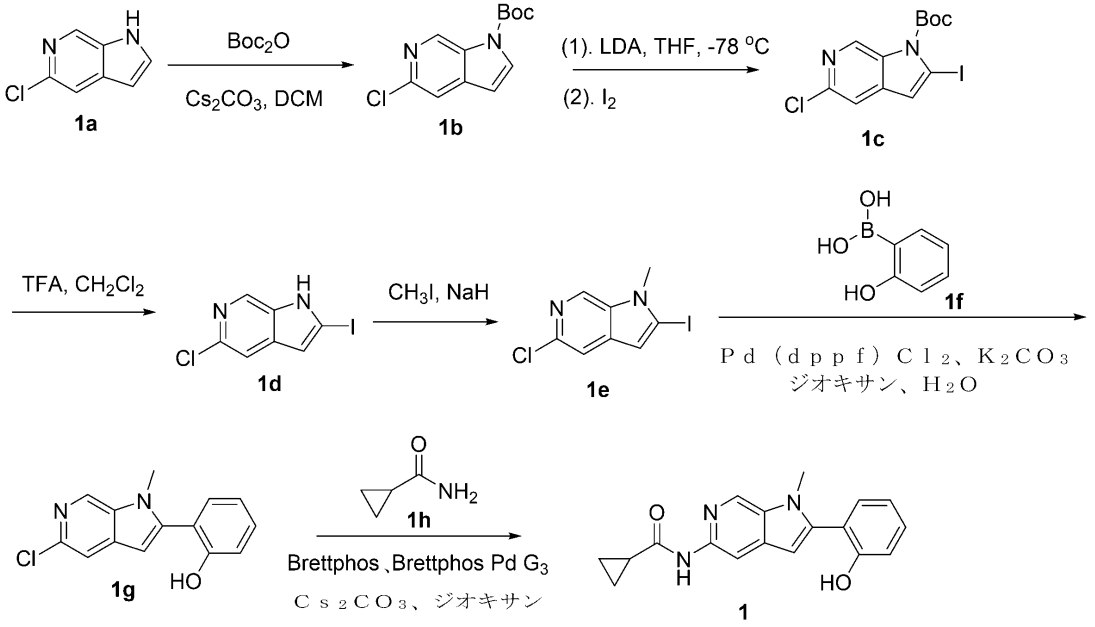
実施例で使用される略語としては、以下が挙げられる：ＡＣＮ：アセトニトリル；Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ：２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル；ｄｐｐｆ：１，１’－フェロセンジイル－ビス（ジフェニルホスフィン）；ＤＣＭ、ジクロロメタン；ＤＩＡＤ：アゾジカルボン酸ジイソプロピル；ＤＩＥＡ、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン；ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン；ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

；ＥＤＡ；エチレンジアミン；ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル；ＥｔＯＨ：エタノールまたはエチルアルコール；Ｆ－ＴＥＤＡ－ＢＦ４：ビス（テトラフルオロホウ酸）１－クロロメチル－４－フルオロ－１，４－ジアゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴；ＨＡＴＵ：１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム；ＬＣＭＳ：液体クロマトグラフィー質量分析；ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド；ＬｉＨＭＤＳ：リチウムヘキサメチルジシラジド；ＭｅＯＨ：メタノールまたはメチルアルコール；ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド；ＮＩＳ：Ｎ－ヨードスクシンイミド；ＮＮＭＰ：Ｎ－メチル－２－ピロリドン；ＯＡｃ：酢酸塩；Ｐｙ：ピリジン；ＴＢＡＢ：テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムブロミド；ＴＢＡＦ：テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド；ＴＥＡ：トリエチルアミン；ＴＦＡ、トリフルオロ酢酸；ＴＨＦ：テトラヒドロフラン；及びＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー。

【０１６８】

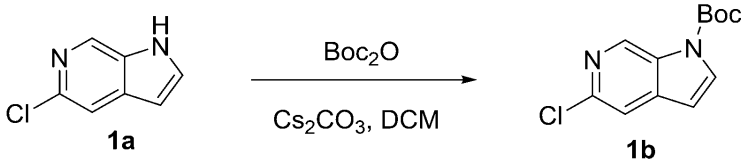
実施例Ｓ１：Ｎ－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１）の合成

【化１１２】



ステップ１：５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１ｂ）の合成

【化１１３】



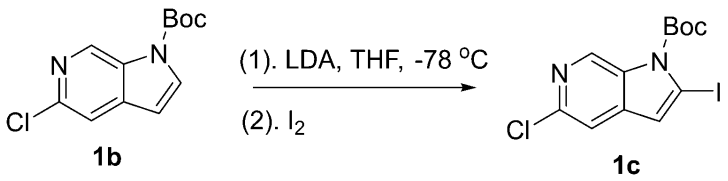
ＤＣＭ（１００．０ｍＬ）中の５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（６．０ｇ、３９．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Cs_2CO_3（化合物１ａ）（３８．４ｇ、１１７．９９ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（１２．８ｇ、５８．９８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2O

で希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１ｂ）（８．０ｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： $[M+H]^+$ ＝ ２５３．１。

【０１６９】

ステップ２：５－クロロ－２－ヨードピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１ｃ）の合成

【化１１４】



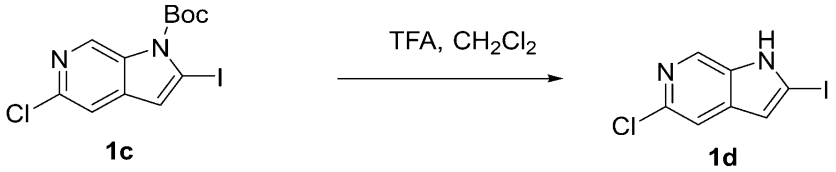
1b 1c

５－クロロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１ｂ）（２．０ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＬＤＡ（８．０ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を－７８℃、N_2下で滴加した。得られた混合物を－７８℃、N_2下で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中のヨード溶液（３．０ｇ、１１．８２ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に滴加した。混合物を－７８℃、N_2下で４時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をNH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－ヨードピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、１３％）（化合物１ｃ）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： $[M+H]^+$ ＝ ３７９．０。

【０１７０】

ステップ３：５－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１ｄ）の合成

【化１１５】



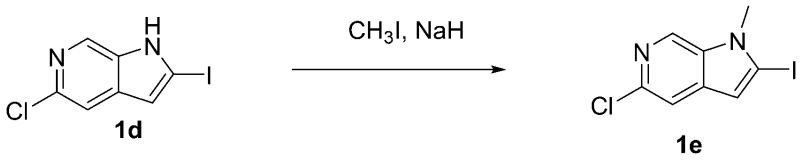
1c 1d

CH_2Cl_2（５．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨードピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１ｃ）（１．０ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた溶液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１ｄ）（７００．０ｍｇ、９５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： $[M+H]^+$ ＝ ２７８．９。

【０１７１】

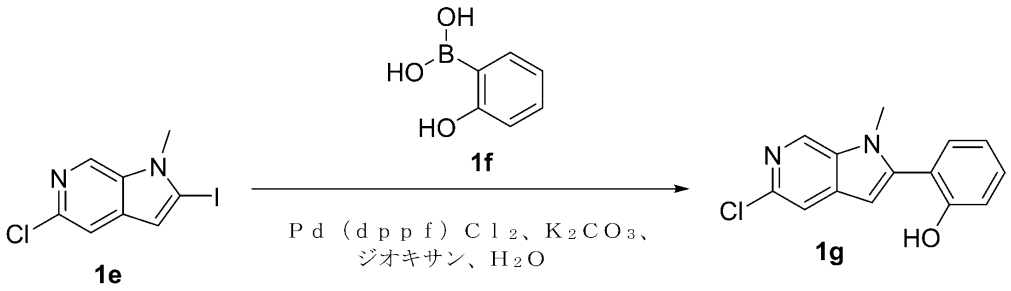
ステップ４：５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合

物１ｅ）の合成
【化１１６】



５－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１ｄ）（９７０．０ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１６７．８ｍｇ、６０％）を０℃で添加した。混合物を０℃、N_2下で２時間撹拌した。次いで、CH_3I（７０．８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液を混合物に滴加した。混合物をN_2下、０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１ｅ）（８００．０ｍｇ、７９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９２．９。

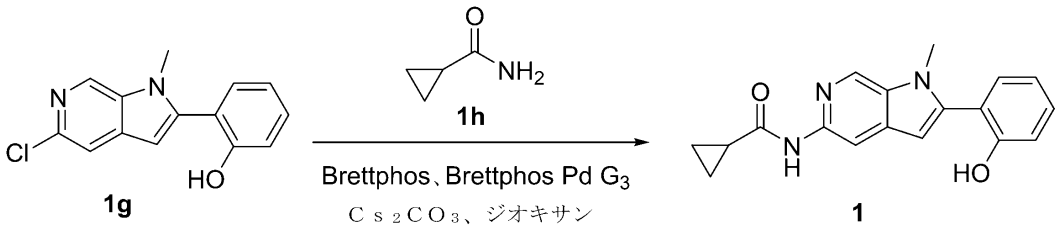
【０１７２】
ステップ５：２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］フェノール（化合物１ｇ）の合成
【化１１７】



ジオキサン（化合物１ｅ）（１０．０ｍＬ）及びH_2O（１．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－ヒドロキシフェニルボロン酸（化合物１ｆ）（１１３．７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１００．６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］フェノール（化合物１ｇ）（１３０．０ｍｇ、７３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５９．１。

【０１７３】
ステップ６：Ｎ－［２－（２－ヒドロキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１）の合成

【化１１８】

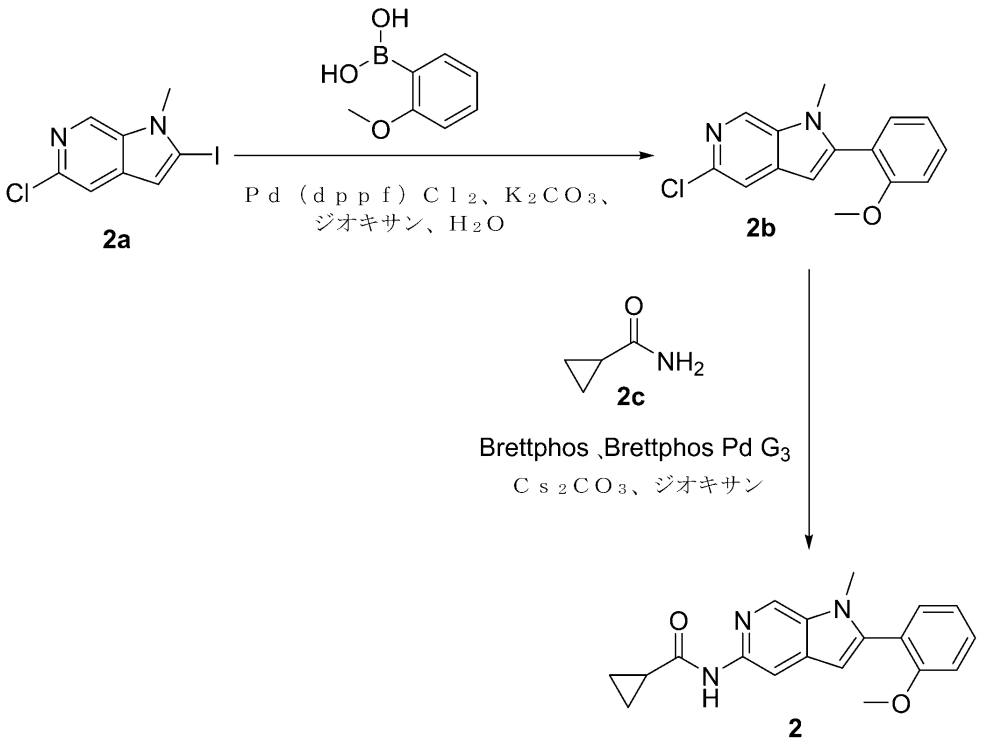


ジオキサン（５．０ｍＬ）中の２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］フェノール（化合物１ｇ）（１２０．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１ｈ）（１１８．４ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４２．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４９．９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４５３．８ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（２－ヒドロキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１）（２６．８ｍｇ、１９％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：５０ｍＬ／分；勾配：７分で４３％Ｂ～６４％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０８．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．４７（ｓ，１Ｈ），９．９７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．０２－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，１Ｈ），０．８１－０．７５（ｍ，４Ｈ）。

【０１７４】

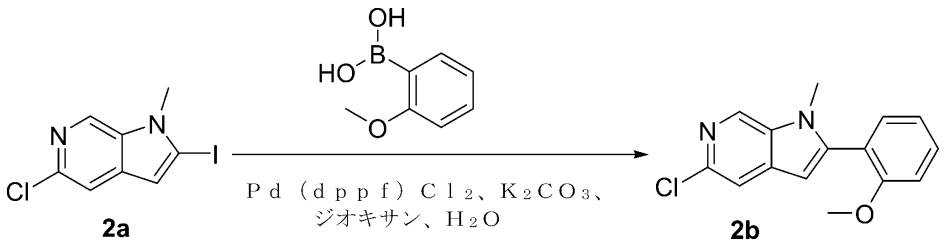
実施例Ｓ２：Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物２）の合成

【化１１９】



ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２ｂ）の合成

【化１２０】

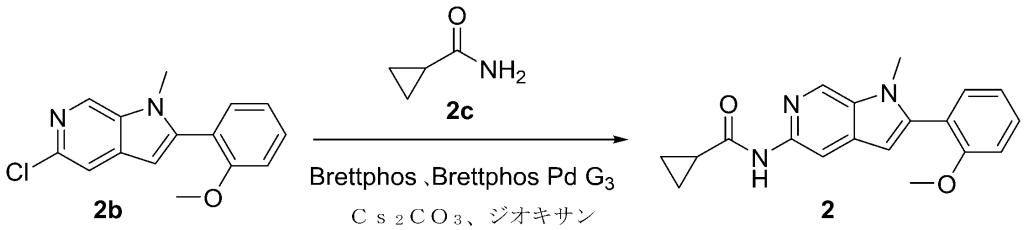


ジオキサン（１０．０ｍＬ）及びH_2O（１．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－メトキシフェニルボロン酸（１２４．９ｍｇ、０．８２ｍｏｌ）及びK_2CO_3（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２ｂ）（１７０．０ｍｇ、９１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝ ２７３．１。

【０１７５】

ステップ２：Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２）の合成

【化１２１】

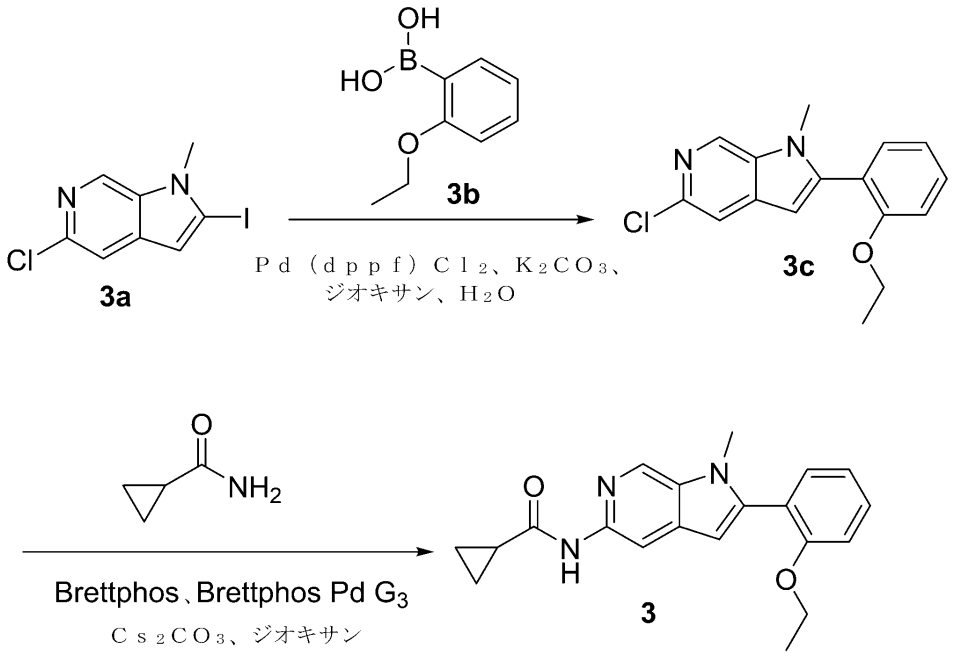


ジオキサン（５．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２ｂ）（１７０．０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物２ｃ）（１５９．５ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５６．５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６６．９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６０９．８ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２）（６３．２ｍｇ、３２％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で１７％Ｂ～４０％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２２．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），０．８１－０．７６（ｍ，４Ｈ）。

【０１７６】

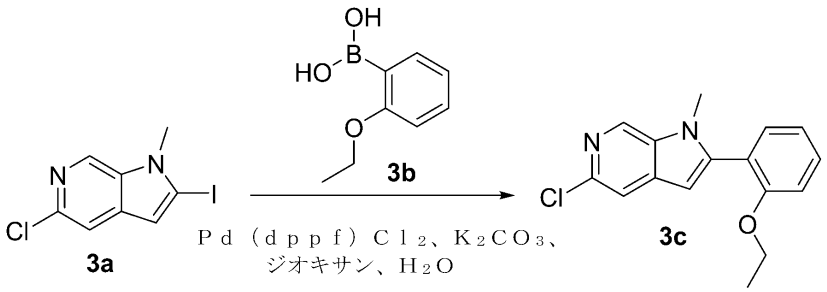
実施例Ｓ３：Ｎ－［２－（２－エトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物３）の合成

【化１２２】



ステップ１：５－クロロ－２－（２－エトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３ｃ）の合成

【化１２３】

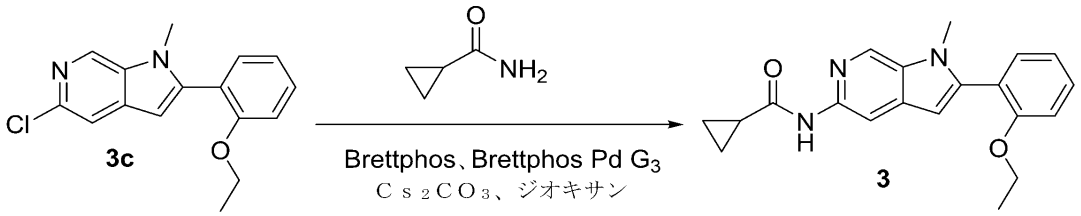


１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（５．０／０．５ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及び２－エトキシフェニルボロン酸（化合物３ｂ）（２２６．９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（５５．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－エトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３ｃ）（１７０．０ｍｇ、８７％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８７．１。

【０１７７】

ステップ２：Ｎ－［２－（２－エトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物３）の合成

【化１２４】

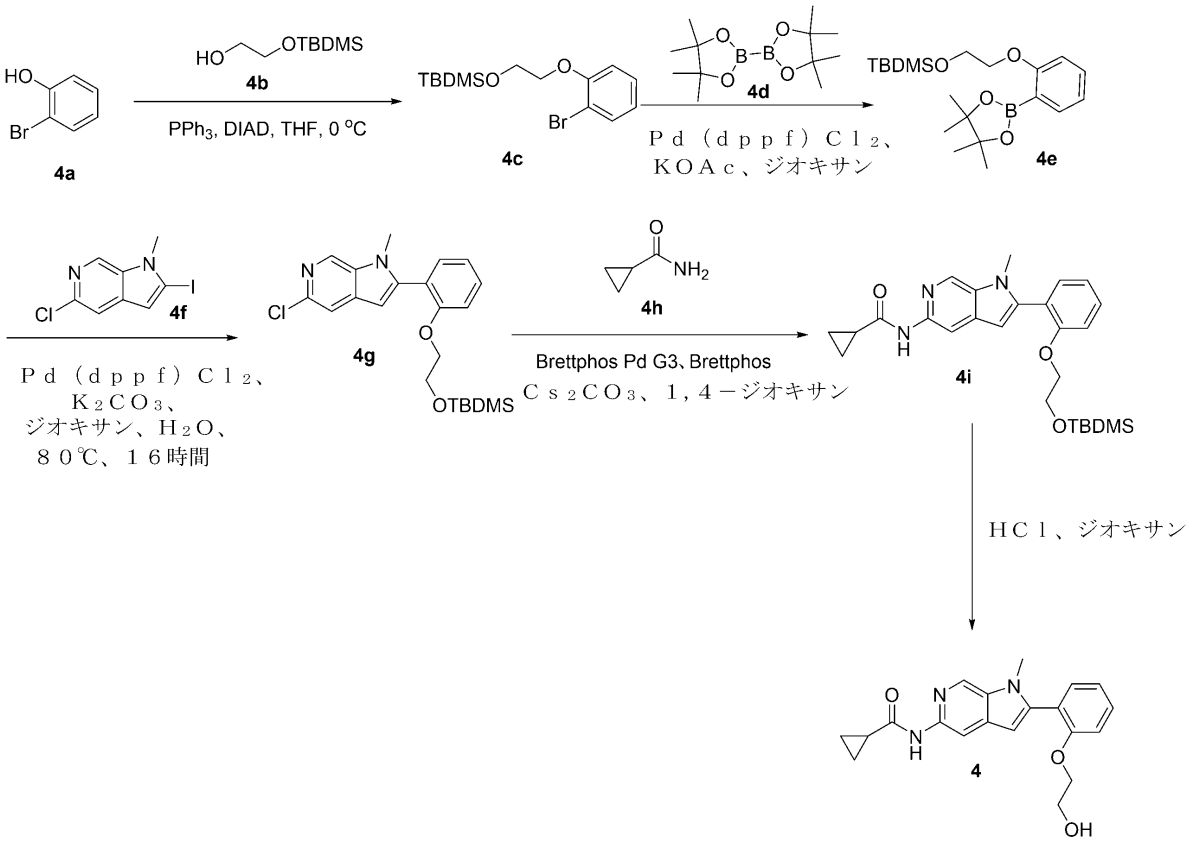


ジオキサン（３．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（２－エトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３ｃ）（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（２２２．５ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４７．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５１１．２ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５６．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４０％Ｂ～６２％Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ１：７．４７分）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（２－エトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物３）（５９．９ｍｇ、３４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２３（ｍ，３Ｈ），０．８４－０．８２（ｍ，４Ｈ）。

【０１７８】

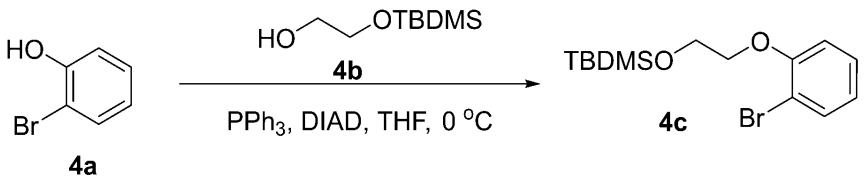
実施例Ｓ４：Ｎ－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４）の合成

【化１２５】



ステップ１：［２－（２－ブロモフェノキシ）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（化合物４ｃ）の合成

【化１２６】

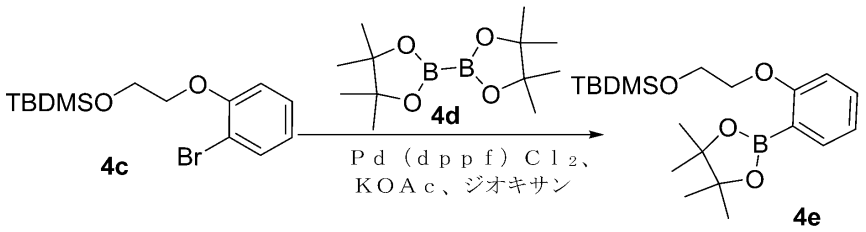


２－ブロモフェノール（化合物４ａ）（５．０ｇ、２８．９０ｍｍｏｌ）及び２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エタノール（化合物４ｂ）（７．６ｇ、４３．３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００．０ｍＬ）中混合物に、ＰＰｈ３（１１．３ｇ、４３．３５ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。次いで、ＤＩＡＤ（８．７ｇ、４３．３７ｍｍｏｌ）をＮ２下で０℃にて混合物に滴加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、［２－（２－ブロモフェノキシ）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（化合物４ｃ）（８．０ｇ、８３％）を黄色固体として得た。

【０１７９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルジメチル［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シラン（化合物４ｅ）の合成

【化１２７】

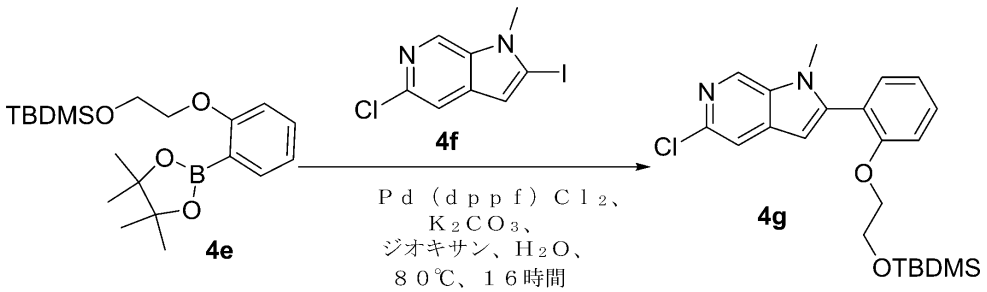


［２－（２－ブロモフェノキシ）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（化合物４ｃ）（１．０ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物４ｄ）（２．３ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．９ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルジメチル［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シラン（化合物４ｅ）（７００．０ｍｇ、６１％）を白色固体として得た。

【０１８０】

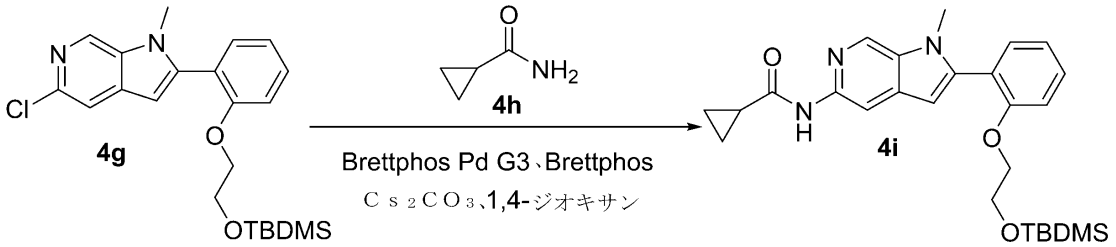
ステップ３：２－（２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エトキシ］フェニル）－５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４ｇ）の合成

【化１２８】



ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０／１．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４ｆ）（３００．０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチル［２－［２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シラン（化合物４ｅ）（１．１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７５．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（４２５．２ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エトキシ］フェニル）－５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４ｇ）（１００．０ｍｇ、２３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

＝４１７．２。
【０１８１】
ステップ４：Ｎ－［２－（２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エトキシ］フェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４ｉ）の合成
【化１２９】



２－（２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エトキシ］フェニル）－５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４ｇ）（８０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物４ｈ）（６５．３ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．０ｍＬ）中混合物に、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（２０．５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（１７．３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１８７．５ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［２－（２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エトキシ］フェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４ｉ）（６８．０ｍｇ、７６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６６．２。
【０１８２】
ステップ５：Ｎ－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４）の合成
【化１３０】



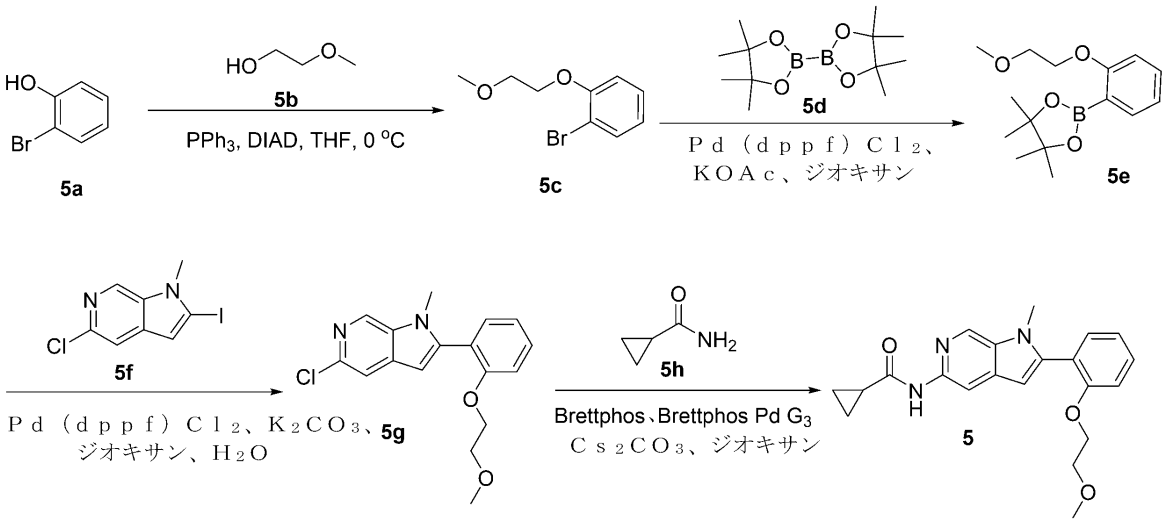
Ｎ－［２－（２－［２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エトキシ］フェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４ｉ）（６８．０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）中溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で２２％Ｂ～４８％Ｂ；２２０ｎｍ；ＲＴ１：８．０３）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－［２－（２－ヒドロキシ

エトキシ）フェニル］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４）（１５．１ｍｇ、２９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６２（ｍ，５Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７３（ｍ，４Ｈ）。

【０１８３】

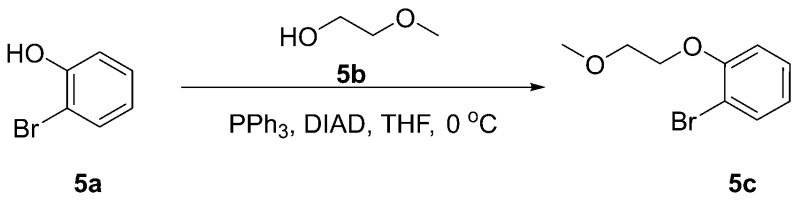
実施例Ｓ５：Ｎ－（２－（２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物５）の合成

【化１３１】



ステップ１：１－ブロモ－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゼン（化合物５ｃ）の合成

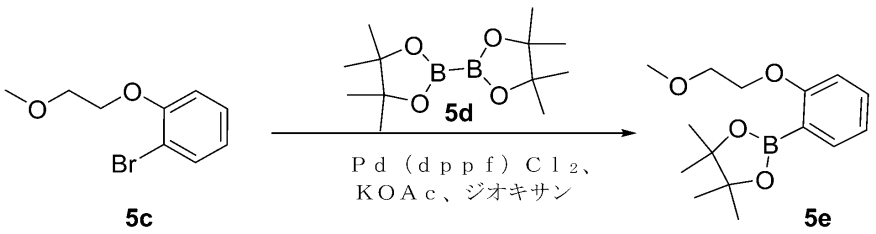
【化１３２】



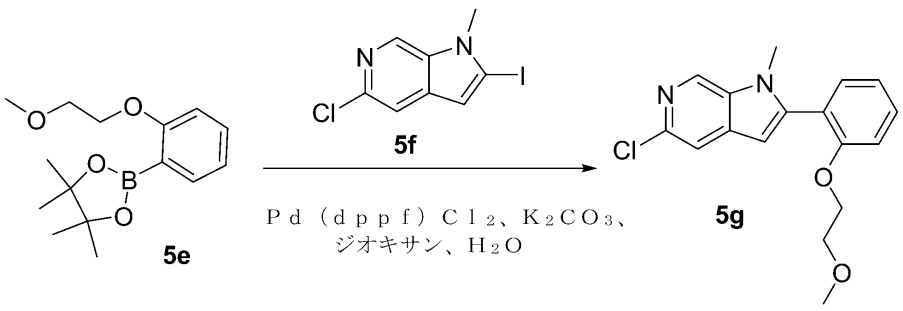
２－ブロモフェノール（化合物５ａ）（２．０ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）、及びＰＰｈ$_{3}$（４．５ｇ、１７．３４ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタノール（化合物５ｂ）（１．３ｇ、１７．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中混合物に、ＤＩＡＤ（３．５ｇ、１７．３５ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で０℃にて添加した。得られた混合物をＮ$_{2}$下、室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－ブロモ－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゼン（化合物５ｃ）（２．３ｇ、８６％）を黄色油として得た。

【０１８４】

ステップ２：２－［２－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（化合物５ｅ）の合成
【化１３３】



１－ブロモ－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゼン（化合物５ｃ）（１．１ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物５ｄ）（３．６ｇ、１４．２９ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０．０ｍＬ）中混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３４８．２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．４ｇ、１４．２６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［２－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（化合物５ｅ）（７００．０ｍｇ、５２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７９．２。
【０１８５】
ステップ３：５－クロロ－２－［２－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物５ｇ）の合成
【化１３４】



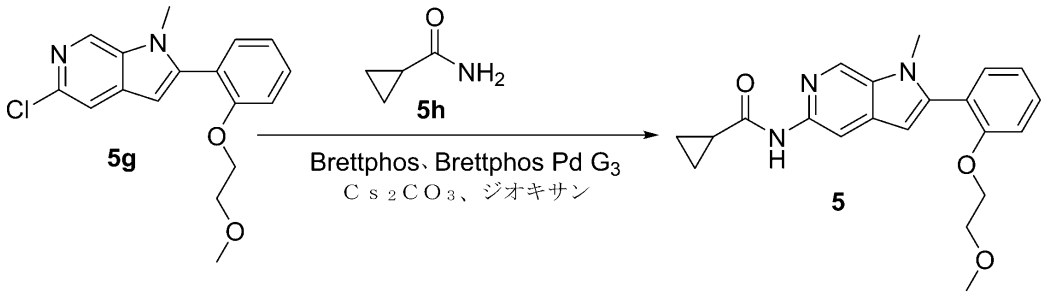
５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物５ｆ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及び２－［２－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（化合物５ｅ）（３８０．３ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４／０．４ｍＬ）中混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５５．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－［２－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物５ｇ）

（１５０．０ｍｇ、６９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３１７．２。

【０１８６】

ステップ４：Ｎ－（２－（２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物５）の合成

【化１３５】

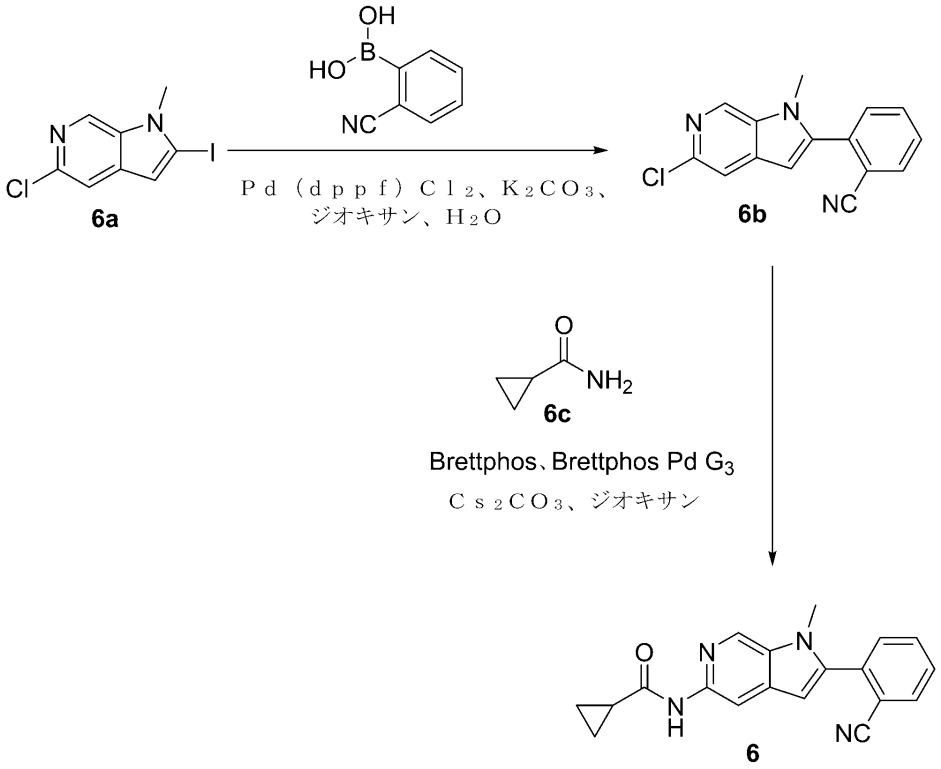


５－クロロ－２－［２－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物５ｇ）（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物５ｈ）（２２２．５ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）のジオキサン（４．０ｍＬ）中混合物に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_3$（４７．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５１１．２ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５６．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３５％Ｂ～５７％Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ１：７．３分）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（２－（２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物５）（５９．９ｍｇ、３４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３６６．２。^{1}ＨＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）： δ １０．４７ （ｓ， １Ｈ）， ８．５９ （ｓ， １Ｈ）， ８．１９ （ｓ， １Ｈ）， ７．５２ － ７．４７ （ｍ， １Ｈ）， ７．３９ － ７．３７ （ｍ， １Ｈ）， ７．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１２ － ７．０８ （ｍ， １Ｈ）， ６．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ０．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．１８ － ４．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６０ － ３．５８ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０８ － ２．００ （ｍ， １Ｈ）， ０．８７ － ０．８４ （ｍ， ４Ｈ）。

【０１８７】

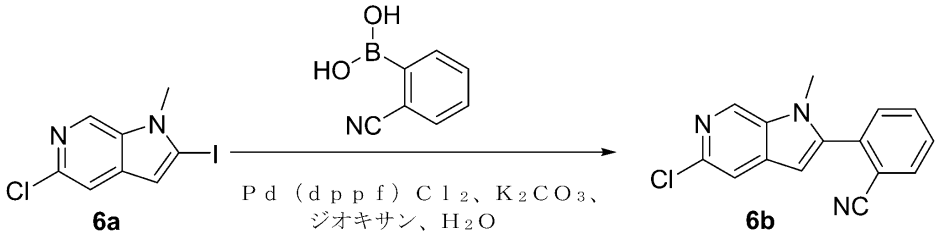
実施例Ｓ６：Ｎ－［２－（２－シアノフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物６）の合成

【化１３６】



ステップ１：２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンゾニトリル（化合物６ｂ）の合成

【化１３７】

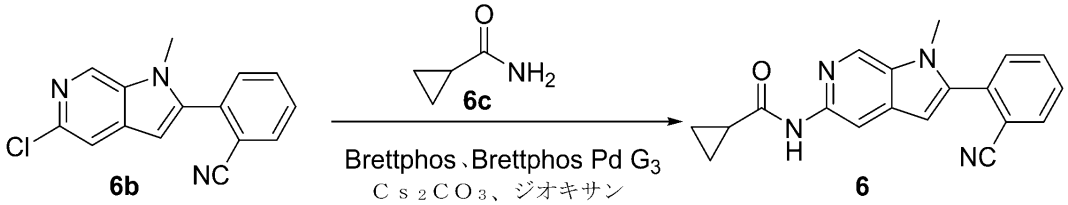


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０．０／１．０ｍＬ）中溶液に、２－シアノフェニルボロン酸（１２０．７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１００．６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンゾニトリル（化合物６ｂ）（１３０．０ｍｇ、７１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６８．１。

【０１８８】

ステップ２：Ｎ－［２－（２－シアノフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物６）の合成

【化１３８】

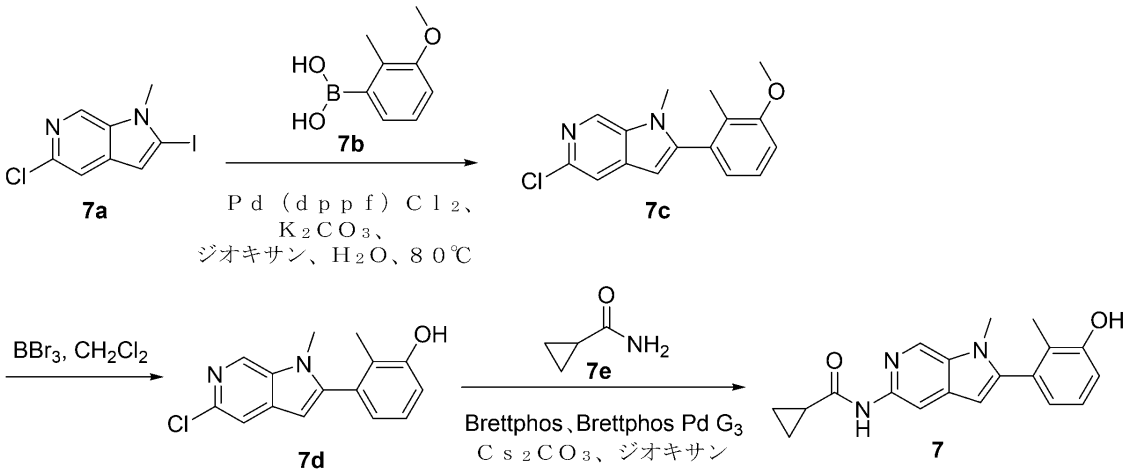


２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］ベンゾニトリル（化合物６ｂ）（１１０．０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物６ｃ）（１０５．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３７．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４４．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びＣｓ２ＣＯ３（４０１．６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（２－シアノフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物６）（２８．６ｍｇ、２２％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３５％Ｂ～４８％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３１７．０。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １０．５７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７０（ｍ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７６（ｍ，４Ｈ）。

【０１８９】

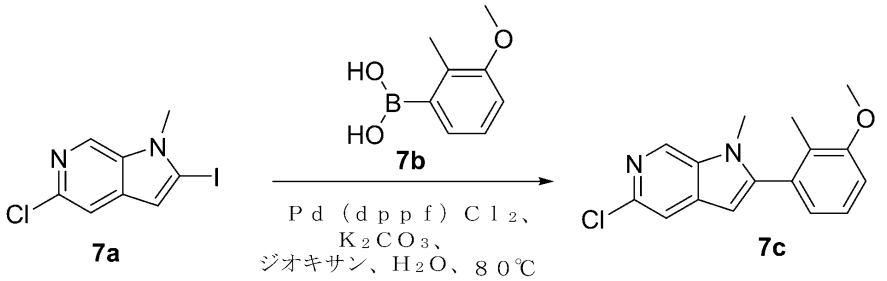
実施例Ｓ７：Ｎ－［２－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物７）の合成

【化１３９】



ステップ１：５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７ｃ）の合成

【化１４０】

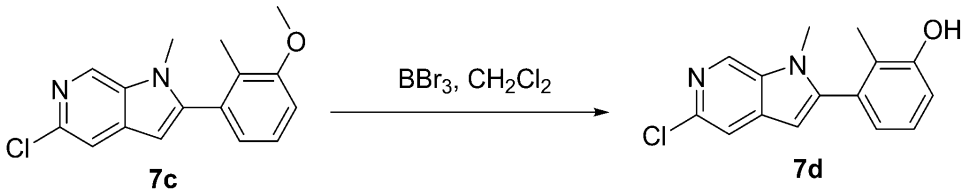


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７ａ）２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）及びH_2O（１．０ｍＬ）中溶液に、３－メトキシ－２－メチルフェニルボロン酸（化合物７ｂ）（１３６．２ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１００．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９７／３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７ｃ）（１５０．０ｍｇ、７６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８７．１。

【０１９０】

ステップ２：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メチルフェノール（化合物７ｄ）の合成

【化１４１】

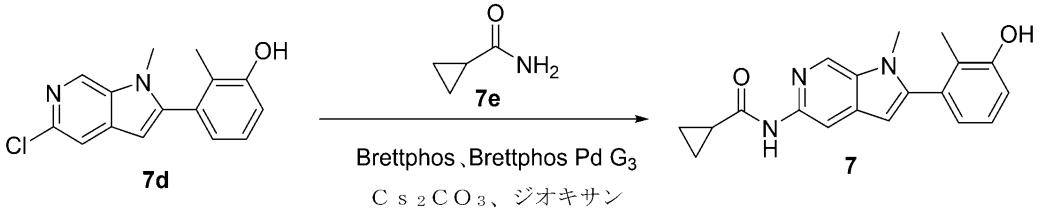


５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７ｃ）（１４０．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中溶液に、三臭化ホウ素（１．５ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メチルフェノール（化合物７ｄ）（１２０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７３．１。

【０１９１】

ステップ３：Ｎ－［２－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物７）の合成

【化１４２】

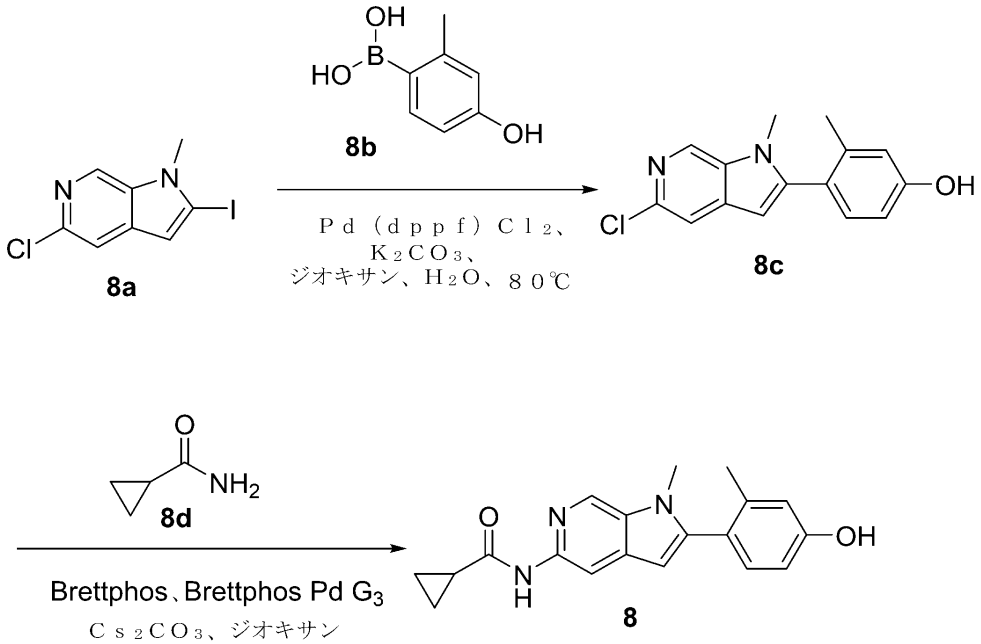


３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メチルフェノール（化合物７ｄ）（１３０．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物７ｅ）（６０．８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_3$（８６．４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１０２．３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４６５．９ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～３０％Ｂ；２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物７）（１０．４ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３２２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．４８（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７６（ｍ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ），０．８４－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０１９２】

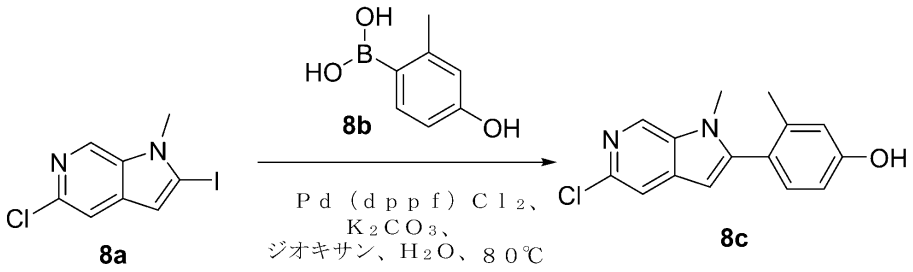
実施例Ｓ８：Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物８）の合成

【化１４３】



ステップ１：４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルフェノール（化合物８ｃ）の合成

【化１４４】

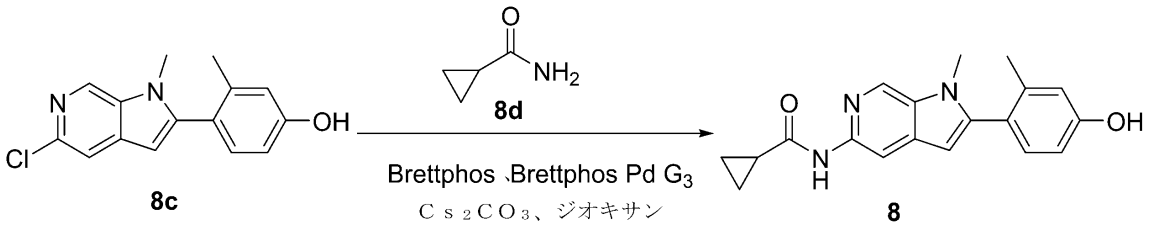


ジオキサン／Ｈ２Ｏ（２．０／０．２ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物８ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及び４－ヒドロキシ－２－メチルフェニルボロン酸（化合物８ｂ）（１２４．６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１００．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルフェノール（化合物８ｃ）（８５．０ｍｇ、４５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２７３．２。

【０１９３】

ステップ２：Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物８）の合成

【化１４５】

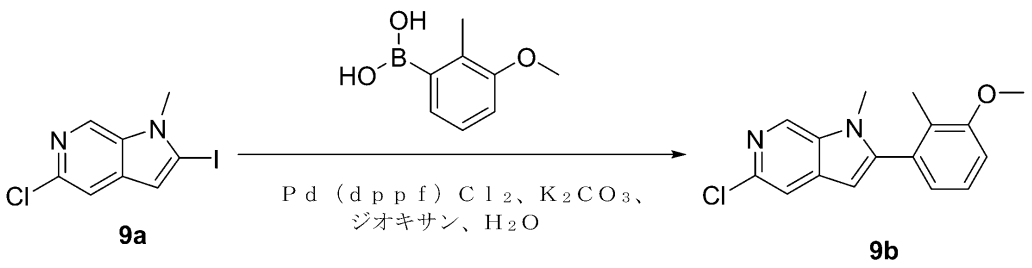


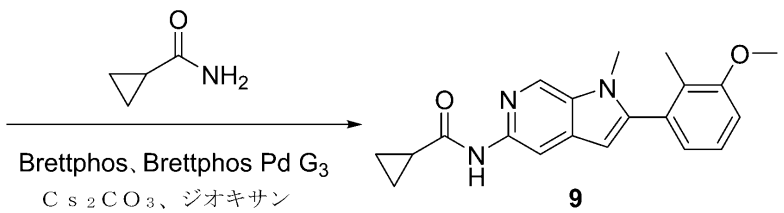
ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルフェノール（化合物８ｃ）（８５．０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物８ｄ）（７９．５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Cs_2CO_3（３０４．６ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（３３．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ G_3（２８．２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物８）（３８．０ｍｇ、３７％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、２０×２５０ｍｍ、５ｕｍ、１２ｎｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２８％Ｂ～４８％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３２２．１。^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），９．６７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），０．８０－０．７２（ｍ，４Ｈ）。

【０１９４】

実施例Ｓ９：Ｎ－［２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物９）の合成

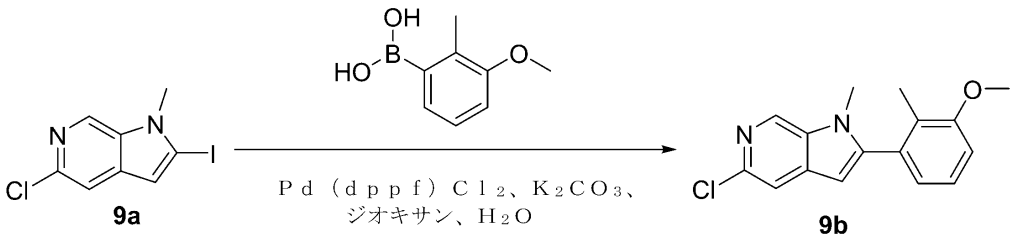
【化１４６】





ステップ１：５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物９ｂ）の合成

【化１４７】

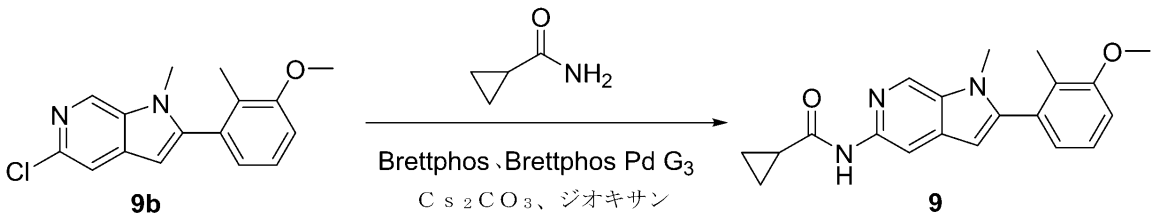


ジオキサン／Ｈ２Ｏ（１０．０／１．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物９ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－メトキシ－２－メチルフェニルボロン酸（１３６．９ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（５０．３ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、及びＫ２ＣＯ３（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物９ｂ）（１５０．０ｍｇ、７７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８７．１。

【０１９５】

ステップ２：Ｎ－［２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物９）の合成

【化１４８】



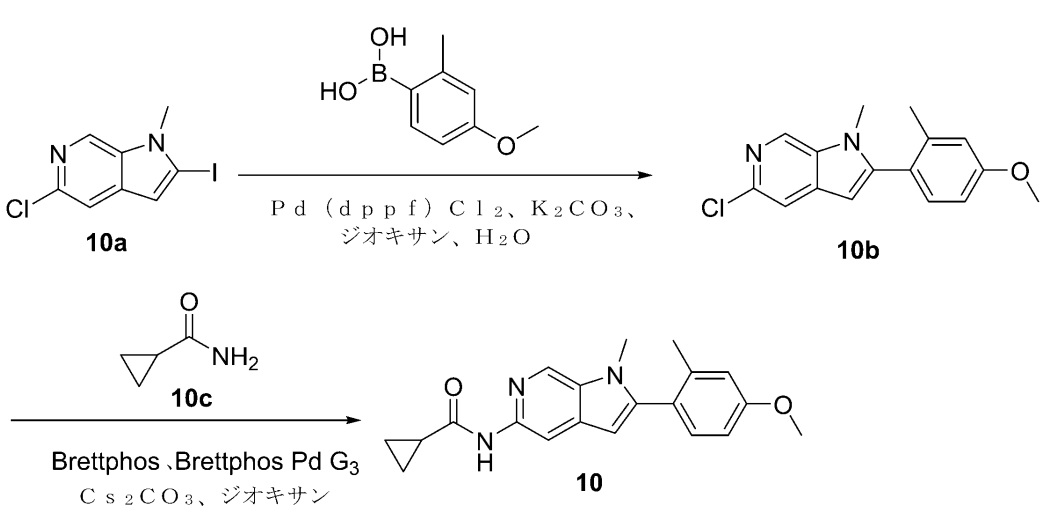
ジオキサン（５．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物９ｂ）（１５０．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（１３３．５ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４７．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５６．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びＣｓ２ＣＯ３（５１１．９ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物９）（７４．２ｍｇ、４２％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で１６％Ｂ～２５％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３３６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，

１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，４Ｈ），０．８４－０．７９（ｍ，４Ｈ）。

【０１９６】

実施例Ｓ１０：Ｎ－［２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１０）の合成

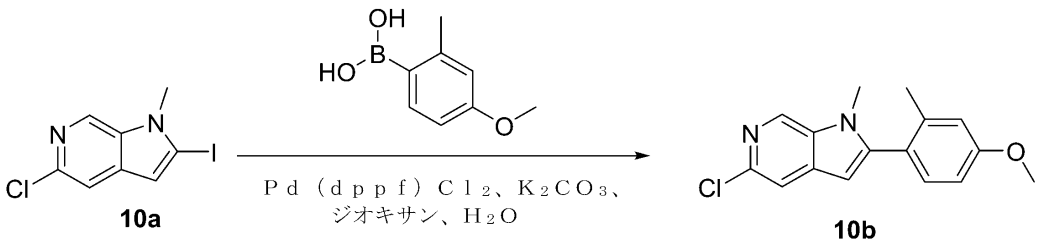
【化１４９】



【０１９７】

ステップ１：５－クロロ－２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１０ｂ）の合成

【化１５０】

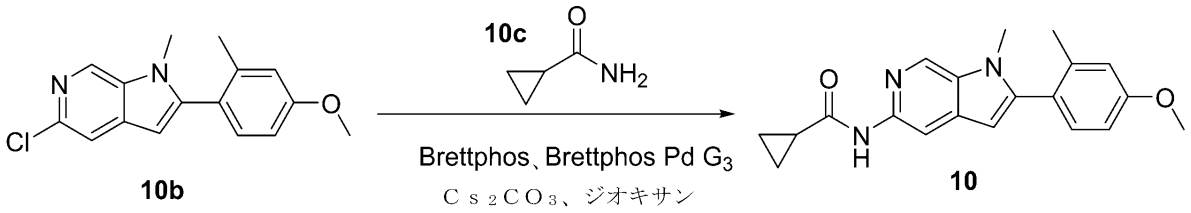


ジオキサン（１０．０ｍＬ）及びH_2O（１．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１０ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－メトキシ－２－メチルフェニルボロン酸（１３６．９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１０ｂ）（１９０．０ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８７．１。

【０１９８】

ステップ２：Ｎ－［２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１０）の合成

【化１５１】

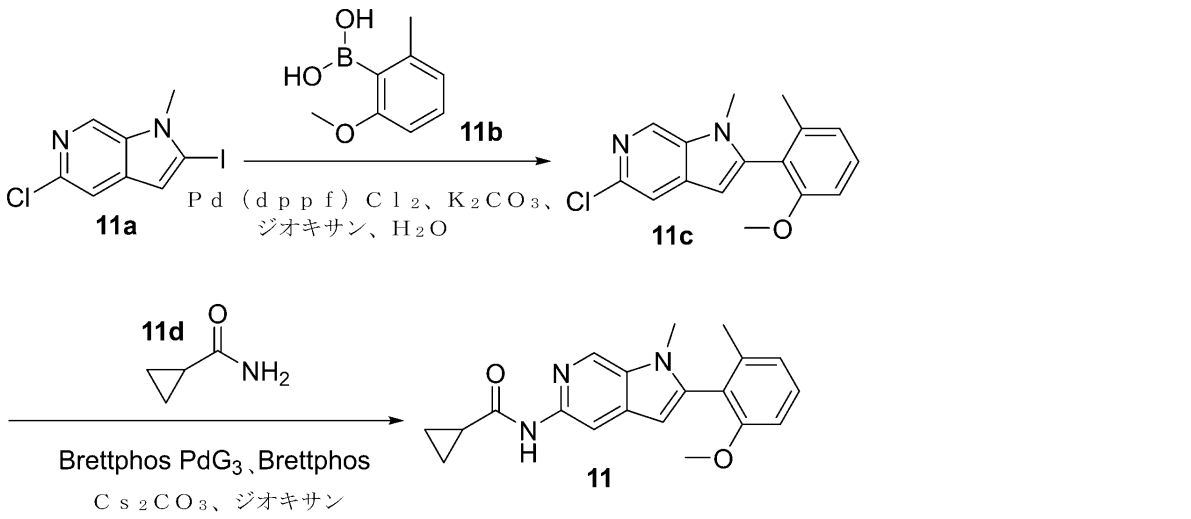


ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１０ｂ）（１９０．０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１０ｃ）（１６９．７ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_3$（６０．６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７１．３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６４７．６ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１０）（１１５．９ｍｇ、５２％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２９％Ｂ～５５％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．４９（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，１Ｈ），０．８１－０．７５（ｍ，４Ｈ）。

【０１９９】

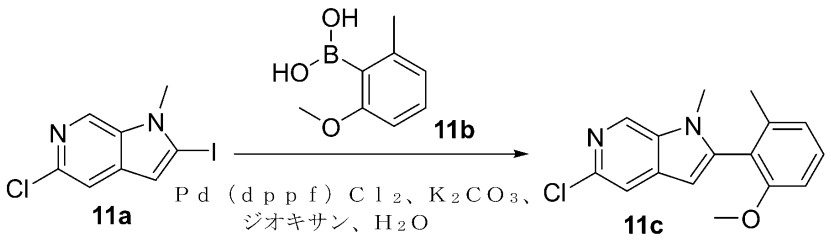
実施例Ｓ１１：Ｎ－［２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１１）の合成

【化１５２】



ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１１ｃ）の合成

【化１５３】

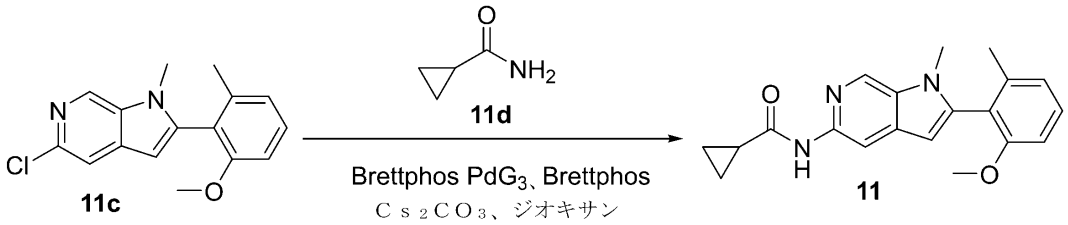


ジオキサン／Ｈ２Ｏ（２．０／０．２ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１１ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及び２－メトキシ－６－メチルフェニルボロン酸（化合物１１ｂ）（１３６．０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１００．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（２８３．０ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１１ｃ）（６０．０ｍｇ、３０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８７．１。

【０２００】

ステップ２：Ｎ－［２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１１）の合成

【化１５４】



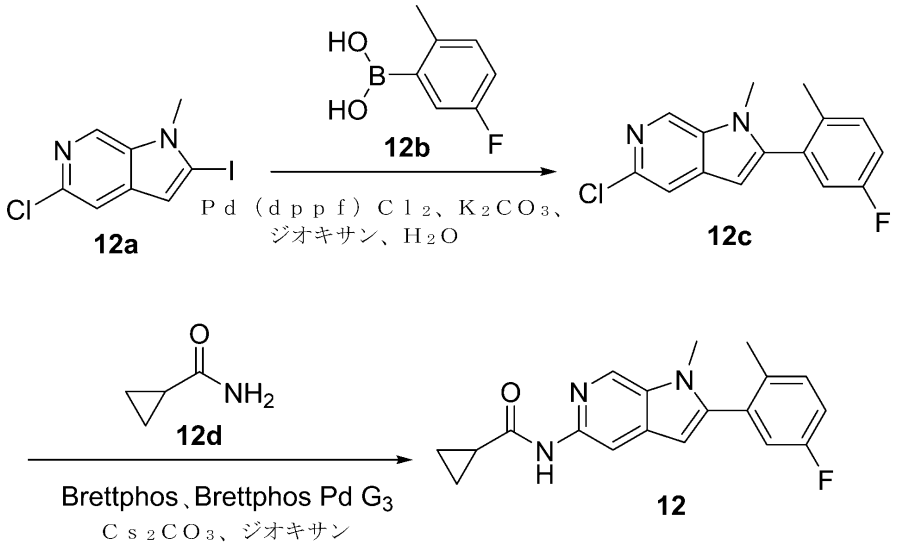
ジオキサン（２．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１１ｃ）（５０．０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物１１ｄ）（４４．５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Ｃｓ２ＣＯ３（１７０．４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（１８．７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ ＰｄＧ３（１５．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１１）（１４．５ｍｇ、２５％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ

：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４６％Ｂ～６０％Ｂ；２５４ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３６．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，４Ｈ），０．８１－０．７５（ｍ，４Ｈ）。

【０２０１】

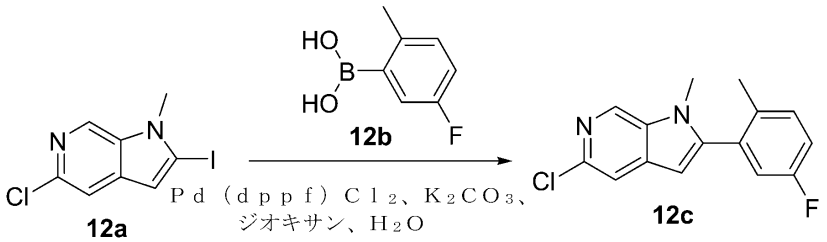
実施例Ｓ１２：Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２）の合成

【化１５５】



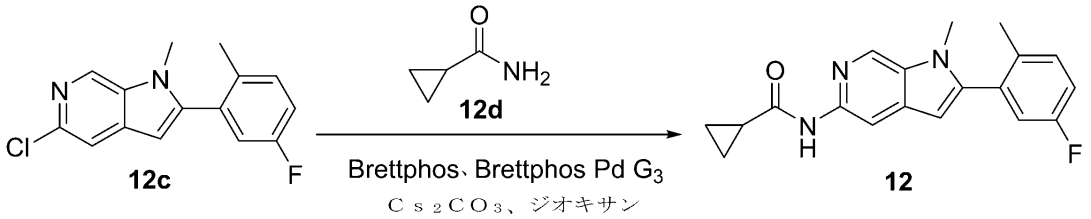
ステップ１：５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１２ｃ）の合成

【化１５６】



５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１２ａ）（３００．０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０．０／１．０ｍＬ）中溶液に、５－フルオロ－２－メチルフェニルボロン酸（化合物１２ｂ）（１８９．８ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７５．５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（４２５．５ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１２ｃ）（２００．０ｍｇ、７１％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７５．１。

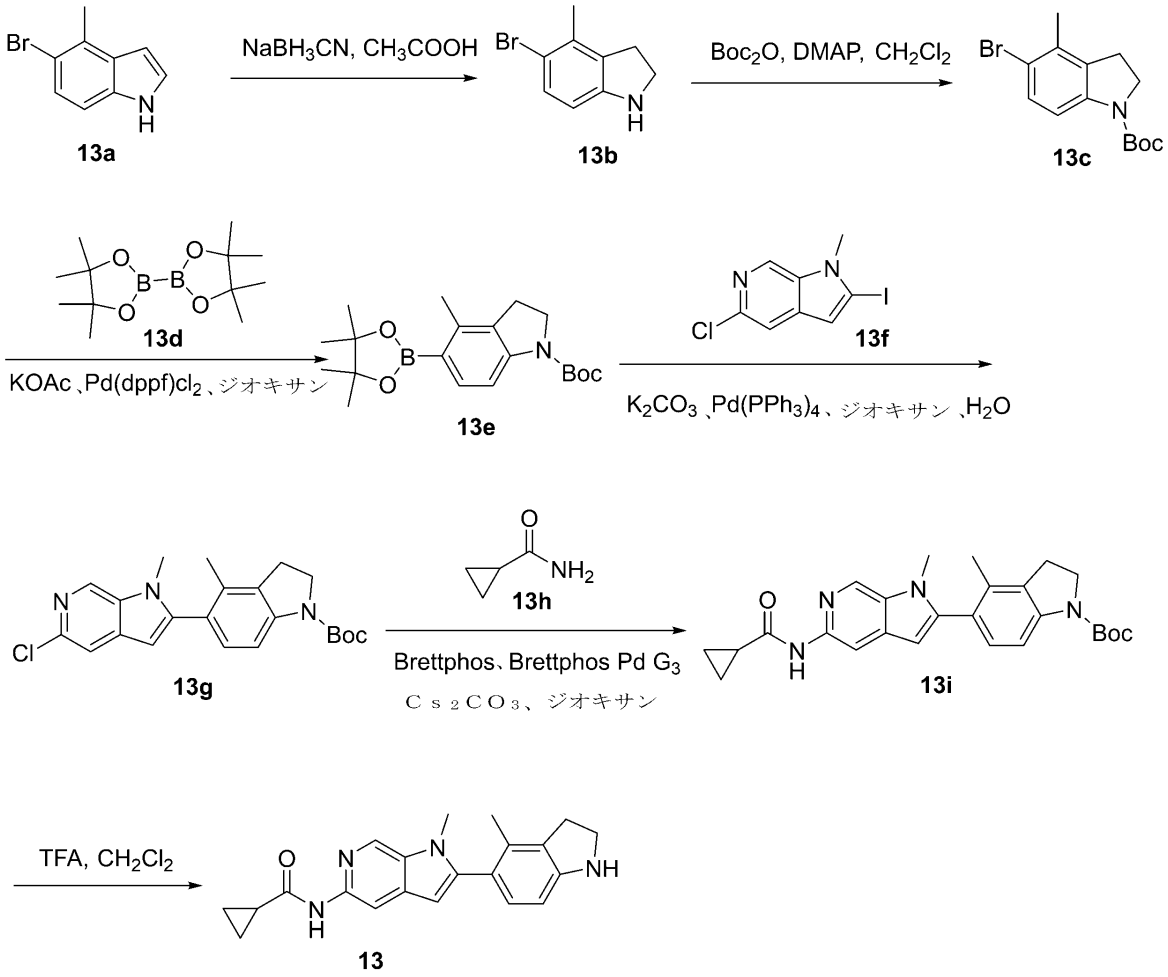
【０２０２】
ステップ２：Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２）の合成
【化１５７】



５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１２ｃ）（１８０．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２ｄ）（１６７．３ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３５．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１１８．９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６４０．４ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４９％Ｂ～７９％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１２）（４２．１ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２４．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７７（ｍ，４Ｈ）。

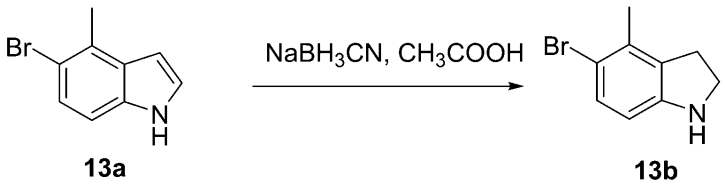
【０２０３】
実施例Ｓ１３：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１３）の合成

【化１５８】



ステップ１：５－ブロモ－４－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール（化合物１３ｂ）の合成

【化１５９】

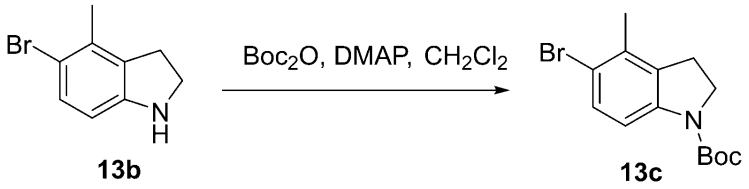


５－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－インドール（化合物１３ａ）（８８０．０ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（１５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１．０ｇ、１６．７２ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物のｐＨ値をＮａＯＨ（水溶液）で９に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（３／１、ｖ／ｖ）を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－４－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール（化合物１３ｂ）（８００．０ｍｇ、９０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１２．０。

【０２０４】

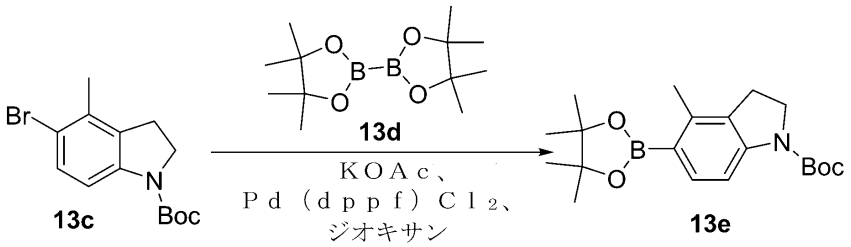
ステップ２：５－ブロモ－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔ

ｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｃ）の合成
【化１６０】



５－ブロモ－４－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール（８００．０ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ$_2$Ｏ（２．５ｇ、１１．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中混合物に、ＤＭＡＰ（４６０．８ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（８／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８０．０ｍｇ、６６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１２．１。

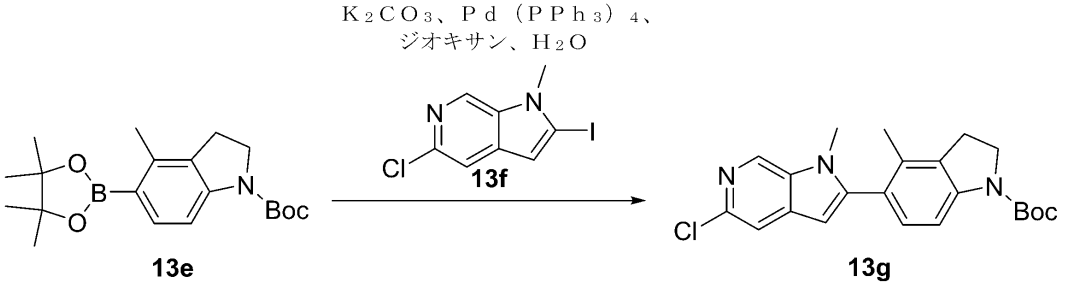
【０２０５】
ステップ３：４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｅ）の合成
【化１６１】



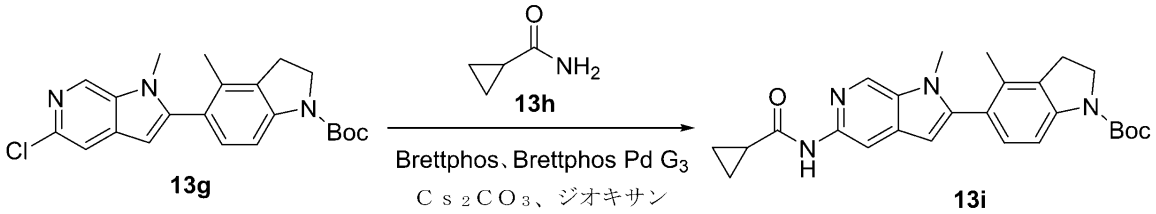
５－ブロモ－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｃ）（７４０．０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（化合物１３ｄ）（１．８ｇ、７．１２ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０．０ｍＬ）中混合物に、ＫＯＡｃ（６９７．８ｍｇ、７．１２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１７３．４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｅ）（７５０．０ｍｇ、８８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６０．２。

【０２０６】
ステップ４：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物

１３ｇ）の合成
【化１６２】



ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（５．０／０．５ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（３００．０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及び４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４４２．１ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１８．５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（４２５．２ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０．０ｍｇ、４１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３９８．２。
【０２０７】
ステップ５：５－［５－シクロプロパンアミド－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｉ）の合成
【化１６３】



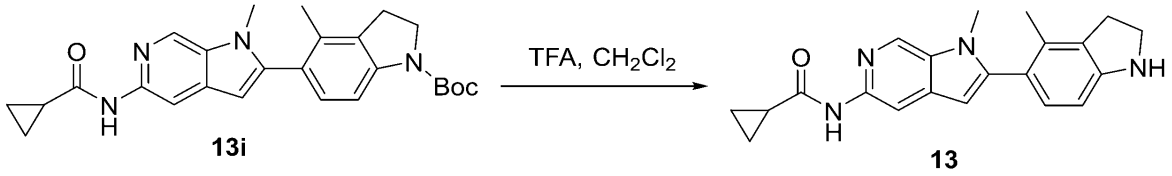
ジオキサン（３．０ｍＬ）中の５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｇ）（１５０．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物１３ｈ）（１２８．３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３４．１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４０．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（３６８．４ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／７、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－シクロプロパンアミド－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール

－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｉ）（１５０．０ｍｇ、８９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４４７．２。

【０２０８】

ステップ６：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１３）の合成

【化１６４】

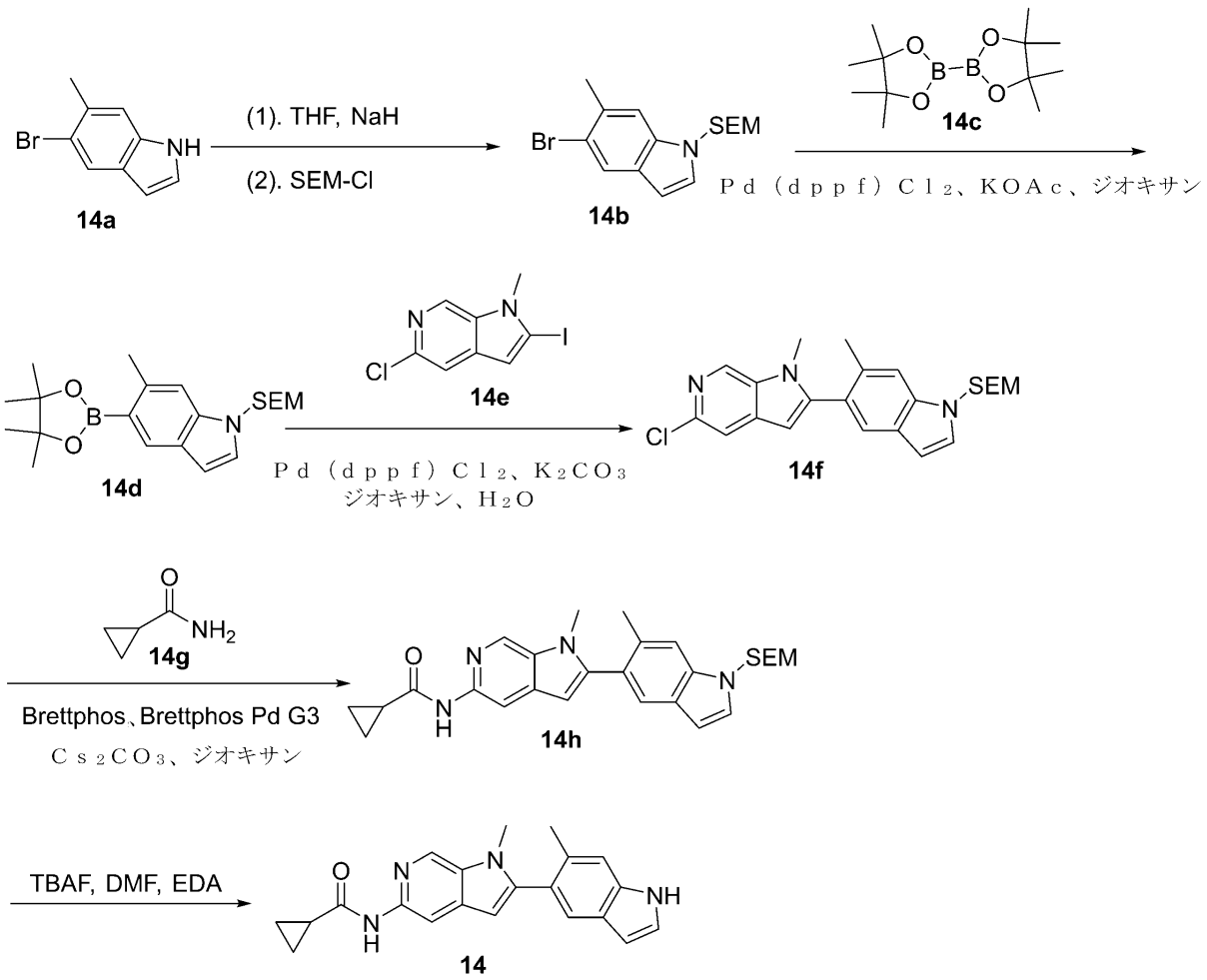


５－［５－シクロプロパンアミド－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物１３ｉ）（１６０．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３２％Ｂ～６２％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１３）（２９．２ｍｇ、２３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３４７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）： δ １０．４５ （ｓ， １Ｈ）， ８．５４ （ｓ， １Ｈ）， ８．１６ （ｓ， １Ｈ）， ６．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．２９ （ｓ， １Ｈ）， ５．７６ （ｓ， １Ｈ）， ３．５５ － ３．４９ （ｍ， ５Ｈ）， ２．９６ － ２．９１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０１ － １．９９ （ｍ， ４Ｈ）， ０．８２ － ０．７５ （ｍ， ４Ｈ）。

【０２０９】

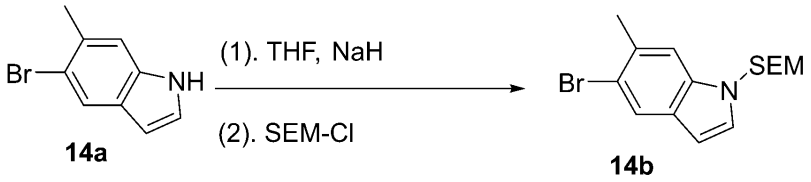
実施例Ｓ１４：Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４）の合成

【化１６５】



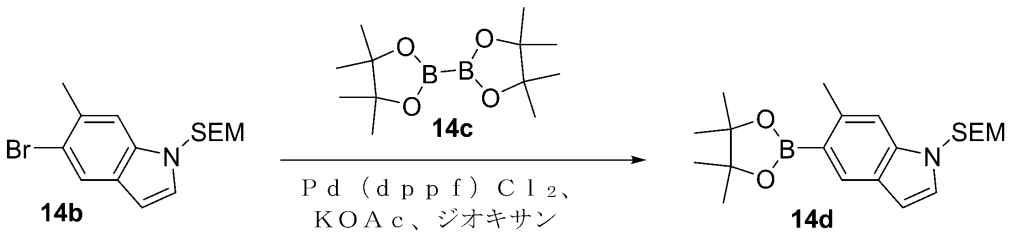
ステップ１：５－ブロモ－６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール（化合物１４ｂ）の合成

【化１６６】

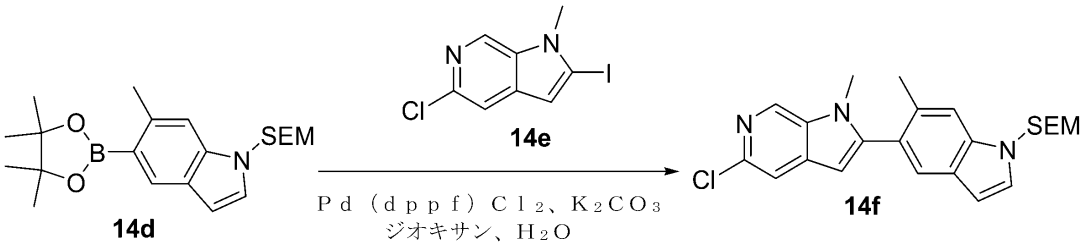


５－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－インドール（化合物１４ａ）（１．０ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（３４２．７ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（１．２ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）を混合物に０℃で添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール（化合物１４ｂ）（１．２ｇ、７４％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４０．１。

【０２１０】
ステップ２：６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール（化合物１４ｄ）の合成
【化１６７】



５－ブロモ－６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール（化合物１４ｂ）（５００．０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物１４ｃ）（１．１ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４３２．６ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１０７．５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール（化合物１４ｄ）（２６０．０ｍｇ、４５％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８８．２。
【０２１１】
ステップ３：５－クロロ－１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１４ｆ）の合成
【化１６８】



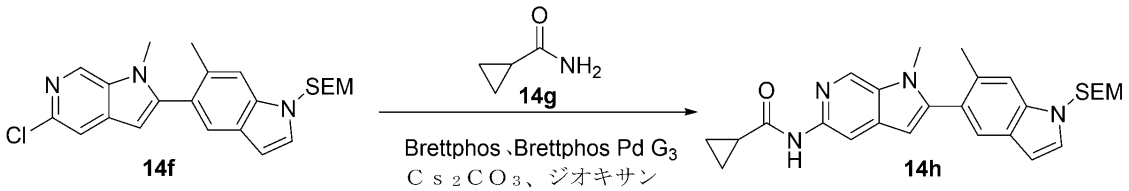
６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール（化合物１４ｄ）（２６０．０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（８．０／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１４ｅ）（１９６．３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４６３．８ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４９．１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わ

せた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１４ｆ）（１５０．０ｍｇ、５２％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２６．２。

【０２１２】

ステップ４：Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４ｈ）の合成

【化１６９】



５－クロロ－１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１４ｆ）（１５０．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４ｇ）（１７９．８ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３４４．２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３７．８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３１．９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４ｈ）（１１０．０ｍｇ、６５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７５．２。

【０２１３】

ステップ５：Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４）の合成

【化１７０】



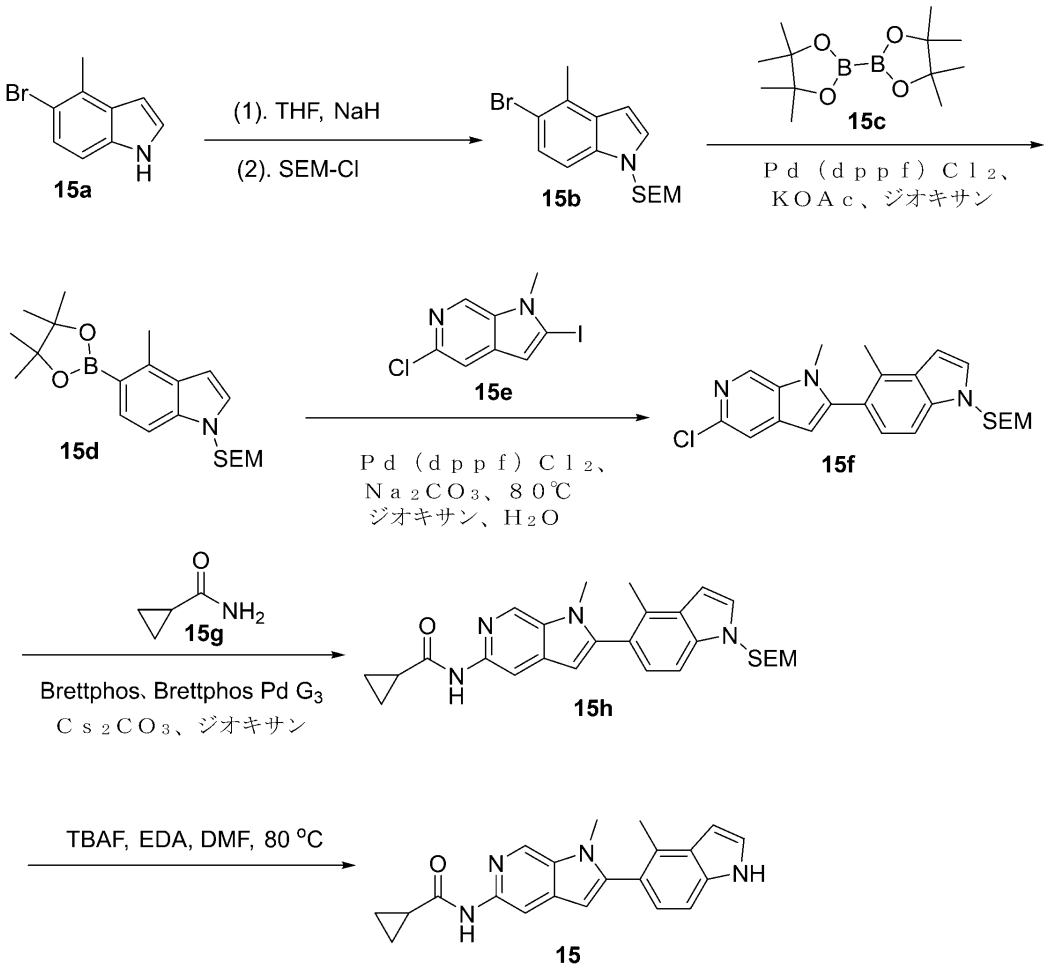
Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４ｈ）（１５０．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＴＢＡＦ（１．０ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ）及

びＥＤＡ（９４．８ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をH_2O中５～１００％のCH_3CNを用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１０％Ｂ～３５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１４）（５．６ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４５．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１１．１６（ｓ，１Ｈ），１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），０．８３－０．７６（ｍ，４Ｈ）。

【０２１４】

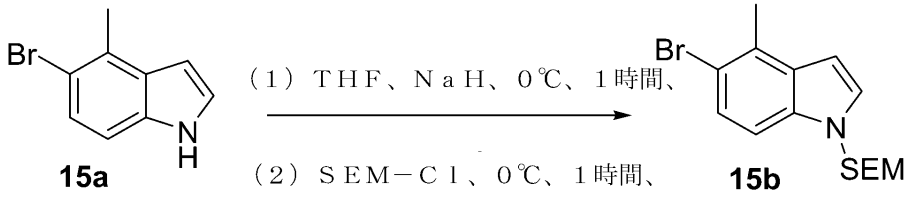
実施例Ｓ１５：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５）の合成

【化１７１】



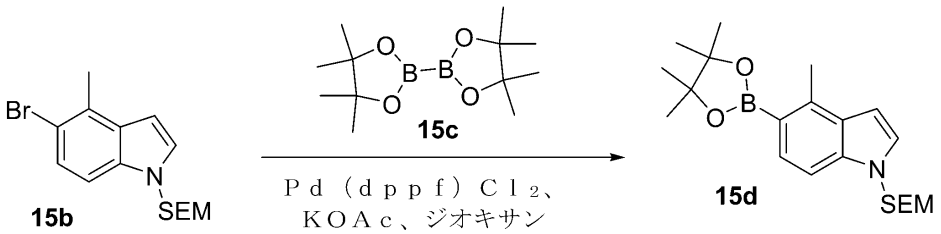
ステップ１：５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メ

チル］インドール（化合物１５ｂ）の合成
【化１７２】



５－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－インドール（８００．０ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１８２．８ｍｇ、６０％）を室温で添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、［２－（クロロメトキシ）エチル］トリメチルシラン（６９５．１ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ）を０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（１．２ｇ、９２％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４０．１。

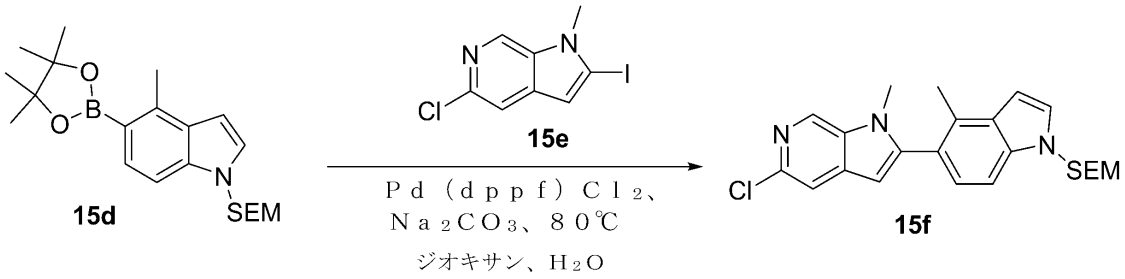
【０２１５】
ステップ２：４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（化合物１５ｄ）の合成
【化１７３】



５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（６００．０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（４４７．７ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２５８．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（５１９．１ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（５００．０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８８．２。

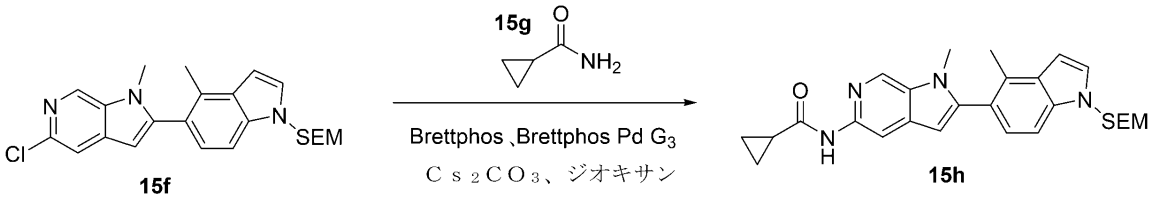
【０２１６】
ステップ３：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（化合

物１５ｆ）の合成
【化１７４】



４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（化合物１５ｄ）（５００．０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１５ｅ）（３７７．５ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１８８．９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、Ｎａ２ＣＯ３（４１０．４ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）、及びＨ２Ｏ（０．５ｍＬ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（１５０．０ｍｇ、２３％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４２６．２。

【０２１７】
ステップ４：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５ｈ）の合成
【化１７５】



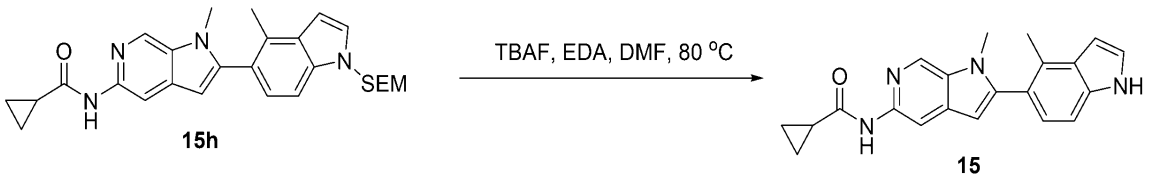
５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール（化合物１５ｆ）（１２０．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５ｇ）（１１９．８ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５１．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６０．５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びＣｓ２ＣＯ３（２７５．３ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ２Ｃｌ２／ＣＨ３ＯＨ（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（ト

リメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５ｈ）（１３０．０ｍｇ、９７％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７５．２。

【０２１８】

ステップ５：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５）の合成

【化１７６】



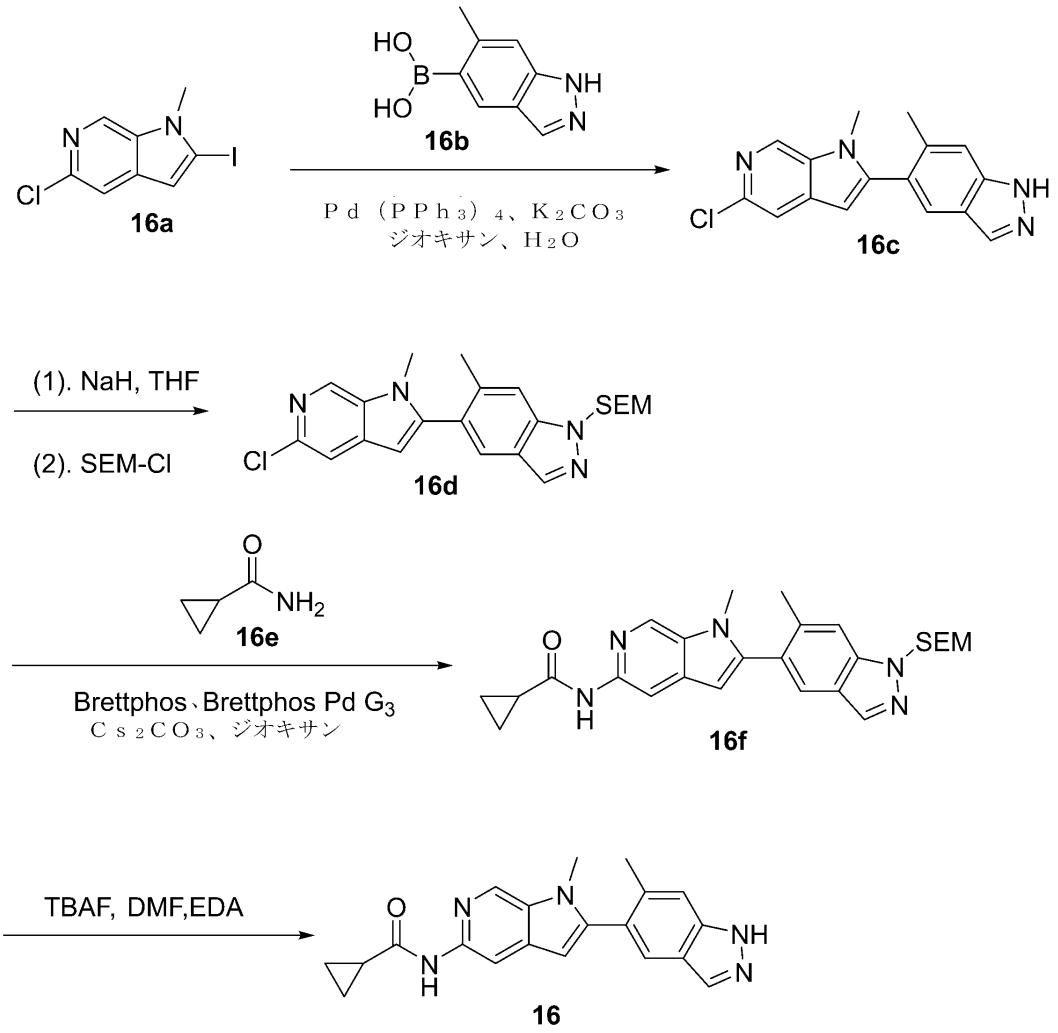
15h　　15

Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５ｈ）（１００．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、エチレンジアミン（６３．３ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（３３０．５ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８カラム、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２０％Ｂ～６０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１５）（７．１ｍｇ、９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４５．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １１．２７（ｓ，１Ｈ），１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９９（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０２１９】

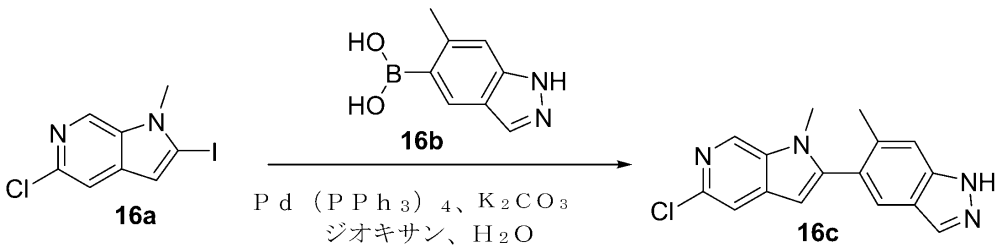
実施例Ｓ１６：Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６）の合成

【化１７７】



ステップ１：５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－１Ｈ－インダゾール（化合物１６ｃ）の合成

【化１７８】



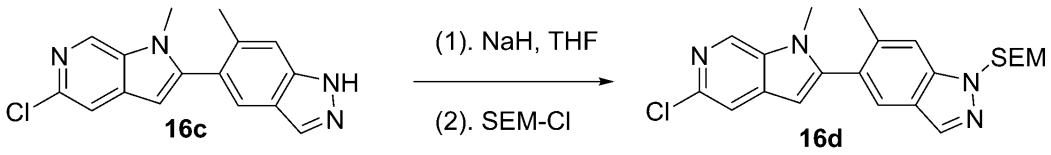
５－クロロ－２－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１６ａ）（５００．０ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ２Ｏ（８．０／２．０ｍＬ）中溶液に、（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ボロン酸（化合物１６ｂ）（３００．８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（７０８．８ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ３）４（１９７．５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで

洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－１Ｈ－インダゾール（化合物１６ｃ）（２６０．０ｍｇ、５１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２９７．１。

【０２２０】

ステップ２：５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物１６ｄ）の合成

【化１７９】

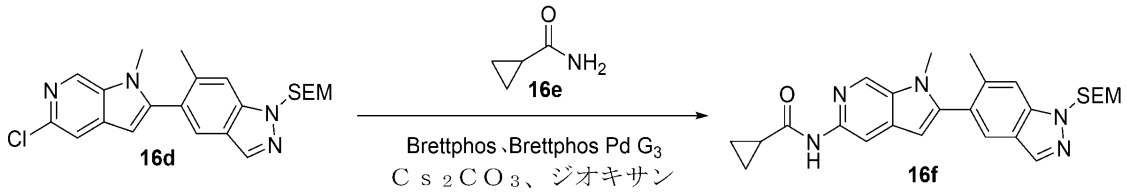


５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－１Ｈ－インダゾール（化合物１６ｃ）（２６０．０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（６８．１ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（２１９．１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物１６ｄ）（２１０．０ｍｇ、５６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４２７．２。

【０２２１】

ステップ３：Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６ｆ）の合成

【化１８０】



５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物１６ｄ）（２１０．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６ｅ）（２５１．１ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４８０．７ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５２．８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４４．６

ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６ｆ）（２００．０ｍｇ、８５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝４７６．２。

【０２２２】

ステップ４：Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６）の合成

【化１８１】

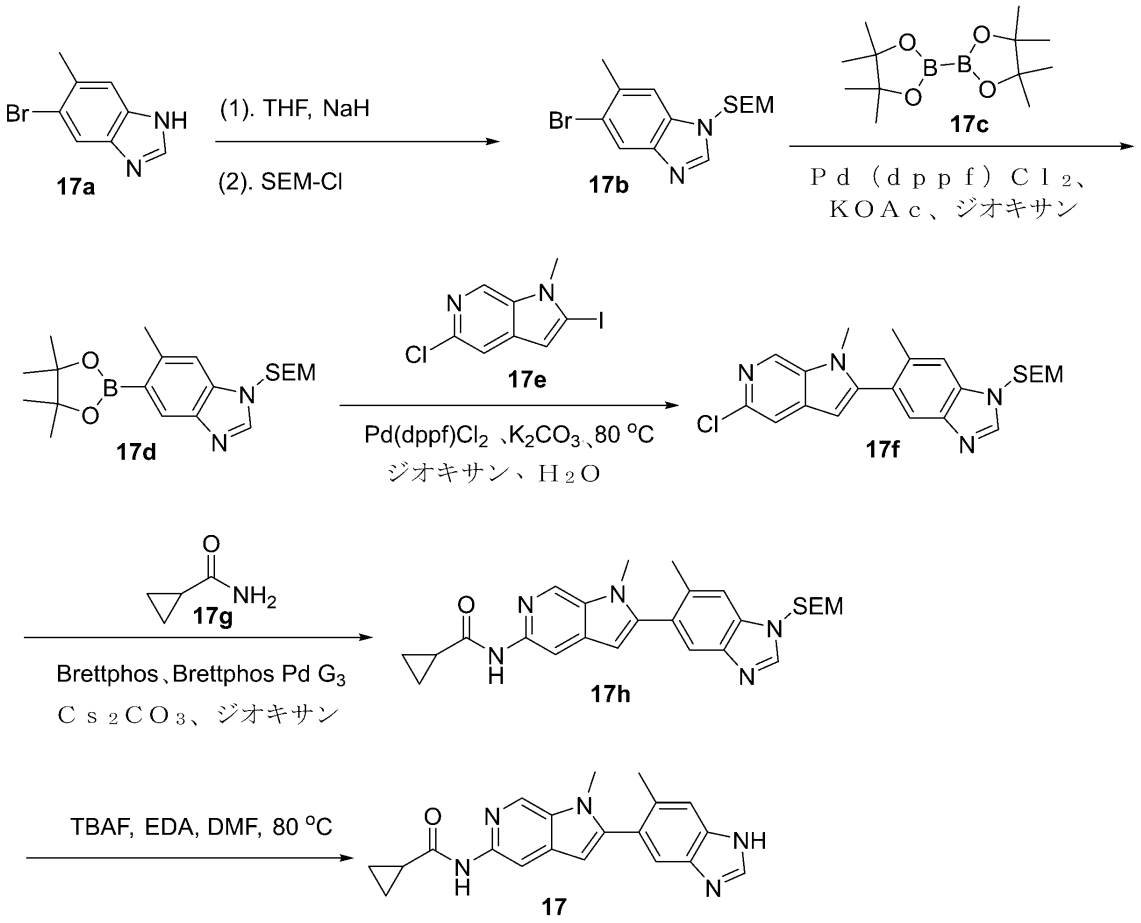


Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６ｆ）（２５０．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＴＢＡＦ（４１２．３ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びＥＤＡ（１５７．７ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をH_2O中５～１００％のCH_3CNを用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２４％Ｂ～５４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１６）（４０．４ｍｇ、２２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３４６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １３．１３（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７６（ｍ，４Ｈ）。

【０２２３】

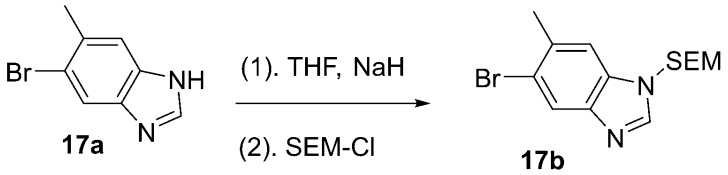
実施例Ｓ１７：Ｎ－［１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７）の合成

【化１８２】



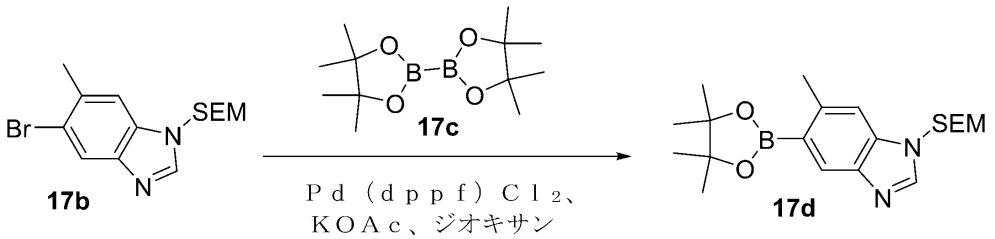
ステップ１：５－ブロモ－６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｂ）の合成

【化１８３】

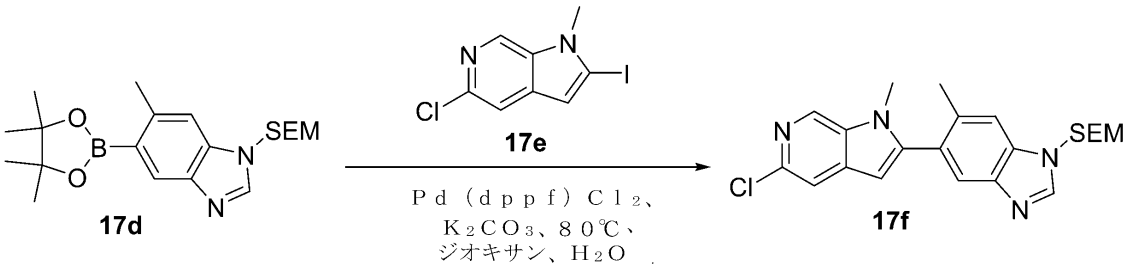


５－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ａ）（８００．０ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１８１．９ｍｇ、６０％）をＮ２下、０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、［２－（クロロメトキシ）エチル］トリメチルシラン（６９５．１ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ）を０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｂ）（９００．０ｍｇ、６９％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３４１．１。

【０２２４】
ステップ２：６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｄ）の合成
【化１８４】



５－ブロモ－６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｂ）（６００．０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２５７．２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（５１７．６ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物１７ｃ）（４４６．４ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｄ）（８００．０ｍｇ、粗生成物）を黒色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８９．２。
【０２２５】
ステップ３：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｆ）の合成
【化１８５】



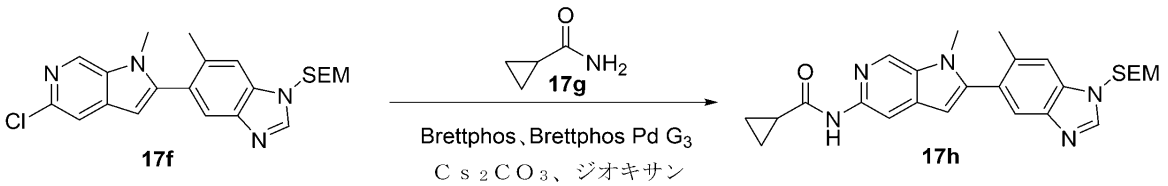
６－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｄ）（８００．０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１７ｅ）（６０２．５ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（３０１．４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（８５４．０ｍｇ、６．１８ｍｍｏｌ）、及びＨ２Ｏ（０．５ｍＬ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エ

ーテル／酢酸エチル（６５／３５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｆ）（１４０．０ｍｇ、１５％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４２７．２。

【０２２６】

ステップ４：Ｎ－［１－メチル－２－（６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７ｈ）の合成

【化１８６】

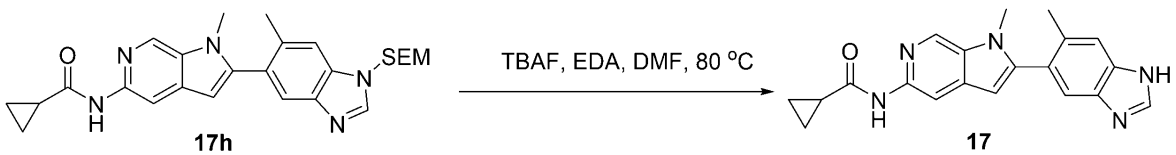


５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１７ｆ）（１１０．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７ｇ）（１０９．６ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_3$（４６．７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５５．３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２５１．８ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７ｈ）（１３０．０ｍｇ、９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４７６．２。

【０２２７】

ステップ５：Ｎ－（１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７）の合成

【化１８７】



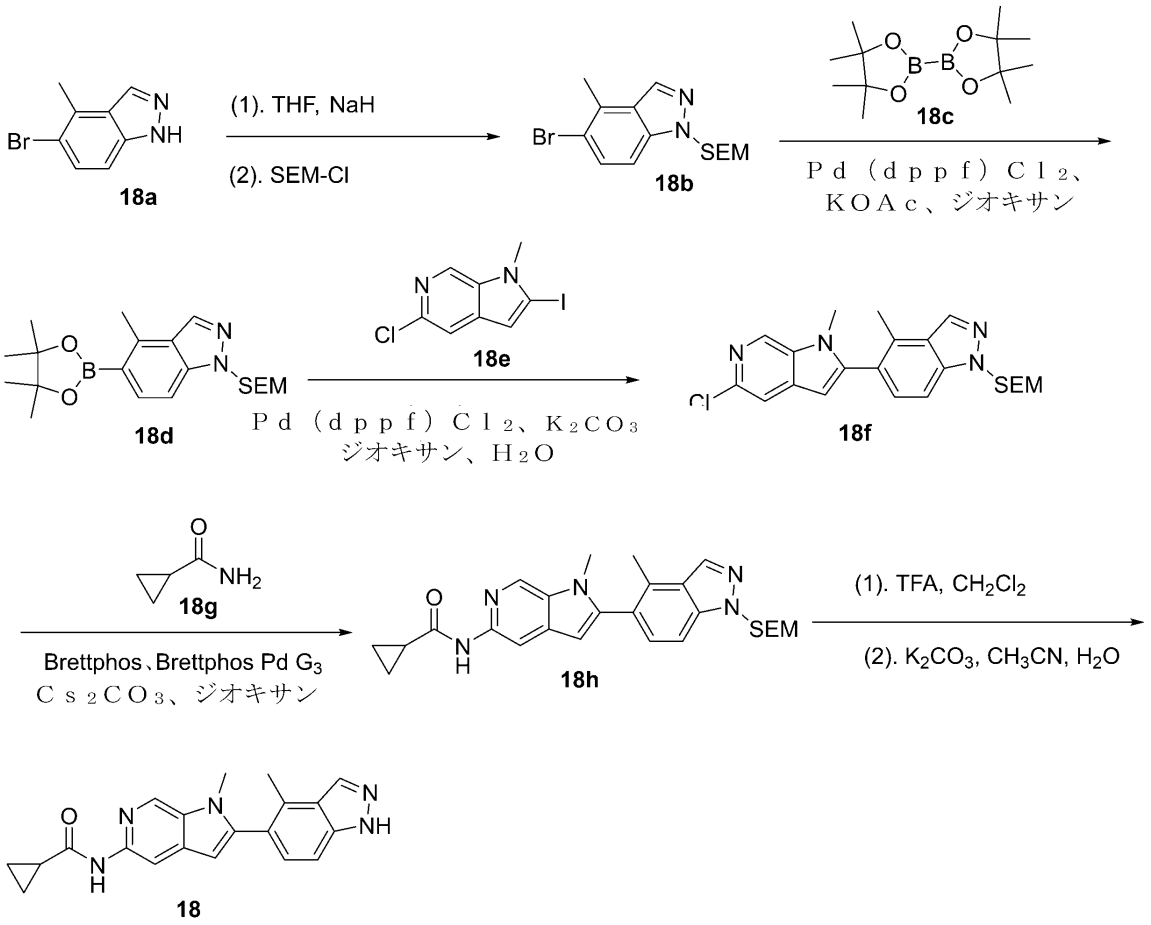
Ｎ－［１－メチル－２－（６－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７ｈ）（１００．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、エチレンジアミン（６３．２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（３２９．８ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合

物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８カラム、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２０％Ｂ～６０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（６－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１７）（７．９ｍｇ、１０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４６．３。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．４６（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２５－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．７２（ｍ，４Ｈ）。

【０２２８】

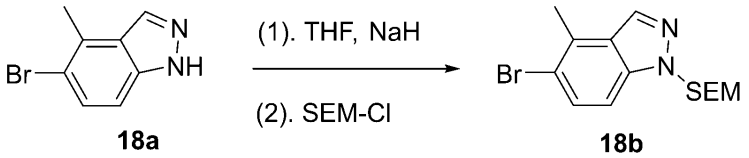
実施例Ｓ１８：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８）の合成

【化１８８】



ステップ１：５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｂ）の合成

【化１８９】



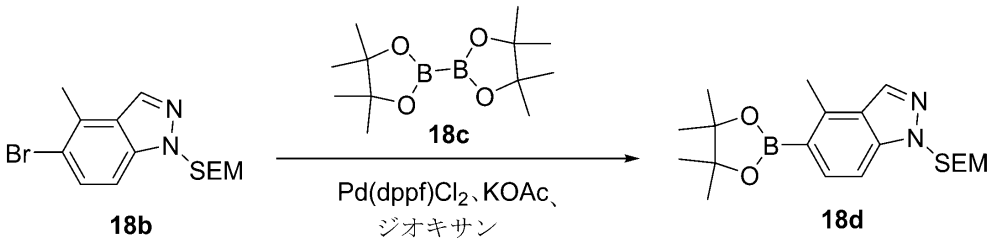
18a 18b

５－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－インダゾール（化合物１８ａ）（５００．０ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１７０．５ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（５９２．４ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液を０℃で混合物に滴加した。混合物を０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｂ）（８００．０ｍｇ、９０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４１．１。

【０２２９】

ステップ２：４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｄ）の合成

【化１９０】



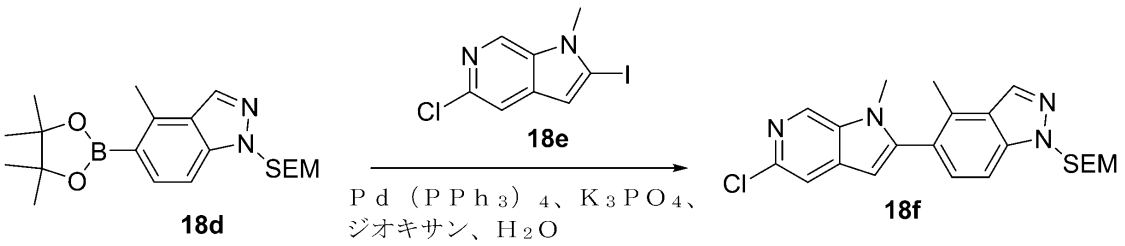
18b 18d

５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｂ）（７６０．０ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（化合物１８ｃ）（１．７ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６２．９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（６５５．８ｍｇ、６．８０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｄ）（７００．０ｍｇ、８１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８９．２。

【０２３０】

ステップ３：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｆ）の合成

【化１９１】

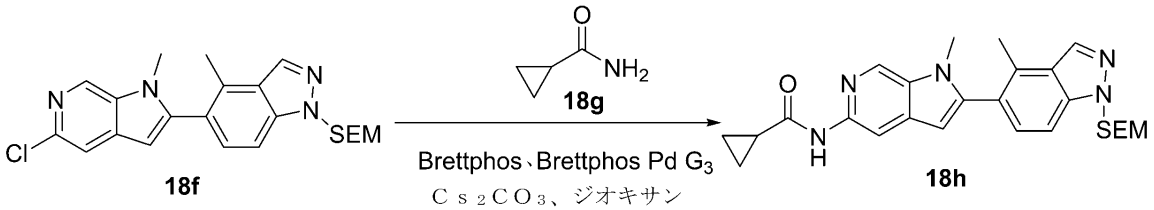


４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｄ）（４００．０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ２Ｏ（２０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１８ｅ）（３０１．４ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１１９．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＫ３ＰＯ４（６５５．３ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｆ）（３００．０ｍｇ、６８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：　［Ｍ＋Ｈ］＋＝４２７．２。

【０２３１】

ステップ４：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８ｈ）の合成

【化１９２】



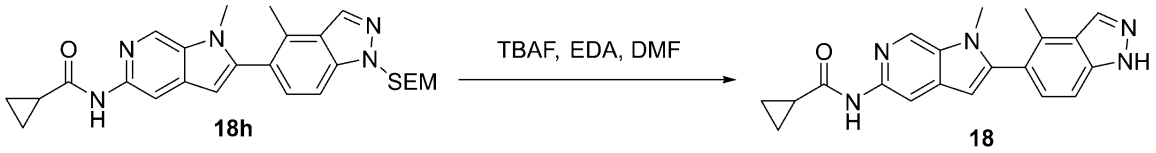
５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物１８ｆ）（３００．０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８ｇ）（１７９．７ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７５．４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６３．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＣｓ２ＣＯ３（６８６．７ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピ

リジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８ｈ）（１４０．０ｍｇ、４２％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７６．２。

【０２３２】

ステップ５：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８）の合成

【化１９３】

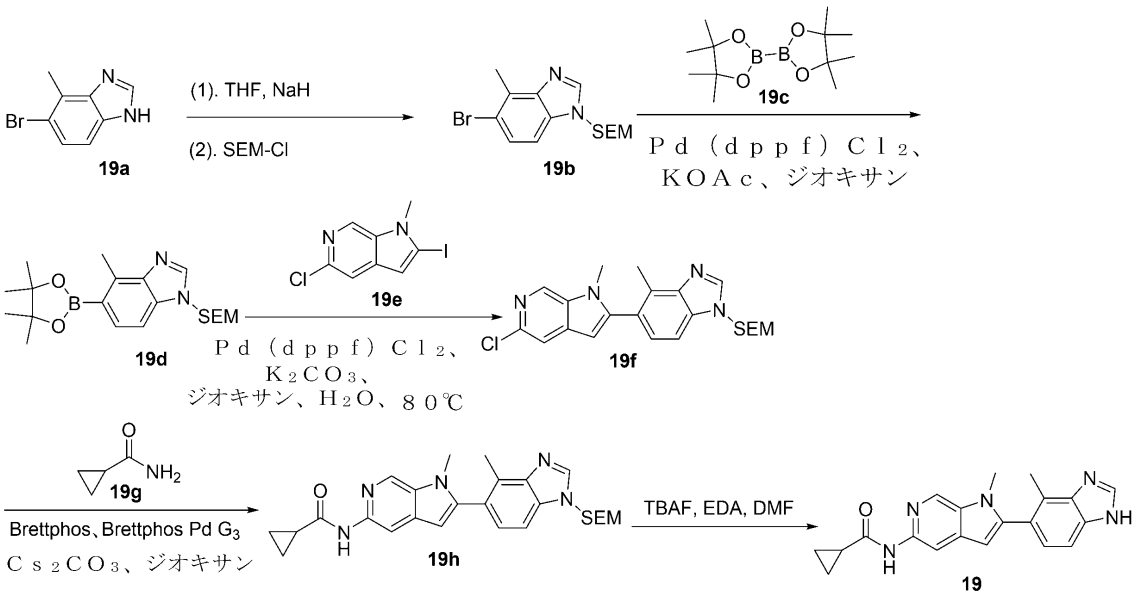


Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８ｈ）（１４０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．０ｍＬ）中溶液に、エチレンジアミン（８８．４ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（２３０．８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１８）（１６．５ｍｇ、１６％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２３％Ｂ～５３％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４ｎｍ。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４６．１。^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ １３．２２ （ｓ， １Ｈ）， １０．４８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６１ （ｓ， １Ｈ）， ８．２６ － ８．２１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４５ （ｓ， １Ｈ）， ３．５７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０８ － １．９７ （ｍ， １Ｈ）， ０．８２ － ０．７６ （ｍ， ４Ｈ）。

【０２３３】

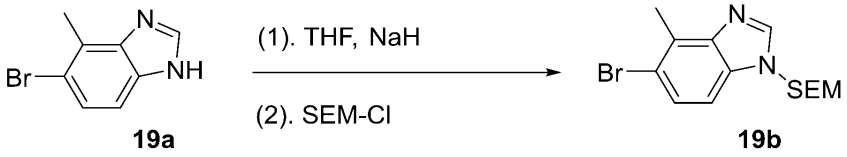
実施例Ｓ１９：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９）の合成

【化１９４】



ステップ１：５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｂ）の合成

【化１９５】

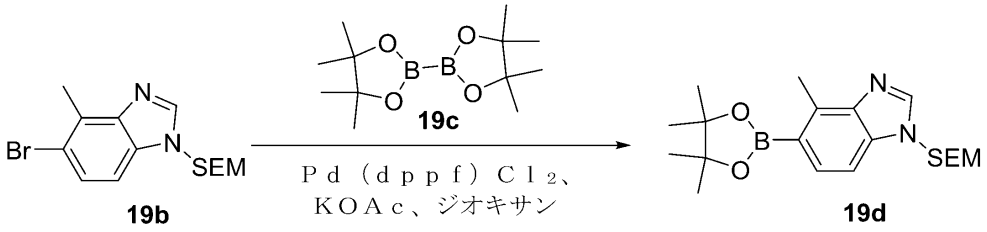


５－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ａ）（１．００ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（０．３ｇ、６０％）を$Ｎ_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（１．２ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下で０℃にて混合物に滴加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｂ）（１．０ｇ、６１％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝３４１．１。

【０２３４】

ステップ２：４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｄ）の合成

【化１９６】

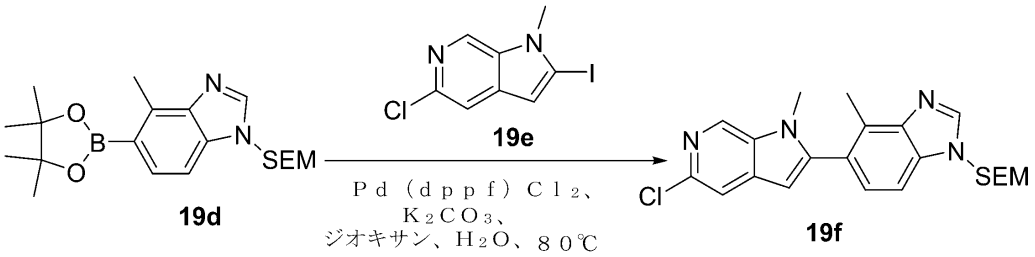


ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｂ）（９５０．０ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物１９ｃ）（２．１ｇ、８．３４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２２７．２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（８１９．４ｍｇ、８．３５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｄ）（２．０ｇ、粗生成物）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３８９．２。

【０２３５】

ステップ３：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｆ）の合成

【化１９７】



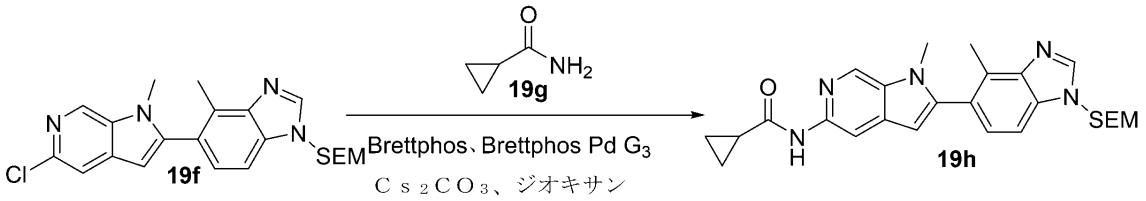
ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０／１．０ｍＬ）中の４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｄ）（１．０ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）及び５－クロロ－２－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物１９ｅ）（２５０．０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７０．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（３５４．０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）

エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｆ）（３５０．０ｍｇ、３１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４２７．２。

【０２３６】

ステップ４：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９ｈ）の合成

【化１９８】

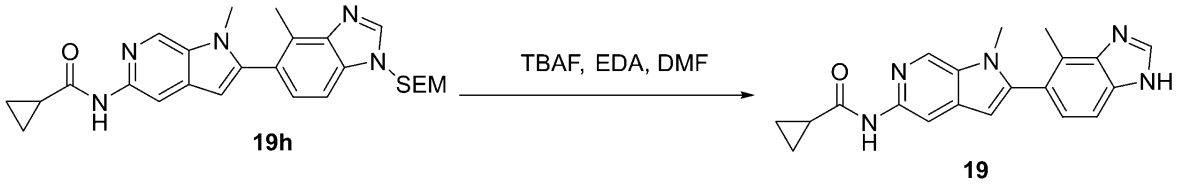


ジオキサン（５．０ｍＬ）中の５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物１９ｆ）（３００．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物１９ｇ）（２３９．１ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ $Ｇ_3$（６３．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（６８６．７ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７５．４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を$Ｈ_2Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９ｈ）（２２０．０ｍｇ、６５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４７６．２。

【０２３７】

ステップ５：Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９）の合成

【化１９９】



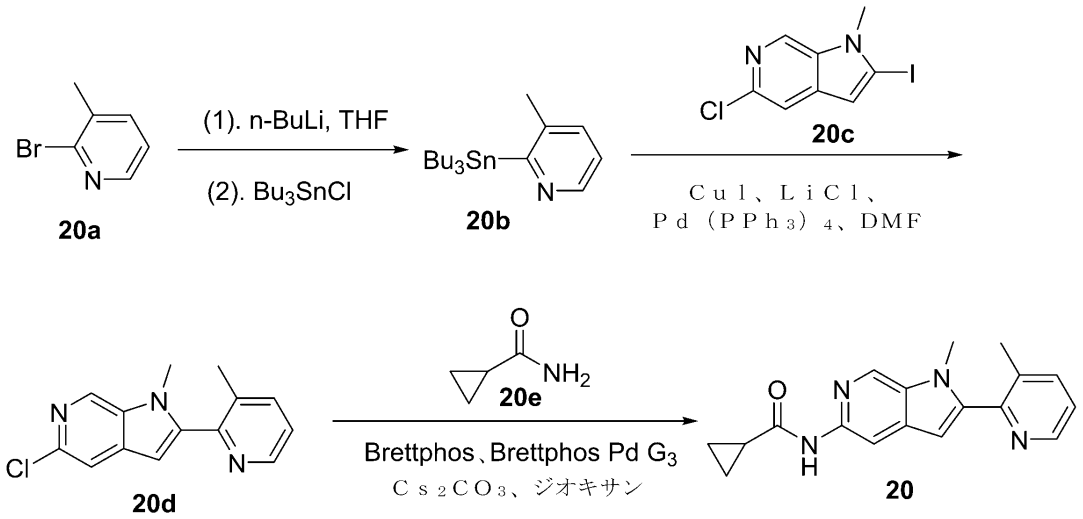
ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中のＮ－［１－メチル－２－（４－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９ｈ）（１７０．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＥＤＡ（１０７．２ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ（２８０．３ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を$Ｈ_2Ｏ$で希釈し、酢酸エ

チルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で１９％Ｂ～４１％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１９）（３１．４ｍｇ、２５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３４６．１。^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）： δ １２．７４ － １２．６０ （ｍ，１Ｈ），１０．４９ （ｓ，１Ｈ），８．６１ （ｓ，１Ｈ），８．３２ （ｓ，１Ｈ），８．２１ （ｓ，１Ｈ），７．５１ （ｂｒ，ｓ，１Ｈ），７．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．４４ （ｓ，１Ｈ），３．５８ （ｓ，３Ｈ），２．４０ （ｓ，３Ｈ），２．０４ － ２．００ （ｍ，１Ｈ），０．８３ － ０．７５ （ｍ，４Ｈ）。

【０２３８】

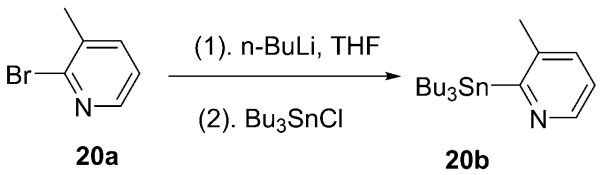
実施例Ｓ２０：Ｎ－［１－メチル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２０）の合成

【化２００】



ステップ１：３－メチル－２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（化合物２０ｂ）の合成

【化２０１】



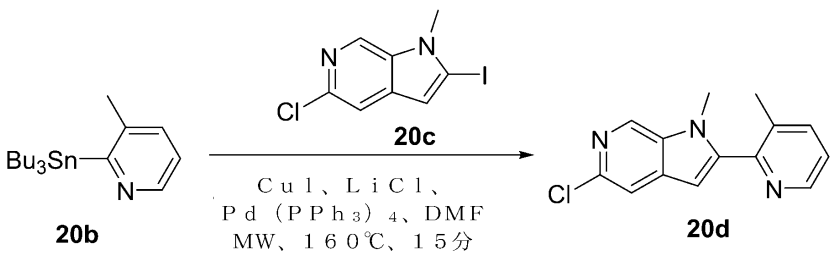
２－ブロモ－３－メチルピリジン（化合物２０ａ）（５．０ｇ、２９．０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５．０ｍＬ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（４．１ｍＬ、６４．１５ｍｍｏｌ）を－７８℃、Ｎ$_2$下で滴加した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、トリブチルクロロスタンナン（１１．３ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に滴加した。得られた混合物を－７８℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物

を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－メチル－２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（化合物２０ｂ）（３００．０ｍｇ、３％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝ ３８４．２。

【０２３９】

ステップ２：２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルピリジン（化合物２０ｄ）の合成

【化２０２】

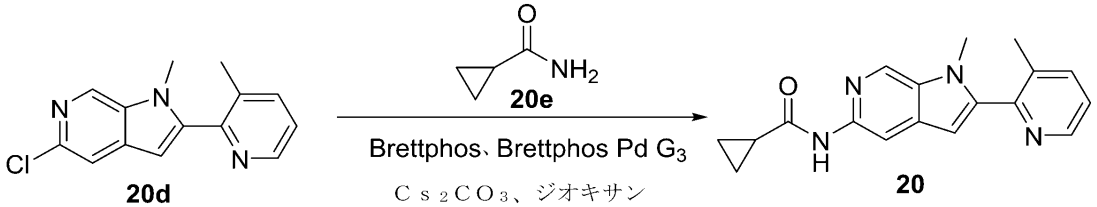


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２０ｃ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．０ｍＬ）中溶液に、３－メチル－２－（トリブチルスタンニル）ピリジン（化合物２０ｂ）（５２２．６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１３．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（８６．９ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７９．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物にマイクロ波（ＭＷ）を１６０℃、Ｎ$_2$下で１５分間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルピリジン（化合物２０ｄ）（１７０．０ｍｇ、９６％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝ ２５８．１。

【０２４０】

ステップ３：Ｎ－［１－メチル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２０）の合成

【化２０３】



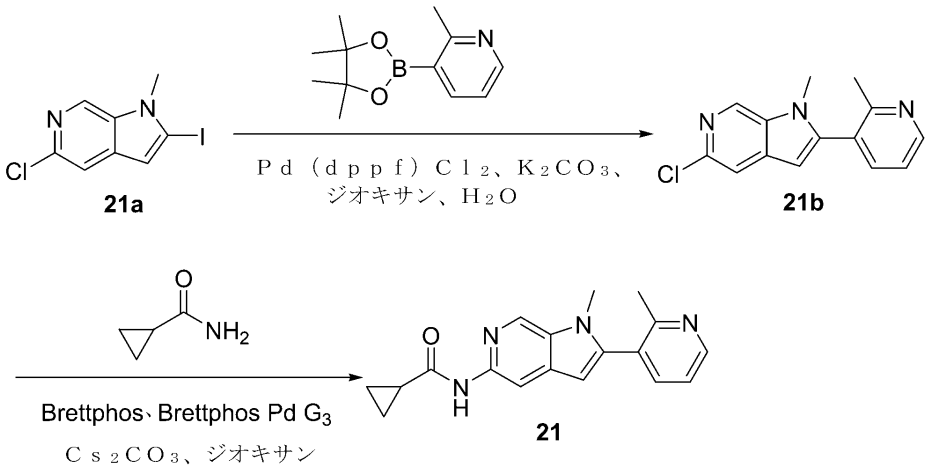
２－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルピリジン（化合物２０ｄ）（２１０．０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_3$（１４７．７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１７４．９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（７９６．４ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）、及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物２０ｅ）（１０４．０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ（９４／６、ｖ／ｖ）を用

いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８カラム、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１８％Ｂ～４２％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２０）（１１．７ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０７．３。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６０－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０２４１】

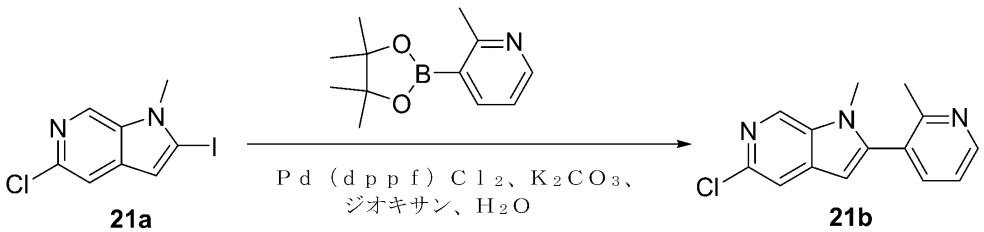
実施例Ｓ２１：Ｎ－［１－メチル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１）の合成

【化２０４】



ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メチルピリジン（化合物２１ｂ）の合成

【化２０５】



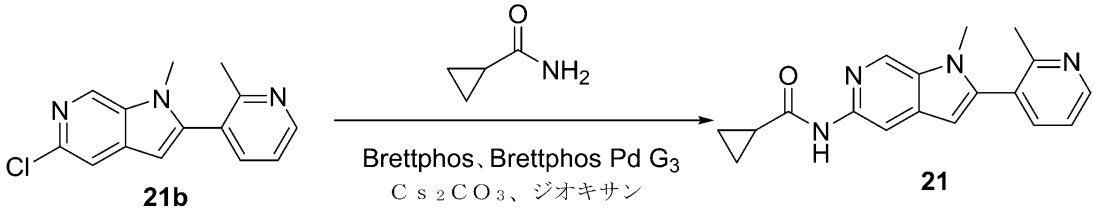
５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２１ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０／１．０ｍＬ）中溶液に、２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１７９．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１０．０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後

、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メチルピリジン（化合物２１ｂ）（１５０．０ｍｇ、８５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５８．１。

【０２４２】

ステップ２：Ｎ－［１－メチル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１）の合成

【化２０６】

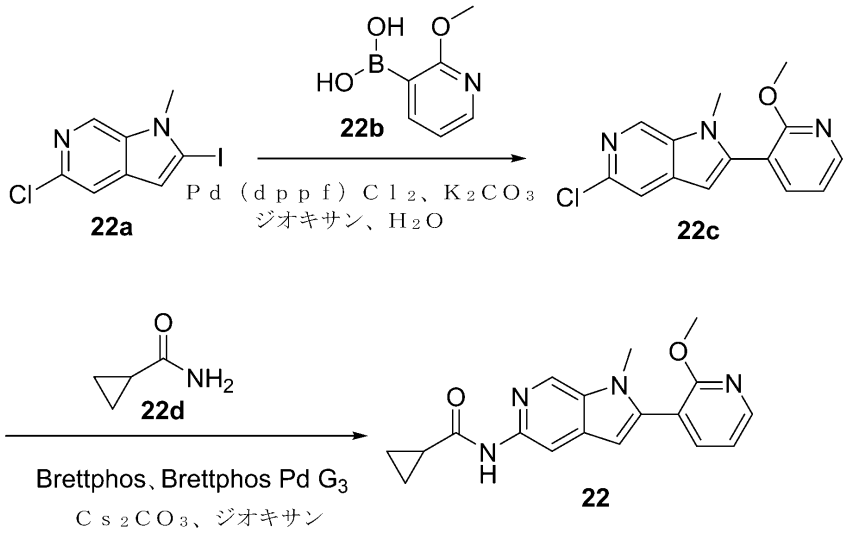


３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メチルピリジン（化合物２１ｂ）（１５０．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（１８８．３ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６６．８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７９．４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（７２０．６ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［１－メチル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２１）（８１．７ｍｇ、４６％）を白色固体として得た：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２７％Ｂ～３８％Ｂ；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６４－８．５９（ｍ，２Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７６（ｍ，４Ｈ）。

【０２４３】

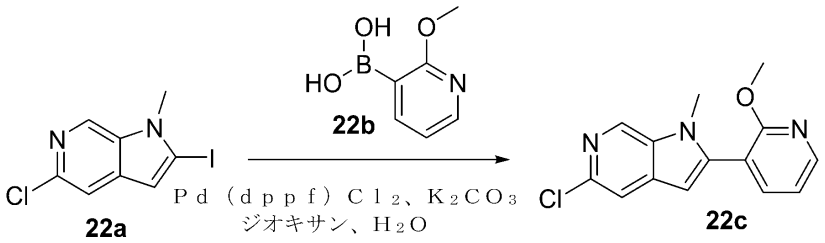
実施例Ｓ２２：Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２２）の合成

【化２０７】



ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物２２ｃ）の合成

【化２０８】

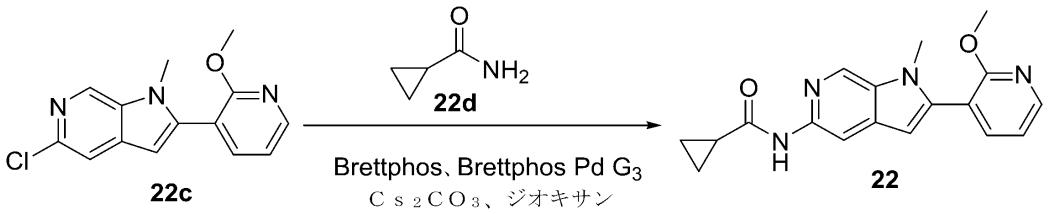


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２２ａ）（３００．０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及び２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（化合物２２ｂ）（３１３．７ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（４．０／０．４ｍＬ）中混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８３．７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４２５．２ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物２２ｃ）（２３０．０ｍｇ、８２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７４．１。

【０２４４】

ステップ２：Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２２）の合成

【化２０９】

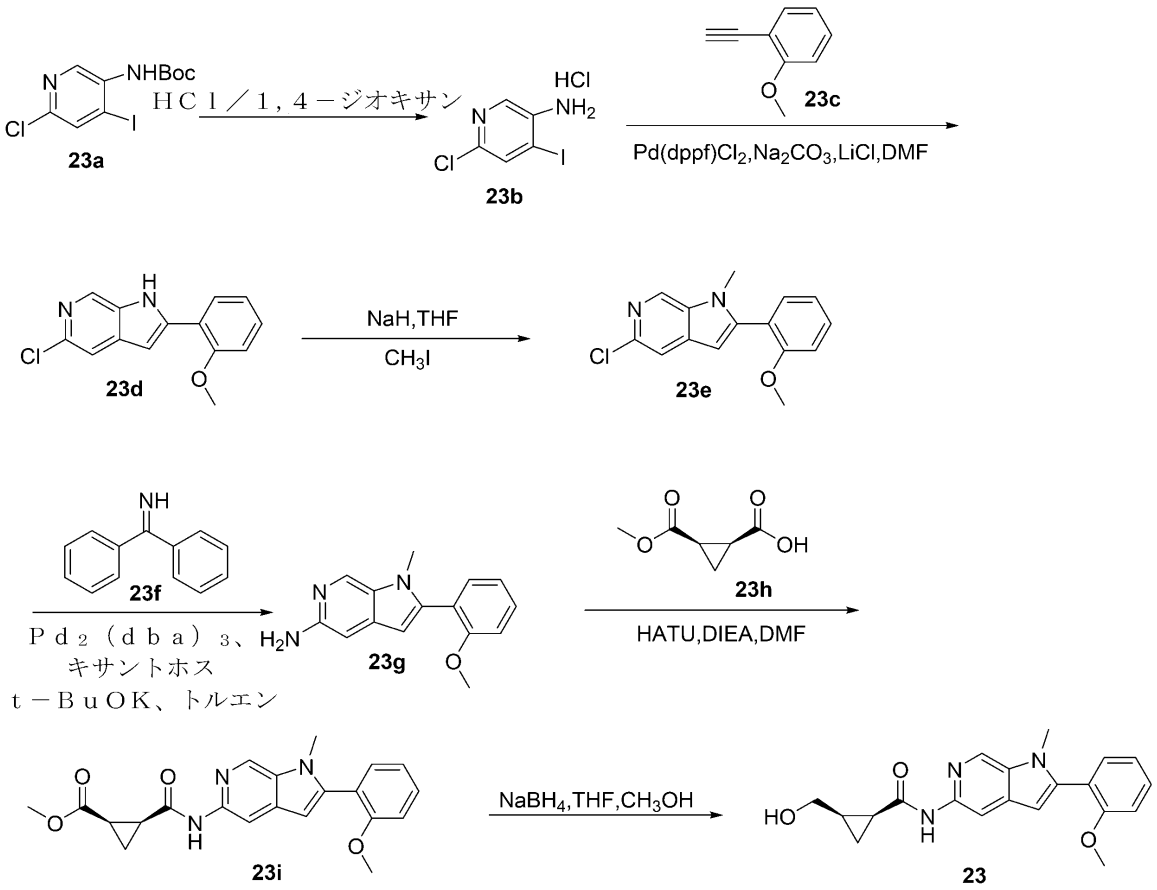


ジオキサン（３．０ｍＬ）中の３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物２２ｃ）（１００．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボキサミド（化合物２２ｄ）（１５５．４ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Cs_2CO_3（３５７．１ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３９．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３３．１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３７％Ｂ～６７％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物２２）（７９．５ｍｇ、６７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２３．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １０．４９（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０２４５】

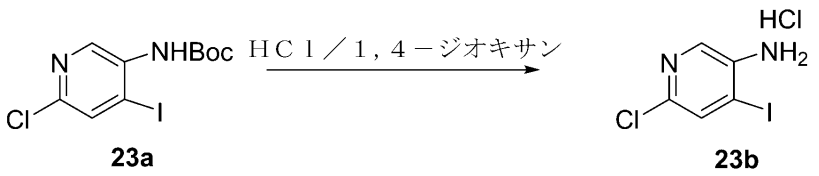
実施例Ｓ２３：ｃｉｓ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２３）の合成

【化２１０】



ステップ１：６－クロロ－４－ヨードピリジン－３－アミン塩酸塩（化合物２３ｂ）の合成

【化２１１】

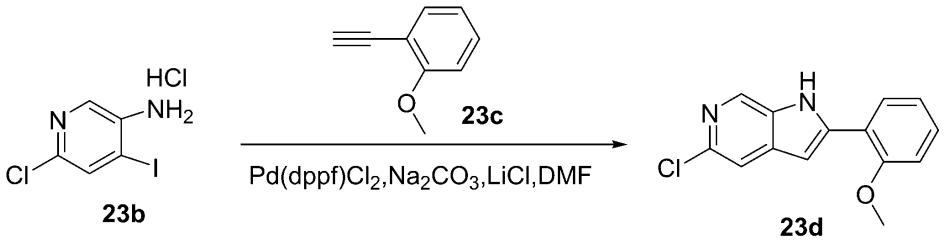


（６－クロロ－４－ヨードピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物２３ａ）（５．０ｇ、１４．１０ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５０．０ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）中溶液を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－クロロ－４－ヨードピリジン－３－アミン塩酸塩（化合物２３ｂ）（５．０ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５４．９。

【０２４６】

ステップ２：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２３ｄ）の合成

【化２１２】

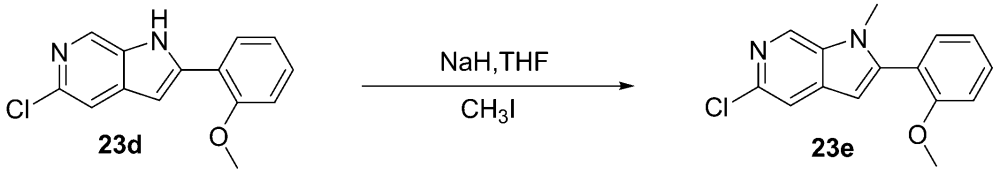


６－クロロ－４－ヨードピリジン－３－アミン塩酸塩（化合物２３ｂ）（２．０ｇ、粗生成物）のＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、１－エチニル－２－メトキシベンゼン（化合物２３ｃ）（１．３ｇ、９．４３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４．２ｇ、３９．３ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（３３３．２ｍｇ、７．８６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５７５．１ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２３ｄ）（７７０．０ｍｇ、３７％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝２５９．１。

【０２４７】

ステップ３：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２３ｅ）の合成

【化２１３】

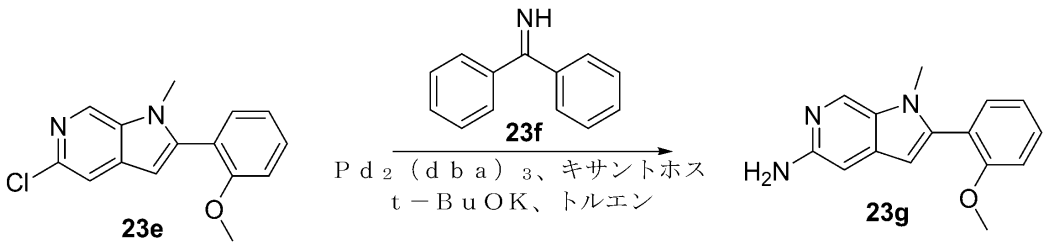


５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２３ｄ）（７７０ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（３７１．１ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（２．２ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２３ｅ）（８００．０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝２７３．２。

【０２４８】

ステップ４：２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物２３ｇ）の合成

【化２１４】

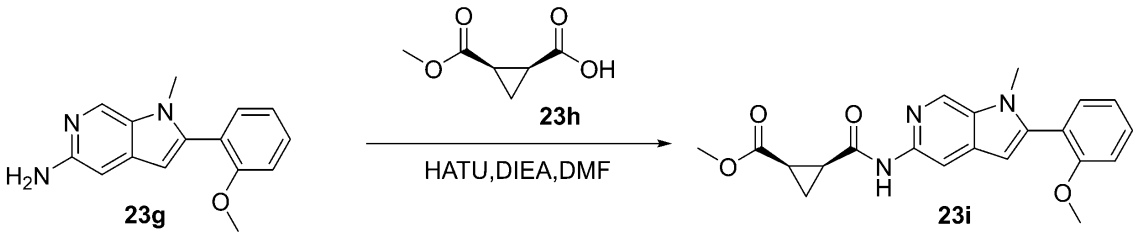


５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２３ｅ）（８００．０ｍｇ、粗生成物）のトルエン（１０．０ｍＬ）中溶液に、ジフェニルメタンイミン（化合物２３ｆ）（１．６ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（９８７．５ｍｇ、８．８０ｍｍｏｌ）、キサントホス（３３９．５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（２６８．６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（８７／１３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物２３ｇ）（２４０．０ｍｇ、１５％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２５４．１。

【０２４９】

ステップ５：（ｃｉｓ）－２－（（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（化合物２３ｉ）の合成

【化２１５】

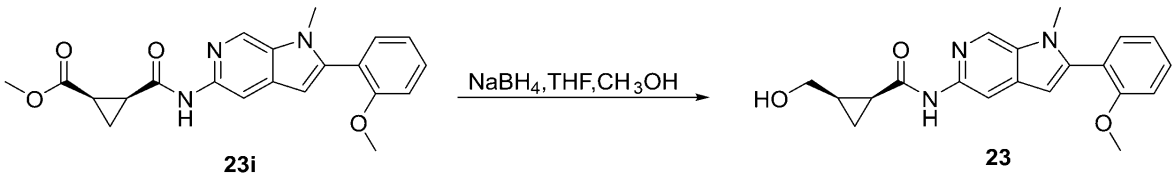


２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物２３ｇ）（２４０．０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ｃｉｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（化合物２３ｈ）（１３６．６ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６１２．３ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（４３２．３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／９９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（ｃｉｓ）－２－（（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（化合物２３ｉ）（１９０．０ｍｇ、５３％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３８０．２。

【０２５０】

ステップ６：ｃｉｓ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２３）の合成

【化２１６】



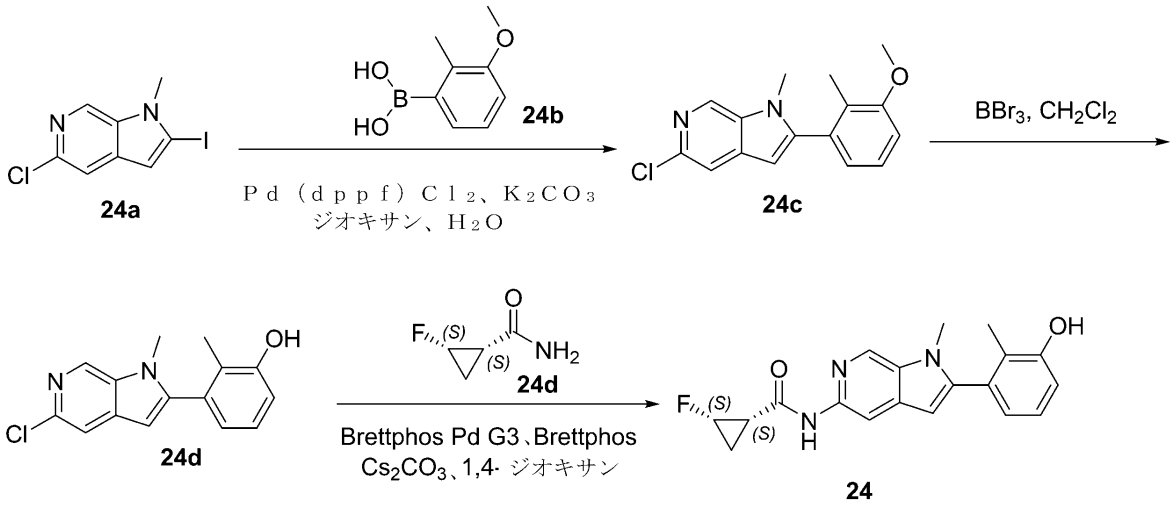
23i　　23

（ｃｉｓ）－２－（（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（化合物２３ｉ）（１７０．０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／CH_3OH（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、$NaBH_4$（１６９．５ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（分取用）；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分で５４％Ｂ～７０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、ｃｉｓ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２３）（５．３ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５２．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１０．４０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．５５（ｍ，５Ｈ），２．１０－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３４（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．９０（ｍ，２Ｈ）。

【０２５１】

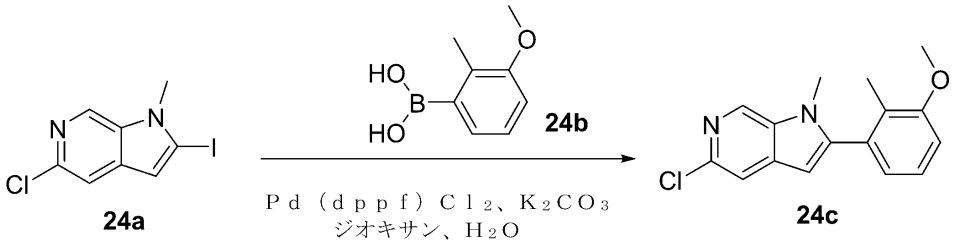
実施例Ｓ２４：５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２４）の合成

【化２１７】



ステップ１：５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２４ｃ）の合成

【化２１８】

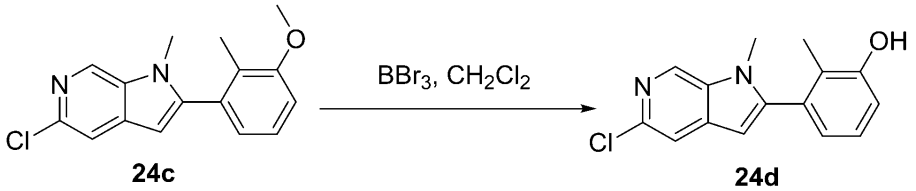


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２４ａ）（５００．０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（３６．０／３．６ｍＬ）中溶液に、Ｋ２ＣＯ３（７０８．７ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ）、３－メトキシ－２－メチルフェニルボロン酸（化合物２４ｂ）（４２５．５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２５０．１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＮ２下で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をエーテル／酢酸エチル（８７／１３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２４ｃ）（３８０．０ｍｇ、７７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８７．１。

【０２５２】

ステップ２：３－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－２－メチルフェノール（化合物２４ｄ）の合成

【化２１９】



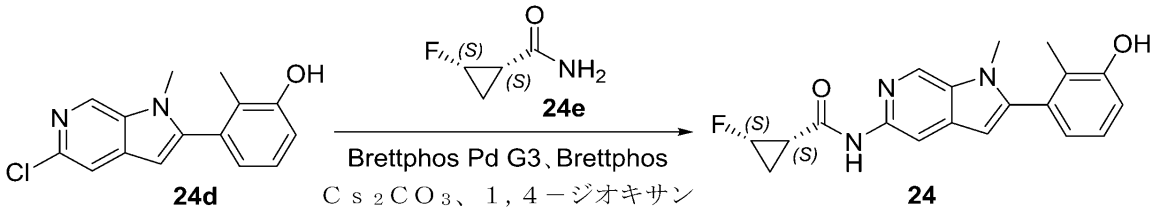
24c　　24d

５－クロロ－２－（３－メトキシ－２－メチルフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２４ｃ）（３８０．０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．０ｍＬ）中溶液に、ＢＢｒ$_3$（１６１６．２ｍｇ、６．４５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で２．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をエーテル／酢酸エチル（８５／１５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－２－メチルフェノール（化合物２４ｄ）（３８０．０ｍｇ、９９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝２７３．１。

【０２５３】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４）の合成

【化２２０】



24d　　24

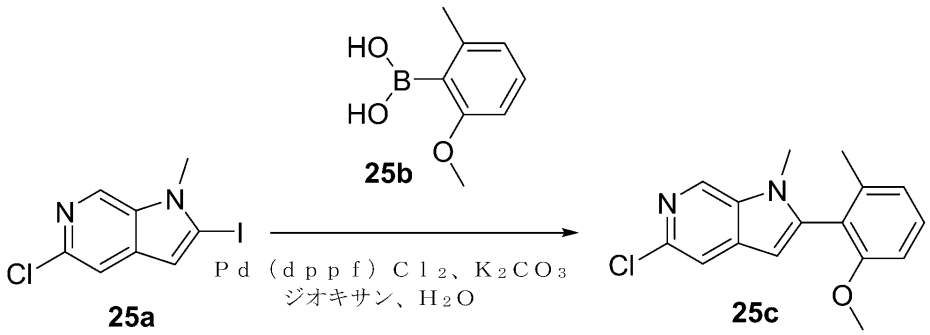
３－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－２－メチルフェノール（化合物２４ｄ）（２００．０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（７１６．８ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４ｅ）（３７８．０ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１５７．４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１３２．９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２０％Ｂ～３８％Ｂ；２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２４）（１０．７ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

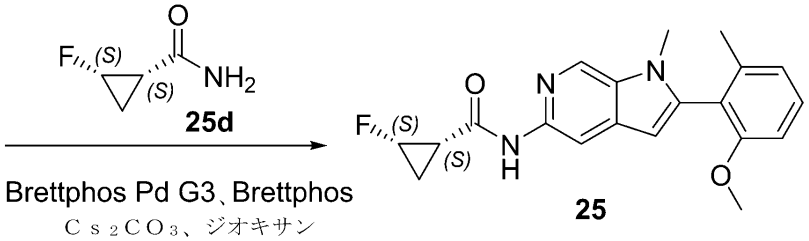
＝３４０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．７１（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０２（ｍ，１Ｈ）。

【０２５４】

実施例Ｓ２５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２５）の合成

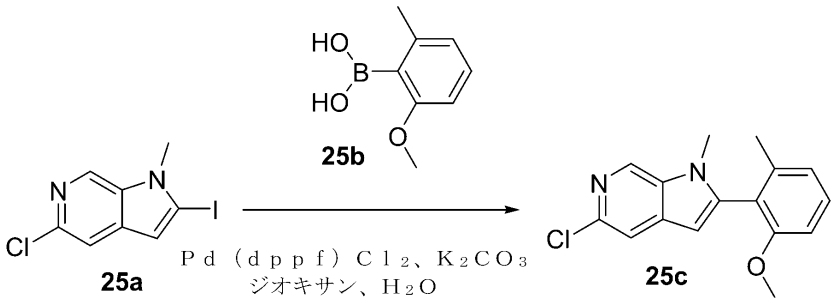
【化２２１】





ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２５ｃ）の合成

【化２２２】



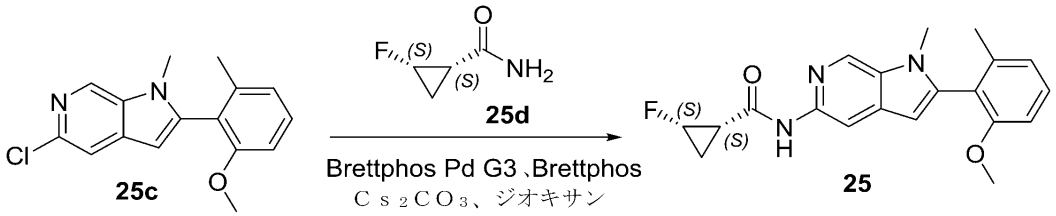
５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２５ａ）（３００．０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（８．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシ－６－メチルフェニルボロン酸（化合物２５ｂ）（２０４．３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４２５．３ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）

、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７５．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２５ｃ）（９０．０ｍｇ、３０％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８７．１。

【０２５５】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２５）の合成

【化２２３】

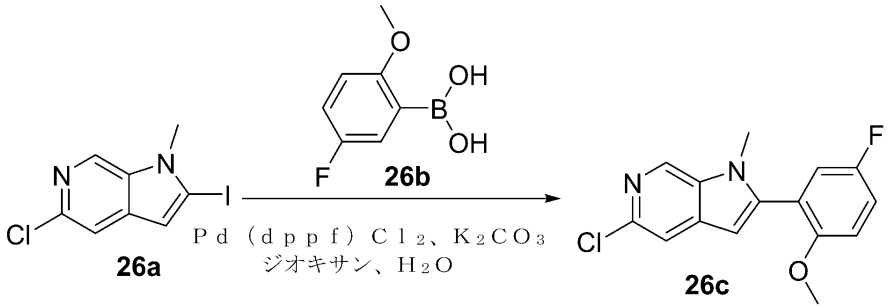


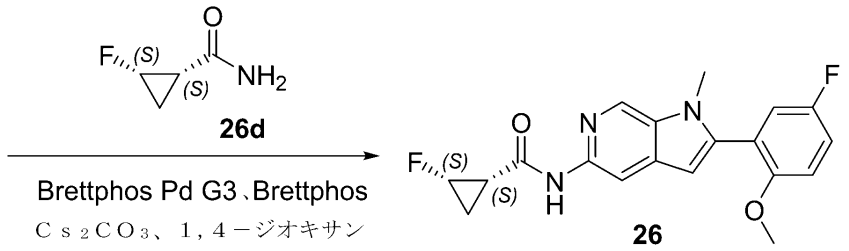
５－クロロ－２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２５ｃ）（６０．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２５ｄ）（１０７．９ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２２．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２０４．５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１９．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。反応混合物をマイクロ波下でＮ$_2$下、１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４０％Ｂ～７０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシ－６－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２５）（１０．３ｍｇ、１３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５４．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．１０（ｍ，１Ｈ）。

【０２５６】

実施例Ｓ２６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２６）の合成

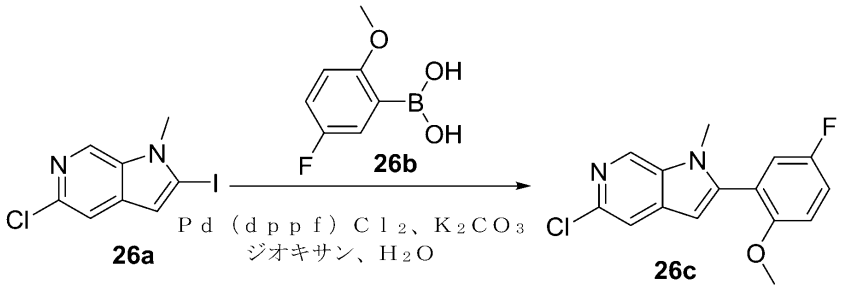
【化２２４】





ステップ１：５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２６ｃ）の合成

【化２２５】

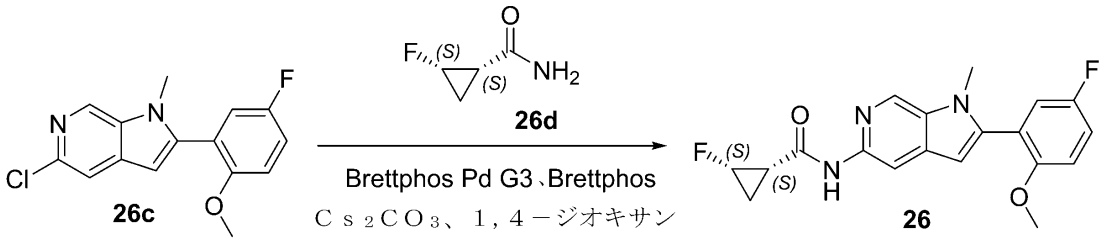


ジオキサン（１０．０ｍＬ）及びH_2O（２．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２６ａ）（５００．０ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－２－メトキシフェニルボロン酸（化合物２６ｂ）（３４８．６ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７０８．８ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２５．１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２６ｃ）（４８３．５ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝ ２９１．１。

【０２５７】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２６）の合成

【化２２６】

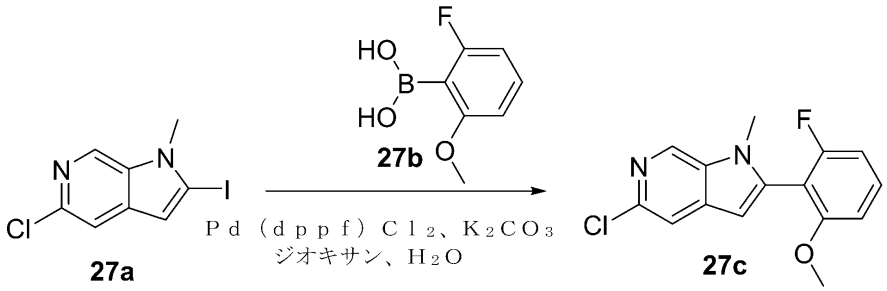


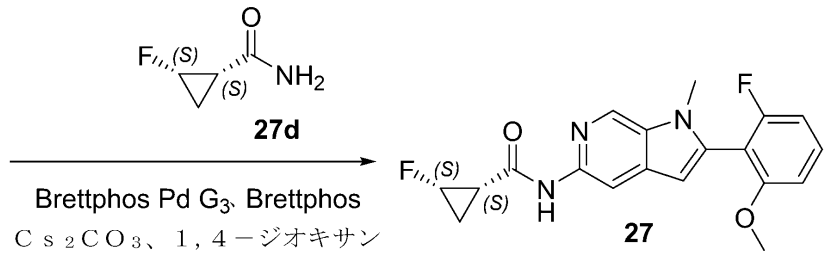
ジオキサン（５．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２６ｃ）（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２６ｄ）（６３．８ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１３．９ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５５．４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４６．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物にマイクロ波放射線を１００℃で２時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２５％Ｂ～５５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２６）（１０．４ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３５８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．４４ － ７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２９ － ７．２０（ｍ，２Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），５．０４ － ４．７６（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．２８ － ２．１５（ｍ，１Ｈ），１．７１ － １．５８（ｍ，１Ｈ），１．１５ － １．０３（ｍ，１Ｈ）。

【０２５８】

実施例Ｓ２７：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２７）の合成

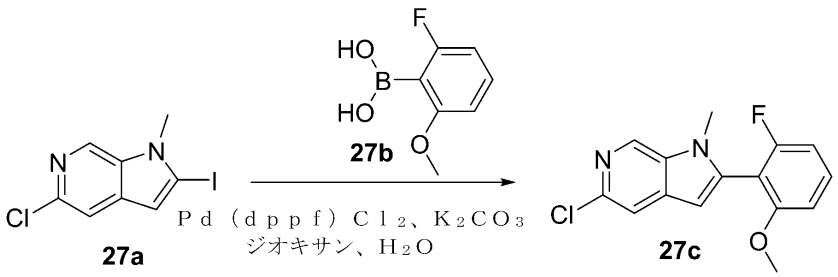
【化２２７】





ステップ１：５－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２７ｃ）の合成

【化２２８】

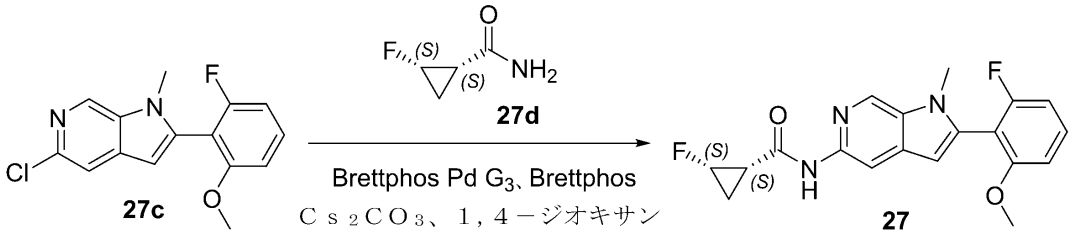


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２７ａ）（３００．０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、２－フルオロ－６－メトキシフェニルボロン酸（化合物２７ｂ）（２０９．２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４２５．３ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７５．０５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５２／４８、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２７ｃ）（１００．０ｍｇ、３３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２９１．０。

【０２５９】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２７）の合成

【化２２９】

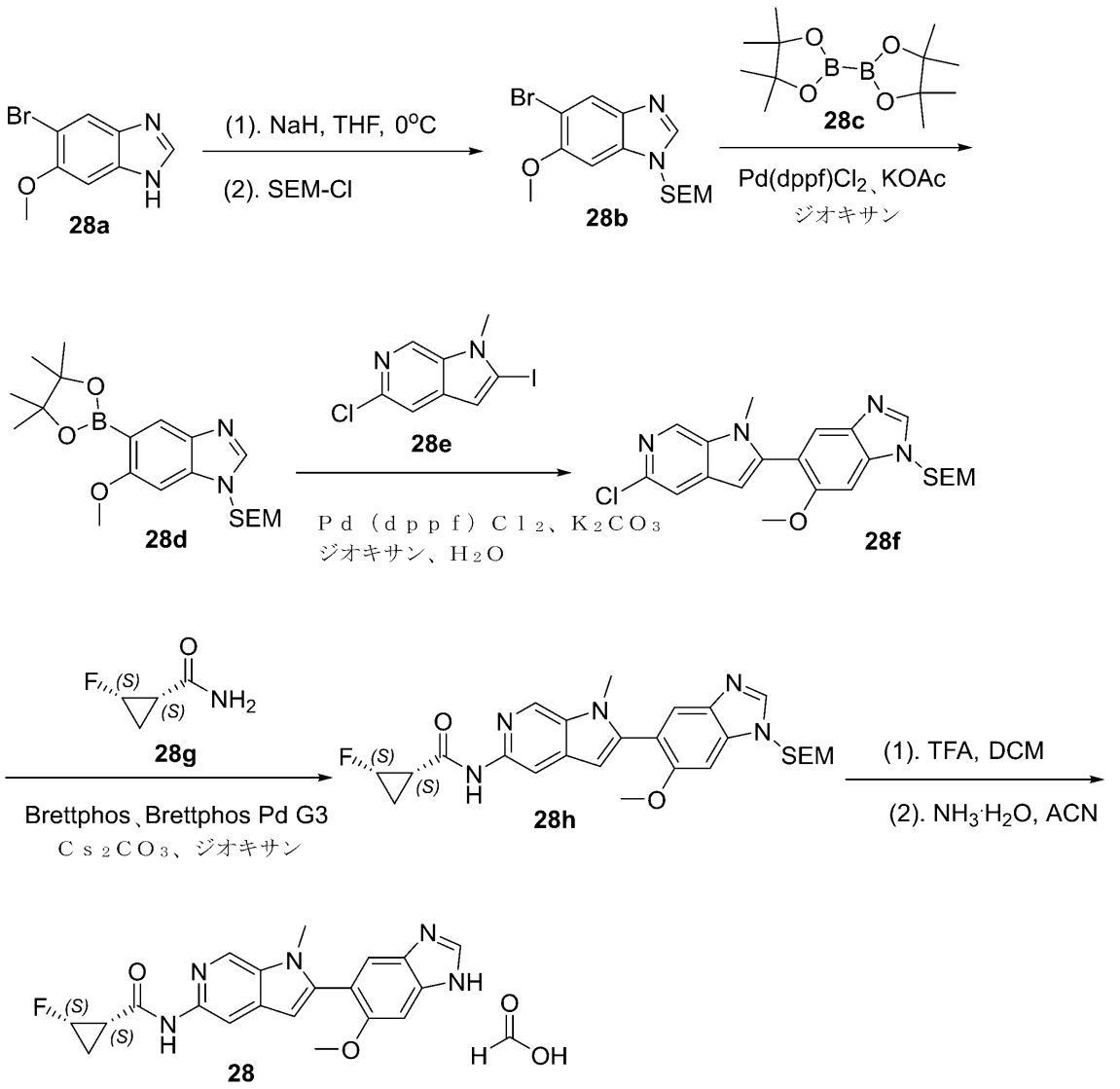


５－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２７ｃ）（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２７ｄ）（２６５．９ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５０４．３ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５５．４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４６．７７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３４／６６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４５％Ｂ～６３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２７）（２２．５ｍｇ、１２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５８．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．００（ｍ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）。

【０２６０】

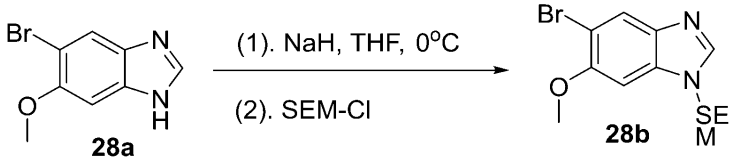
実施例Ｓ２８：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（６－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミドギ酸塩（化合物２８）の合成

【化２３０】



ステップ１：５－ブロモ－６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｂ）の合成

【化２３１】



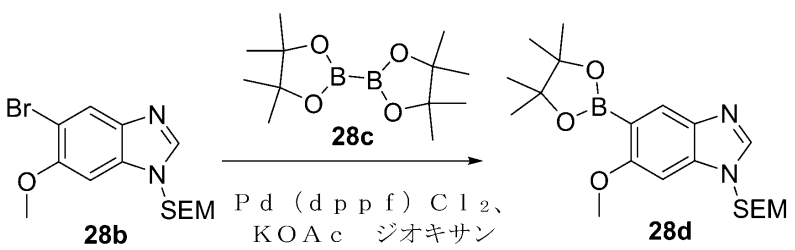
５－ブロモ－６－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（７５０ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（３９６．３ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（８２６．０ｍｇ、４．９６ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで０℃にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精

製して、５－ブロモ－６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（１．０ｇ、８４％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５７．１。

【０２６１】

ステップ２：６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｄ）の合成

【化２３２】

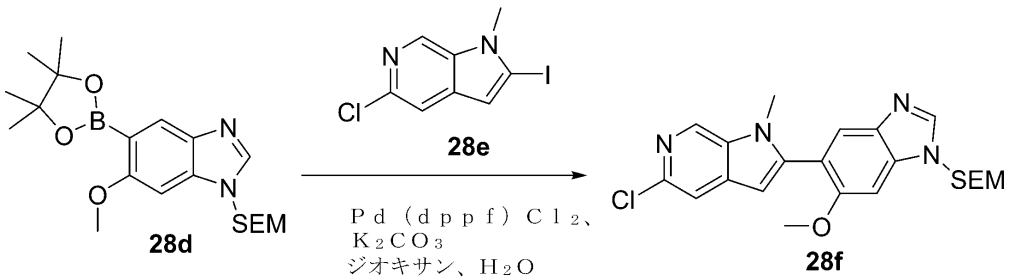


５－ブロモ－６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｂ）（３００．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物２８ｃ）（６３９．６ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２４７．２ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６１．４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｄ）（３２０．０ｍｇ、９４％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０５．２。

【０２６２】

ステップ３：５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｆ）の合成

【化２３３】



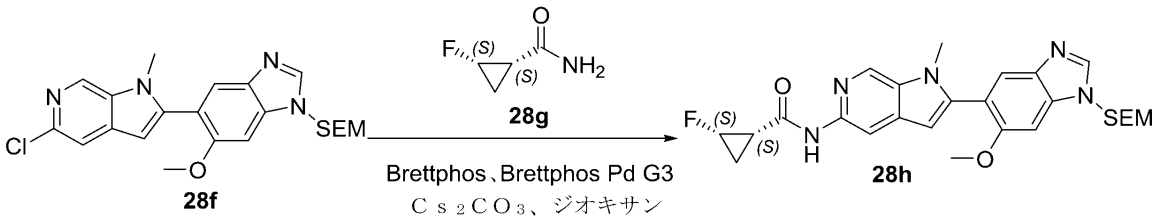
６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｄ）（２６０．０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１６．０／４．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチル－１

Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２８ｅ）（１８８．１ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２６６．６ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４７．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｆ）（２５０．０ｍｇ、８７％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４４３．２。

【０２６３】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８ｈ）の合成

【化２３４】

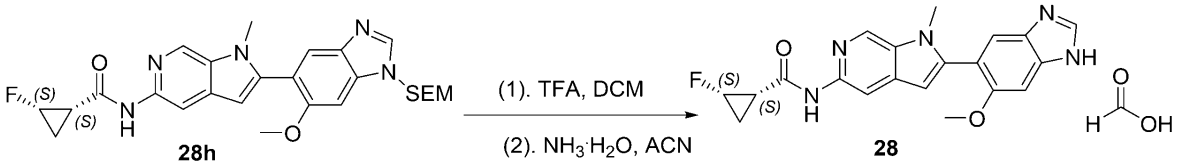


５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物２８ｆ）（４００．０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８ｇ）（４６５．４ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８８２．５ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９６．９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ G_3（８１．８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。最終的な反応混合物にマイクロ波放射線をN_2下、１２０℃で１．５時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８ｈ）（６０．０ｍｇ、１３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝５１０．２。

【０２６４】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（６－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミドギ酸塩（化合物２８）の合成

【化２３５】

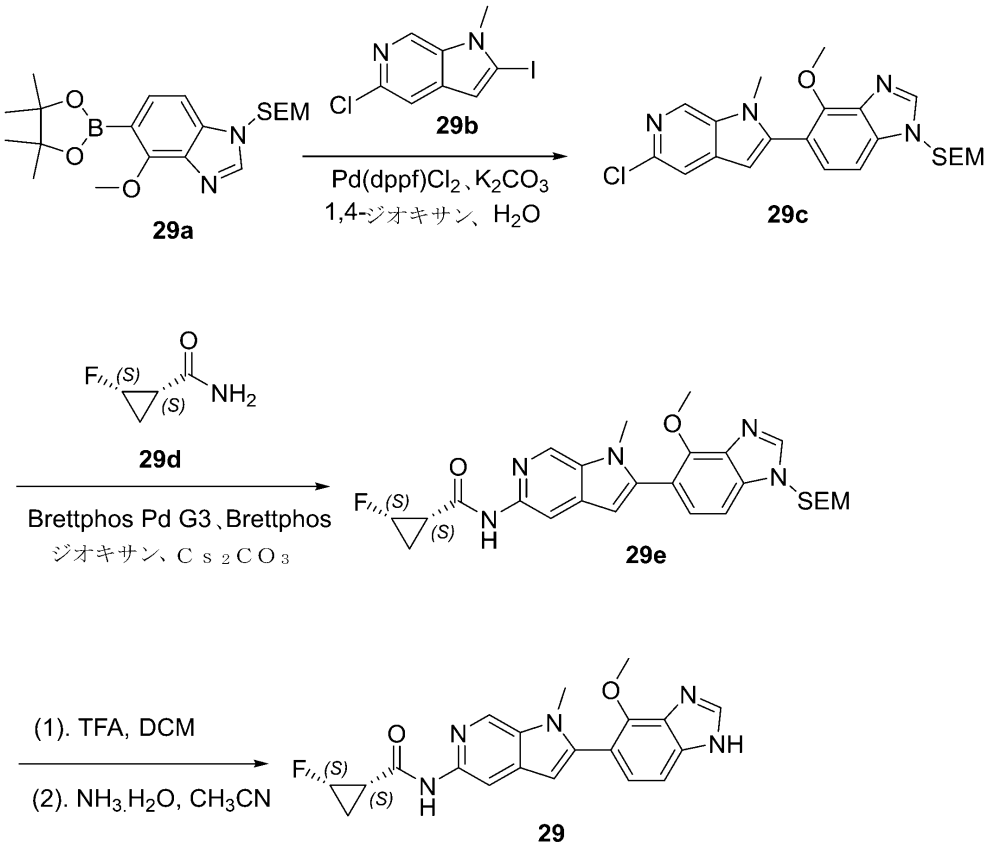


（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（６－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２８ｈ）（６０．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ（３．０ｍＬ）及び$NH_3 \cdot H_2O$（３．０ｍＬ）中に再溶解した。得られた混合物を室温で更に１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３％～１４％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（６－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミドギ酸塩（化合物２８）（２．９ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．４６（ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．１７（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ）。１．１８－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０２６５】

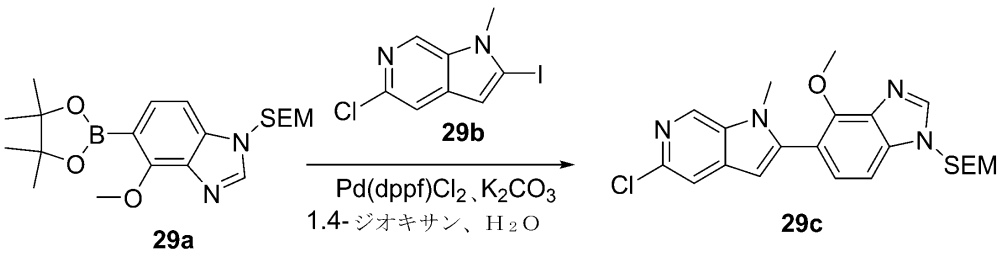
実施例Ｓ２９：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９）の合成

【化２３６】



ステップ１：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物２９ｃ）の合成

【化２３７】



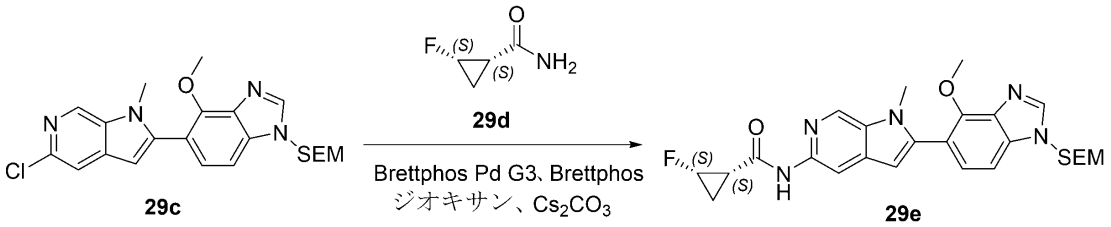
４－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物２９ａ）（３００．３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物２９ｂ）（１８１．０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２５６．６ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４５．３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メトキシ－１－［［２－（トリメチ

ルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物２９ｃ）（１７０．０ｍｇ、６２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４４３．２。

【０２６６】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９ｅ）の合成

【化２３８】

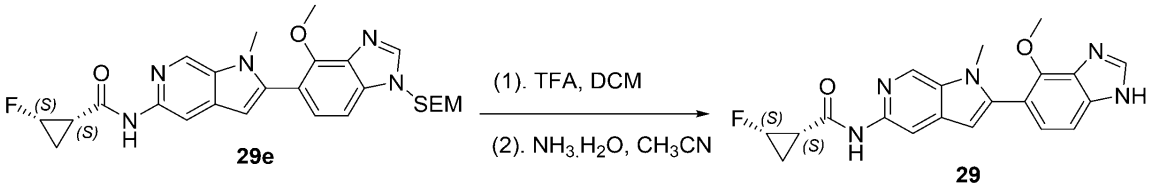


５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物２９ｃ）（１８０．０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９ｄ）（２０９．４ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４３．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（３９７．１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３６．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$／ＭｅＯＨ（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９ｅ）（６０．０ｍｇ、１６％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝５１０．２。

【０２６７】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９）の合成

【化２３９】



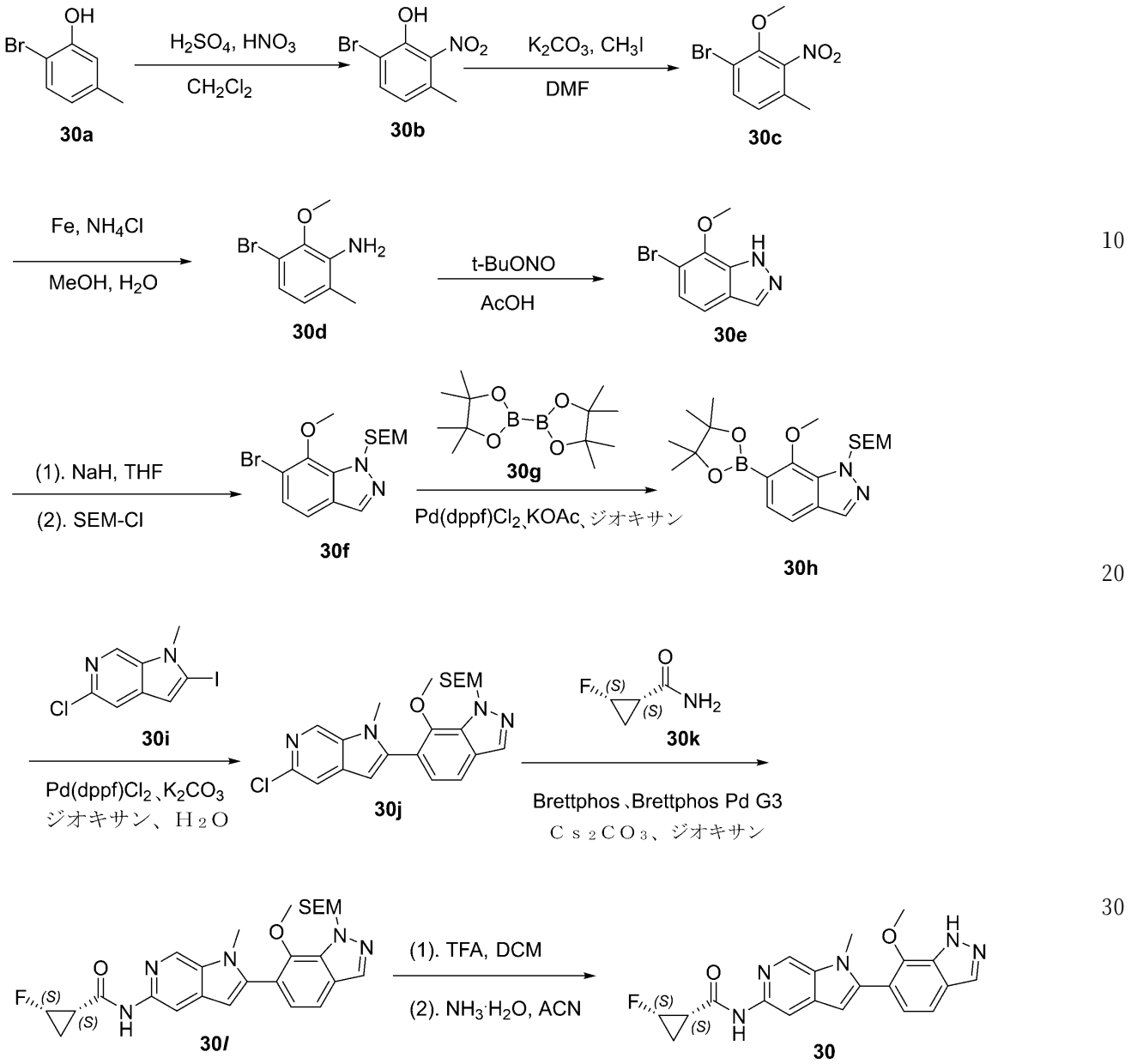
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物

２９ｅ）（１８１．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（８．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（８．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_3$ＣＮ（８．０ｍＬ）及びＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ（８．０ｍＬ）中に室温で溶解した。得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で２６％Ｂ～３５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２９）（１４．０ｍｇ、１０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１２．６９　（ｓ，　１Ｈ），　１０．５０（ｓ，　１Ｈ），　８．５９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　６．４１　（ｓ，　１Ｈ），　４．９８　－　４．８２　（ｍ，　１Ｈ），　４．３２　（ｓ，　３Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　２．３３　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．５９（ｍ，　１Ｈ），　１．１６　－　１．１０　（ｍ，　１Ｈ）。

【０２６８】

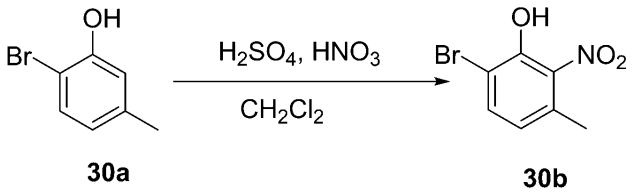
実施例Ｓ３０：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０）の合成

【化２４０】



ステップ１：６－ブロモ－３－メチル－２－ニトロフェノール（化合物３０ｂ）の合成

【化２４１】



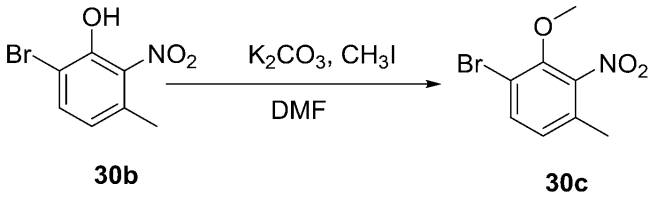
２－ブロモ－５－メチルフェノール（化合物３０ａ）（２０．０ｇ、１０６．９ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（８０．０ｍＬ）中溶液に、H_2SO_4（７．４ｍＬ、７５．５５ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて添加した。次いで、HNO_3（８．０ｍＬ、１２６．８５ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有

機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－３－メチル－２－ニトロフェノール（化合物３０ｂ）（６．５ｇ、２６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２３２．０。

【０２６９】

ステップ２：１－ブロモ－２－メトキシ－４－メチル－３－ニトロベンゼン（化合物３０ｃ）の合成

【化２４２】



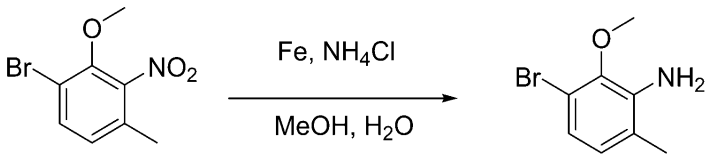
30b 30c

６－ブロモ－３－メチル－２－ニトロフェノール（化合物３０ｂ）（６．５ｇ、２８．０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（１１．６ｇ、８４．０４ｍｍｏｌ）及びCH_3I（６．０ｇ、４２．０２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－ブロモ－２－メトキシ－４－メチル－３－ニトロベンゼン（化合物３０ｃ）（６．１ｇ、８８％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２４６．０。

【０２７０】

ステップ３：３－ブロモ－２－メトキシ－６－メチルアニリン（化合物３０ｄ）の合成

【化２４３】



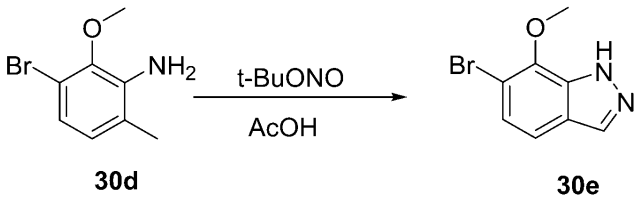
30c 30d

１－ブロモ－２－メトキシ－４－メチル－３－ニトロベンゼン（化合物３０ｃ）（１．５ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／H_2O（１６．０／４．０ｍＬ）中溶液に、NH_4Cl（１．６ｇ、３０．４８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、Ｆｅ（１．７ｇ、３０．４８ｍｍｏｌ）を８０℃で混合物に添加した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－２－メトキシ－６－メチルアニリン（化合物３０ｄ）（１．０ｇ、７５％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２１６．０。

【０２７１】

ステップ４：６－ブロモ－７－メトキシ－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｅ）の合成

【化２４４】



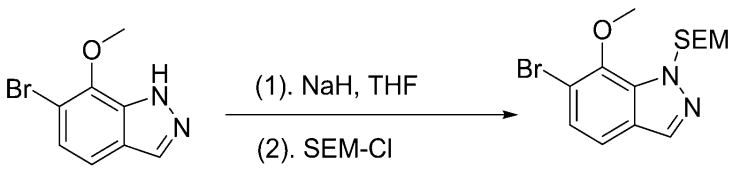
30d　　30e

３－ブロモ－２－メトキシ－６－メチルアニリン（化合物３０ｄ）（１．４ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（３０．０ｍＬ）中溶液に、硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－ＢｕＯＮＯ、０．７３ｇ、７．０９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－７－メトキシ－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｅ）（１．０ｇ、６７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　＝２２７．０。

【０２７２】

ステップ５：６－ブロモ－７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｆ）の合成

【化２４５】



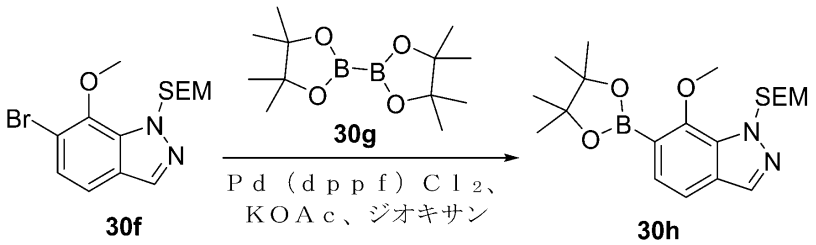
30e　　30f

６－ブロモ－７－メトキシ－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｅ）（１．０ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（５２８．４ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（１．１ｇ、６．６１ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて混合物に滴加した。得られた混合物をN_2下、０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｆ）（１．４ｇ、８８％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　＝３５７．１。

【０２７３】

ステップ６：７－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｈ）の合成

【化２４６】

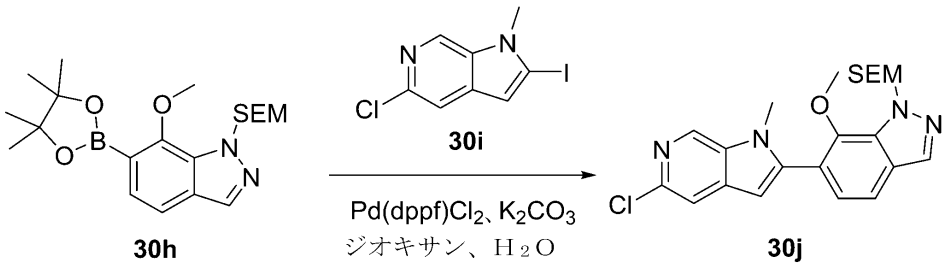


６－ブロモ－７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｆ）（１．４ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物３０ｇ）（３．０ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．２ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．３ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_3$ＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（８５／１５、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、７－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｈ）（３５０．０ｍｇ、２２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０５．２。

【０２７４】

ステップ７：６－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｊ）の合成

【化２４７】



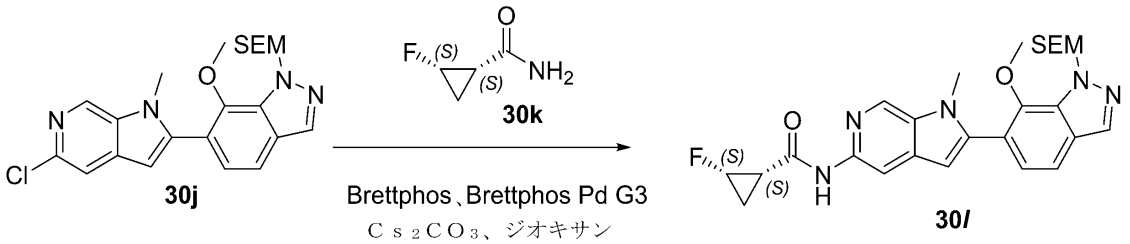
７－メトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｈ）（３００．０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３０ｉ）（２１７．０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３０７．６ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５４．３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－（５－クロロ－１－メチル－１

Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｊ）（２００．０ｍｇ、６０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４３．２。

【０２７５】

ステップ８：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０ｌ）の合成

【化２４８】

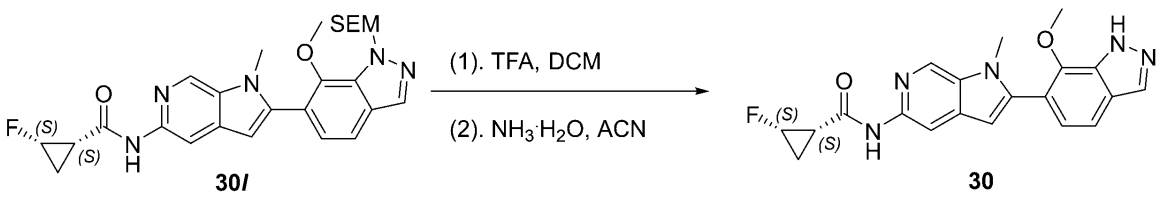


６－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（化合物３０ｊ）（１３０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０ｋ）（１５１．３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２８６．８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３１．５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２６．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０ｌ）（１１０．０ｍｇ、７３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１０．２。

【０２７６】

ステップ９：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０）の合成

【化２４９】



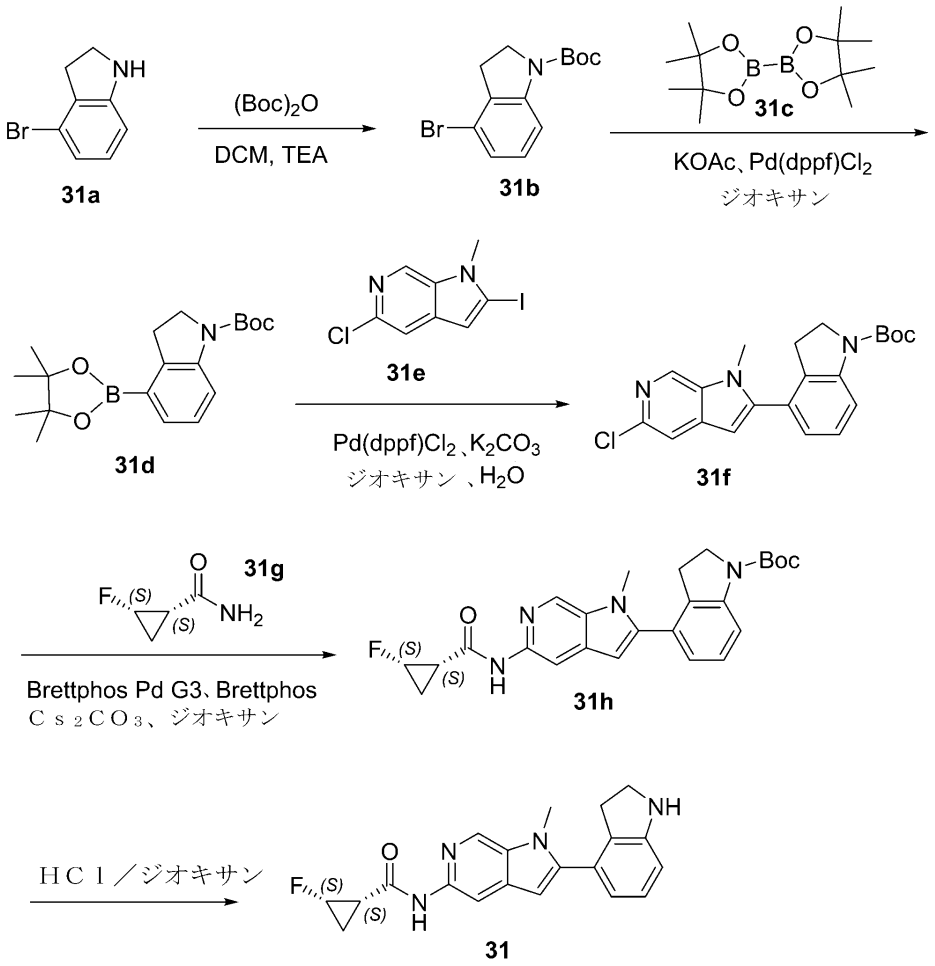
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－

ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０ｌ）（２００．０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。ＡＣＮ（３．０ｍＬ）中の残留物に、NH_3・H_2O（３．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で更に１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１０％～１８％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３０）（１２．６ｍｇ、８％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１３．５３（ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０２７７】

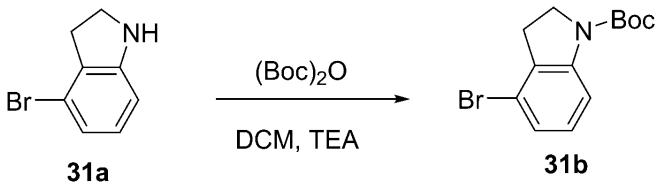
実施例Ｓ３１：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３１）の合成

【化２５０】



ステップ１：４－ブロモ－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｂ）の合成

【化２５１】

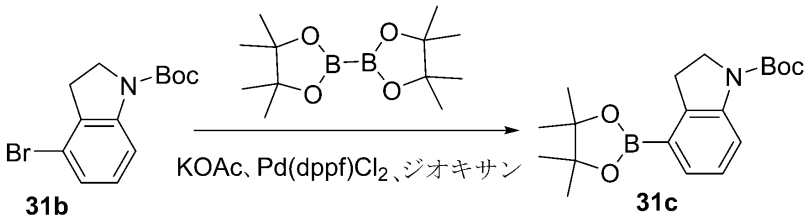


４－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール（化合物３１ａ）（２．０ｇ、１０．１０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（３．１ｇ、３０．２９ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３．３ｇ、１５．１５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３０／７０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｂ）（２．７ｇ、９０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２９８．０。

【０２７８】

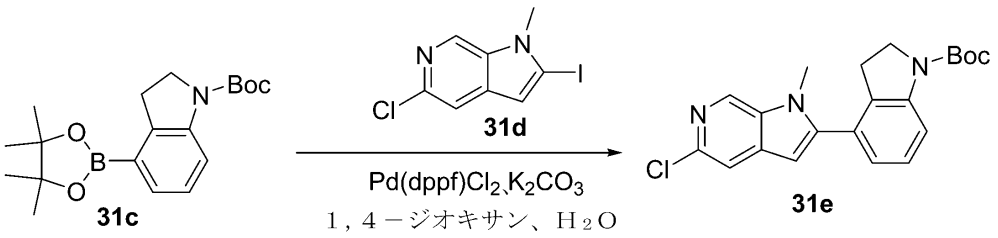
ステップ２：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２

－イル）－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｃ）の合成
【化２５２】



31b　31c

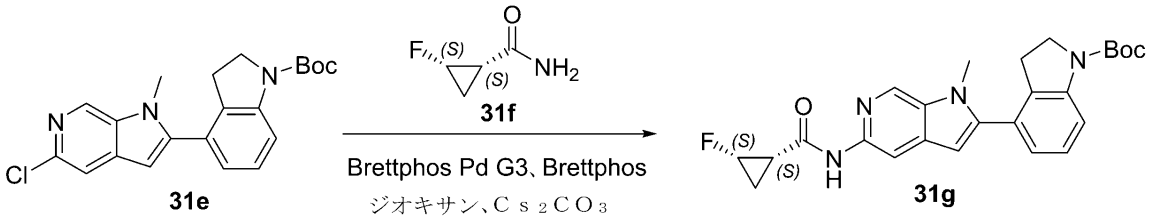
４－ブロモ－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｂ）（２．７ｇ、９．０６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０．０ｍＬ）中溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（６．９ｇ、２７．１７ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２．７ｇ、２７．１７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．７ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／９５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｃ）（２．０ｇ、６３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３４６．２。
【０２７９】
ステップ３：４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｅ）の合成
【化２５３】



31c　31d　31e

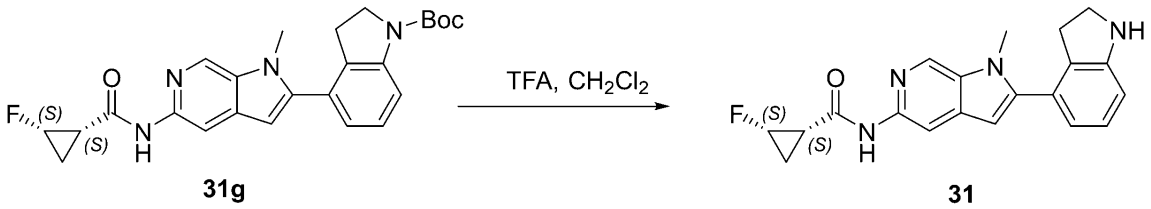
４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｃ）（４００．０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１５．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３１ｄ）（３３８．９ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４８０．４ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（８４．８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７０／３０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｅ）（３６０．０ｍｇ、８１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３８４．１。
【０２８０】
ステップ４：４－［５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，３－ジヒドロインドール－１－

カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｇ）の合成
【化２５４】



４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｅ）（３３０．０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３１ｆ）（２６５．９ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８４０．３ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９２．３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（７７．９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２０／８０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－［５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｇ）（２５０．０ｍｇ、６４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４５１．２。

【０２８１】
ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３１）の合成
【化２５５】



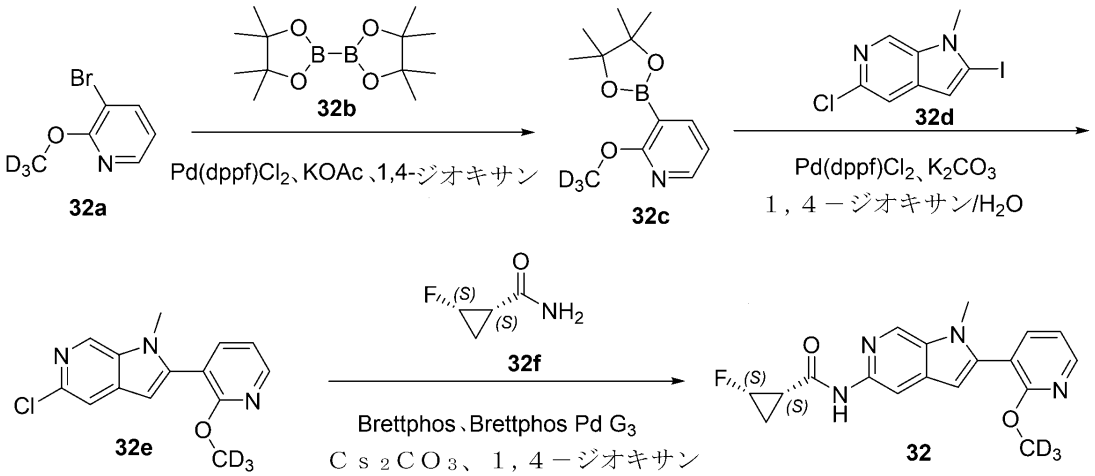
４－［５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，３－ジヒドロインドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１ｇ）（２００．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$水溶液で７に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８カラム、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２７％Ｂ～５７％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３１）（１４．０ｍｇ、９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３５１．２。^{1}

Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）： δ １０．５３ （ｓ， １Ｈ），８．６０ （ｓ， １Ｈ），８．２０ （ｓ， １Ｈ），７．１０ － ７．０５ （ｍ，１Ｈ），６．６４ － ６．６０ （ｍ， ２Ｈ），６．５０ （ｓ， １Ｈ），５．７５ （ｓ， １Ｈ），５．０３ － ４．７８ （ｍ， １Ｈ），３．７２ （ｓ，３Ｈ），３．４７ － ３．４１ （ｍ， ２Ｈ），２．９３ － ２．８８ （ｍ，２Ｈ），２．２３ － ２．１８ （ｍ， １Ｈ），１．７０ － １．５９ （ｍ，１Ｈ），１．１７ － １．１０ （ｍ， １Ｈ）。

【０２８２】

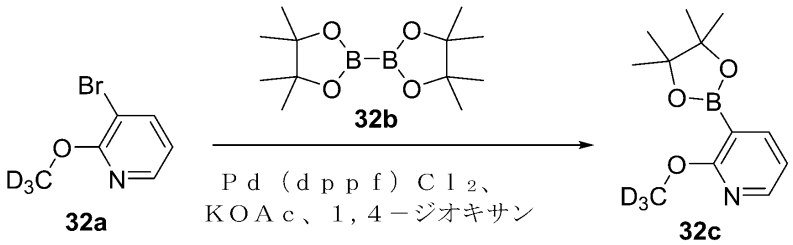
実施例Ｓ３２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－（メトキシ－ｄ$_3$）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２）の合成

【化２５６】



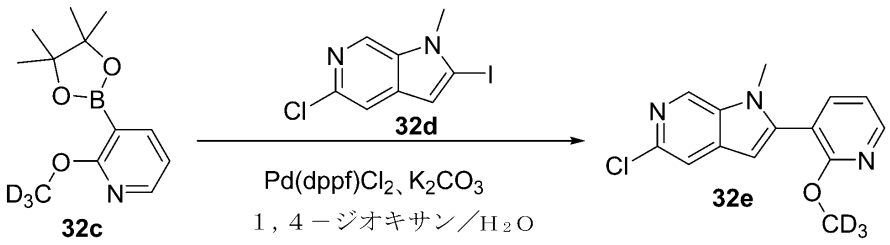
ステップ１：２－（メトキシ－ｄ$_3$）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（化合物３２ｃ）の合成

【化２５７】

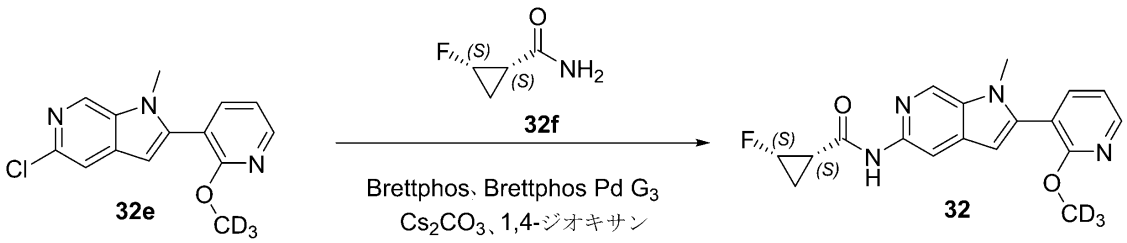


３－ブロモ－２－（メトキシ－ｄ$_3$）ピリジン（化合物３２ａ）（１．０ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（化合物３２ｂ）（２．７ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．５ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３８３．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（メトキシ－ｄ$_3$）－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）ピリジン（化合物３２ｃ）（１．２ｇ、９６％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２３９．２。

【０２８３】
ステップ２：５－クロロ－２－（２－（メトキシ－ｄ$_3$）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３２ｅ）の合成
【化２５８】



５－クロロ－２－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３２ｄ）（６００．０ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、２－（メトキシ－ｄ$_3$）－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）ピリジン（化合物３２ｃ）（４８８．４ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（８５０．５ｍｇ、６．１５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１５０．１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７４／２６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－（メトキシ－ｄ$_3$）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３２ｅ）（４９０．０ｍｇ、８６％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７７．１。
【０２８４】
ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－（メトキシ－ｄ$_3$）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２）の合成
【化２５９】



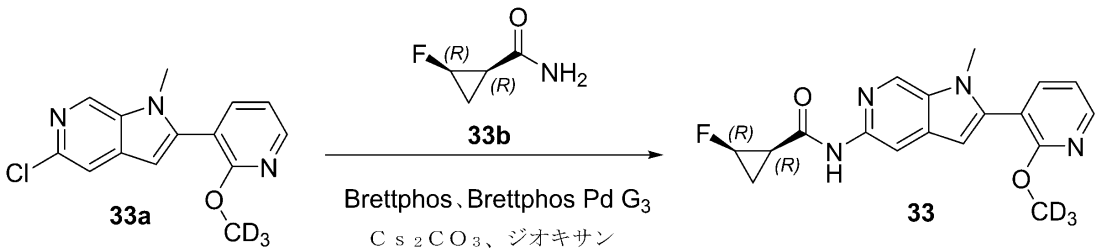
５－クロロ－２－（２－（メトキシ－ｄ$_3$）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３２ｅ）（１９０．０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２ｆ）（３５３．９ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（６７１．１ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７３．１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_3$（６２．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／９９、ｖ／ｖ）を用いたフラ

ッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３５％Ｂ～６５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－（メトキシ－ｄ$_3$）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３２）（１７．９ｍｇ、７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝０．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．０５（ｍ，１Ｈ）。

【０２８５】

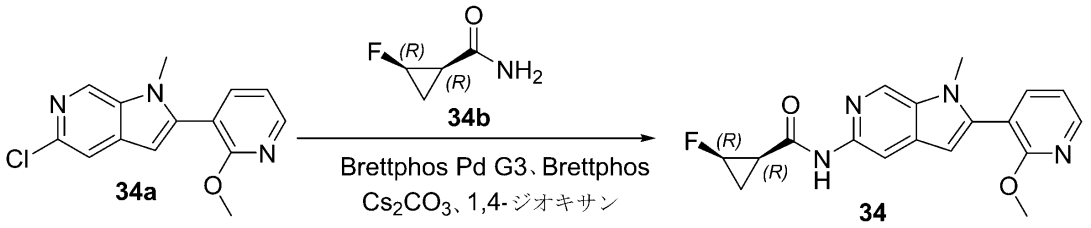
実施例Ｓ３３：（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３３）の合成

【化２６０】



５－クロロ－２－（２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３３ａ）（１９０．０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３３ｂ）（３５３．９ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（６７１．１ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７３．７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（６２．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３４％Ｂ～６４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３３）（５．６ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．６９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．４９（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，１Ｈ）。

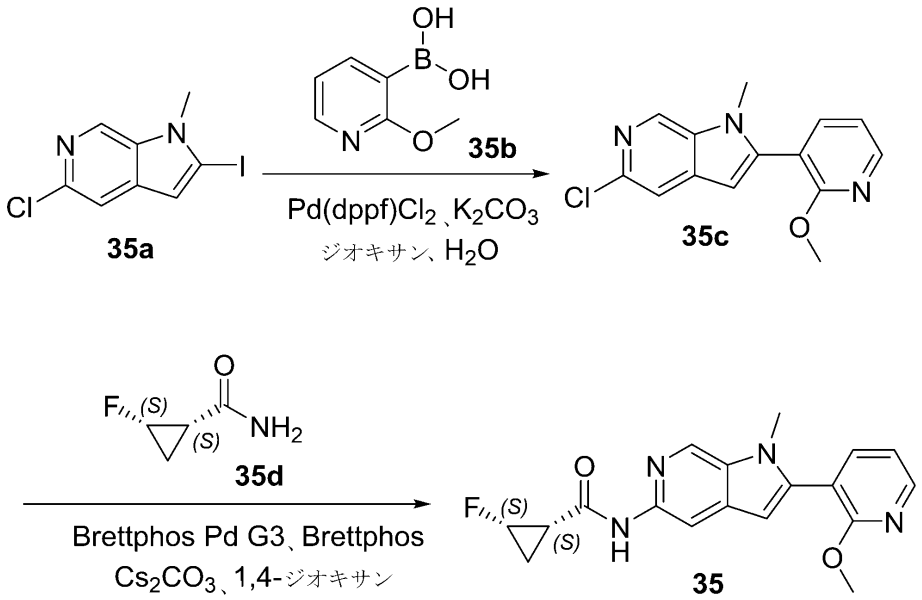
【０２８６】
実施例Ｓ３４：（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４）の合成
【化２６１】



３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物３４ａ）（１６０．０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４ｂ）（７２．３ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５７１．４ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６２．８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ G_3（５３．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４４／５６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＰｒｅｐＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３０％Ｂ～６０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３４）（３６．０ｍｇ、１８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４１．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１０（ｍ，１Ｈ）。

【０２８７】
実施例Ｓ３５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５）の合成

【化２６２】



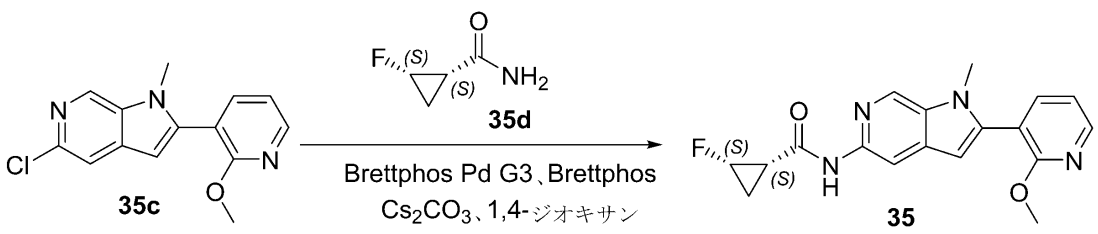
ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物３５ｃ）の合成

５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３５ａ）（０．６ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）及びH_2O（２．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（化合物３５ｂ）（０．４ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．９ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物３５ｃ）（４００．０ｍｇ、７１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ２７４．１。

【０２８８】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５）の合成

【化２６３】



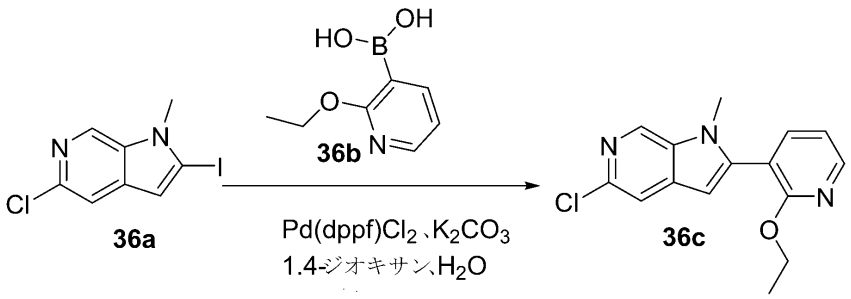
ジオキサン（５．０ｍＬ）中の３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物３５ｃ）（２００．０ｍｇ、０．７

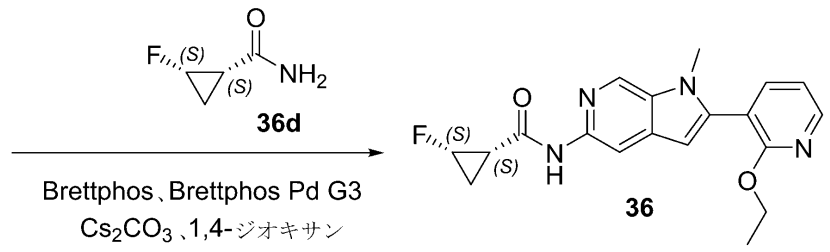
３ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５ｄ）（９０．４ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７１４．２ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７８．４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ G_3（６６．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で留去した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（０／１００、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２０％Ｂ～５０％Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ１：９．５分）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３５）（２３．３ｍｇ、９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４１．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０２８９】

実施例Ｓ３６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３６）の合成

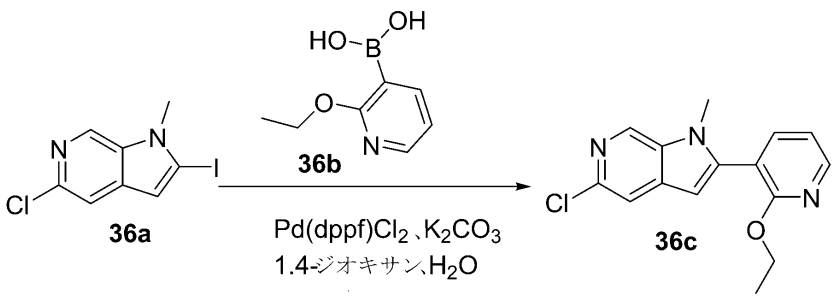
【化２６４】





ステップ１：５－クロロ－２－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３６ｃ）の合成

【化２６５】

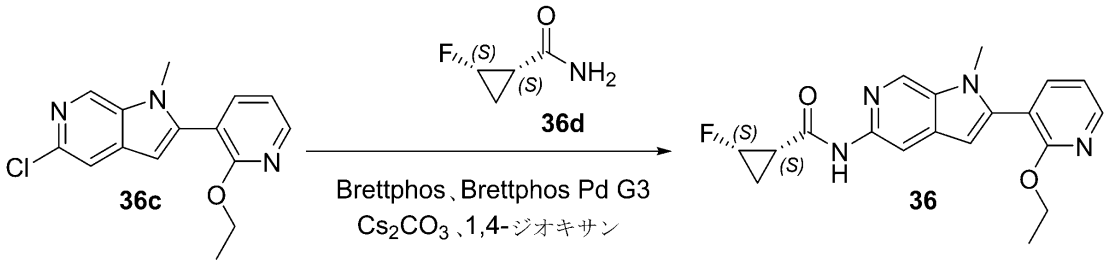


５－クロロ－２－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３６ａ）（６００．０ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０／４．０ｍＬ）中溶液に、（２－エトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（化合物３６ｂ）（３４２．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８５０．５ｍｇ、６．１５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５０．１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６９／３１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３６ｃ）（４１０．０ｍｇ、６９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２８８．１。

【０２９０】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３６）の合成

【化２６６】



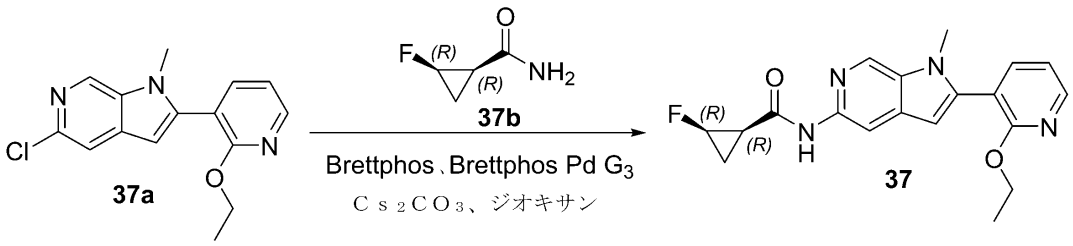
３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－エトキシピリジン（化合物３６ｃ）（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３６ｄ）（２６８．７ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５０９．５４ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５６．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４７．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で１２％Ｂ～３４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３６）（１２．３ｍｇ、７％）を白色

固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３８（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０２９１】

実施例Ｓ３７：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３７）の合成

【化２６７】

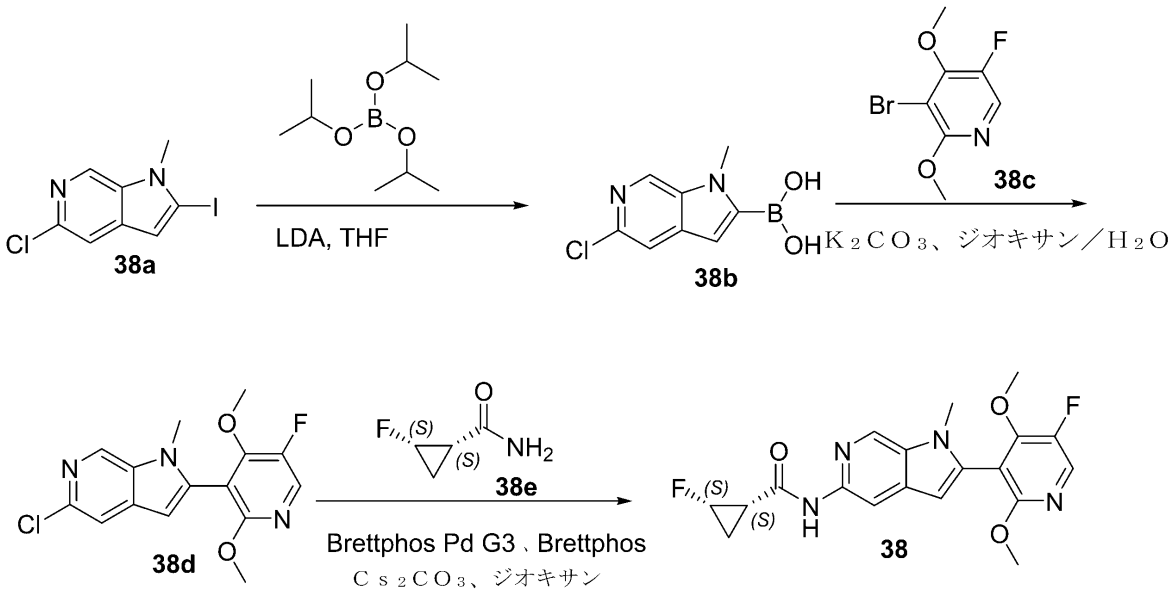


３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－エトキシピリジン（化合物３７ａ）（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３７ｂ）（２６８．７ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５０９．５４ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５６．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４７．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１２％Ｂ～３４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３７）（１２．９ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．６２（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３７（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０２９２】

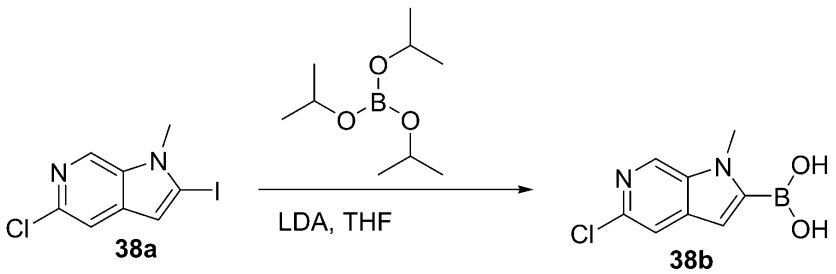
実施例Ｓ３８：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３８）の合成

【化２６８】



ステップ１：５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物３８ｂ）の合成

【化２６９】

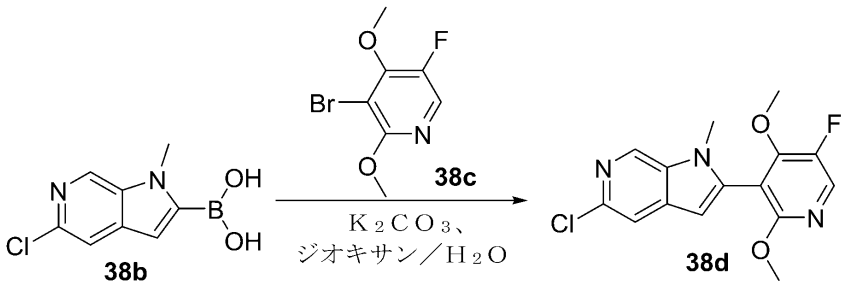


ＴＨＦ（６０．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物３８ａ）（３．０ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）及びホウ酸トリイソプロピル（２．５ｇ、１３．３３ｍｍｏｌ）の混合物に、ｎ－ＢｕＬｉ（４．９ｍＬ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）を－７８℃、N_2下で滴加した。得られた混合物をN_2下、－７８℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を飽和NH_4Cl（水溶液）で－７８℃にてクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、（無水Na_2SO_4上で乾燥して、濾過する）。濾液を減圧下で濃縮して、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物３８ｂ）（１．５ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２１１．０。

【０２９３】

ステップ２：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物３８ｄ）の合成

【化２７０】

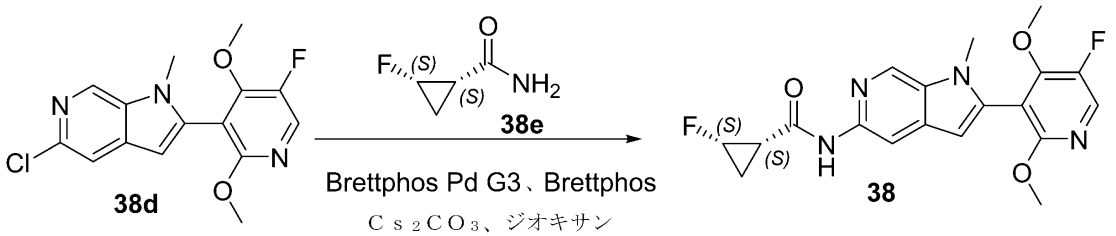


５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物３８ｂ）（５００．０ｍｇ、粗生成物）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１５．０ｍＬ／３．０ｍＬ）中溶液に、３－ブロモ－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物３８ｃ）（５６０．９ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（９８５．２ｍｇ、７．１３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２７４．６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物３８ｄ）（３８０．０ｍｇ、５０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３２２．１。

【０２９４】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３８）の合成

【化２７１】



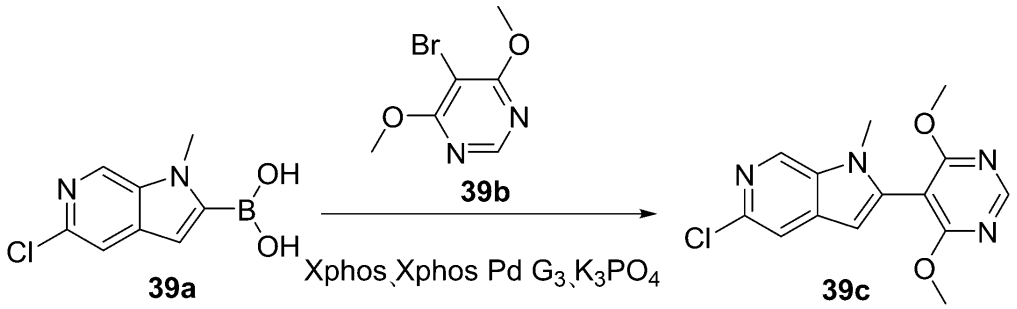
３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物３８ｄ）（３５０．０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３８ｅ）（５０６．７ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１１６．８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１０６３．３ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（９８．６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物をマイクロ波放射下で１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：

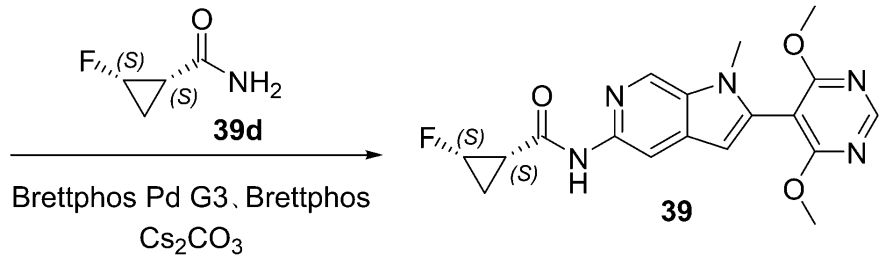
水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で２５％Ｂ～５５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３８）（１３．０ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８９．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１０（ｍ，１Ｈ）。

【０２９５】

実施例Ｓ３９：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３９）の合成

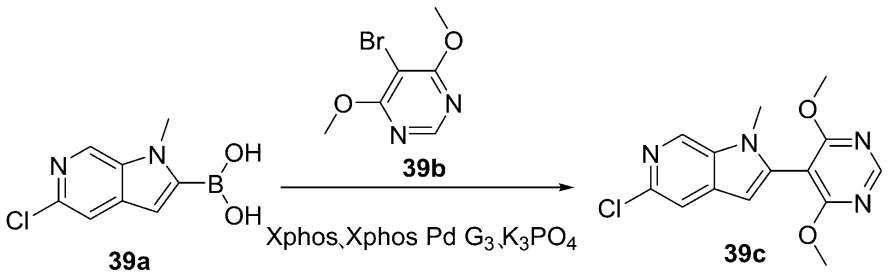
【化２７２】





ステップ１：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４，６－ジメトキシピリミジン（化合物３９ｃ）の合成

【化２７３】

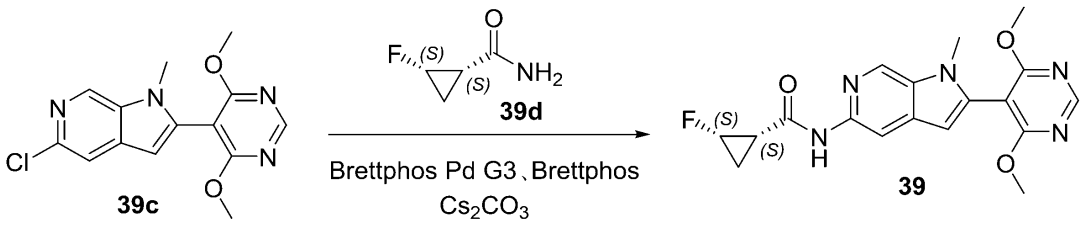


５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物３９ａ）（２００．０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（５．０／０．８ｍＬ）中溶液に、５－ブロモ－４，６－ジメトキシピリミジン（化合物３９ｂ）（２４９．８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４０３．５ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９０．６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　G_3（１０９．８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６５／３５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４，６－ジメトキシピリミジン（化合物３９ｃ）（１８０．０ｍｇ、６２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝３０５．１。

【０２９６】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３９）の合成

【化２７４】

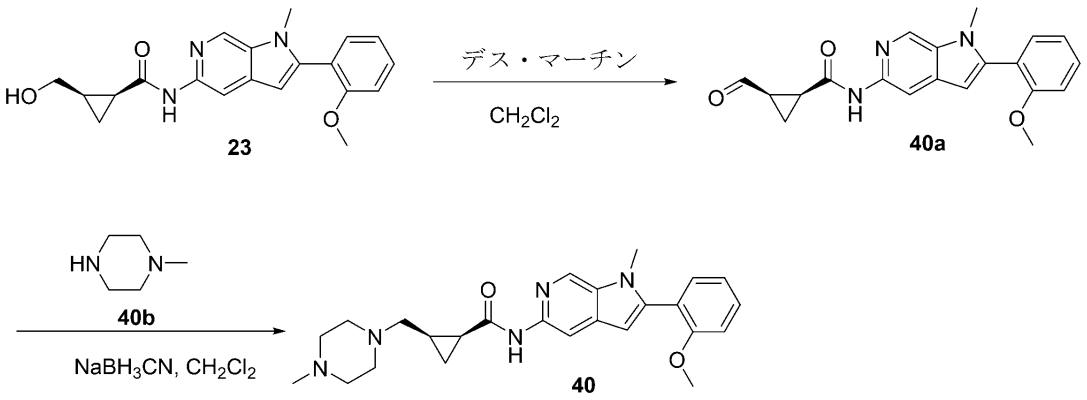


５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４，６－ジメトキシピリミジン（化合物３９ｃ）（６０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物３９ｄ）（１０１．５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９２．４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２１．１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１７．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で３３％Ｂ～４３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（７．１ｍｇ、９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝３７２．２。^1H ＮＭＲ　（４００ ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　１０．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．６２　（ｓ，　１Ｈ），　８．１９　（ｓ，　１Ｈ），　６．４９　（ｓ，　１Ｈ），　５．０１　－　４．８０　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　６Ｈ），　３．５８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２５　－　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１．１６　－　１．１２　（ｍ，　１Ｈ）。

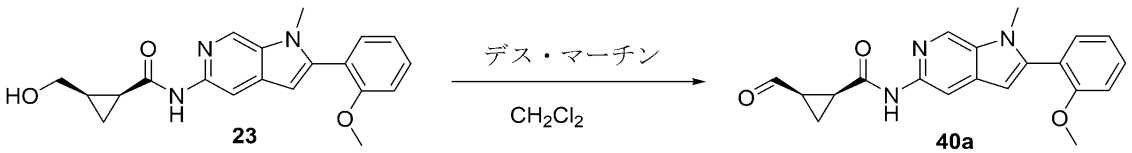
【０２９７】

実施例Ｓ４０：ｃｉｓ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロ

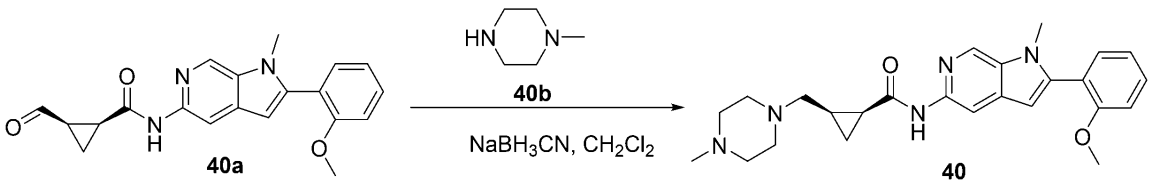
ロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０）の合成
【化２７５】



ステップ１：ｃｉｓ－２－ホルミル－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０ａ）の合成
【化２７６】



ｃｉｓ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物２３）（２００．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０．０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン（３６２．１ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｃｉｓ－２－ホルミル－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０ａ）（３４０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５０．１。
【０２９８】
ステップ２：ｃｉｓ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０）の合成
【化２７７】

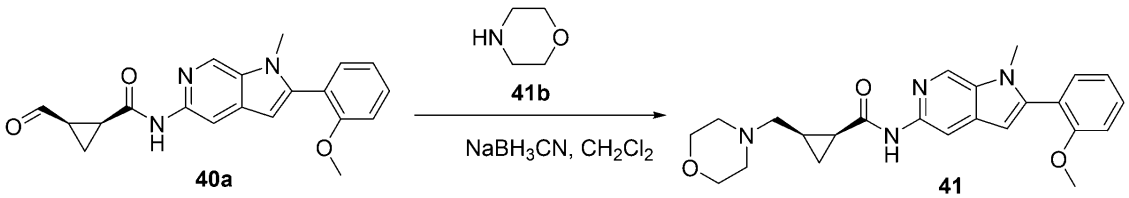


ｃｉｓ－２－ホルミル－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０ａ）（２００．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０．０ｍＬ）中溶液に、１－メチルピペラジン（化合物４０ｂ）（１１４．７ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（７１．９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をCH_3OHでクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（８５／１５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で２８％Ｂ～５８％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、ｃｉｓ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０）（６．６ｍｇ、３％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝４３４．４。^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．１９（ｍ，８Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．３２－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．０１－０．９４（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．８３（ｍ，１Ｈ）。

【０２９９】

実施例Ｓ４１：ｃｉｓ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（モルホリノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４１）の合成

【化２７８】



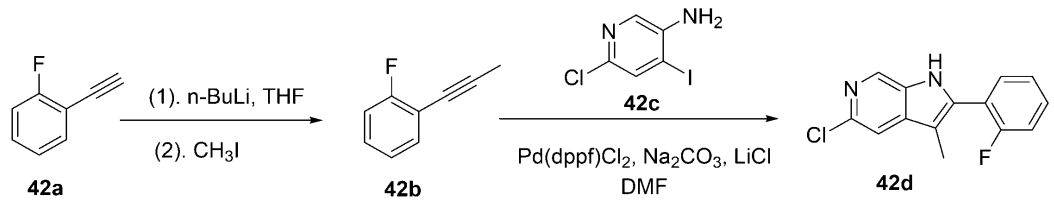
ｃｉｓ－２－ホルミル－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４０ａ）（３４０．０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０．０ｍＬ）中溶液に、モルホリン（化合物４１ｂ）（１６９．６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（１２２．３ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて少しずつ添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をCH_3OHでクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（８５／１５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３２％Ｂ～４３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、ｃｉｓ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（モルホリノメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４１）（１４．３ｍｇ、３％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ

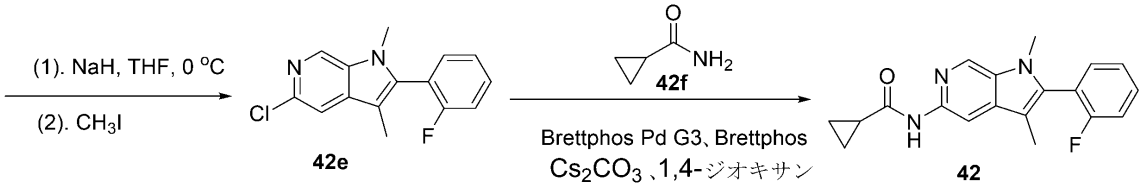
（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２１．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．４２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝０．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．５０（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３７（ｍ，４Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．０２－０．９６（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．８５（ｍ，１Ｈ）。

【０３００】

実施例Ｓ４２：Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物４２）の合成

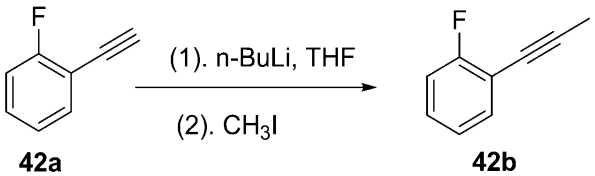
【化２７９】





ステップ１：１－フルオロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ベンゼン（化合物４２ｂ）の合成

【化２８０】



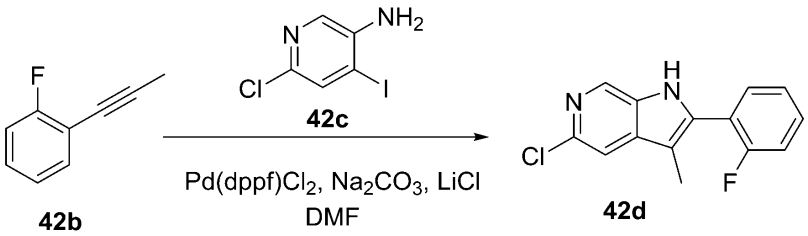
１－エチニル－２－フルオロベンゼン（化合物４２ａ）（５．０ｇ、４１．６２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００．０ｍＬ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（３４．０ｍＬ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）を－７８℃、Ｎ$_{2}$下で滴加した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ＣＨ$_{3}$Ｉ（２９．５ｇ、２０８．１２ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に滴加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応をＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液で０℃にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９９／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－フルオロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ベンゼン（化合物４２ｂ）

（４．６ｇ、８０％）を無色油として得た。

【０３０１】

ステップ２：５－クロロ－２－（２－フルオロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４２ｄ）の合成

【化２８１】

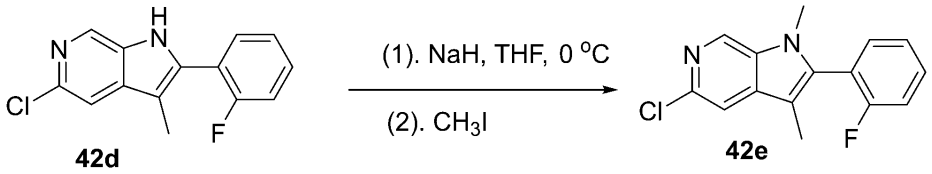


１－フルオロ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ベンゼン（化合物４２ｂ）（２７６．８ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、６－クロロ－４－ヨードピリジン－３－アミン（化合物４２ｃ）（３５０．０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（７２８．９ｍｇ、６．８７ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（５８．３ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１００．６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３６／６４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－フルオロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４２ｄ）（１６０．０ｍｇ、４４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２６１．１。

【０３０２】

ステップ３：５－クロロ－２－（２－フルオロフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４２ｅ）の合成

【化２８２】

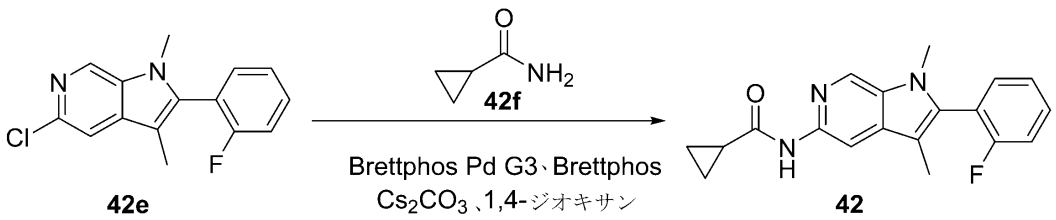


５－クロロ－２－（２－フルオロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４２ｄ）（１６０．０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（７３．６４ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（４３５．５ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を０℃で混合物に添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７３／２７、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－フルオロフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４２ｅ）（１３０．０ｍｇ、７７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２７５．１。

【０３０３】

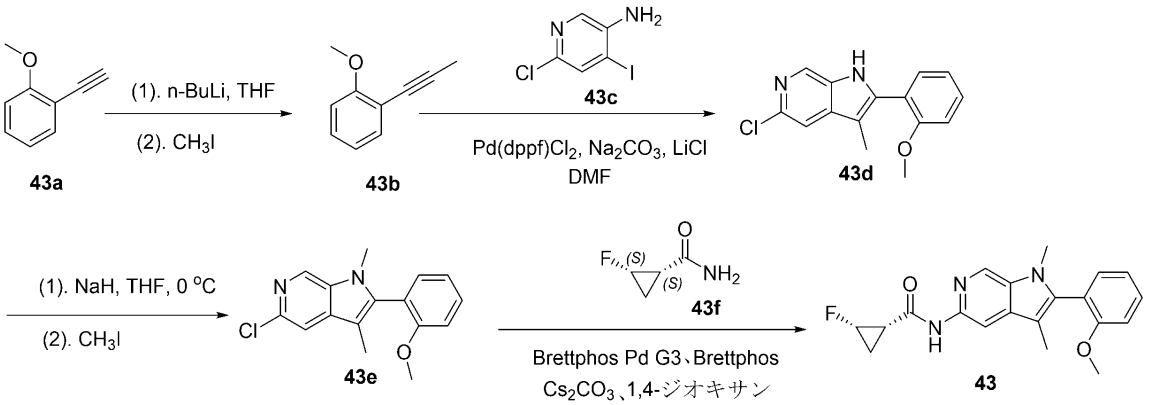
ステップ４：Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［

２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物４２）の合成
【化２８３】



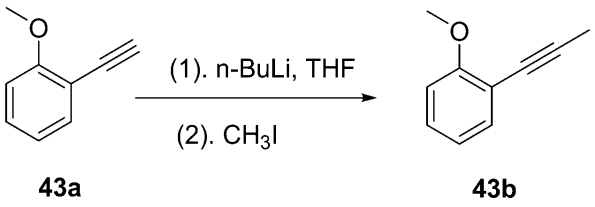
５－クロロ－２－（２－フルオロフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４２ｅ）（１００．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物４２ｆ）（１５４．９ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１５４．９ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３９．１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３３．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２６／７４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４８％Ｂ～７８％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（２－（２－フルオロフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物４２）（４３．９ｍｇ、３７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２４．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．４０（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，４Ｈ），０．８６－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０３０４】
実施例Ｓ４３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４３）の合成
【化２８４】



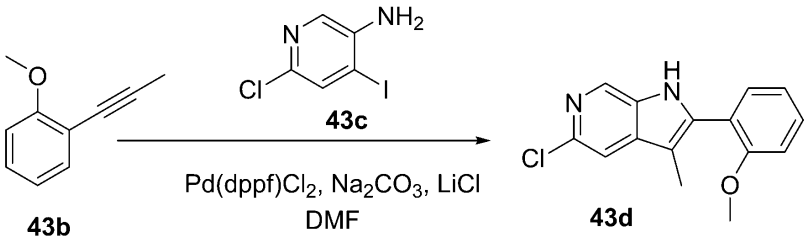
ステップ１：１－メトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ベンゼン（化合物４３

ｂ）の合成
【化２８５】



43a 43b

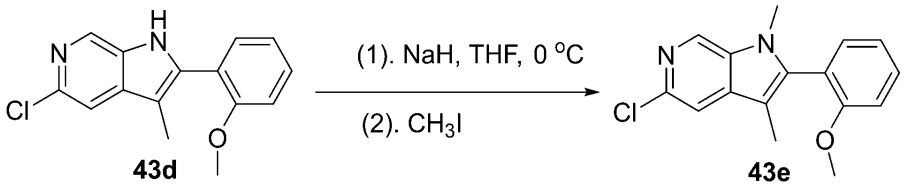
１－エチニル－２－メトキシベンゼン（化合物４３ａ）（２．０ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（９．０ｍＬ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）を－７８℃、N_2下で滴加した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、CH_3I（１０．７ｇ、７５．６７ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に滴加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応をNH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９３／７、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－メトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ベンゼン（化合物４３ｂ）（２．１ｇ、９４％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝１４７．１。
【０３０５】
ステップ２：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４３ｄ）の合成
【化２８６】



43b 43d

６－クロロ－４－ヨードピリジン－３－アミン）（化合物４３ｃ）（１．０ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．０ｍＬ）中溶液に、１－メトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ベンゼン（化合物４３ｂ）（６８９．４ｍｇ、４．７２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２．１ｇ、１９．６５ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（１６６．６ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８７．６ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５８／４２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４３ｄ）（３５０．０ｍｇ、３４％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２７３．１。
【０３０６】
ステップ３：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４３ｅ）の合成

【化２８７】

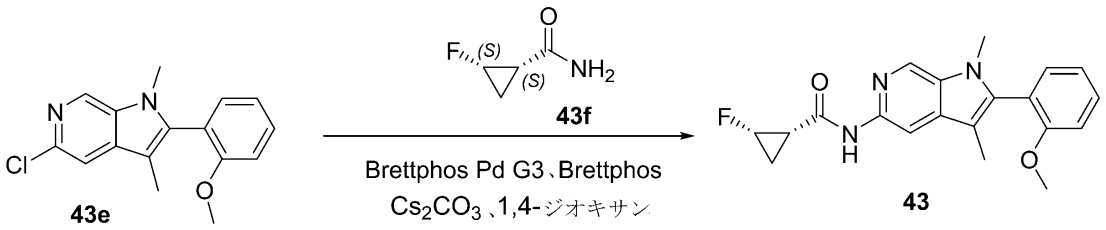


５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４３ｄ）（３５０．０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１５４．０ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（９１０．８ｍｇ、６．４２ｍｍｏｌ）を０℃で混合物に添加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応をNH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７０／３０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４３ｅ）（１９０．０ｍｇ、５１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２８７．１。

【０３０７】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４３）の合成

【化２８８】



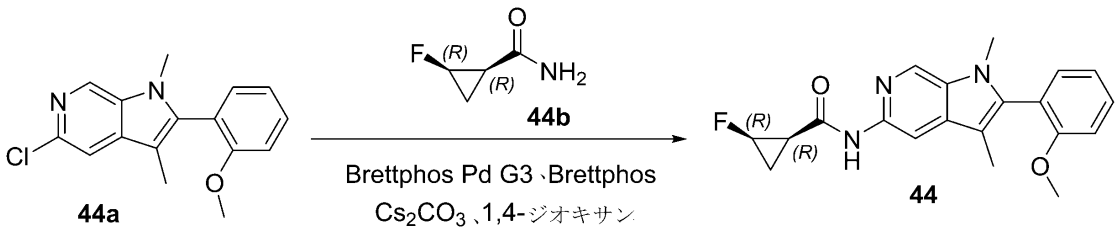
５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４３ｅ）（１９０．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４３ｆ）（３４１．５ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６４７．６ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７１．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６０．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物にマイクロ波放射線を１２０℃で１．５時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１６／８４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４５％Ｂ～７５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピ

ロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４３）（３４．１ｍｇ、１４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０３０８】

実施例Ｓ４４：（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４４）の合成

【化２８９】

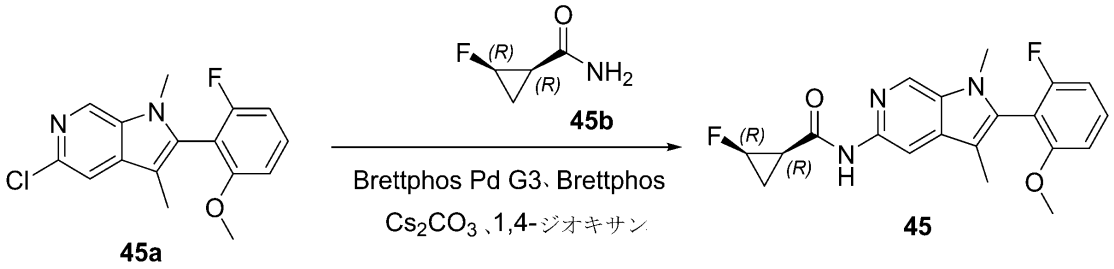


５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４４ａ）（１９０．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４４ｂ）（３４１．５ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６４７．６ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７１．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６０．１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物にマイクロ波放射線を１２０℃にて１．５時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３５％Ｂ～６５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４４）（１７．０ｍｇ、７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），５．０２－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，１Ｈ）。

【０３０９】

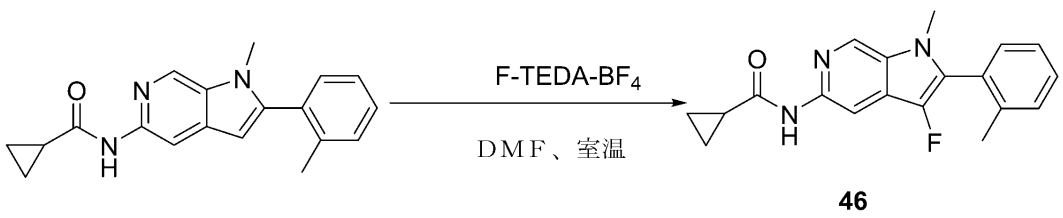
実施例Ｓ４５：（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロ

パン－１－カルボキサミド（化合物４５）の合成
【化２９０】



５－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４５ａ）（１５０．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４５ｂ）（２５３．７ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４８１．１ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５２．８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４４．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物にマイクロ波放射線を１２０℃にて１．５時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＰｒｅｐＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３４％Ｂ～６４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４５）（２．２ｍｇ、１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３７２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ １０．４９ （ｓ， １Ｈ）， ８．５２ （ｓ， １Ｈ）， ８．１３ （ｓ， １Ｈ）， ７．５６ － ７．４８ （ｍ， １Ｈ）， ７．０４ － ６．９３ （ｍ， ２Ｈ）， ４．９６ － ４．７２ （ｍ， １Ｈ）， ３．７３ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２１ － ２．１０ （ｍ， １Ｈ）， １．９４ （ｓ， ３Ｈ）， １．６５ － １．５４ （ｍ， １Ｈ）， １．１７ － １．０２ （ｍ， １Ｈ）。

【０３１０】
実施例Ｓ４６：Ｎ－（３－フルオロ－１－メチル－２－ｏ－トリル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物４６）の合成
【化２９１】



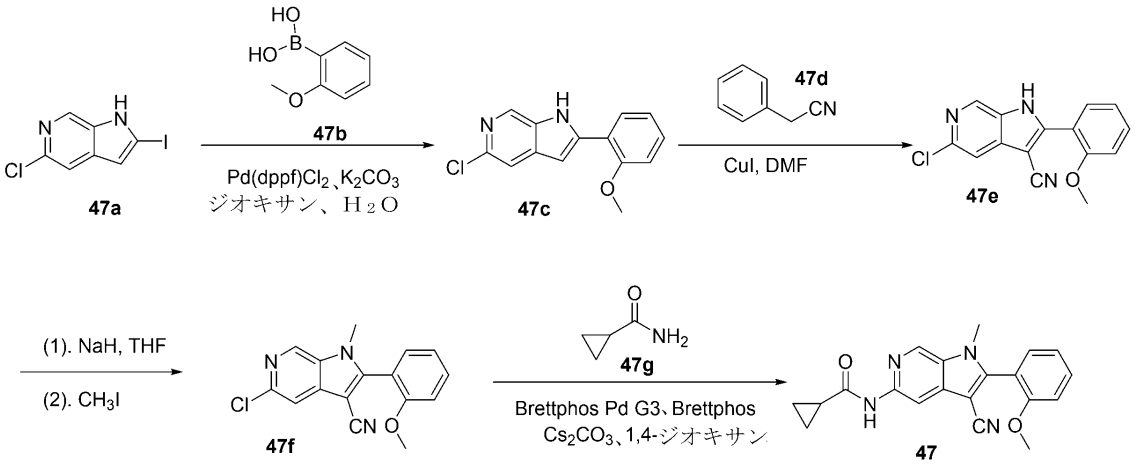
Ｎ－［１－メチル－２－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（２３０．０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、Ｆ－ＴＥＤＡ－BF_4（２１３．５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した

後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４１％Ｂ～７１％Ｂ；２５４ｎｍ）でのＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－（３－フルオロ－１－メチル－２－ｏ－トリル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物４６）（１５．２ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．６５（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，４Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），０．８３－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０３１１】

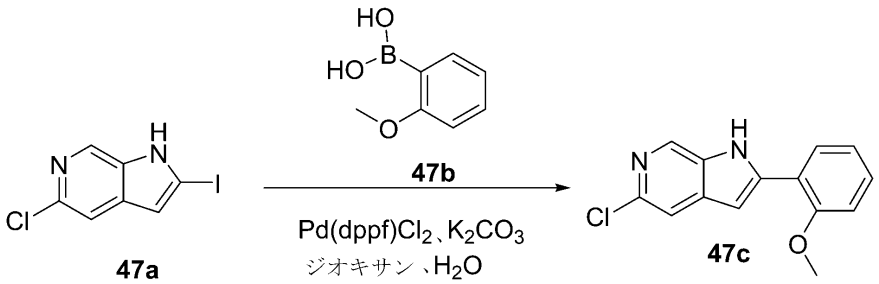
実施例Ｓ４７：Ｎ－［３－シアノ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４７）の合成

【化２９２】



ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４７ｃ）の合成

【化２９３】



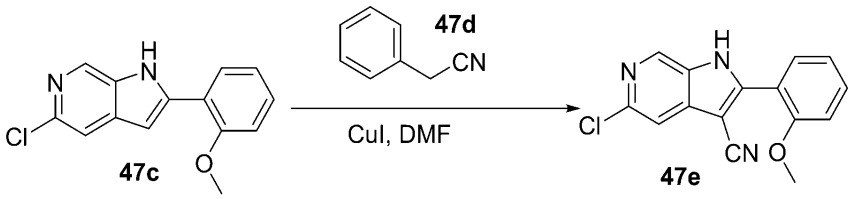
５－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４７ａ）（５００．０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシフェニルボロン酸（化合物４７ｂ）（５４５．７ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７４４．４ｍｇ、５．３９ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３１．４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られ

た混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４７ｃ）（３５０．０ｍｇ、７５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５９．１。

【０３１２】

ステップ２：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル（化合物４７ｅ）の合成

【化２９４】

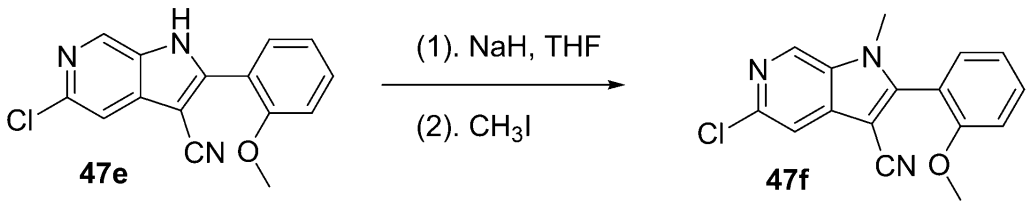


５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物４７ｃ）（３５０．０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４．０ｍＬ）中溶液に、フェニルアセトニトリル（化合物４７ｄ）（７９２．５ｍｇ、６．７６ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（３０９．２ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル（化合物４７ｅ）（２００．０ｍｇ、５２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８４．１。

【０３１３】

ステップ３：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル（化合物４７ｆ）の合成

【化２９５】



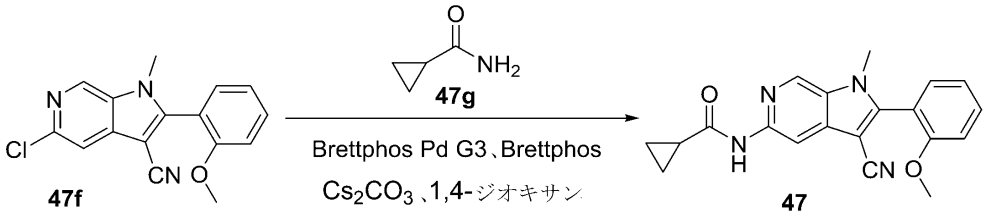
５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル（化合物４７ｅ）（１５０．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（８４．６ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（２２５．１ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に添加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッ

シュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル（化合物４７ｆ）（１００．０ｍｇ、６３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９８．１。

【０３１４】

ステップ４：Ｎ－［３－シアノ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４７）の合成

【化２９６】

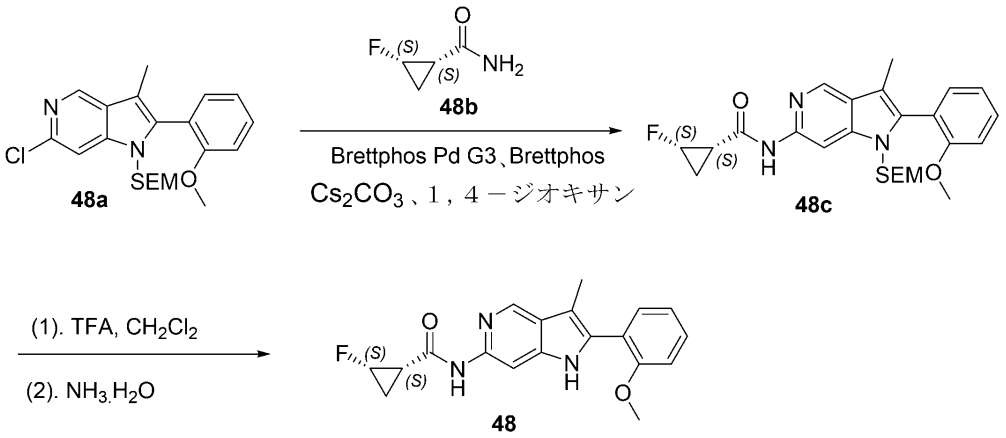


５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル（化合物４７ｆ）（１００．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物４７ｇ）（１５０．０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３７．８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３４４．５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３２．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、２０×２５０ｍｍ、５ｕｍ、１２ｎｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で５２％Ｂ～８２％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［３－シアノ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４７）（１８．１ｍｇ、１４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４７．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．８４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．０２（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．８１（ｍ，４Ｈ）。

【０３１５】

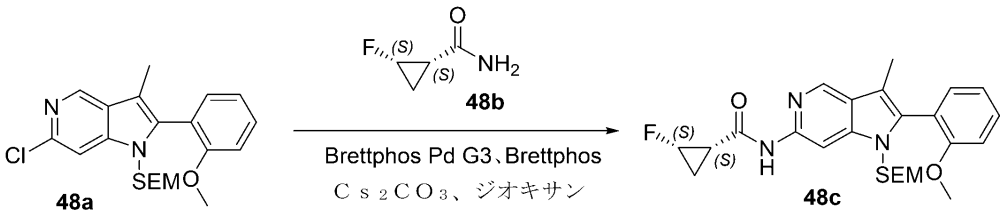
実施例Ｓ４８：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４８）の合成

【化２９７】



ステップ１：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４８ｃ）の合成

【化２９８】

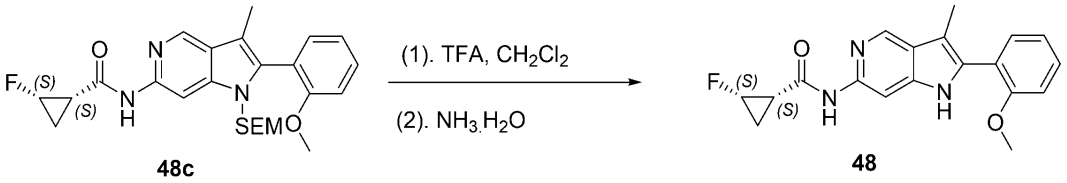


６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４８ａ）（２６０．０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４８ｂ）（１９９．５ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５８．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６９．２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６３０．６ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４８ｃ）（１２０．０ｍｇ、４０％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７０．２。

【０３１６】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４８）の合成

【化２９９】



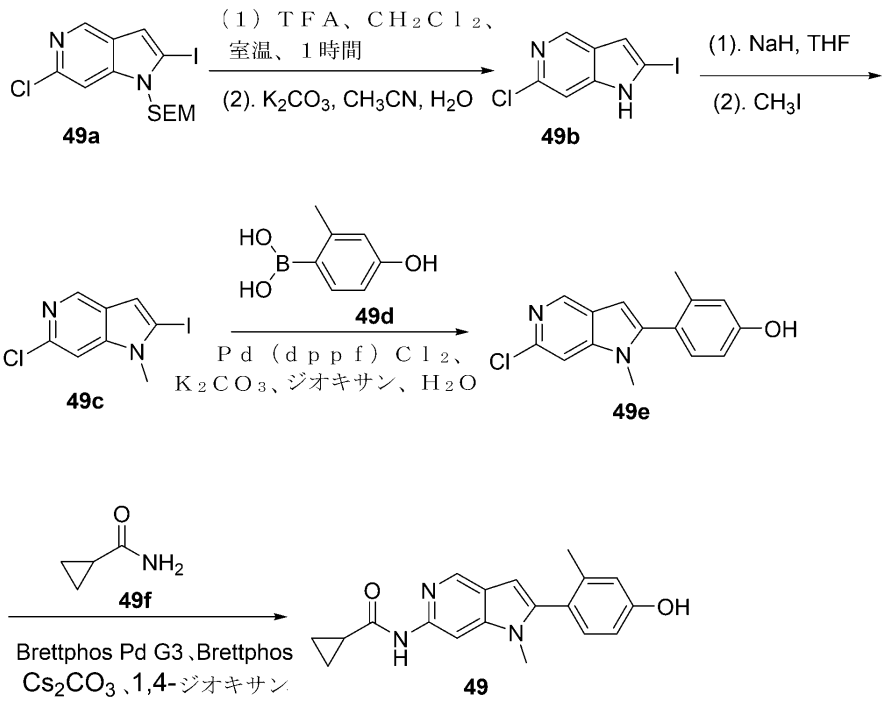
48c　　48

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４８ｃ）（８０．０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_3$ＣＮ（２．０ｍＬ）及びＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ（２．０ｍＬ）中に溶解した。得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１９％Ｂ～２３％Ｂ；２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物４８）（１２．４ｍｇ、２２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４０．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．４０及び１１．１８（ｓ，全１Ｈ），１０．５８及び１０．５６（ｓ，全１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．０４（ｍ，２Ｈ），５．０２－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１０（ｍ，１Ｈ）。

【０３１７】

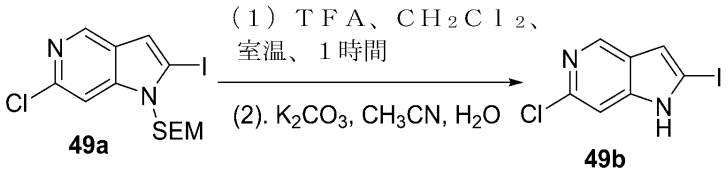
実施例Ｓ４９：Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４９）の合成

【化３００】



ステップ１：６－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４９ｂ）の合成

【化３０１】

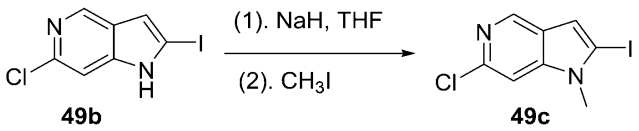


６－クロロ－２－ヨード－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４９ａ）（５．０ｇ、１２．２３ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１０．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で留去した。残留物をＡＣＮ／H_2O（２０．０／４．０ｍＬ）中に再溶解した。次いで、K_2CO_3（１６．９ｇ、１２２．３３ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。反応混合物を室温で更に１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４９ｂ）（２．５ｇ、７１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝２７８．９。

【０３１８】

ステップ２：６－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４９ｃ）の合成

【化３０２】

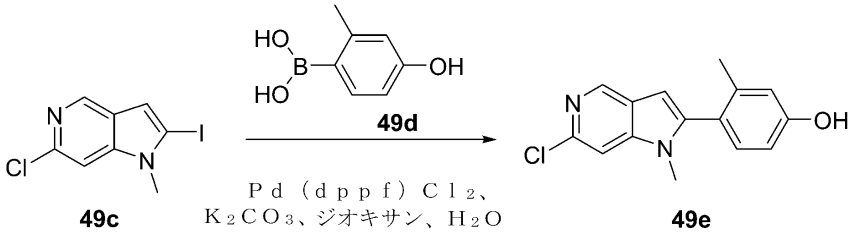


６－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４９ｂ）（６３０．０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（２７１．５ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（４８１．７ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に添加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をNH_4Clでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４９ｃ）（５３０．０ｍｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２９２．９。

【０３１９】

ステップ３：４－［６－クロロ－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルフェノール（化合物４９ｅ）の合成

【化３０３】

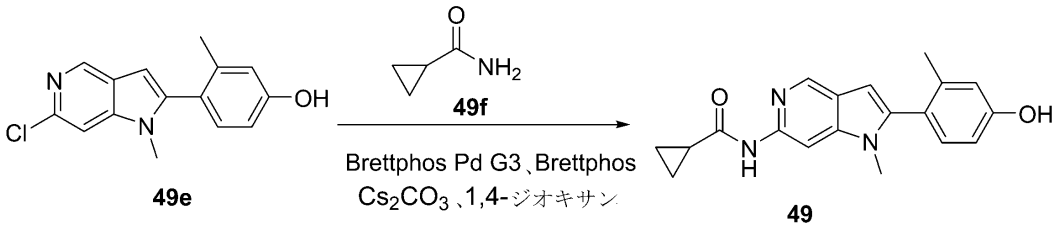


６－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物４９ｃ）（４８０．０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、４－ヒドロキシ－２－メチルフェニルボロン酸（化合物４９ｄ）（２９９．２ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６８０．４ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１３４．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－［６－クロロ－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルフェノール（化合物４９ｅ）（１２５．０ｍｇ、２７％）を淡紅色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２７３．１。

【０３２０】

ステップ４：Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４９）の合成

【化３０４】

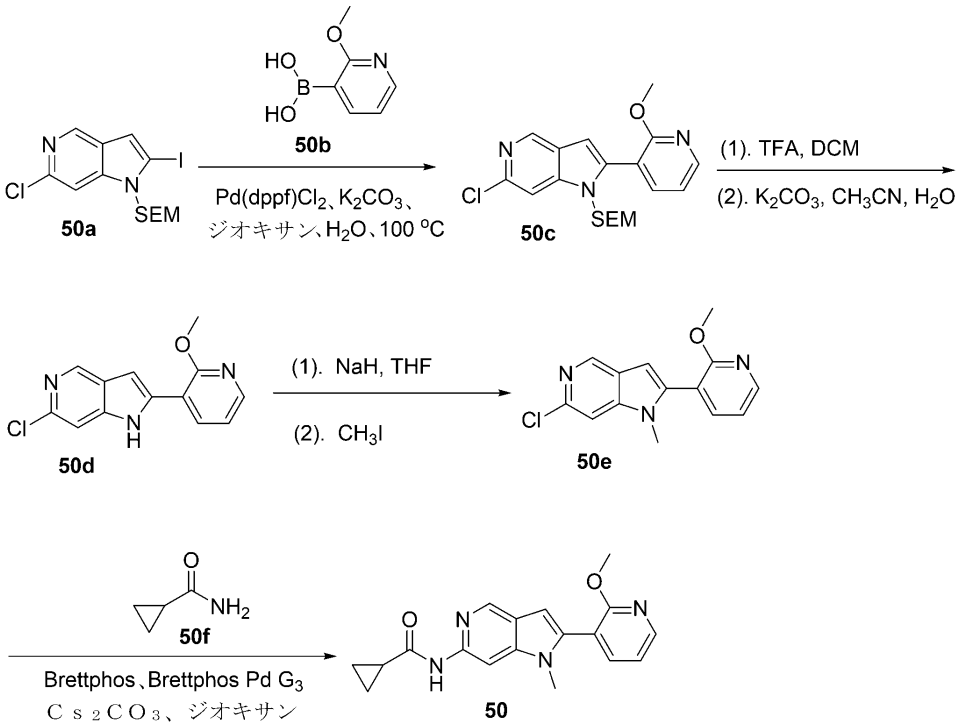


４－［６－クロロ－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－３－メチルフェノール（化合物４９ｅ）（９５．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物４９ｆ）（５９２．９ｍｇ、６．９７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３４０．５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３７．４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ ＰｄＧ３（３１．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３１％Ｂ～６１％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物４９）（２７．９ｍｇ、２４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．６１（ｓ，１Ｈ），９．６９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．００（ｍ，４Ｈ），０．８６－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０３２１】

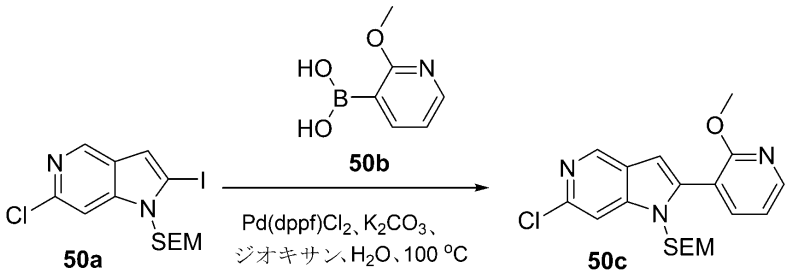
実施例Ｓ５０：Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物５０）の合成

【化３０５】



ステップ１：３－（６－クロロ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）－２－メトキシピリジン（化合物５０ｃ）の合成

【化３０６】

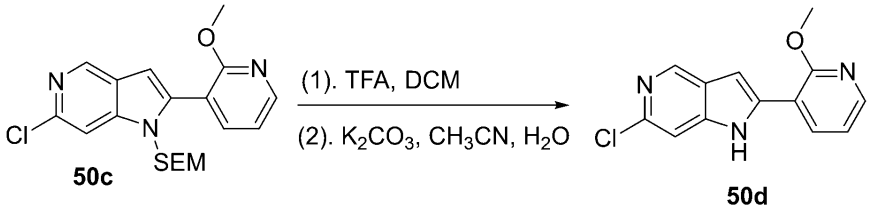


６－クロロ－２－ヨード－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５０ａ）（５００．０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ２Ｏ（１０．０／１．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（化合物５０ｂ）（２２４．５ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（５０７．９ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１７９．１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＮ２下、１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（６－クロロ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）－２－メトキシピリジン（化合物５０ｃ）（４３０．０ｍｇ、９０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３９０．１。

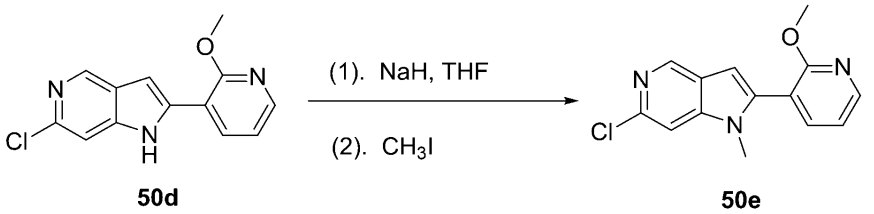
【０３２２】

ステップ２：３－［６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２

－メトキシピリジン（化合物５０ｄ）の合成
【化３０７】

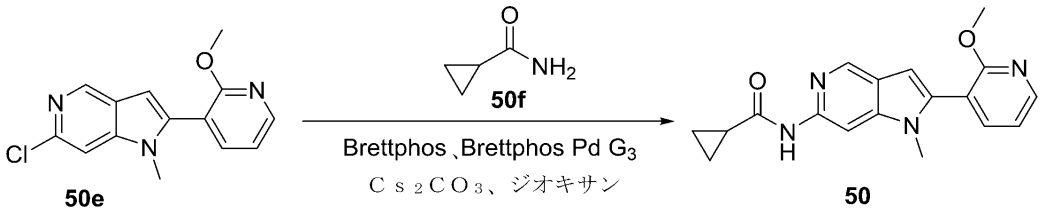


３－（６－クロロ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル）－２－メトキシピリジン（化合物５０ｃ）（４３０．０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（５．０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で留去した。残留物をＡＣＮ／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中に再溶解した。次いで、K_2CO_3（９１４．４ｍｇ、６．６２ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を室温で更に１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５０ｄ）（１７０．０ｍｇ、５９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２６０．１。
【０３２３】
ステップ３：３－［６－クロロ－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５０ｅ）の合成
【化３０８】



３－［６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５０ｄ）（１７０．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（４７．１ｍｇ、６０％）をN_2下、０℃にて添加した。混合物をN_2下で０℃にて２時間撹拌した。次いで、CH_3I（１３９．６ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液を混合物に０℃で滴加した。混合物を０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［６－クロロ－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５０ｅ）（１４０．０ｍｇ、７８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２７４．１。
【０３２４】
ステップ４：Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物５０）の合成

【化３０９】

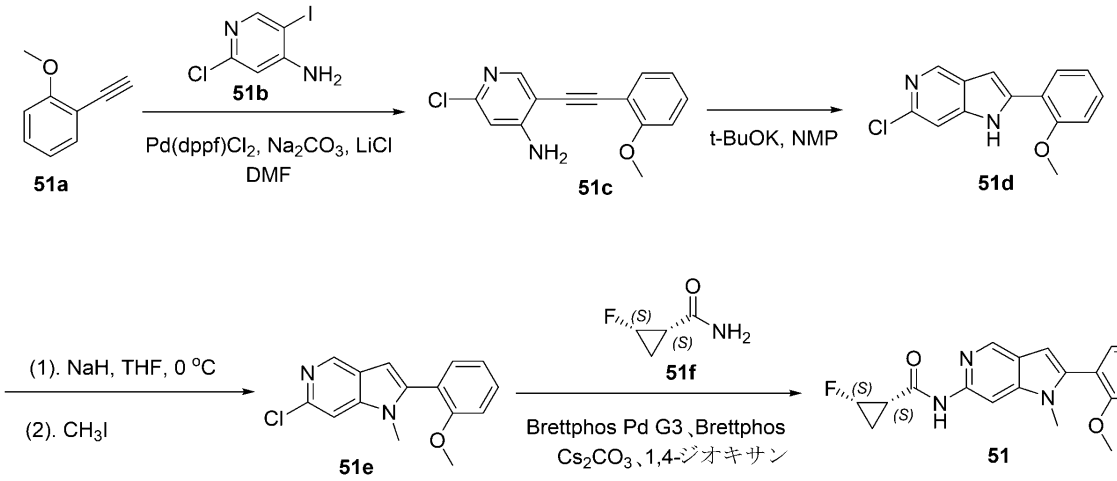


３－［６－クロロ－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５０ｅ）（１２０．０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物５０ｆ）（１１１．９ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３９．７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４７．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４２８．５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３３％Ｂ～６３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物５０）（３２．４ｍｇ、２３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２３．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　１０．６４（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），０．８３－０．７８（ｍ，４Ｈ）。

【０３２５】

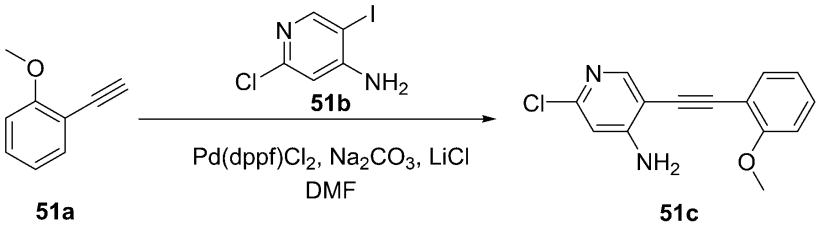
実施例Ｓ５１：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５１）の合成

【化３１０】

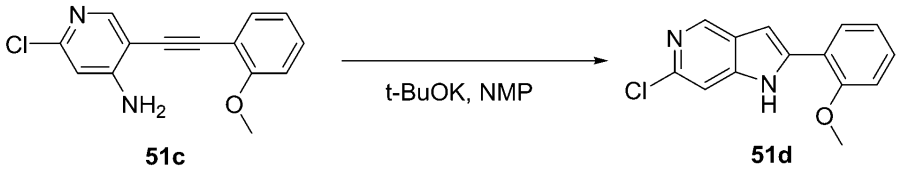


ステップ１：２－クロロ－５－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－ア

ミン（化合物５１ｃ）の合成
【化３１１】

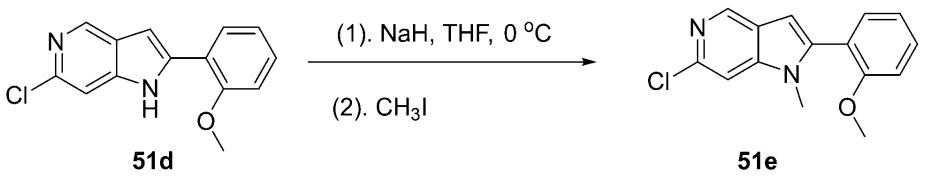


１－エチニル－２－メトキシベンゼン（化合物５１ａ）（１．０ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、２－クロロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（化合物５１ｂ）（２．３ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４．０ｇ、３７．８３ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（３２０．７ｍｇ、７．５６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５５３．６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－５－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－アミン（化合物５１ｃ）（６００．０ｍｇ、３０％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝２５９．１。
【０３２６】
ステップ２：６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５１ｄ）の合成
【化３１２】



２－クロロ－５－［２－（２－メトキシフェニル）エチニル］ピリジン－４－アミン（化合物５１ｃ）（４００．０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（７．０ｍＬ）中溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（８６７．５ｍｇ、７．７３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５１ｄ）（２４０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２５９．１。
【０３２７】
ステップ３：６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５１ｅ）の合成

【化３１３】

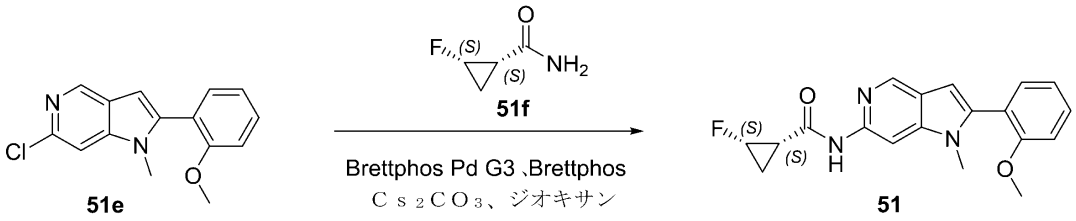


６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５１ｄ）（２４０．０ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（２６．７ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（１５８．１ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５１ｅ）（２３０．０ｍｇ、９１％）を黒色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７３．１。

【０３２８】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５１）の合成

【化３１４】



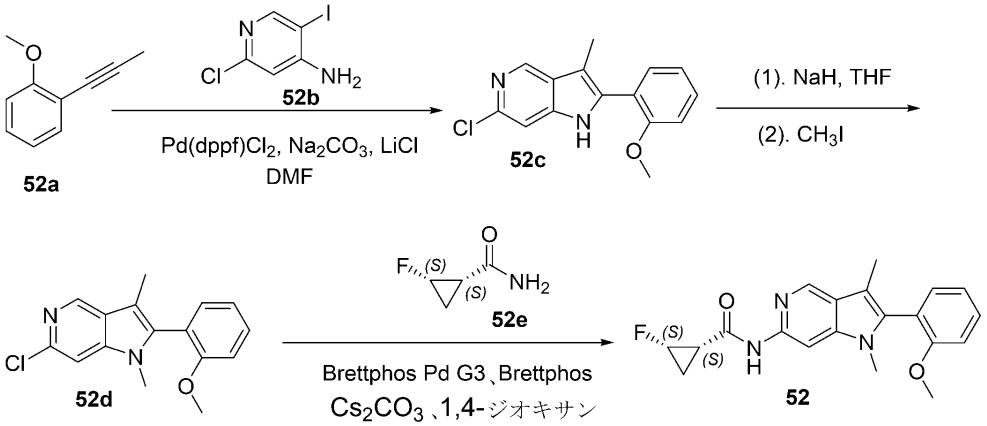
６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５１ｅ）（２００．０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のジオキサン（３．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５１ｆ）（２２６．８ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３９．４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７１６．８ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１３２．９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で５％Ｂ～３５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５１）（４２．３ｍｇ、１７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４０．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）

：δ１０．６４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０３２９】

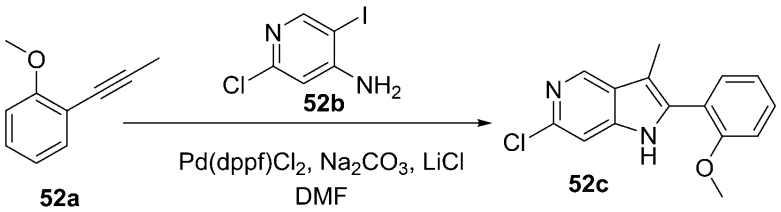
実施例Ｓ５２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５２）の合成

【化３１５】



ステップ１：６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５２ｃ）の合成

【化３１６】

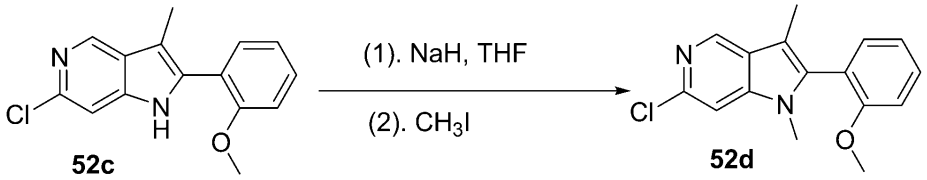


２－クロロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（化合物５２ｂ）（２．５ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０．０ｍＬ）中溶液に、１－メトキシ－２－（プロパ－１－イン－１－イル）ベンゼン（化合物５２ａ）（１．７ｇ、１１．５５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（５．１ｇ、４８．１ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（４０８．２ｍｇ、９．６３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７０４．５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７４／２６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５２ｃ）（１．５ｇ、５７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７３．１。

【０３３０】

ステップ２：６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５２ｄ）の合成

【化３１７】

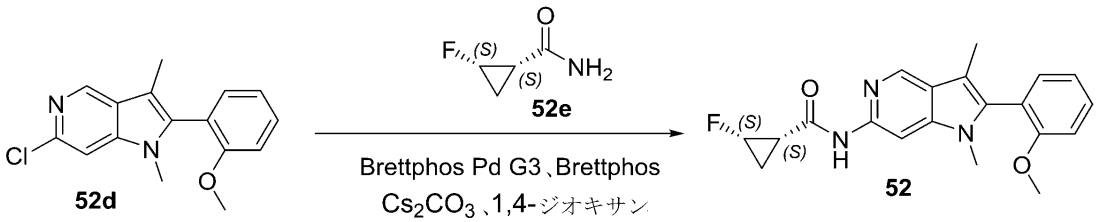


６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５２ｃ）（１．５ｇ、５．８６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（７０３．９ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（４．２ｇ、２９．３１ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７９／２１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物５２ｄ）（９６０．０ｍｇ、５７％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２８７．１。

【０３３１】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５２）の合成

【化３１８】



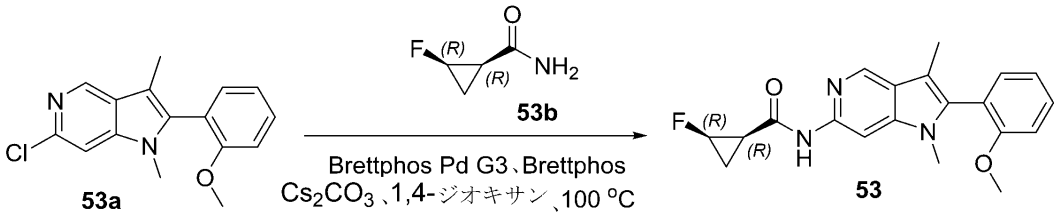
６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５２ｄ）（２００．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５２ｅ）（３５９．５ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６８１．７ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７４．９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６３．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物にマイクロ波放射線をN_2下、１２０℃で１．５時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３０／７０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４７％Ｂ～７７％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメ

チル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５２）（４６．４ｍｇ、１８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．６５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．０５－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，１Ｈ）。

【０３３２】

実施例Ｓ５３：（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５３）の合成

【化３１９】

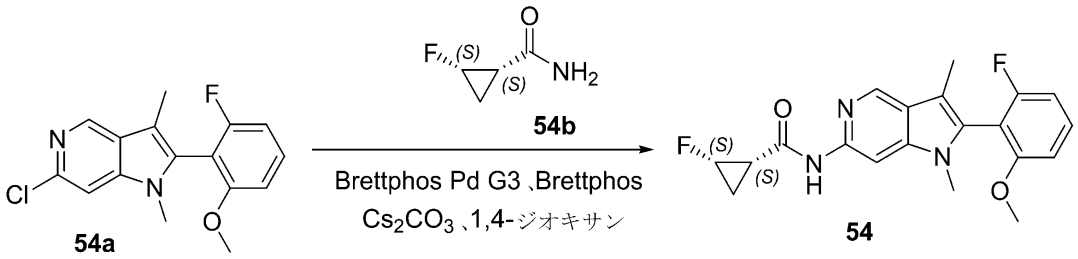


６－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５３ａ）（２００．０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５３ｂ）（３５９．５ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６８１．７ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７４．９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６３．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３７％Ｂ～６７％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５３）（１１．２ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．６６（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．０２－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【０３３３】

実施例Ｓ５４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５４）の合成

【化３２０】

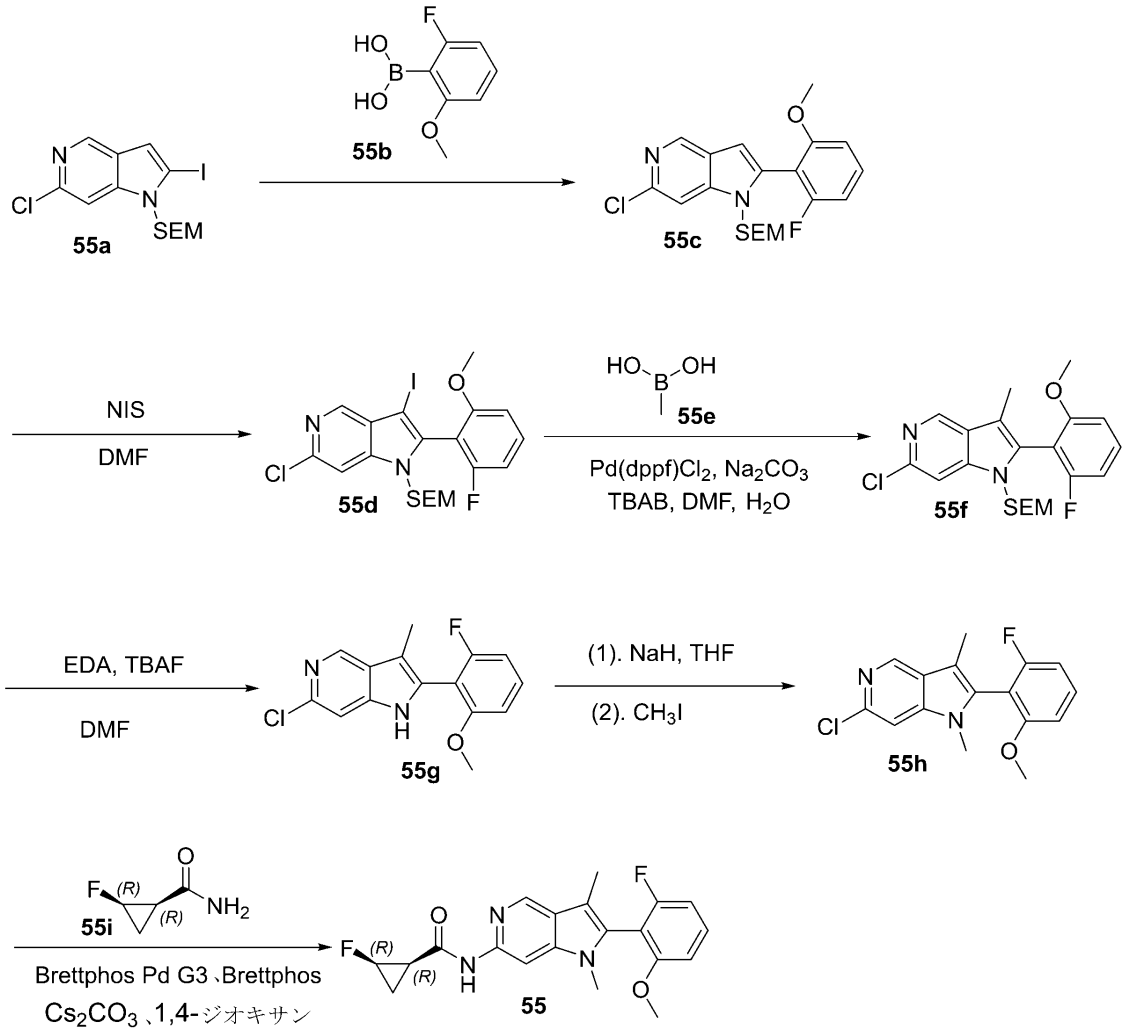


６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５４ａ）（８０．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５４ｂ）（１３５．３ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２５６．６ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２８．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（２３．８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１７／８３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３６％Ｂ～６６％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５４）（１２．２ｍｇ、１２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝３７２．２。^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．７０（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．６１ － ７．５３（ｍ，１Ｈ），７．０９ － ６．９９（ｍ，２Ｈ），５．０５ － ４．７９（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．２９ － ２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．７２ － １．６１（ｍ，１Ｈ），１．２０ － １．１３（ｍ，１Ｈ）。

【０３３４】

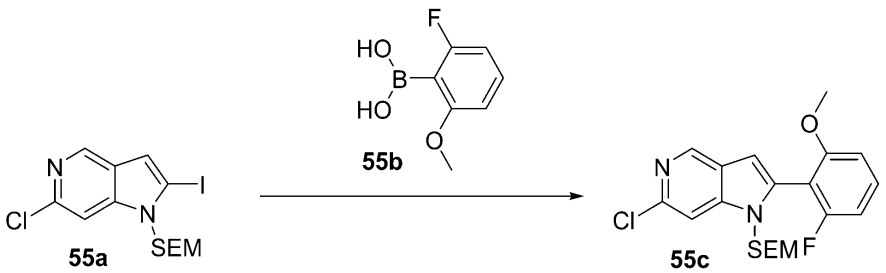
実施例Ｓ５５：（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５５）の合成

【化３２１】



ステップ１：６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｃ）の合成

【化３２２】



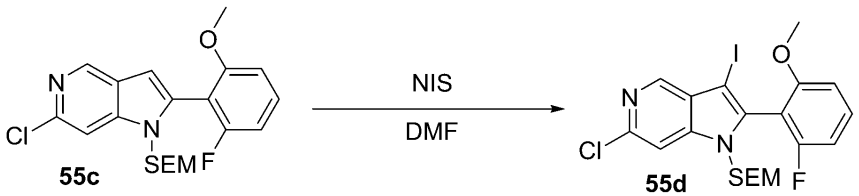
６－クロロ－２－ヨード－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ａ）（３．０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２５．０／５．０ｍＬ）中溶液に、３－フルオロ－２－メトキシフェニルボロン酸（化合物５５ｂ）（１．５ｇ、８．８１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．０ｇ、１４．６８ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（０．６ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）をＮ

２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｃ）（１．０ｇ、４８％）を黄緑色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４０７．１。

【０３３５】

ステップ２：６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－ヨード－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｄ）の合成

【化３２３】

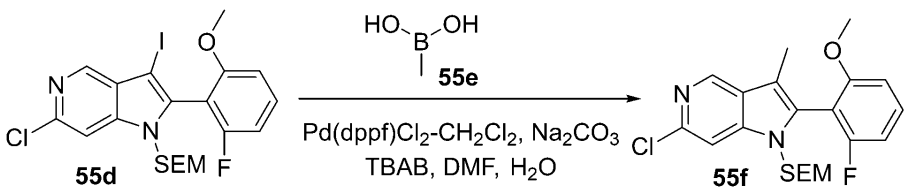


６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｃ）（９５０．０ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（ＮＩＳ、８９５．０ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－ヨード－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｄ）（８７０．０ｍｇ、６９％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５３３．０。

【０３３６】

ステップ３：６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｆ）の合成

【化３２４】



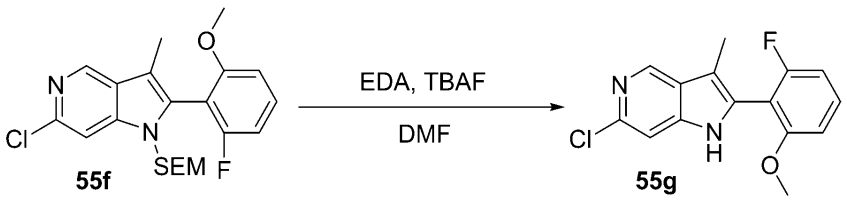
６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－ヨード－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｄ）（８２０．０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ／Ｈ２Ｏ（１６．０／４．０ｍＬ）中溶液に、メチルボロン酸（化合物５５ｅ）（４６０．６ｍｇ、７．６９ｍｍｏｌ）、Ｎ

ａ$_2$ＣＯ$_3$（４８９．３ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（９９．２ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１２５．７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｆ）（４３５．０ｍｇ、６７％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２１．１。

【０３３７】

ステップ４：６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｇ）の合成

【化３２５】

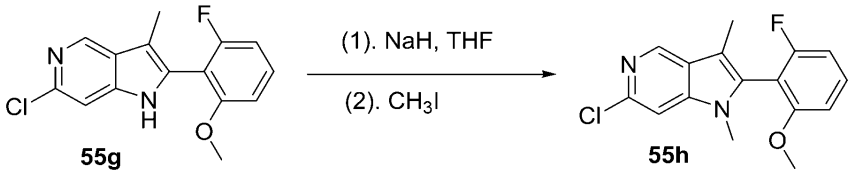


６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－メチル－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｆ）（３８５．０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、エタン－１，２－ジアミン（２７４．８ｍｇ、４．５７ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（７１７．４ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＨ$_2$Ｏ／ＡＣＮ（１／３、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｇ）（２００．０ｍｇ、７５％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９１．１。

【０３３８】

ステップ５：６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｈ）の合成

【化３２６】



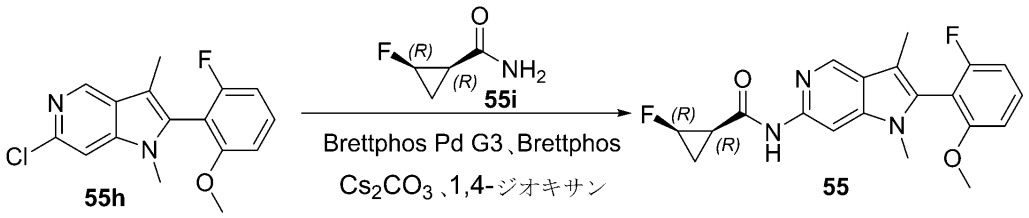
６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｇ）（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（６１．９ｍｇ、６０％）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＣＨ$_3$Ｉ（２１９．７ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を０℃で混合物に添加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合

わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｈ）（１５０．０ｍｇ、９５％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３０５．１。

【０３３９】

ステップ６：（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５５）の合成

【化３２７】

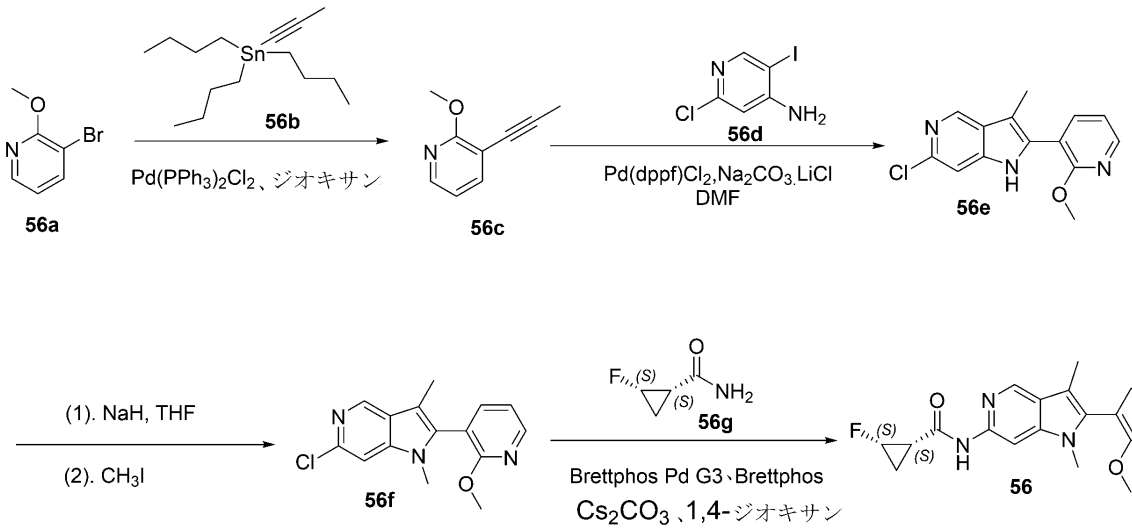


６－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５５ｈ）（１５０．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５５ｉ）（２５３．７ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４８１．１ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５２．８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４４．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物にマイクロ波放射線を１２０℃で１．５時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３６％Ｂ～６６％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５５）（１３．５ｍｇ、７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３７２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．６８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０８－６．９８（ｍ，２Ｈ），５．０４－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１２（ｍ，１Ｈ）。

【０３４０】

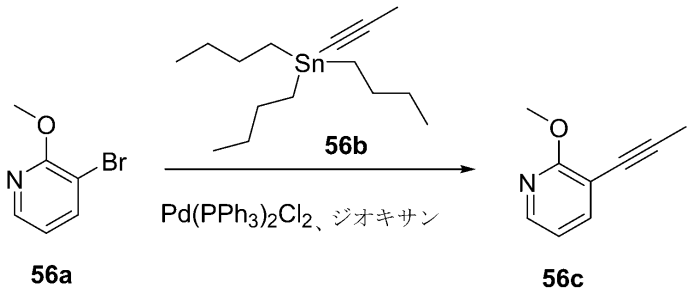
実施例Ｓ５６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５６）の合成

【化３２８】



ステップ１：２－メトキシ－３－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン（化合物５６ｃ）の合成

【化３２９】

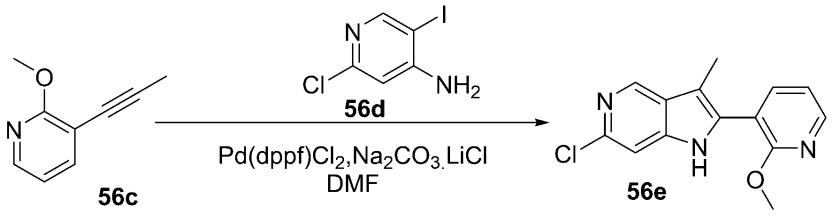


３－ブロモ－２－メトキシピリジン（化合物５６ａ）（２．０ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ）のジオキサン（２５．０ｍＬ）中溶液に、トリブチル（プロパ－１－イン－１－イル）スタナン（化合物５６ｂ）（３．９ｇ、１１．７０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（０．８ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－メトキシ－３－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン（化合物５６ｃ）（５６９．０ｍｇ、３６％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１４８．２。

【０３４１】

ステップ２：３－［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５６ｅ）の合成

【化３３０】

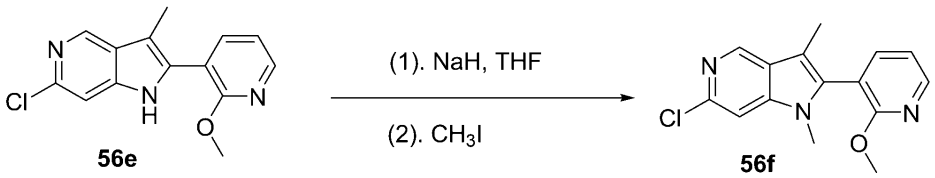


２－メトキシ－３－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン（化合物５６ｃ）（４３９．０ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、２－クロロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（化合物５６ｄ）（６３２．５ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（１．３ｇ、１２．４３ｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（１０５．４ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０１．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５６ｅ）（１００．０ｍｇ、１５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２７４．１。

【０３４２】

ステップ３：３－［６－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５６ｆ）の合成

【化３３１】

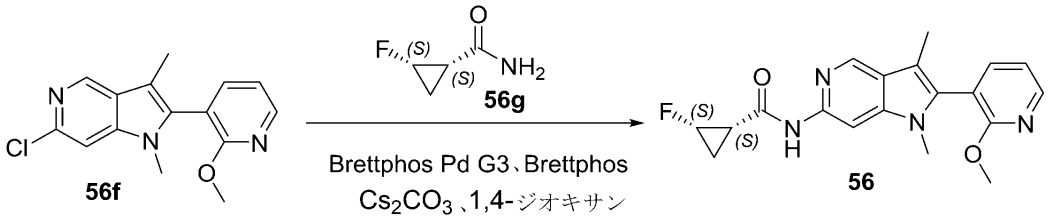


３－［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５６ｅ）（１００．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（４３．８ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル（２５９．３ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［６－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５６ｆ）（９０．０ｍｇ、８５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２８８．１。

【０３４３】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５６）の合成

【化３３２】

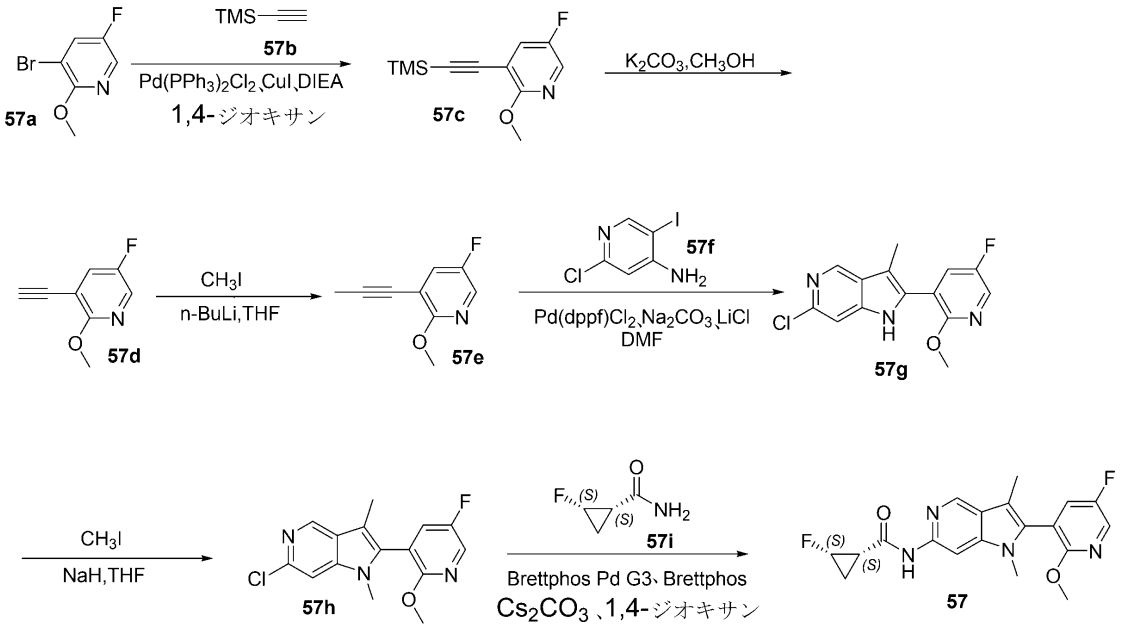


３－［６－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物５６ｆ）（８０．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５６ｇ）（１４３．３ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２９．９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２７１．８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２５．２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をマイクロ波下でN_2下、１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２５％Ｂ～５５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチルピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５６）（５．１ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$ ＝３５５．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　１０．６８　（ｓ，　１Ｈ），　８．５７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　－　８．３２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．０５　－　４．７８　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　３．４２　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　（ｓ，　３Ｈ），　１．７３　－　１．５９　（ｍ，　１Ｈ），　１．２２　－　１．１２　（ｍ，　１Ｈ）。

【０３４４】

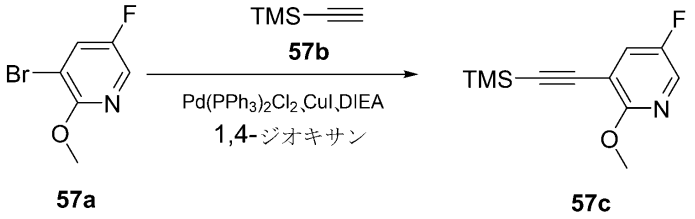
実施例Ｓ５７：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５７）の合成

【化３３３】



ステップ１：５－フルオロ－２－メトキシ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン（化合物５７ｃ）の合成

【化３３４】

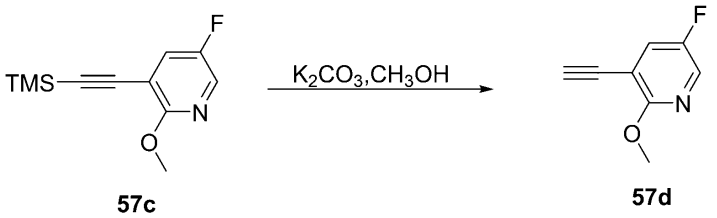


３－ブロモ－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物５７ａ）（５．０ｇ、２４．２７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０．０ｍＬ）中溶液に、エチニルトリメチルシラン（化合物５７ｂ）（２．６ｇ、２６．６８ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１２．６ｇ、９７．０８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４６０．０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１．７ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－フルオロ－２－メトキシ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン（化合物５７ｃ）（３．８ｇ、６２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２４．１。

【０３４５】

ステップ２：３－エチニル－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物５７ｄ）の合成

【化３３５】



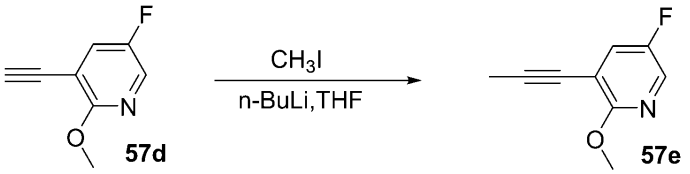
57c　　57d

５－フルオロ－２－メトキシ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン（化合物５７ｃ）（３．３ｇ、１５．０９ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＯＨ（３０．０ｍＬ）中溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６．３ｇ、４５．２７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９７／３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－エチニル－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物５７ｄ）（１．８ｇ、７８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝１５２．０。

【０３４６】

ステップ３：５－フルオロ－２－メトキシ－３－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン（化合物５７ｅ）の合成

【化３３６】



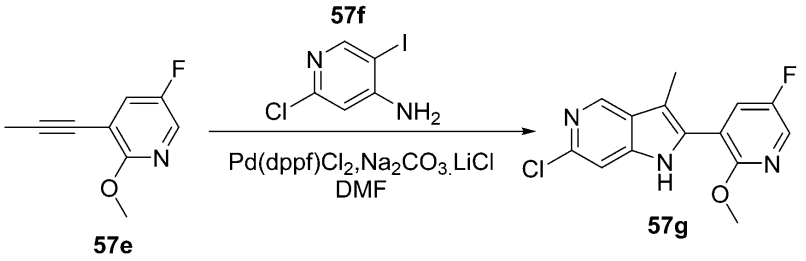
57d　　57e

３－エチニル－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物５７ｄ）（１．０ｇ、６．６２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．９ｍＬ、７．２８ｍｍｏｌ）を－７８℃、Ｎ$_2$下で滴加した。得られた混合物をＮ$_2$下で－７８℃にて１時間撹拌した。次いで、ＣＨ$_3$Ｉ（１．１ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）を混合物に－７８℃で滴加した。得られた混合物を室温で更に３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９６／４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－フルオロ－２－メトキシ－３－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン（化合物５７ｅ）（６２２．０ｍｇ、５７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝１６６．１。

【０３４７】

ステップ４：６－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５７ｇ）の合成

【化３３７】

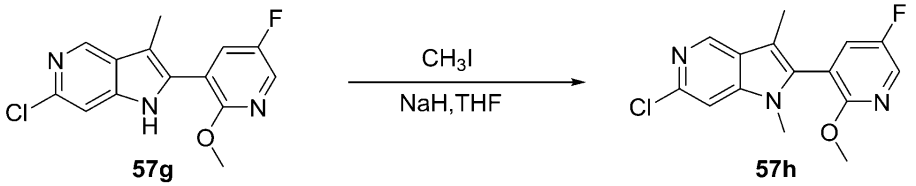


５－フルオロ－２－メトキシ－３－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン（スキーム化合物５７ｅ）（１．３ｇ、８．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、２－クロロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（化合物５７ｆ）（２．１ｇ、８．１１ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４．３ｇ、４０．５６ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（３３６．８ｍｇ、８．０２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５９３．０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５７ｇ）（４６０．０ｍｇ、１３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２９２．１。

【０３４８】

ステップ５：６－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５７ｈ）の合成

【化３３８】

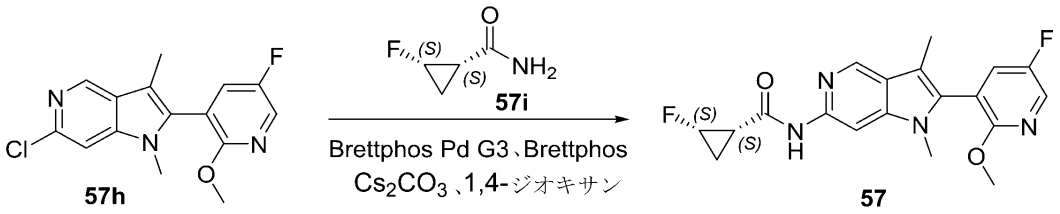


６－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５７ｇ）（２００．０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（４９．４ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（４８６．６ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、６－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５７ｈ）（２２０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３０６．１。

【０３４９】

ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－

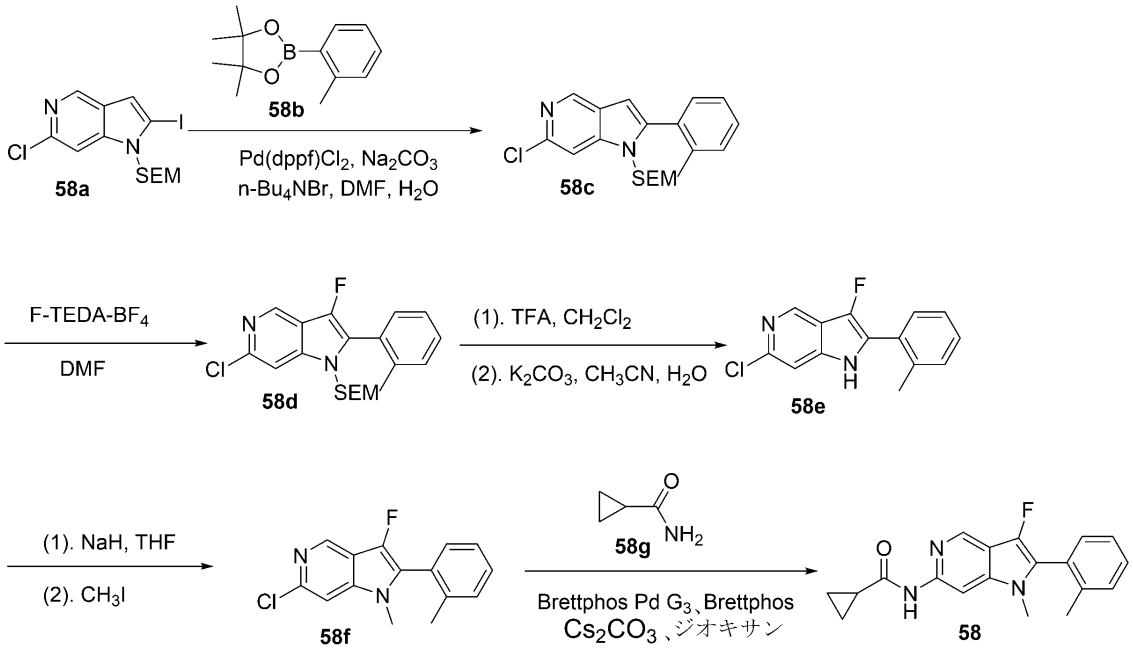
イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５７）の合成
【化３３９】



６－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５７ｈ）（２２０．０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５７ｉ）（３７０．９ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７０３．３ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７７．２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６５．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、濾過する。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６４／３６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４０％Ｂ～５０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５７）（１０．５ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７３．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．７３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１７（ｍ，１Ｈ）。

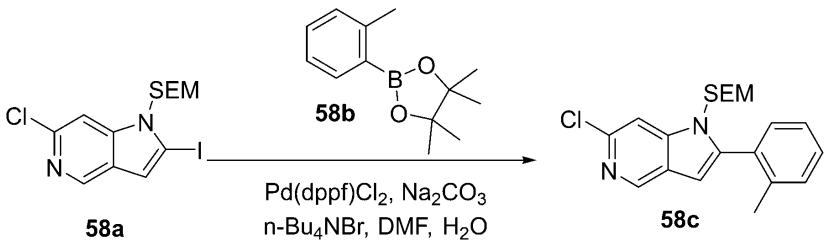
【０３５０】
実施例Ｓ５８：Ｎ－［３－フルオロ－１－メチル－２－（２－メチルフェニル）ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物５８）の合成

【化３４０】



ステップ１：６－クロロ－２－（２－メチルフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｃ）の合成

【化３４１】

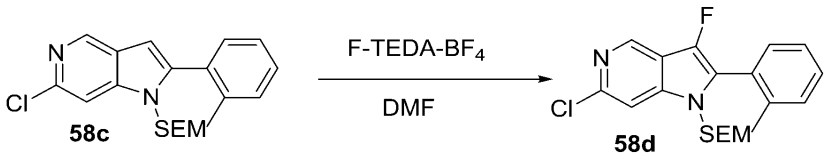


６－クロロ－２－ヨード－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ａ）（１．５ｇ、３．６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０．０ｍＬ）及びH_2O（５．０ｍｌ）中溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－メチルフェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（化合物５８ｂ）（１．２ｇ、５．５１ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（１．２ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（０．３ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（０．３ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（２－メチルフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｃ）（１．０ｇ、７３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３７３．１。

【０３５１】

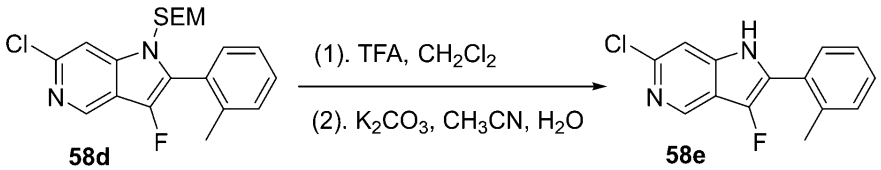
ステップ２：６－クロロ－３－フルオロ－２－（２－メチルフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｄ）

の合成
【化３４２】



６－クロロ－２－（２－メチルフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｃ）（６００．０ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、Ｆ－ＴＥＤＡ－ＢＦ$_4$（４５５．９ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９５／５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－３－フルオロ－２－（２－メチルフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｄ）（４００．０ｍｇ、５４％）を白色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９１．１。

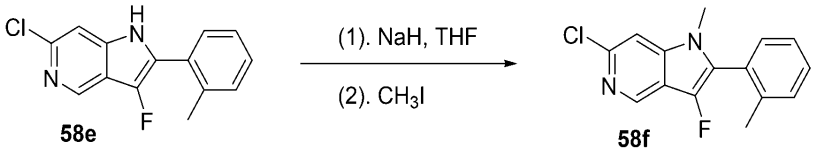
【０３５２】
ステップ３：６－クロロ－３－フルオロ－２－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｅ）の合成
【化３４３】



ＤＣＭ（４．０ｍＬ）中の６－クロロ－３－フルオロ－２－（２－メチルフェニル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｄ）（４００．０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴＦＡ（４．０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ（５．０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１．０ｍＬ）中に再溶解した。次いで、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．４ｇ、１０．２３ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－３－フルオロ－２－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｅ）（１５９．０ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６１．１。

【０３５３】
ステップ４：６－クロロ－３－フルオロ－１－メチル－２－（２－メチルフェニル）ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｆ）の合成

【化３４４】

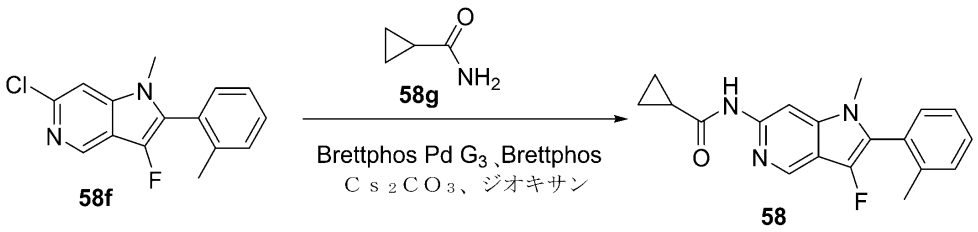


６－クロロ－３－フルオロ－２－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｅ）（１５９．０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１４．６ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、CH_3I（１７３．１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－３－フルオロ－１－メチル－２－（２－メチルフェニル）ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｆ）（１３５．０ｍｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７５．１。

【０３５４】

ステップ５：Ｎ－［３－フルオロ－１－メチル－２－（２－メチルフェニル）ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物５８）の合成

【化３４５】



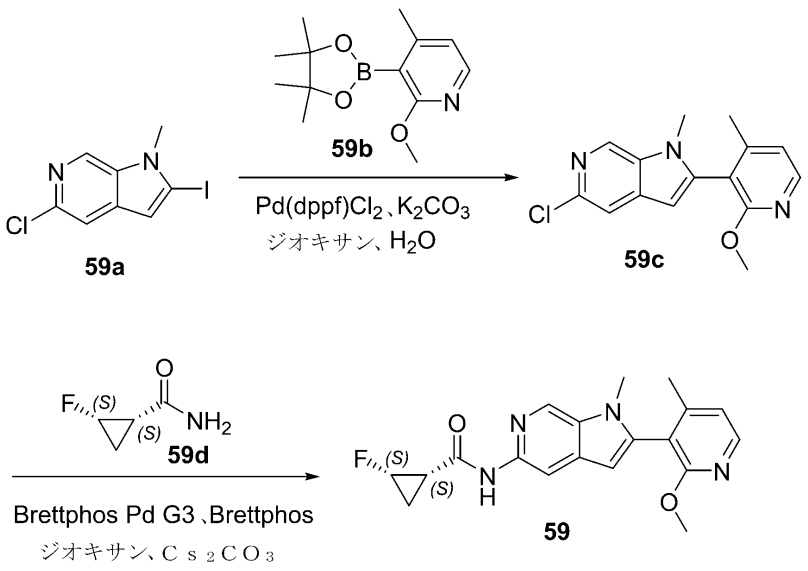
６－クロロ－３－フルオロ－１－メチル－２－（２－メチルフェニル）ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（化合物５８ｆ）（１００．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（化合物５８ｇ）（９２．９ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６６．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３５５．８ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７８．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で５３％Ｂ～８３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［３－フルオロ－１－メチル－２－（２－メチルフェニル）ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物５８）（４６．７ｍｇ、３９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．７４

（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．００（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．８０（ｍ，４Ｈ）。

【０３５５】

実施例Ｓ５９：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５９）の合成

【化３４６】



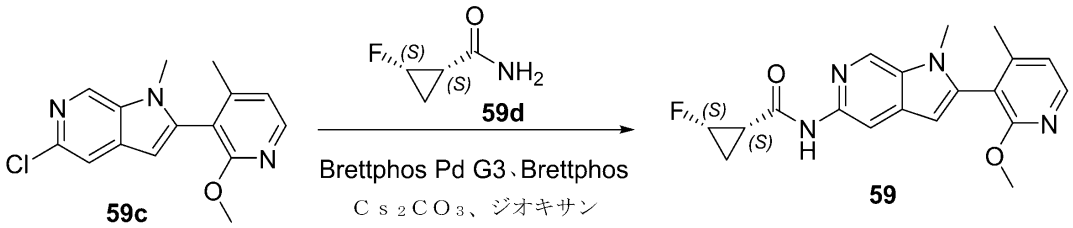
ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシ－４－メチルピリジン（化合物５９ｃ）の合成

１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（８．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物５９ａ）（３００．０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の混合物に、２－メトキシ－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）ピリジン（化合物５９ｂ）（３０６．６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４２５．３ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７５．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシ－４－メチルピリジン（化合物５９ｃ）（１６０．０ｍｇ、５４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．１。

【０３５６】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５９）の合成

【化３４７】

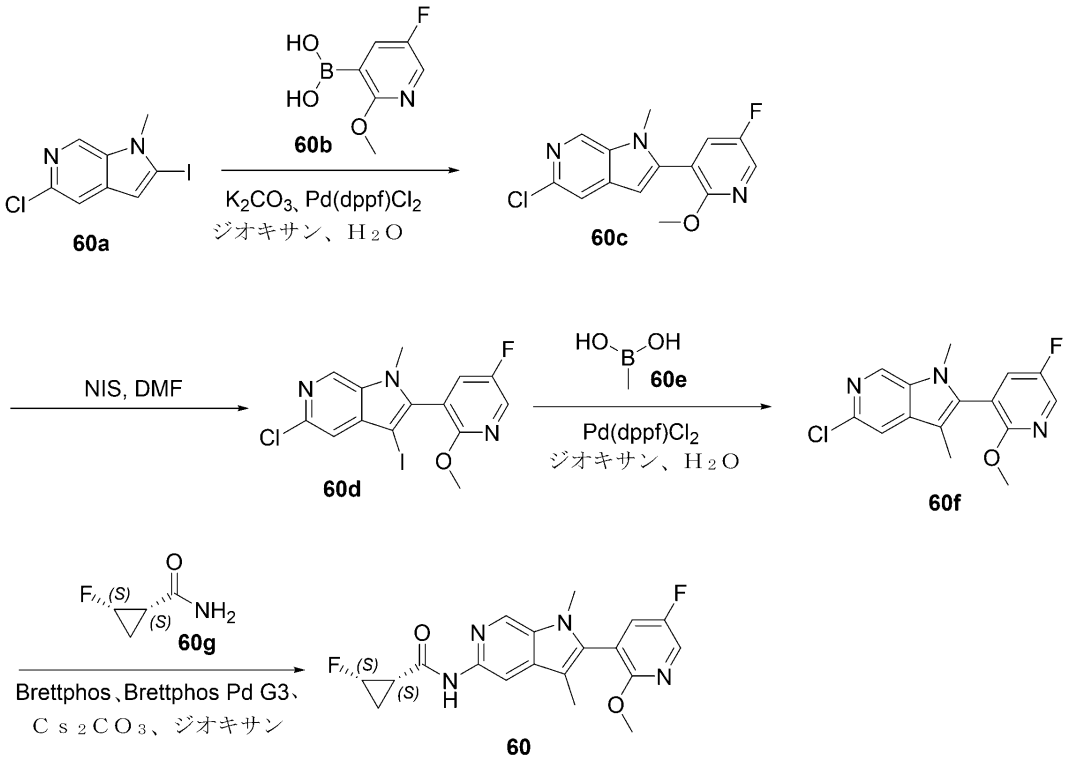


３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシ－４－メチルピリジン（化合物５９ｃ）（１６０．０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５９ｄ）（２８６．６ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５９．７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５４３．５ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５０．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。最終的な反応混合物をマイクロ波下でN_2下、１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３６％Ｂ～４５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物５９）（５．１ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３５５．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ １０．５３ （ｓ， １Ｈ）， ８．６３ （ｓ， １Ｈ）， ８．２１ － ８．１８ （ｍ，２Ｈ）， ７．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４５ （ｓ， １Ｈ），５．００ － ４．８０ （ｍ， １Ｈ）， ３．８１ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５２ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２４ － ２．１７ （ｍ， １Ｈ）， ２．１３ （ｓ， ３Ｈ），１．７０ － １．６２ （ｍ， １Ｈ）， １．１９ － １．０９ （ｍ， １Ｈ）。

【０３５７】

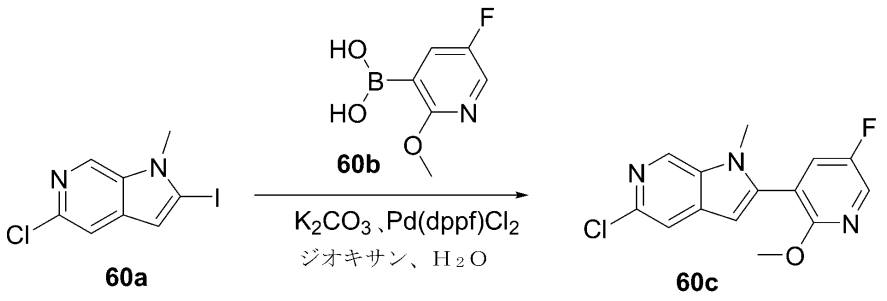
実施例Ｓ６０：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６０）の合成

【化３４８】



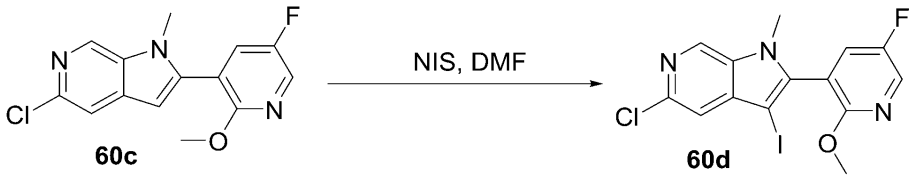
ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ａ）の合成

【化３４９】



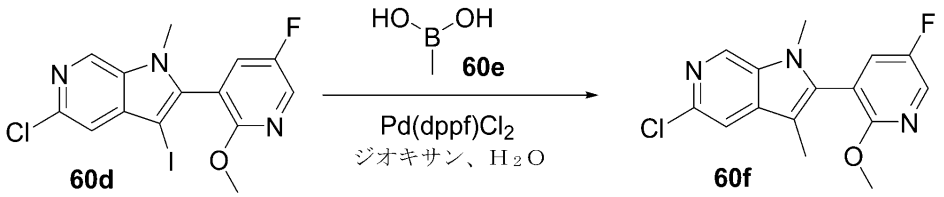
５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６０ａ）（５００．０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）のH_2O（１．０ｍＬ）及びジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（化合物６０ｂ）（２９２．９ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２５０．５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（７０８．７ｍｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｃ）（３８０．０ｍｇ、７６％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９２．１。

【０３５８】
ステップ２：３－［５－クロロ－３－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｄ）の合成
【化３５０】



３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｃ）（３６０．０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（５１５．３ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－３－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｄ）（２５０．０ｍｇ、４９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１８．０。

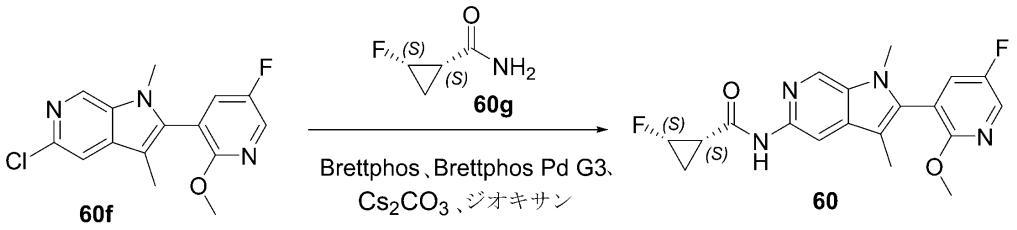
【０３５９】
ステップ３：３－［５－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｆ）の合成
【化３５１】



３－［５－クロロ－３－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｄ）（４８０．０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）及びH_2O（１．０ｍＬ）中溶液に、メチルボロン酸（化合物６０ｅ）（３４４．１ｍｇ、５．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８４．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（４７６．６ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｆ）（２００．０ｍｇ、５７％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０６．１。

【０３６０】
ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６０）の合成

【化３５２】

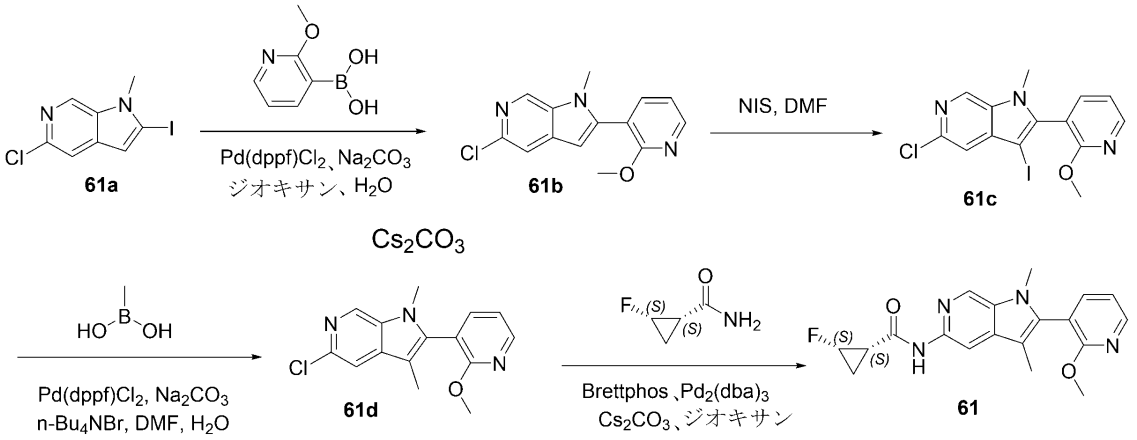


３－［５－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６０ｆ）（１６０．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６０ｇ）（６４．４ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５６．８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４７．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５１１．５ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４１％Ｂ～５０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６０）（９．５ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７３．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝３．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１２（ｍ，１Ｈ）。

【０３６１】

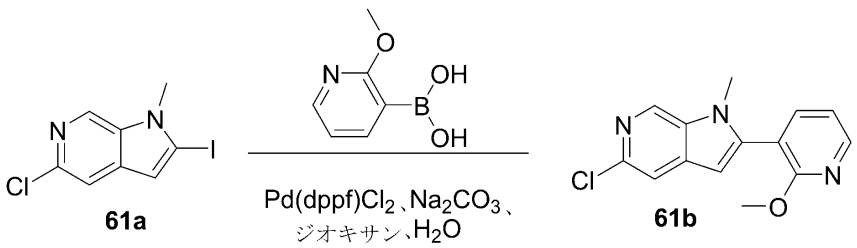
実施例Ｓ６１：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物６１）の合成

【化３５３】



ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｂ）の合成

【化３５４】

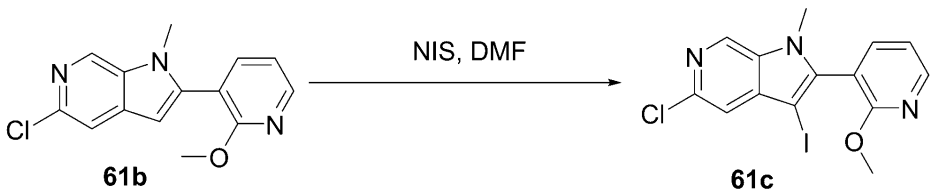


Ｈ$_2$Ｏ／ジオキサン（１．０／１０．０ｍＬ）中の５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６１ａ）（１．０ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）及び２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（５７５．２ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（１．４ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２５０．２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｂ）（５３０．０ｍｇ、５６％）を淡褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７４．１。

【０３６２】

ステップ２：３－［５－クロロ－３－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｃ）の合成

【化３５５】



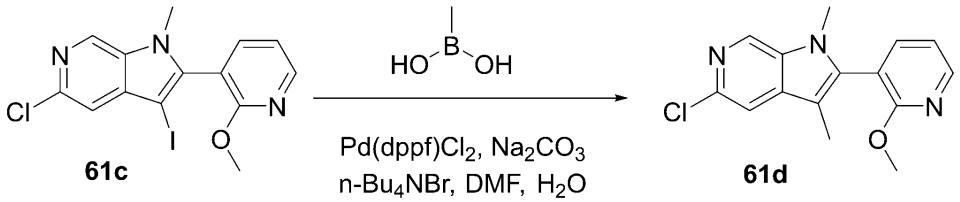
61b　　61c

ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中の３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｂ）（５００．０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）及びＮＩＳ（９８６．３ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を$NaHSO_3$溶液でクエンチした。得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－３－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｃ）（５８０．０ｍｇ、７９％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝４００．０。

【０３６３】

ステップ３：３－［５－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｄ）の合成

【化３５６】



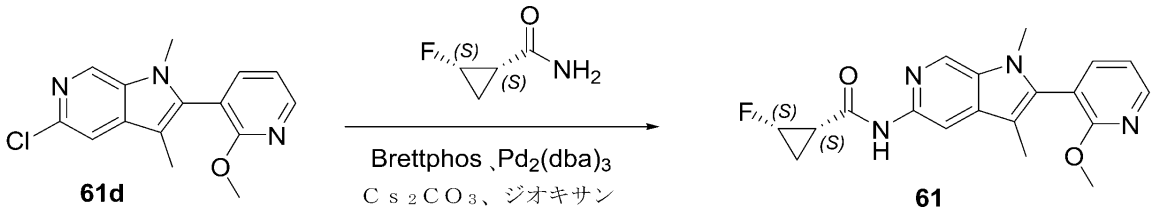
61c　　61d

H_2O／ＤＭＦ（１．０／５．０ｍＬ）中の３－［５－クロロ－３－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｃ）（５４０．０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及びメチルボロン酸（８０８．９ｍｇ、１３．５１ｍｍｏｌ）の混合物に、Na_2CO_3（４２９．７ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３４８．５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１９７．８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（９／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、３－［５－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｄ）（２６０．０ｍｇ、６６％）を暗黄色油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝２８８．１。

【０３６４】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物６１）の合成

【化３５７】

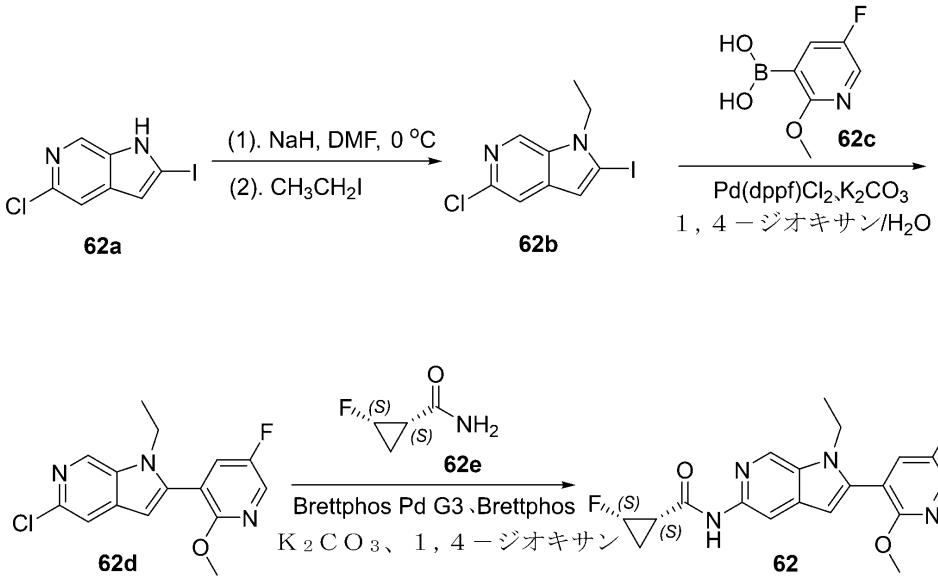


ジオキサン（５．０ｍＬ）中の３－［５－クロロ－１，３－ジメチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６１ｄ）（２２０．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３９４．１ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（７４７．３ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１６４．２ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（１３８．６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で３４％Ｂ～４４％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物６１）（１１．３ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３５５．１。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３７－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），５．０３－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０３６５】

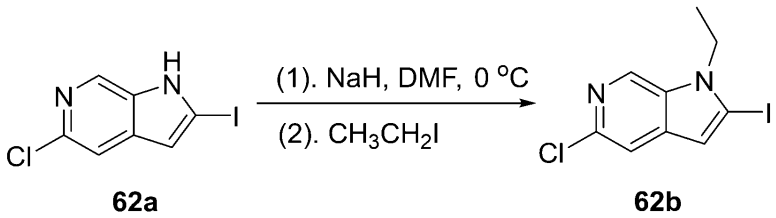
実施例Ｓ６２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（１－エチル－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６２）の合成

【化３５８】



ステップ１：５－クロロ－１－エチル－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６２ｂ）の合成

【化３５９】

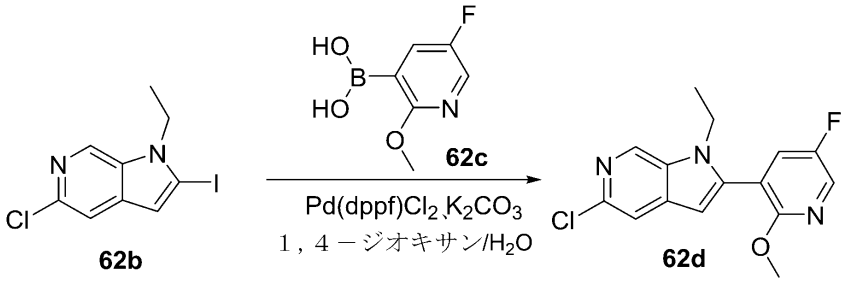


５－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６２ａ）（１．０ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（４３０．９ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。次いで、ヨードエタン（２．８ｇ、１７．９６ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oでクエンチし、濾過した。固形分を集め、乾燥して、５－クロロ－１－エチル－２－ヨードピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６２ｂ）（８３０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０６．９。

【０３６６】

ステップ２：５－クロロ－１－エチル－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６２ｄ）の合成

【化３６０】

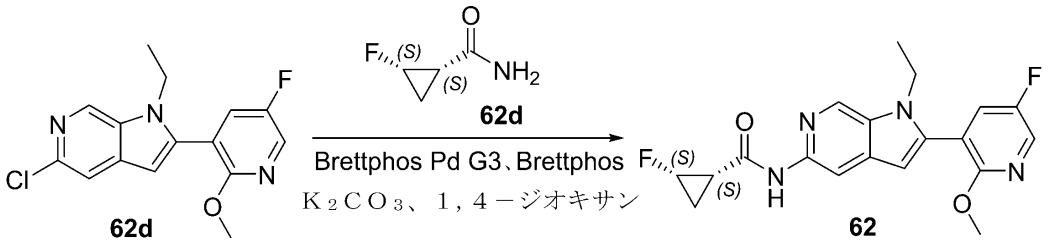


５－クロロ－１－エチル－２－ヨードピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６２ｂ）（３００．０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（化合物６２ｃ）（１６７．３ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４０５．８ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７１．６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－１－エチル－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６２ｄ）（２１０．０ｍｇ、７０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝３０６．１。

【０３６７】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（１－エチル－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６２）の合成

【化３６１】



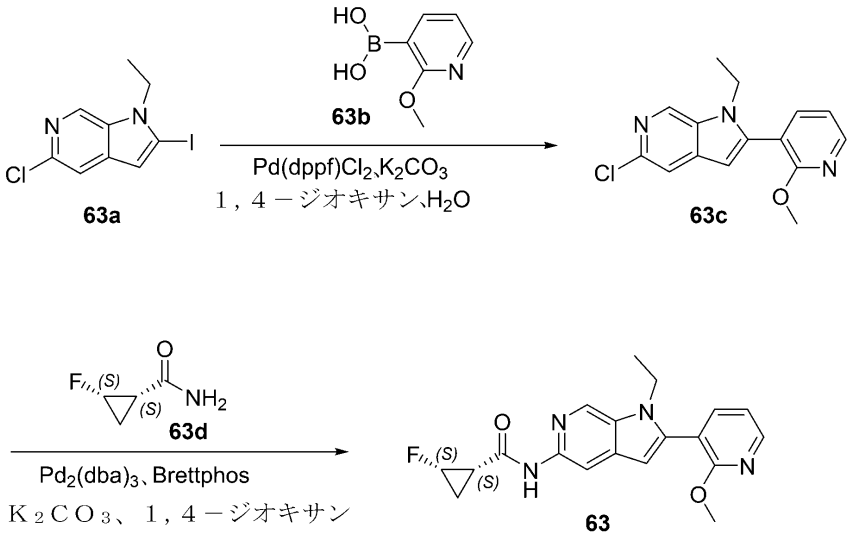
３－［５－クロロ－１－エチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物６２ｄ）（１７０．０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６２ｅ）（２８６．６ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２３０．５ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５９．７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５０．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２３％Ｂ～３３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰ

ＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（１－エチル－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６２）（３．１ｍｇ、１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７３．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５７（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．９１（ｍ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１２（ｍ，４Ｈ）。

【０３６８】

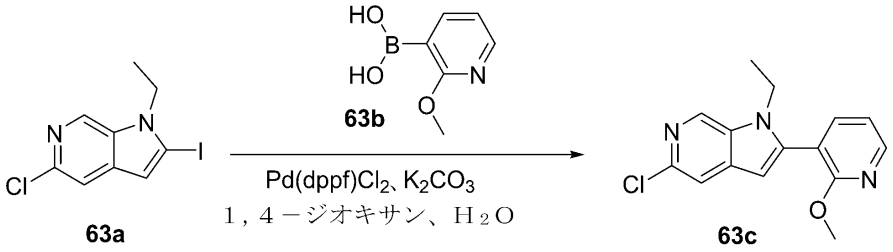
実施例Ｓ６３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（１－エチル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６３）の合成

【化３６２】



ステップ１：５－クロロ－１－エチル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６３ｃ）の合成

【化３６３】



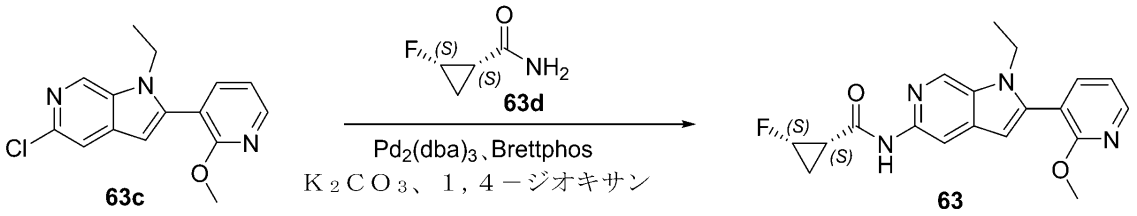
５－クロロ－１－エチル－２－ヨードピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６３ａ）（３８０．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_{2}$Ｏ（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（化合物６３ｂ）（１８９．６ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５１４．０ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（９０．７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を

H_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－１－エチル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６３ｃ）（３５０．０ｍｇ、９８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．１。

【０３６９】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（１－エチル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６３）の合成

【化３６４】

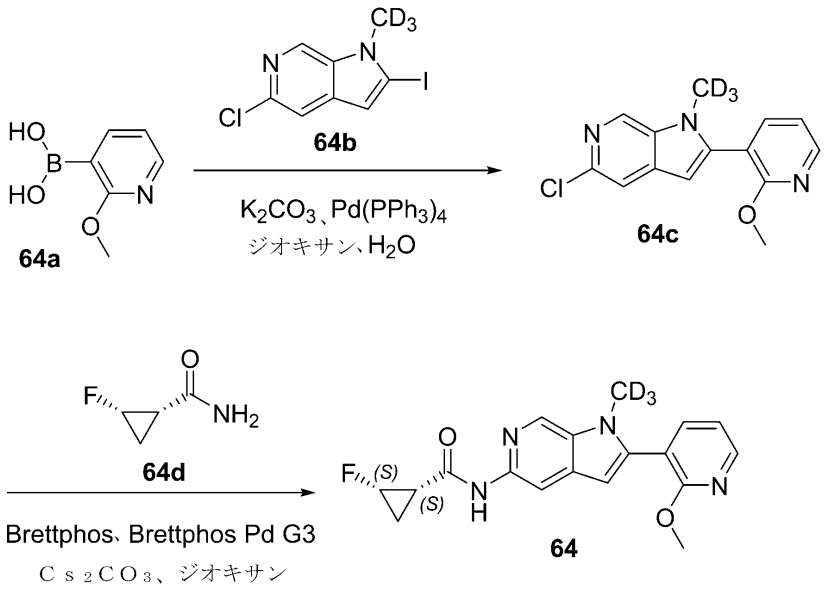


１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の３－［５－クロロ－１－エチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物６３ｃ）（１９０．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６３ｄ）（３４０．４ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（２７３．８ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７０．９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（６０．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。反応混合物をマイクロ波下でN_2下、１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３８％Ｂ～４８％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［１－エチル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６３）（１５．５ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５５．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），５．０３－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，４Ｈ）。

【０３７０】

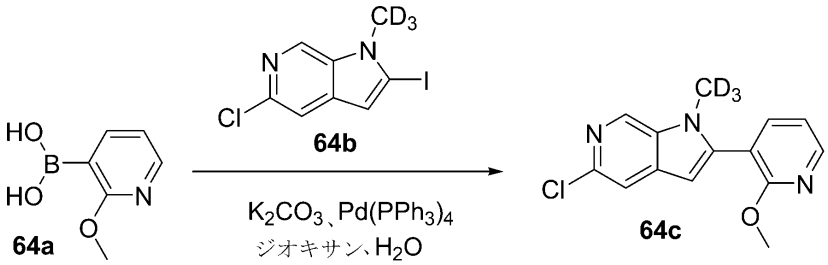
実施例Ｓ６４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６４）の合成

【化３６５】



ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６４ｃ）の合成

【化３６６】

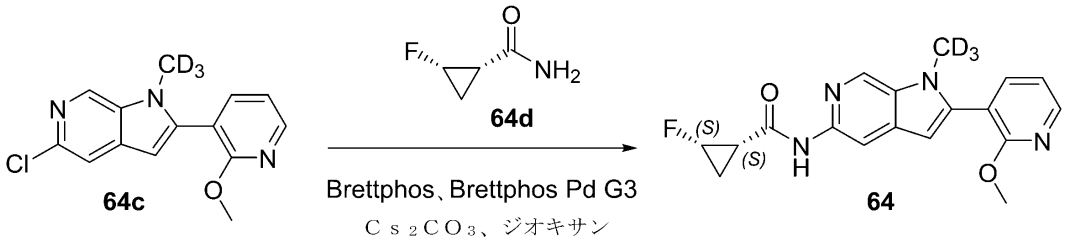


（２－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（化合物６４ａ）（２００．０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６４ｂ）（３８６．５ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５４２．２ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（１５１．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６４ｃ）（１３０．０ｍｇ、３５％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２７７．１。

【０３７１】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６４）の合成

【化３６７】

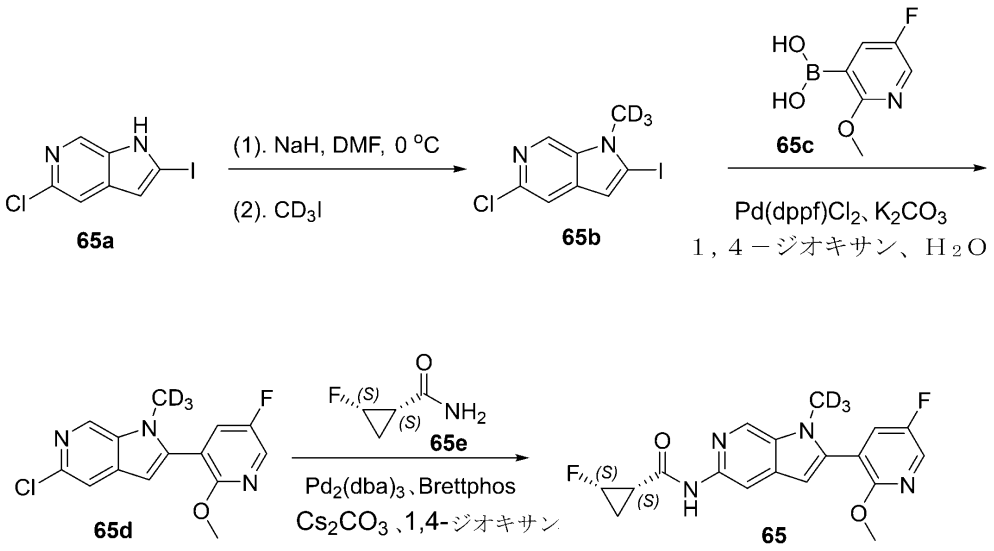


５－クロロ－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６４ｃ）（１１０．０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６４ｄ）（２０４．９ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３３８．５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４２．７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３６．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で２１％～５１％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６４）（６．５ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝３４４．１。^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．０９－４．７２（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．０５（ｍ，１Ｈ）。

【０３７２】

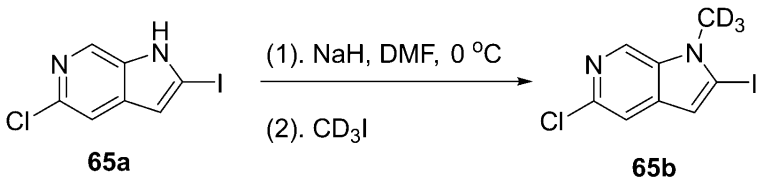
実施例Ｓ６５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６５）の合成

【化３６８】



ステップ１：５－クロロ－２－ヨード－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６５ｂ）の合成

【化３６９】

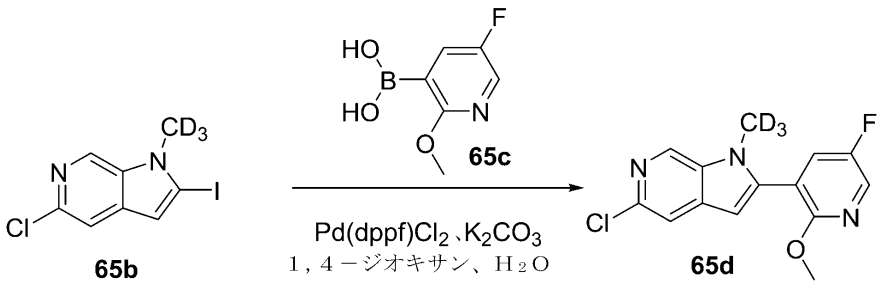


５－クロロ－２－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６５ａ）（７００．０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（３０１．６ｍｇ、６０％）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ヨードメタン－ｄ３（１．８ｇ、１２．５６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで０℃にてクエンチし、次いで、濾過した。固形分を集め、乾燥して、５－クロロ－２－ヨード－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６５ｂ）（７４０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９５．９。

【０３７３】

ステップ２：５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６５ｄ）の合成

【化３７０】

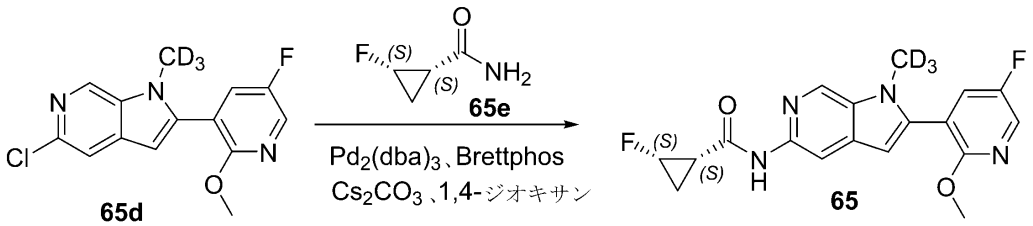


５－クロロ－２－ヨード－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６５ｂ）（２００．０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（化合物６５ｃ）（１１５．７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２８０．６ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４９．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６３／３７、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６５ｄ）（１６０．０ｍｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９５．１。

【０３７４】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６５）の合成

【化３７１】



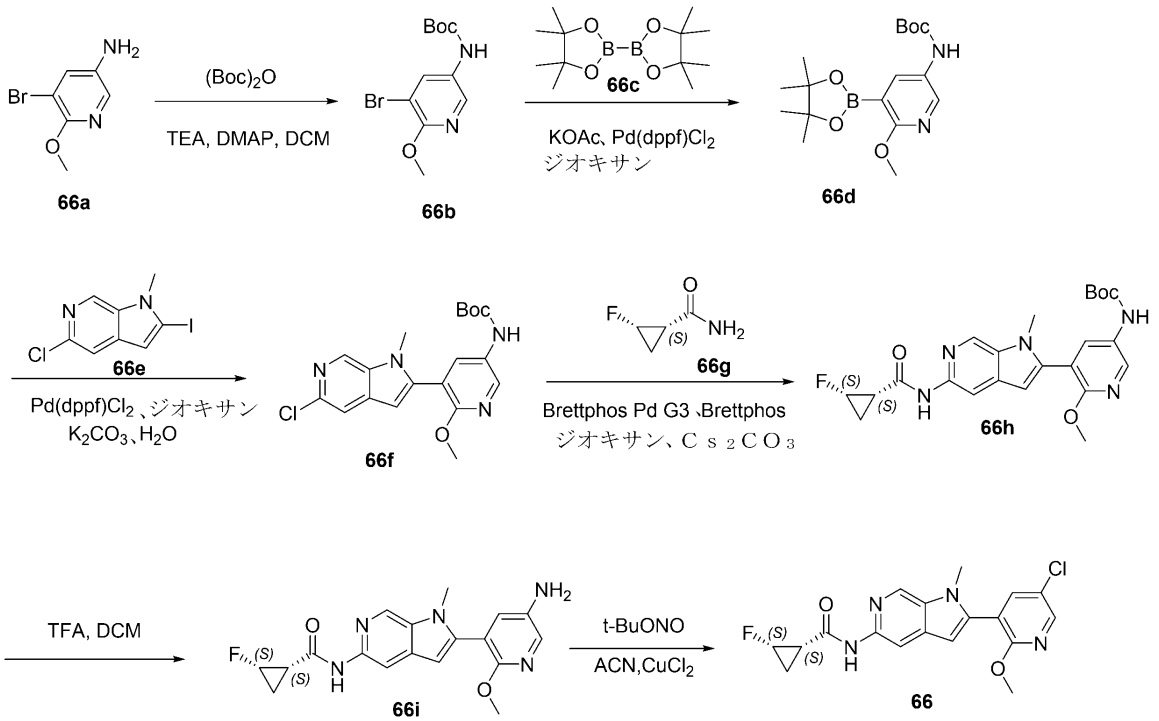
５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６５ｄ）（１２０．０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６５ｅ）（２０９．９ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３９７．９ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４３．７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（３７．３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２０／８０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：８ｍＬ／分；勾配：８分で４０％Ｂ～５０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６５）（５．４ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５７（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．９０（ｍ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝０．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１８－１

．１４　（ｍ，　１Ｈ）。

【０３７５】

実施例Ｓ６６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６６）の合成

【化３７２】



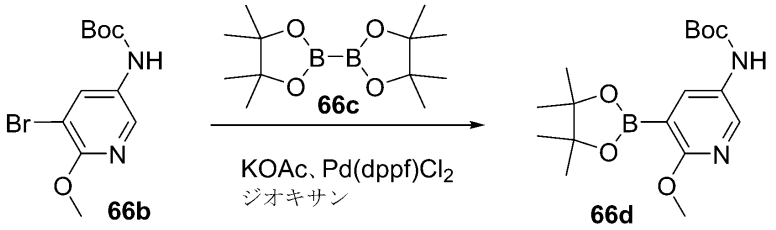
ステップ１：Ｎ－（５－ブロモ－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｂ）の合成

５－ブロモ－６－メトキシピリジン－３－アミン（化合物６６ａ）（４．０ｇ、１９．７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０．０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（４．０ｇ、３９．６０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．５ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）、及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．２ｇ、２３．６４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（５－ブロモ－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｂ）（４．５ｇ、５２％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝３０３．０。

【０３７６】

ステップ２：Ｎ－［６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｄ）の合成

【化３７３】

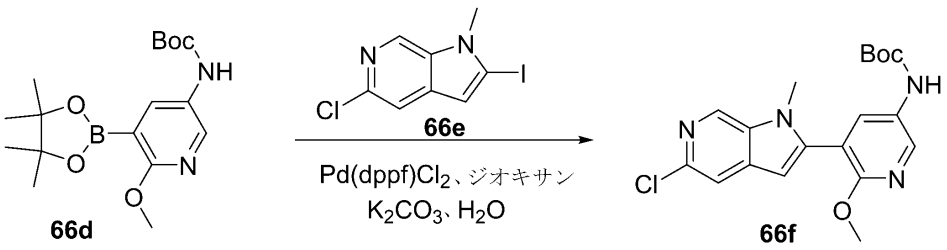


Ｎ－（５－ブロモ－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｂ）（３．２ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）のジオキサン（６４．０ｍＬ）中溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（化合物６６ｃ）（２．０ｇ、７．９２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．６ｇ、１５．８３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．４ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をH_2O／ＡＣＮ（１／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｄ）（７８０．０ｍｇ、４２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５１．２。

【０３７７】

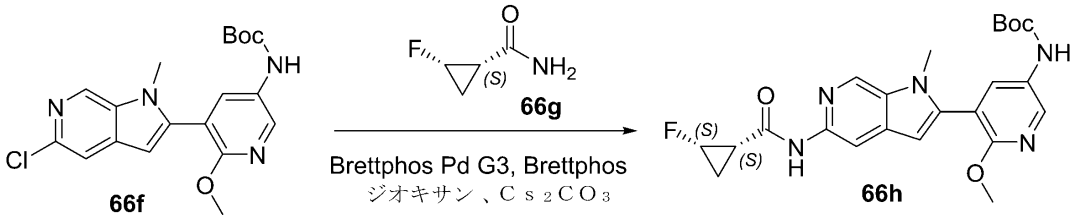
ステップ３：Ｎ－（５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｆ）の合成

【化３７４】

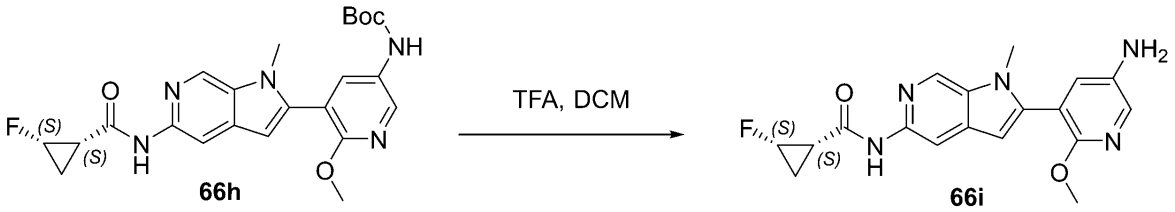


Ｎ－［６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｄ）（１．３ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（５０．０ｍＬ／１０．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６６ｅ）（１．１ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．５ｇ、１１．１４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．３ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｆ）（１．２ｇ、８３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８９．１。

【０３７８】
ステップ４：Ｎ－（５－［５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸（化合物６６ｈ）の合成
【化３７５】



Ｎ－（５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｆ）（６００．０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６６ｇ）（７９５．４ｍｇ、７．７２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１６５．７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１５０８．２ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１３９．９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。反応混合物をマイクロ波下で１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（５－［５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｈ）（３７０．０ｍｇ、５３％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝４５６．２。
【０３７９】
ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－アミノ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６６ｉ）の合成
【化３７６】



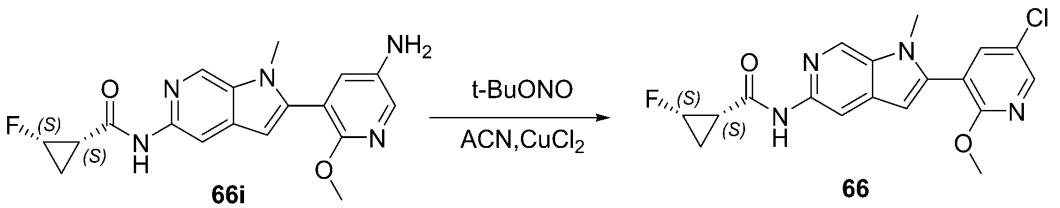
Ｎ－（５－［５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物６６ｈ）（１００．０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈した。混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$水溶液で７に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－アミノ－２－メトキシピリジン－３－イ

ル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６６ｉ）（８０．０ｍｇ、３２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５６．１。

【０３８０】

ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６６）の合成

【化３７７】

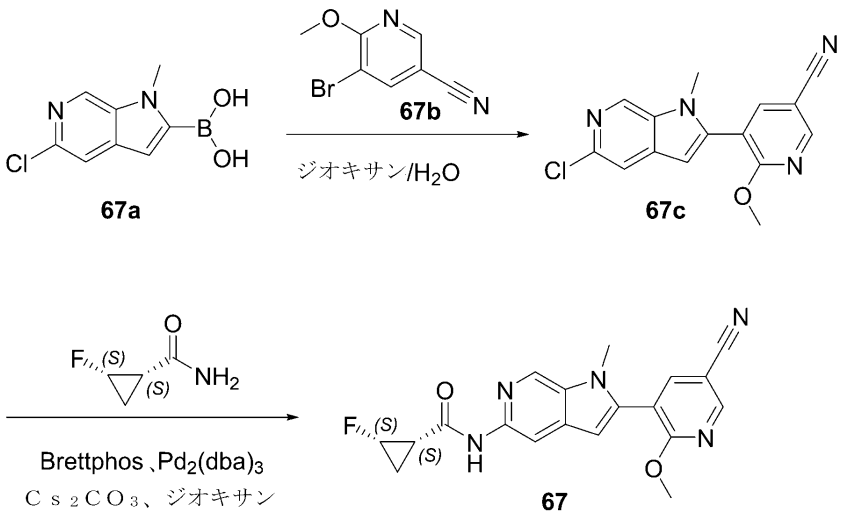


（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－アミノ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６６ｉ）（７０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（４．０ｍＬ）中溶液に、亜硝酸２－メチル－２－プロピル（３０．５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び$CuCl_2$（１３．２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ／H_2O（１／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４６％Ｂ～５５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－クロロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６６）（２．３ｍｇ、３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７５．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【０３８１】

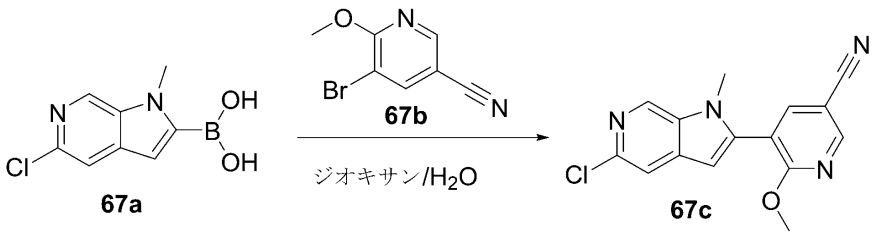
実施例Ｓ６７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－シアノ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６７）の合成

【化３７８】



ステップ１：５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシニコチノニトリル（化合物６７ｃ）の合成

【化３７９】

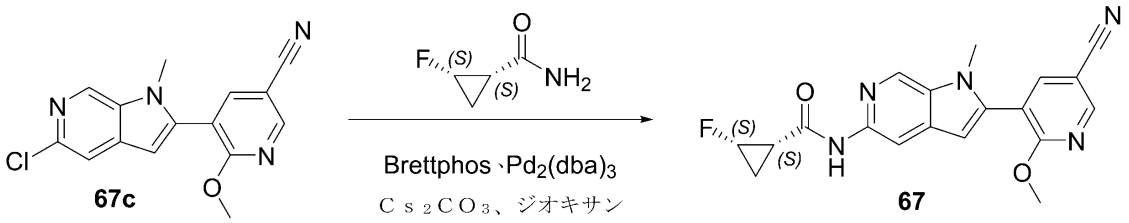


ステップ１：Ｈ２Ｏ／ジオキサン（１．０／１０．０ｍＬ）中の５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物６７ａ）（３００．０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル（化合物６７ｂ）（３６４．５ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｋ３ＰＯ４（５９１．１ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１２０．７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１３５．９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をＮ２下、８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシニコチノニトリル（化合物６７ｃ）（９４．０ｍｇ、２１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２９９．１。

【０３８２】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－シアノ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６７）の合成

【化３８０】

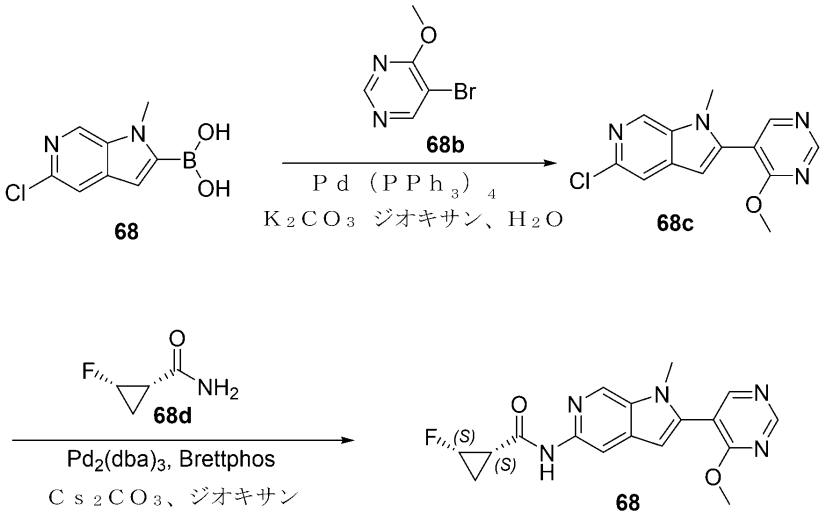


ジオキサン（５．０ｍＬ）中の５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル（化合物６７ｃ）（７６．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１３１．１ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（２４８．７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５４．６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（４６．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で１２％Ｂ～２２％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（５－シアノ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６７）（２０．８ｍｇ、２２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝３６６．３。^1H ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５８ （ｓ，１Ｈ），８．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．６７ （ｓ，１Ｈ），８．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３ （ｓ，１Ｈ），６．６３ （ｓ，１Ｈ），５．０４ － ４．７９ （ｍ，１Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．６６ （ｓ，３Ｈ），２．２６ － ２．１６ （ｍ，１Ｈ），１．７０ － １．５８ （ｍ，１Ｈ），１．１９ － １．１５ （ｍ，１Ｈ）。

【０３８３】

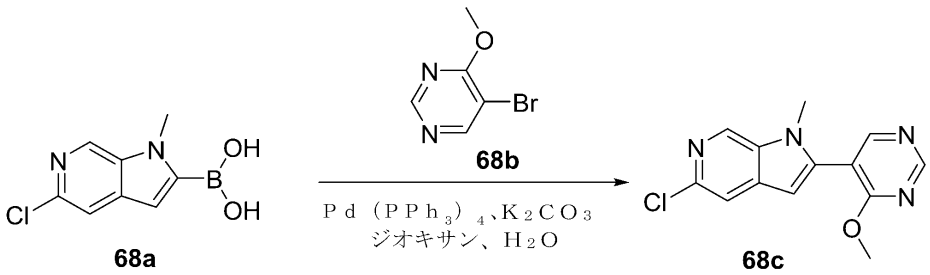
実施例Ｓ６８：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６８）の合成

【化３８１】



ステップ１：５－クロロ－２－（４－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６８ｃ）の合成

【化３８２】

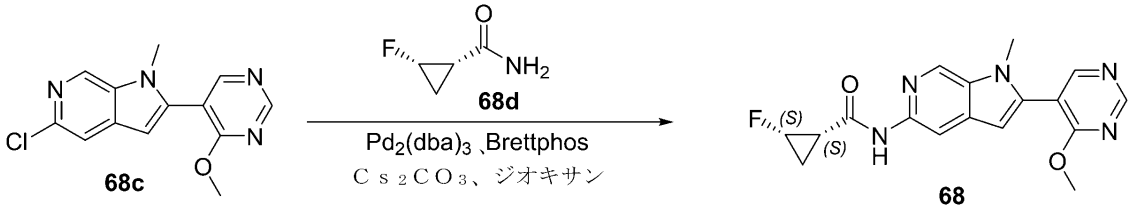


（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（化合物６８ａ）（２２２．７ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ２Ｏ（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、５－ブロモ－４－メトキシピリミジン（化合物６８ｂ）（２００．０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（４３８．７ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ３）４（１２２．３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（４－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６８ｃ）（８０．０ｍｇ、２７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２７５．１。

【０３８４】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６８）の合成

【化３８３】

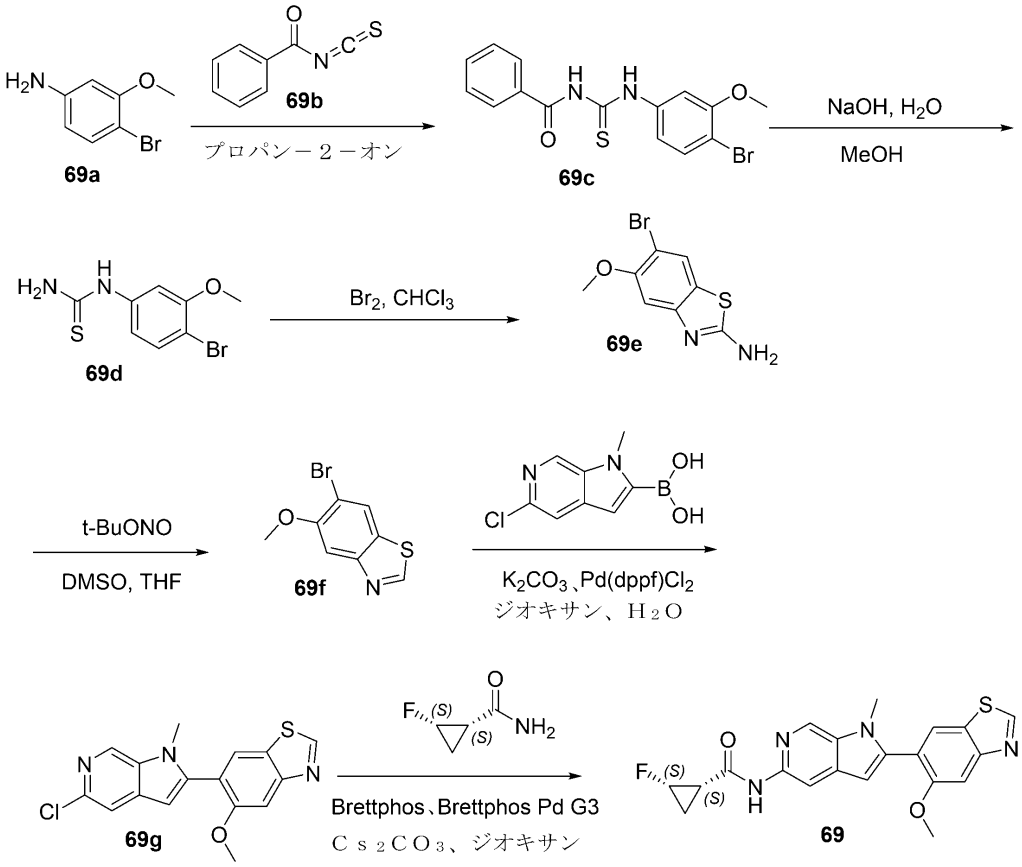


５－クロロ－２－（４－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物６８ｃ）（７０．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６８ｄ）（１３１．４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２４９．１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２７．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（２３．１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_3CN／H_2O（４０／６０、ｖ／ｖ）を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で１４％～４４％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６８）（２．０ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３４２．１。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５８（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，２Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．０３－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０３８５】

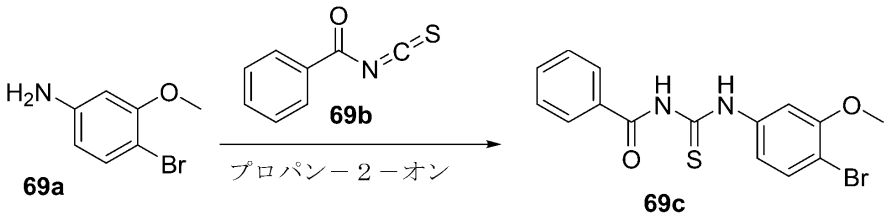
実施例Ｓ６９：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６９）の合成

【化３８４】



ステップ１：１－ベンゾイル－３－（４－ブロモ－３－メトキシフェニル）チオ尿素（化合物６９ｃ）の合成

【化３８５】

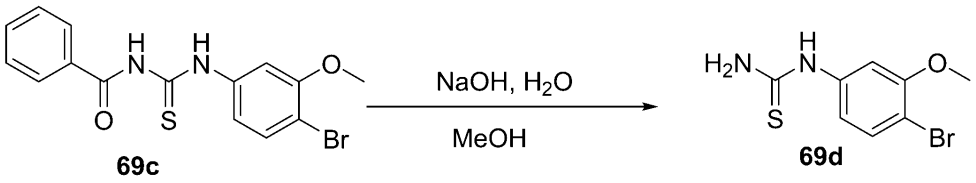


４－ブロモ－３－メトキシアニリン（化合物６９ａ）（１０．０ｇ、４９．４９ｍｍｏｌ）のプロパン－２－オン（１００．０ｍＬ）中溶液に、イソチオシアン酸ベンゾイル（化合物６９ｂ）（８．８ｇ、４９．５３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過した。固形分をCH_3OHで洗浄し、乾燥して、１－ベンゾイル－３－（４－ブロモ－３－メトキシフェニル）チオ尿素（化合物６９ｃ）（１３．０ｇ、７２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３６５．０。

【０３８６】

ステップ２：４－ブロモ－３－メトキシフェニルチオ尿素（化合物６９ｄ）の合成

【化３８６】

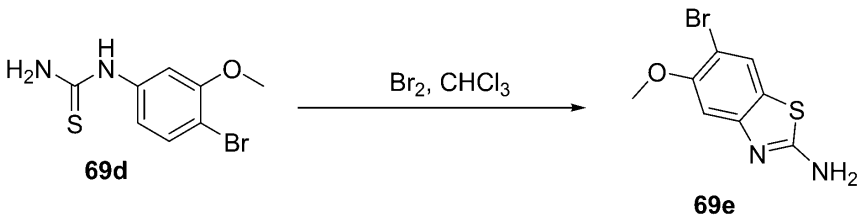


１－ベンゾイル－３－（４－ブロモ－３－メトキシフェニル）チオ尿素（化合物６９ｃ）（７．０ｇ、１９．１５ｍｍｏｌ）のH_2O（３５．０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（７０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（０．８ｇ、２１．０１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－ブロモ－３－メトキシフェニルチオ尿素（化合物６９ｄ）（４．５ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２６１．０。

【０３８７】

ステップ３：６－ブロモ－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（化合物６９ｅ）の合成

【化３８７】

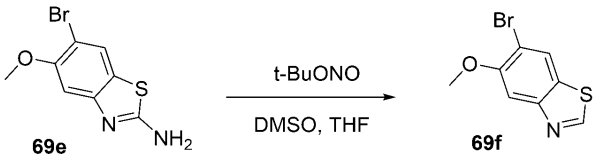


４－ブロモ－３－メトキシフェニルチオ尿素（化合物６９ｄ）（４．５ｇ、１７．２２ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（７０．０ｍＬ）中溶液に、Br_2（３．３ｇ、２０．６５ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過した。固形分を集め、乾燥して、６－ブロモ－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（化合物６９ｅ）（３．０ｇ、６７％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２５８．９。

【０３８８】

ステップ４：６－ブロモ－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物６９ｆ）の合成

【化３８８】



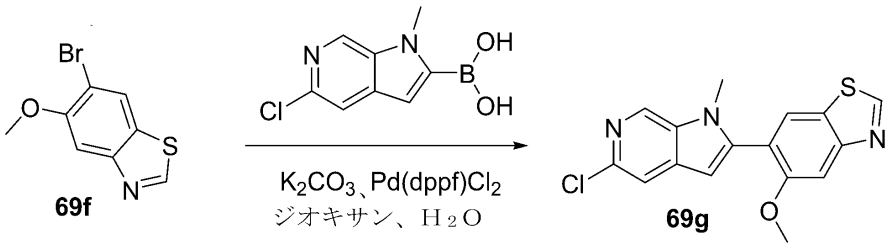
６－ブロモ－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（化合物６９ｅ）（３．０ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ｔ－ＢｕＯＮＯ（１．８ｇ、１７．３６ｍｍｏｌ）及びＤＭＳＯ（０．０７ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を

H_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物６９ｆ）（６８０．０ｍｇ、２４％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２４３．９。

【０３８９】

ステップ５：６－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物６９ｇ）の合成

【化３８９】

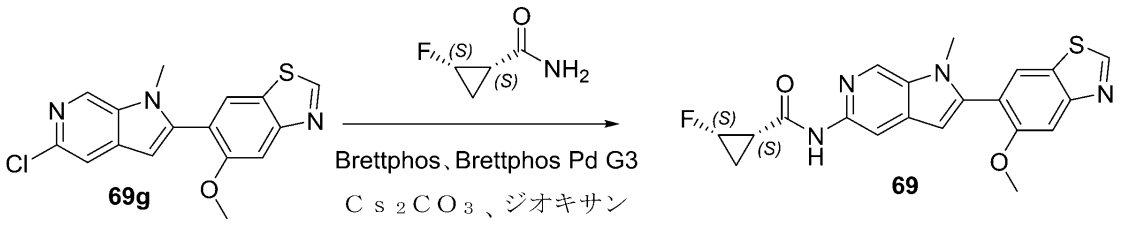


６－ブロモ－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物６９ｆ）（３００．０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（５．０ｍＬ／０．５ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（５０９．４ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（２５８．６ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８９．９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物６９ｇ）（１６０．０ｍｇ、５９％）をオフホワイトの油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３３０．０。

【０３９０】

ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６９）の合成

【化３９０】



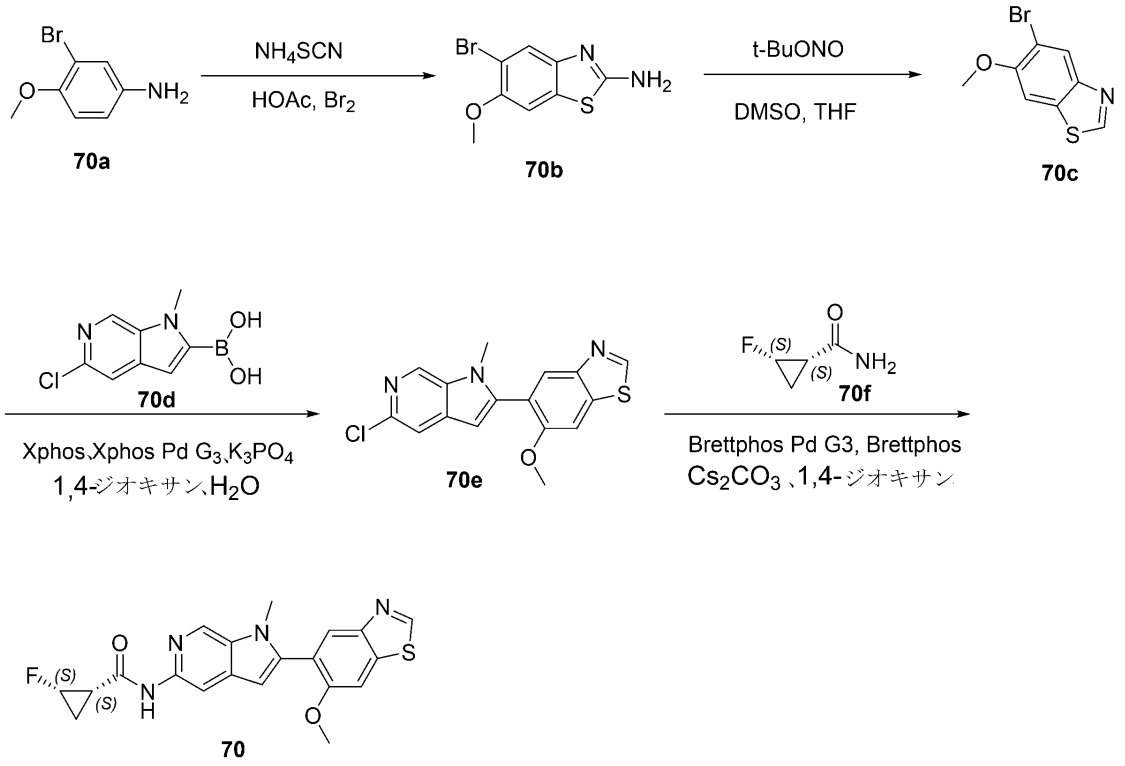
６－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物６９ｇ）（１６０．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２５０．０ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５２．８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４３．９ｍｇ、０．

０９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（４７４．２ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３５／６６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で１２％Ｂ～２２％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物６９）（１．１ｍｇ、１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９７．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．５７（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，１Ｈ）。

【０３９１】

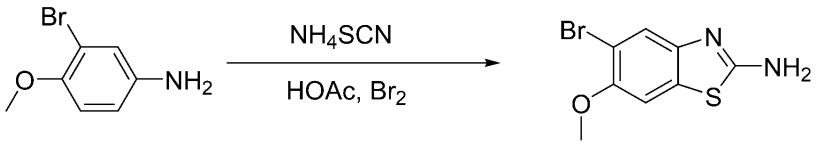
実施例Ｓ７０：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７０）の合成

【化３９１】



ステップ１：５－ブロモ－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（化合物７０ｂ）の合成

【化３９２】



70a　　70b

３－ブロモ－４－メトキシアニリン（化合物７０ａ）（２．０ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（１０．０ｍＬ）中溶液に、チオシアン酸アンモニウム（３．８ｇ、４９．８８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、Br_2（０．６ｍＬ）を０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液で０℃にてクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。残留物のｐＨをNH_3・H_2Oで１２に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２０／８０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（化合物７０ｂ）（３．０ｇ、９３％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２５８．９。

【０３９２】

ステップ２：５－ブロモ－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物７０ｃ）の合成

【化３９３】



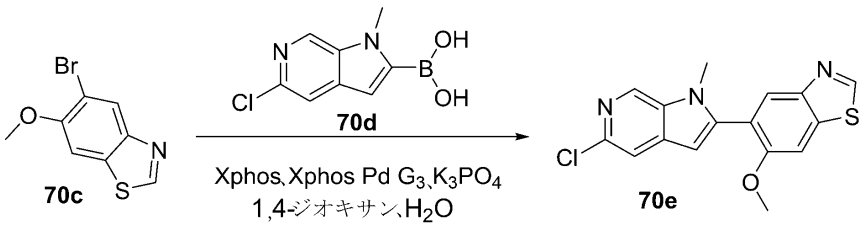
70b　　70c

５－ブロモ－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（化合物７０ｂ）（２．７ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＤＭＳＯ（９０．０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＮＯ（１．８ｇ、１７．４５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８８／１２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物７０ｃ）（１．４ｇ、４４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２４３．９。

【０３９３】

ステップ３：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物７０ｅ）の合成

【化３９４】

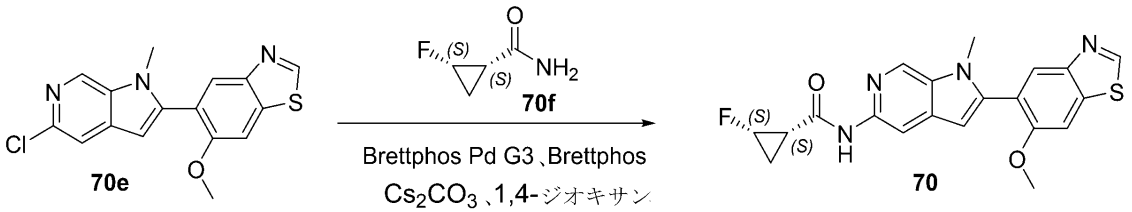


５－ブロモ－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物７０ｃ）（２００．０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物７０ｄ）（１７０．６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５２１．７ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（７８．１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６９．３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５６／４４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物７０ｅ）（１４０．０ｍｇ、５２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝３３０．０。

【０３９４】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７０）の合成

【化３９５】



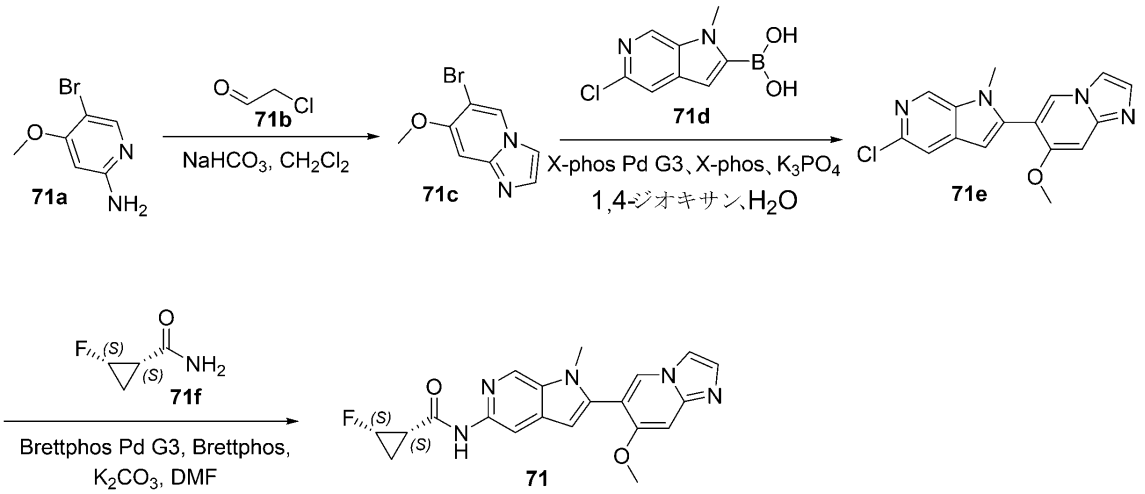
５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール（化合物７０ｅ）（１２０．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７０ｆ）（１８７．５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３５５．６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３９．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３３．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（０／１００、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３６％Ｂ～４６％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フ

ルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７０）（９．４ｍｇ、７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０３９５】

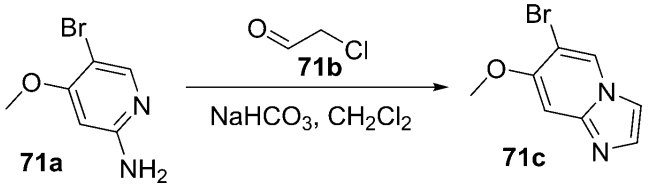
実施例Ｓ７１：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７１）の合成

【化３９６】



ステップ１：６－ブロモ－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（化合物７１ｃ）の合成

【化３９７】



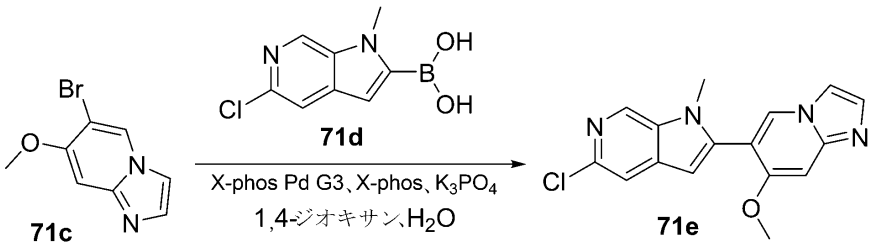
ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０．０ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（１０．０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－アミン（化合物７１ａ）（５００．０ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロアセトアルデヒド（化合物７１ｂ）（１０６３．０ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－ブロモ－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（化合物７１ｃ）（２３０．０ｍｇ、６６％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ

（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２７．０。

【０３９６】

ステップ２：６－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（化合物７１ｅ）の合成

【化３９８】

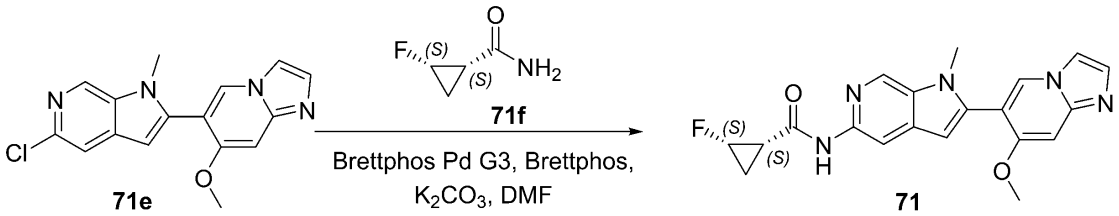


６－ブロモ－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（化合物７１ｃ）（３２０．０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（化合物７１ｄ）（４４４．８ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５９８．３ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１３４．４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、及びＸ－ｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１１９．３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９１／９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（化合物７１ｅ）（２７０．０ｍｇ、６１％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１３．１。

【０３９７】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７１）の合成

【化３９９】



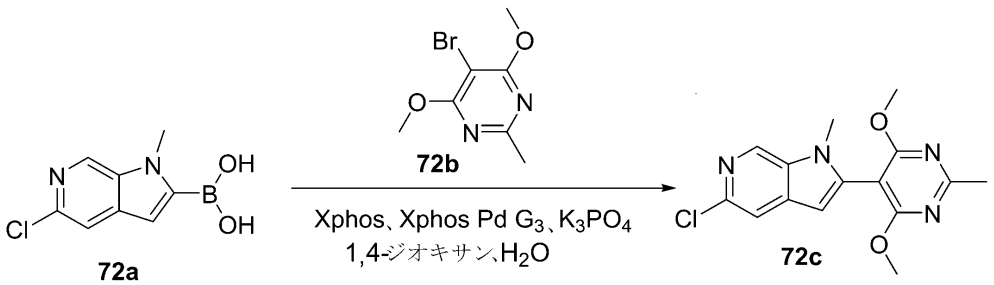
６－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（化合物７１ｅ）（２５０．０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７１ｆ）（４１２．０ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３３１．４ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８５．８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（７２．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し

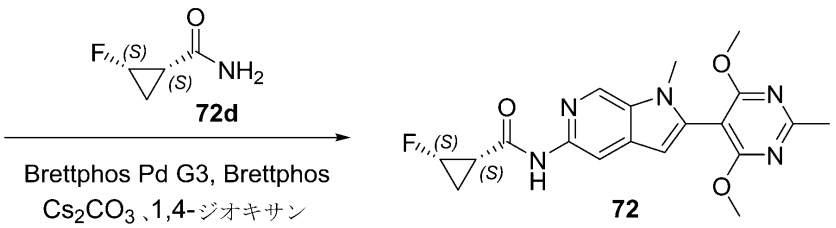
た。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９１／９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２４％Ｂ～３４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（７－メトキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７１）（１０．０ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．０５（ｍ，１Ｈ）。

【０３９８】

実施例Ｓ７２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７２）の合成

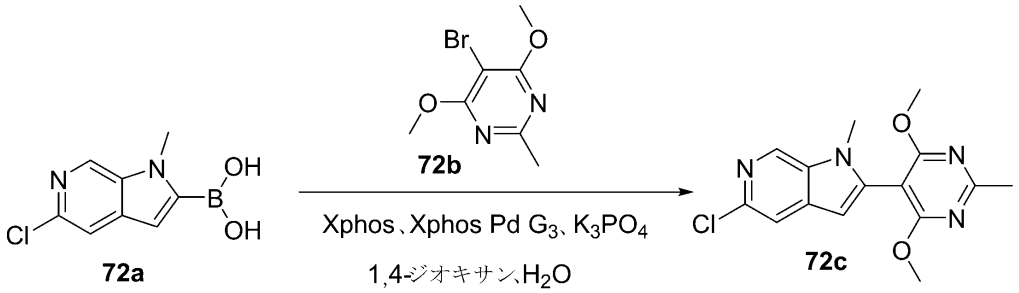
【化４００】





ステップ１：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４，６－ジメトキシ－２－メチルピリミジン（化合物７２ｃ）の合成

【化４０１】

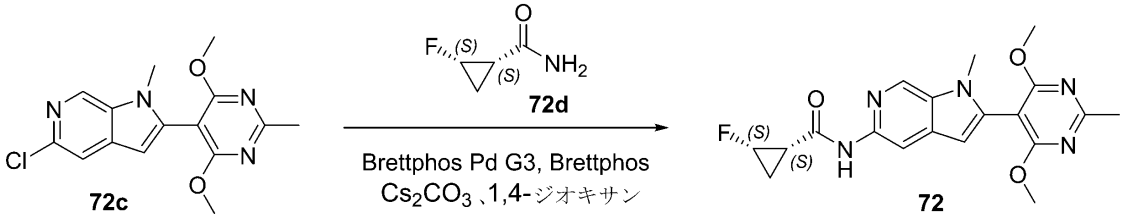


５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物７２ａ）（２００．０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、５－ブロモ－４，６－ジメトキシ－２－メチルピリミジン（化合物７２ｂ）（２６５．８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４０３．５ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９０．６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ３（１０９．８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６５／３５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４，６－ジメトキシ－２－メチルピリミジン（化合物７２ｃ）（１３０．０ｍｇ、４３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝３１９．１。

【０３９９】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７２）の合成

【化４０２】



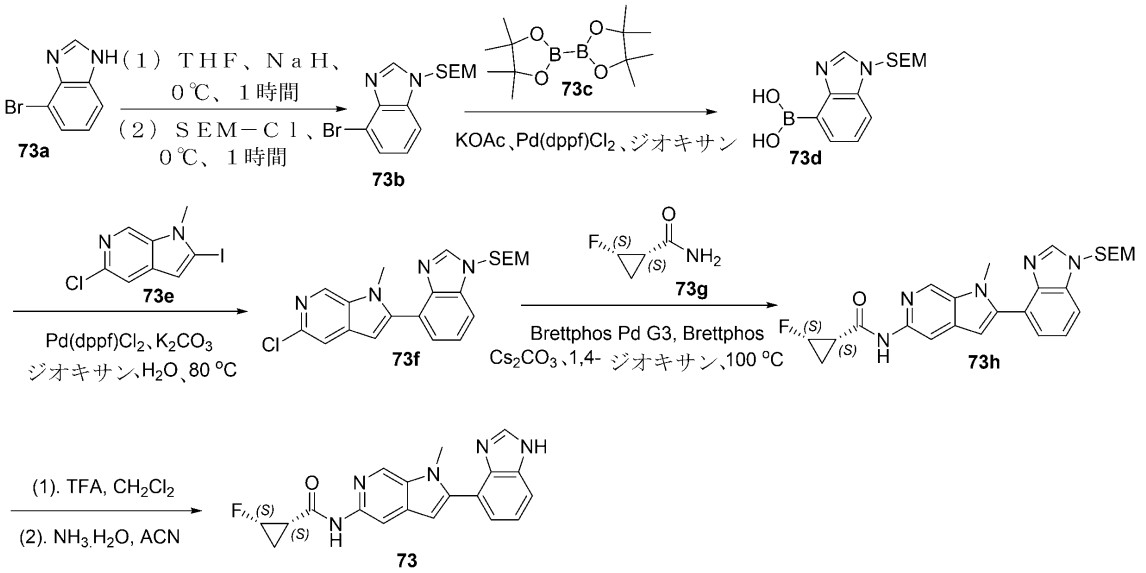
５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４，６－ジメトキシ－２－メチルピリミジン（化合物７２ｃ）（１１０．０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７２ｄ）（１０３．５ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３３７．３ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３７．１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３１．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１７％Ｂ～２７％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬ

Ｃにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７２）（８．１ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０４００】

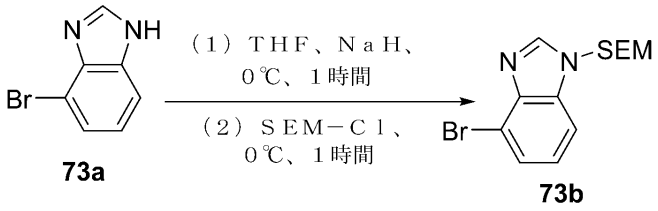
実施例Ｓ７３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７３）の合成

【化４０３】



ステップ１：４－ブロモ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７３ｂ）の合成

【化４０４】



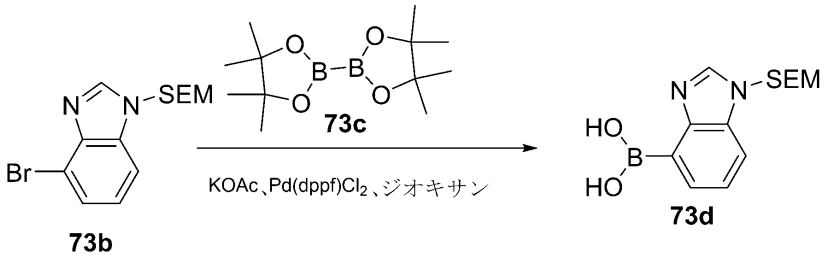
４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７３ａ）（１．０ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１８２．６ｍｇ、６０％）をＮ$_{2}$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（１．２ｇ、７．６１ｍｍｏｌ）を混合物に０℃で添加した。得られた混合物をＮ$_{2}$下、室温で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－１－

［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７３ｂ）（１．５ｇ、９０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３２７．０。

【０４０１】

ステップ２：１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－４－イルボロン酸（化合物７３ｄ）の合成

【化４０５】

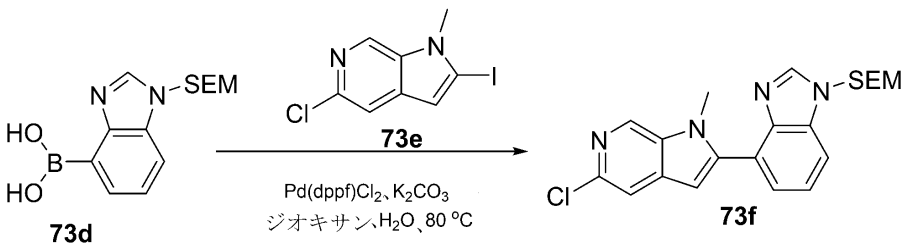


ジオキサン（２０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７３ｂ）（１．７ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（化合物７３ｃ）（３．９ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＫＯＡｃ（１．５ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ／H_2O（２／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－４－イルボロン酸（化合物７３ｄ）（１．１ｇ、７９％）を暗黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２９３．１。

【０４０２】

ステップ３：４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７３ｆ）の合成

【化４０６】



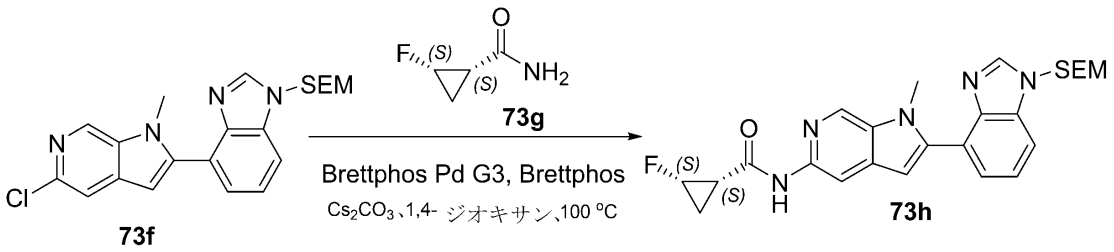
ジオキサン／H_2O（１５．０／１．５ｍＬ）中の１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－４－イルボロン酸（化合物７３ｄ）（１．１ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）及び５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７３ｅ）（８８０．８ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（１．５ｇ、１１．２９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２７５．４ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（３／７、ｖ／ｖ）を

用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７３ｆ）（９００．０ｍｇ、５７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４１３．１。

【０４０３】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［１－メチル－２－（１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－４－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７３ｈ）の合成

【化４０７】

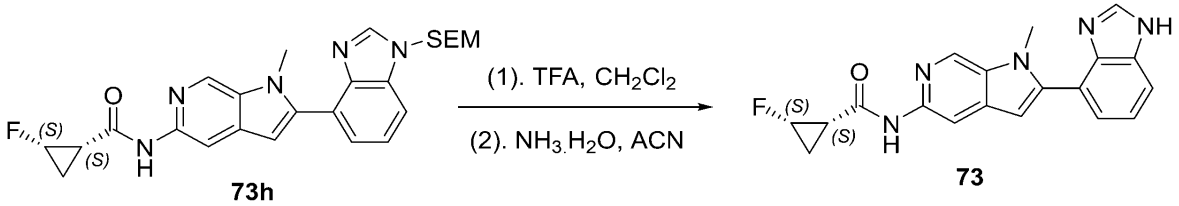


ジオキサン（５．０ｍＬ）中の４－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７３ｆ）（３００．０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７３ｇ）（２９９．５ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６５．８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（７１０．０ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１３．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を$Ｎ_{2}$下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［１－メチル－２－（１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－４－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７３ｈ）（１１０．０ｍｇ、３１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４８０．２。

【０４０４】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７３）の合成

【化４０８】



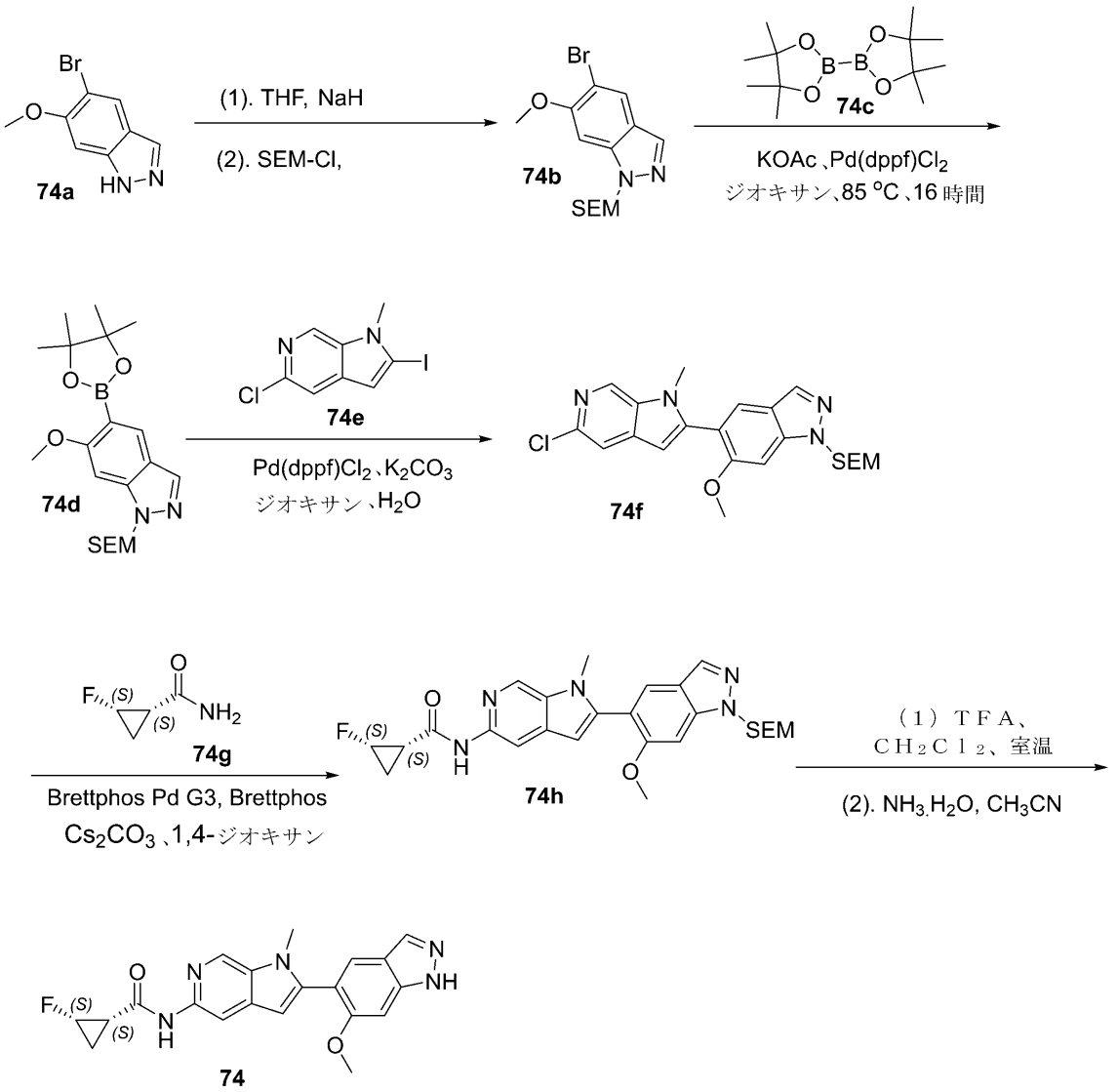
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［１－メチル－２－（１－［［２－（トリメチル

シリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール－４－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７３ｈ）（１００．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。上記の残留物にＡＣＮ（１．０ｍＬ）及び$NH_3 \cdot H_2O$（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で更に１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で１３％Ｂ～４３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７３）（５．１ｍｇ、７．０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１８（ｍ，１Ｈ）。

【０４０５】

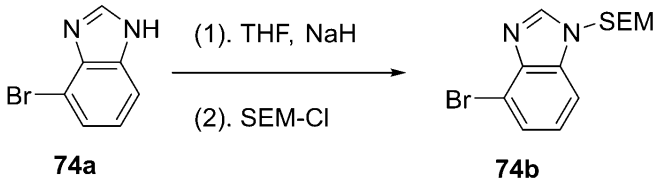
実施例Ｓ７４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７４）の合成

【化４０９】



ステップ１：４－ブロモ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７４ｂ）の合成

【化４１０】



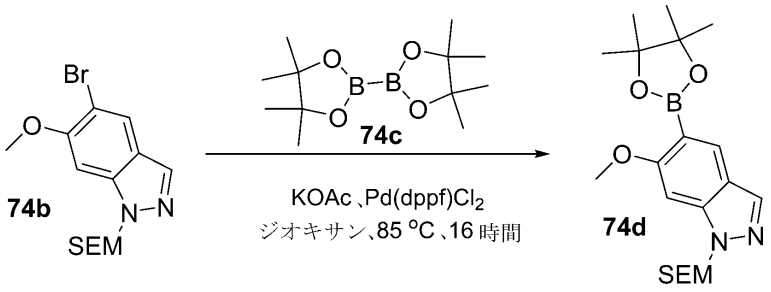
４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール（化合物７４ａ）（１．０ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１８２．６ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（１．２ｇ、７．６１ｍｍｏｌ）を混合物に０℃で添加した。得られた混合物をN_2下で室温にて更に２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］－１，３－ベンゾジアゾール（化合

物７４ｂ）（１．５ｇ、９０％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３２７．０。

【０４０６】

ステップ２：６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物７４ｄ）の合成

【化４１１】

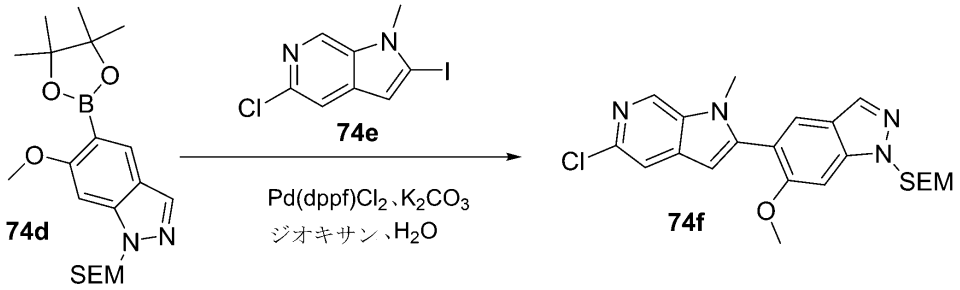


５－ブロモ－６－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物７４ｂ）（１．４０ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２８６．６ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．１ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（化合物７４ｃ）（２．９ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_{2}$下、８５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物７４ｄ）（１．４ｇ、８８％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４０５．２。

【０４０７】

ステップ３：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシ－１－［［２（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物７４ｆ）の合成

【化４１２】



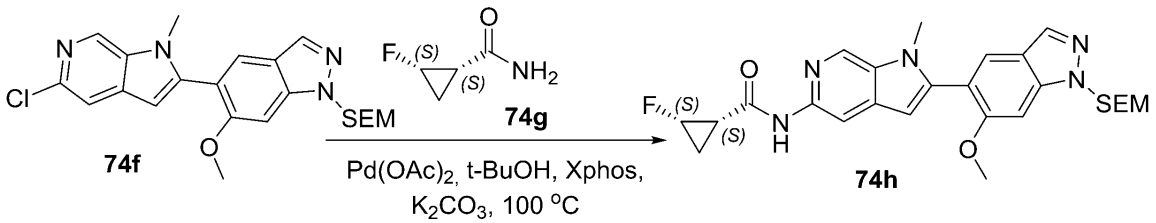
ジオキサン／Ｈ$_{2}$Ｏ（５．０／０．５ｍＬ）中の６－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物７４ｄ）（４００．０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及び５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７４ｅ）（２３１．４ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４１０

．１ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（７２．３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物７４ｆ）（１５０．０ｍｇ、３４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４３．２。

【０４０８】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７４ｈ）の合成

【化４１３】

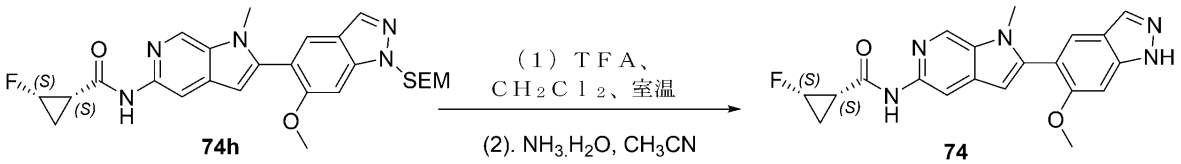


ｔ－ＢｕＯＨ（４．０ｍＬ）中の５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－６－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール（化合物７４ｆ）（１３０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７４ｇ）（１８１．５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１２１．６ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、及びＸ－Ｐｈｏｓ（３２．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１／８、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７４ｈ）（１３０．０ｍｇ、８６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１０．２。

【０４０９】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７４）の合成

【化４１４】

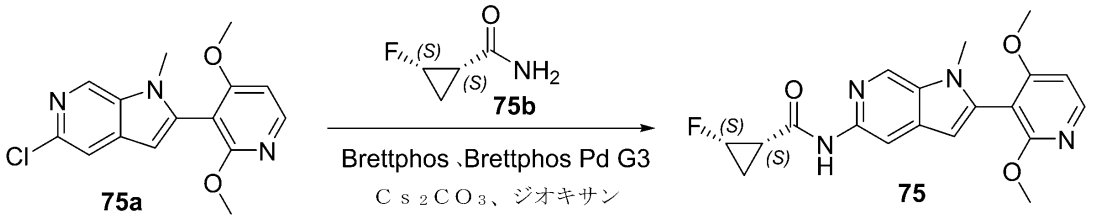


（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル］インダゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７４ｈ）（１５０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。上記の残留物に$NH_3 \cdot H_2O$（３．０ｍＬ）及びＡＣＮ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（分取用）；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分で４１％Ｂ～５９％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（６－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７４）（５．６ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８０．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １３．０４（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０４１０】

実施例Ｓ７５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７５）の合成

【化４１５】



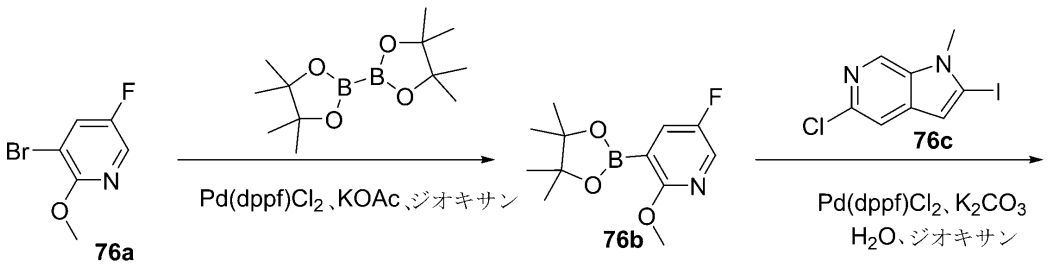
３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，４－ジメトキシピリジン（化合物７５ａ）（１８０．０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７５ｂ）（６１０．９ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５７９．２ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６３．６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５３．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をマイクロ波下で１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２９％Ｂ～３９％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキ

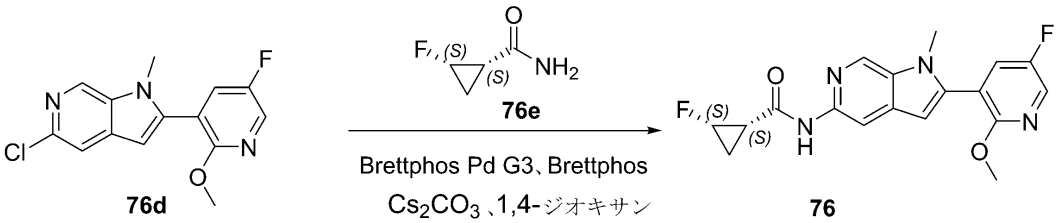
サミド（化合物７５）（４４．０ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３７１．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），５．０３－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０４１１】

実施例Ｓ７６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７６）の合成

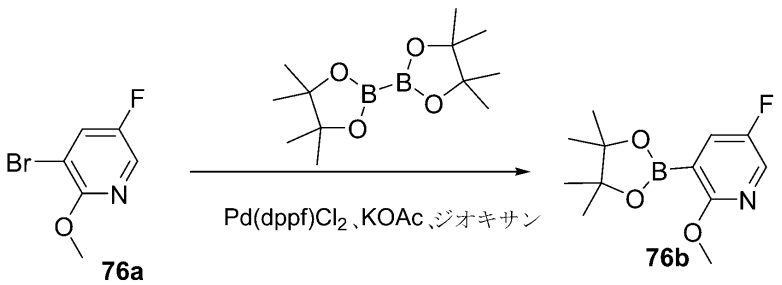
【化４１６】





ステップ１：５－フルオロ－２－メトキシ－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）ピリジン（化合物７６ｂ）の合成

【化４１７】



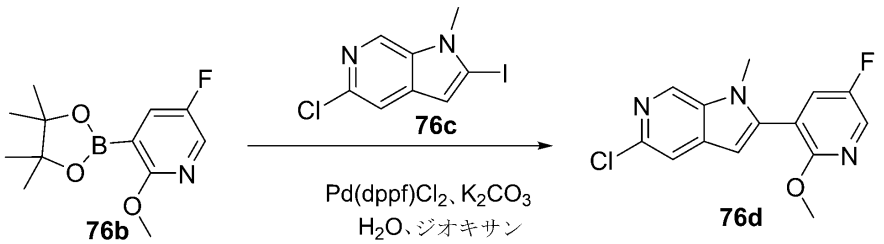
３－ブロモ－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物７６ａ）（１．０ｇ、４．８５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．４ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．４ｇ、１４．５６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（７１０．３ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、

酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－フルオロ－２－メトキシ－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）ピリジン（化合物７６ｂ）（４５０．０ｍｇ、３６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２５４．１。

【０４１２】

ステップ２：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物７６ｄ）の合成

【化４１８】

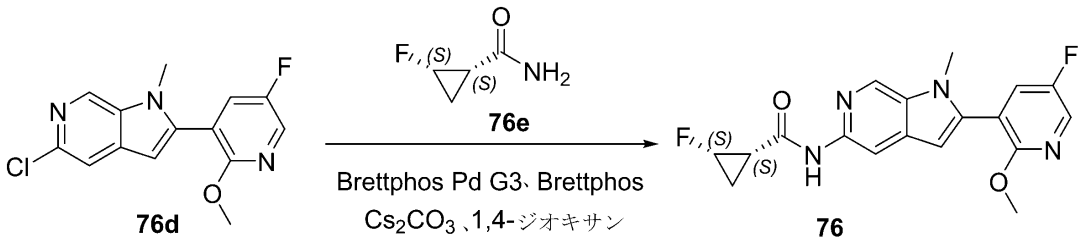


５－フルオロ－２－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（化合物７６ｂ）（４００．０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（５．０／０．５ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７６ｃ）（５５４．７ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２３１．２ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（６５５．３ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物７６ｄ）（４００．０ｍｇ、８６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２９２．１。

【０４１３】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７６）の合成

【化４１９】



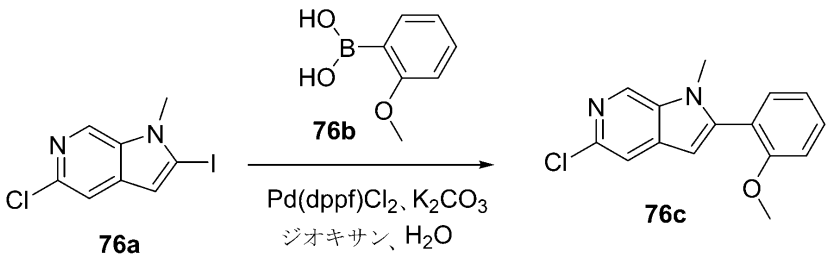
３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２－メトキシピリジン（化合物７６ｄ）（３２０．０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）のジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド（化合物７６ｅ）（５６５．４ｍｇ、５．４８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏ

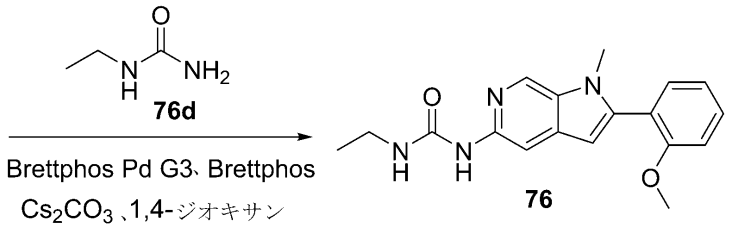
ｓ（２３５．５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１９８．８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１．０ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で４５％Ｂ～７５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物７６）（３１．３ｍｇ、７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３５９．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５９ （ｓ，１Ｈ），８．６７ （ｓ，１Ｈ），８．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ３．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３ （ｓ，１Ｈ），７．９４ － ７．９０ （ｍ，１Ｈ），６．６０ （ｄ，Ｊ ＝ ０．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．０５ － ４．７７ （ｍ，１Ｈ），３．９０ （ｓ，３Ｈ），３．６７ （ｓ，３Ｈ），２．２５ － ２．１６ （ｍ，１Ｈ），１．７２－ １．６２ （ｍ，１Ｈ），１．２２ － １．１２ （ｍ，１Ｈ）。

【０４１４】

実施例Ｓ７７：３－エチル－１－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿素（化合物７７）の合成

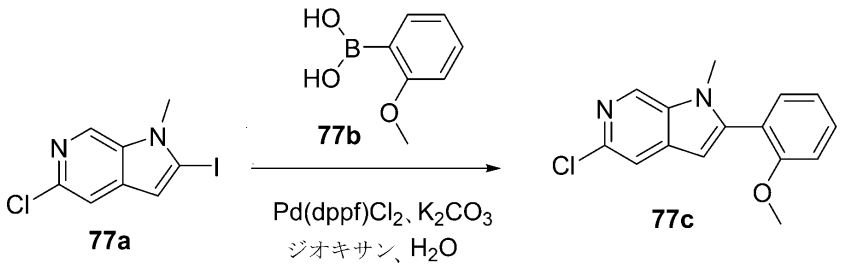
【化４２０】





ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７６ｃ）の合成

【化４２１】

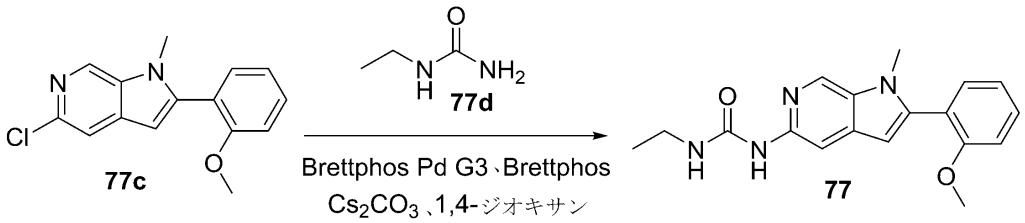


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７７ａ）（２００．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシフェニルボロン酸（化合物７７ｂ）（１２４．７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２８３．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５０．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７０／３０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７７ｃ）（１４０．０ｍｇ、７５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２７３．１。

【０４１５】

ステップ２：３－エチル－１－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿素（化合物７７）の合成

【化４２２】



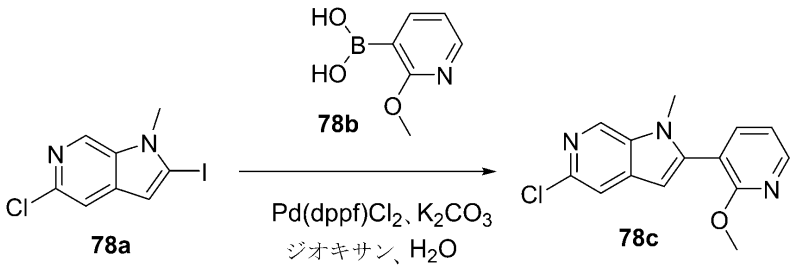
５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７７ｃ）（１２０．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、エチル尿素（化合物７７ｄ）（１１６．３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４３０．１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４７．２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３９．９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４４％Ｂ～５３％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、３－エチル－１－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿

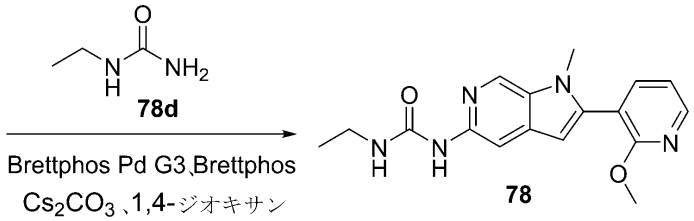
素（化合物７７）（３４．７ｍｇ、２４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１６。（ｍ，２Ｈ），１．１２－１．０８（ｍ，３Ｈ）。

【０４１６】

実施例Ｓ７８：３－エチル－１－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿素（化合物７８）の合成

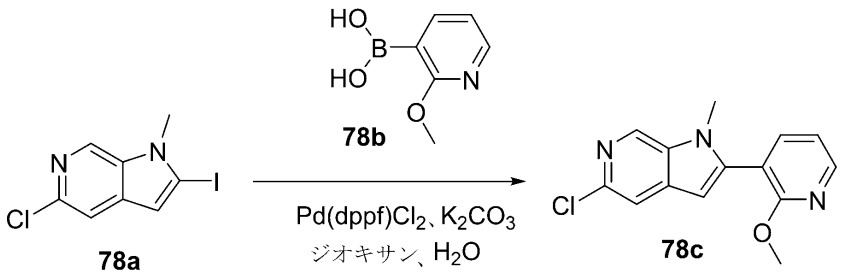
【化４２３】





ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物７８ｃ）の合成

【化４２４】



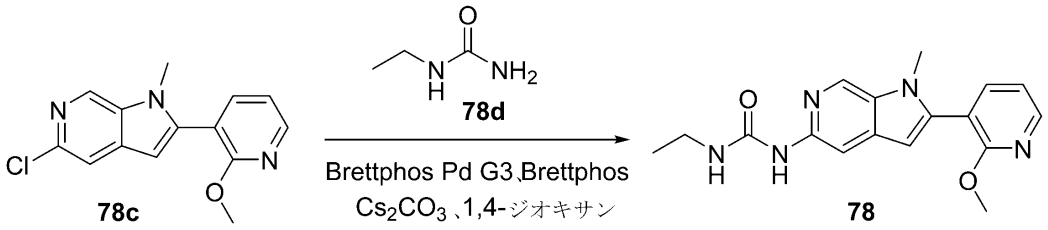
５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７８ａ）（２２０．０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_{2}$Ｏ（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（化合物７８ｂ）（１３８．０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３１１．８ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（５０．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウ

ム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６４／３６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物７８ｃ）（１６０．０ｍｇ、７８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７４．１。

【０４１７】

ステップ２：３－エチル－１－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿素（化合物７８）の調製

【化４２５】

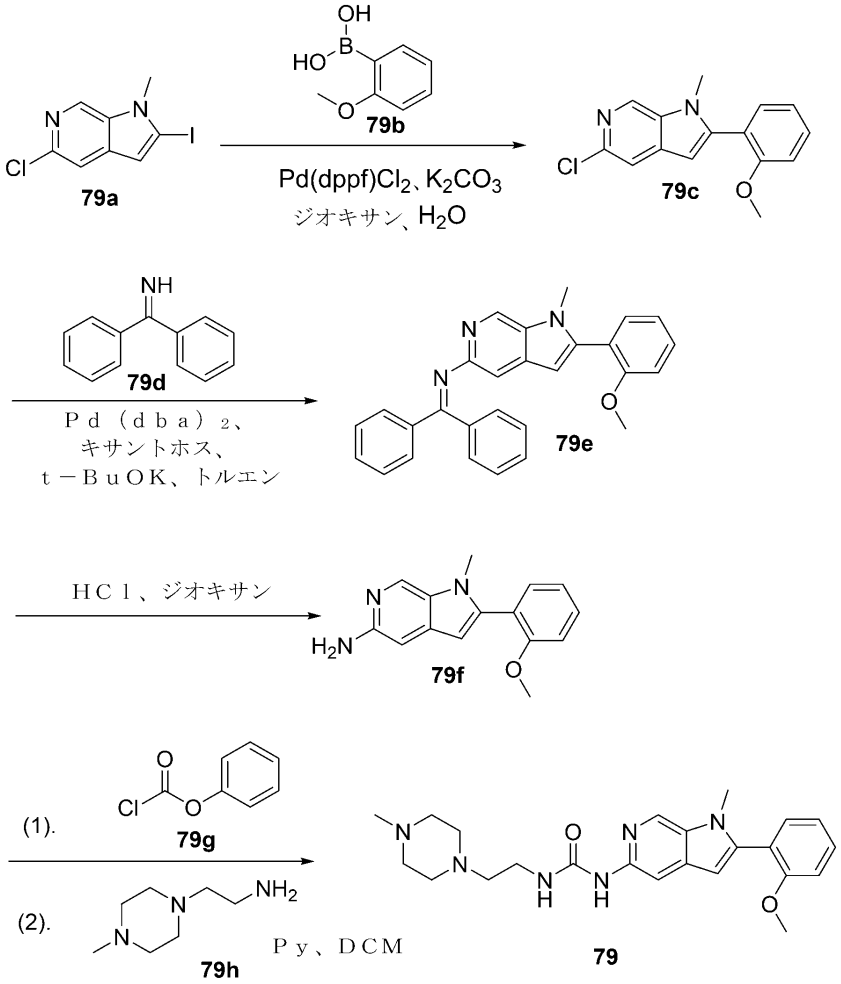


３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２－メトキシピリジン（化合物７８ｃ）（１４０．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、エチル尿素（化合物７８ｄ）（１２５．３ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４９９．９ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５４．９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４６．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８４／１６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３７％Ｂ～４６％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、３－エチル－１－［２－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿素（化合物７８）（３６．２ｍｇ、２４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．３３（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．１６（ｍ，２Ｈ），１．１２－１．０８（ｍ，３Ｈ）。

【０４１８】

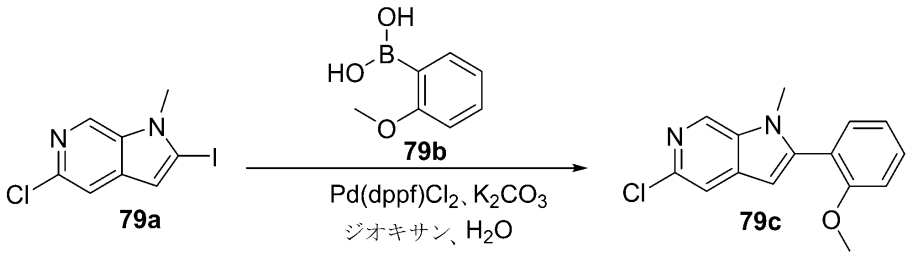
実施例Ｓ７９：３－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］尿素（化合物７９）の合成

【化４２６】



ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７９ｃ）の合成

【化４２７】



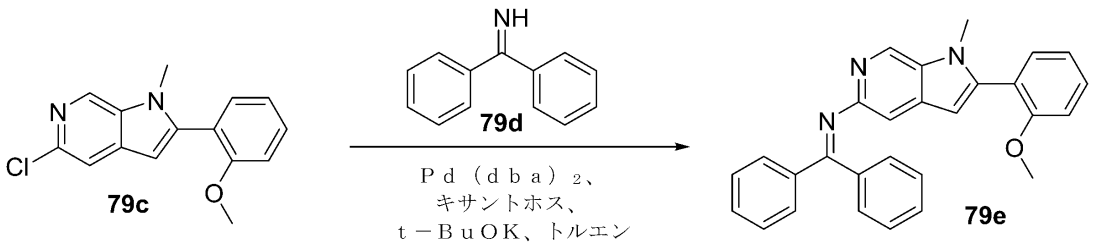
５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７９ａ）（１．０ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ2Ｏ（１０．０ｍＬ／１．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシフェニルボロン酸（化合物７９ｂ）（６１８．３ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ2（５００．１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、及びＫ2ＣＯ3（１４１７．９ｍｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）をＮ2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ2Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／

１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７９ｃ）（８００．０ｍｇ、８６％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７３．１。

【０４１９】

ステップ２：Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１，１－ジフェニルメタンイミン（化合物７９ｅ）の合成

【化４２８】



５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物７９ｃ）（７５０．０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）のトルエン（１０．０ｍＬ）中溶液に、ジフェニルメタンイミン（化合物７９ｄ）（１４９５．２ｍｇ、８．２５ｍｍｏｌ）、キサントホス（３１８．２ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＫ（９２５．７ｍｇ、８．２５ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（５０３．６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１，１－ジフェニルメタンイミン（化合物７９ｅ）（２２０．０ｍｇ、３１％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１８．２。

【０４２０】

ステップ３：２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物７９ｆ）の合成

【化４２９】



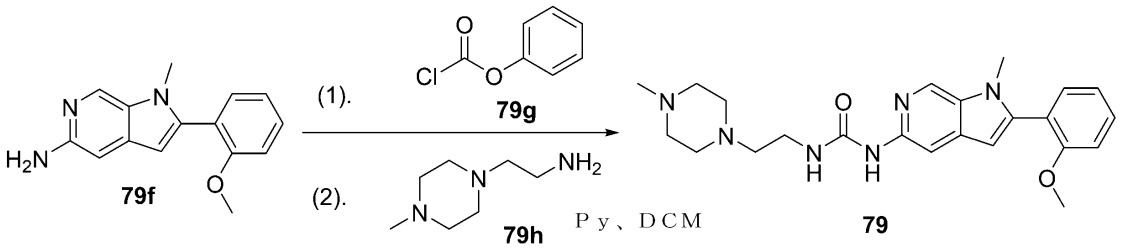
Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１，１－ジフェニルメタンイミン（化合物７９ｅ）（２００．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）中溶液を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈した。混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$水溶液で７に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８５／１５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル

ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物７９ｆ）（１００．０ｍｇ、８２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５４．１。

【０４２１】

ステップ４：３－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］尿素（化合物７９）の合成

【化４３０】

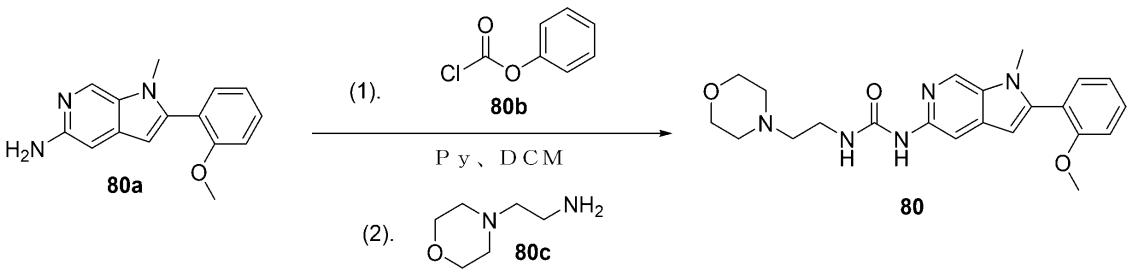


２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物７９ｆ）（１２０．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のピリジン／ＤＣＭ（１．０ｍＬ／８．０ｍＬ）中溶液に、クロロギ酸フェニル（化合物７９ｇ）（７４．２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンアミン（化合物７９ｈ）（２０３．７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のピリジン（１０．０ｍＬ）中溶液を残留物に添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_3CN／H_2O（９／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３７％Ｂ～６７％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］尿素（化合物７９）（１４．１ｍｇ、７％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２３．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．８５（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４０（ｍ，１０Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）。

【０４２２】

実施例Ｓ８０：１－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－３－（２－モルホリノエチル）尿素（化合物８０）の合成

【化４３１】

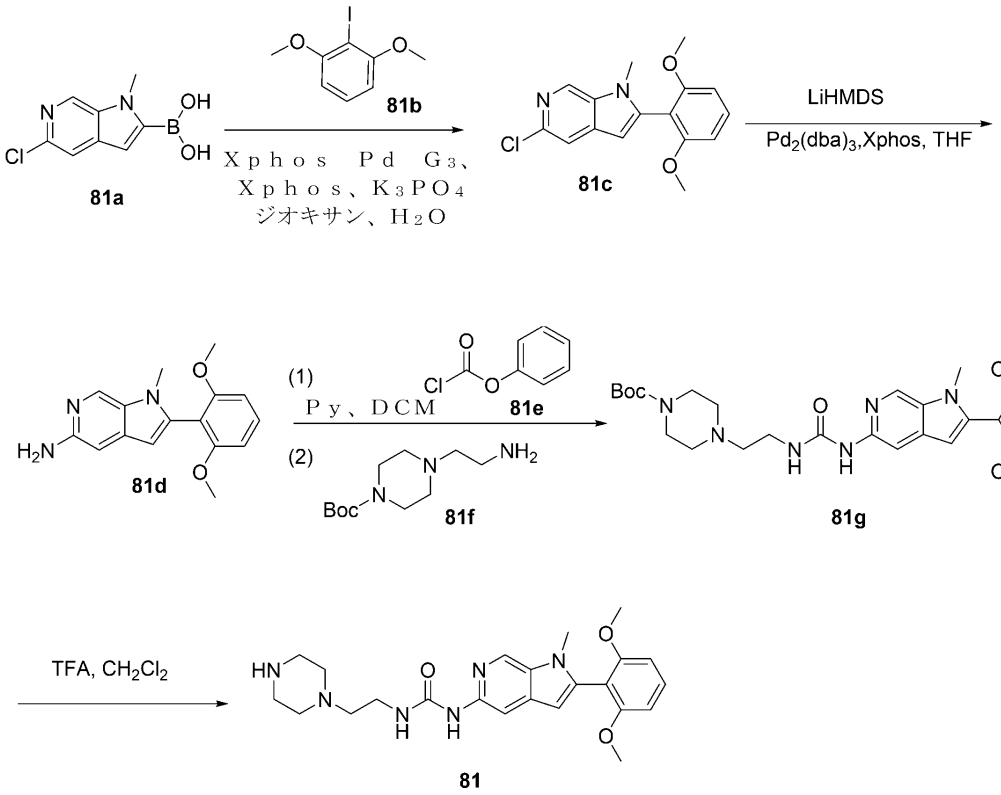


２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８０ａ）（１７０．０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）のピリジン／ＤＣＭ（５．０ｍＬ／４０．０ｍＬ）中溶液に、クロロギ酸フェニル（化合物８０ｂ）（１０５．８ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物をN_2下、室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。Ｎ－アミノエチルモルホリン（化合物８０ｃ）（２６２．２ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）のピリジン（１０．０ｍＬ）中溶液を残留物に添加した。得られた混合物を６０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で留去した。残留物をCH_3CN／H_2O（９／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２９％Ｂ～５９％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、１－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－３－（２－モルホリノエチル）尿素（化合物８０）（６．０ｍｇ、２％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝４１０．３。^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４１（ｍ，６Ｈ）。

【０４２３】

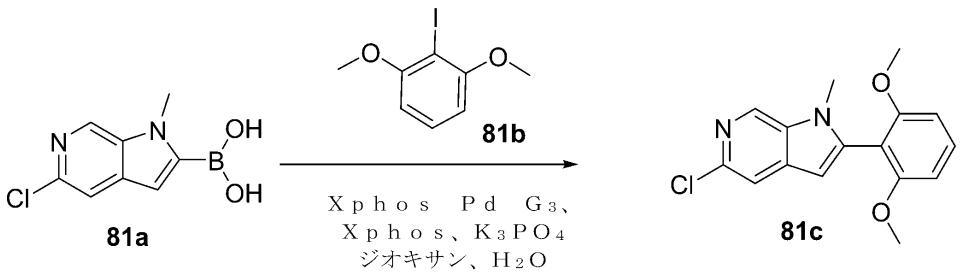
実施例Ｓ８１：３－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］尿素（化合物８１）の合成

【化４３２】



ステップ１：５－クロロ－２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物８１ｃ）の合成

【化４３３】



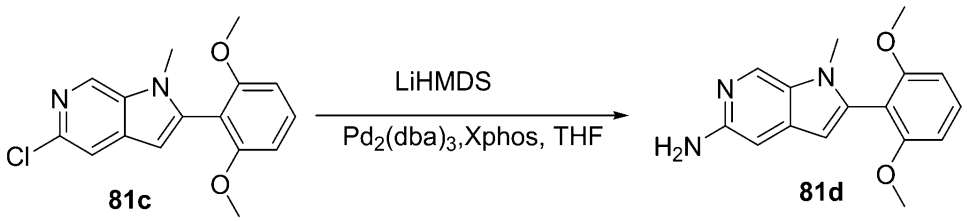
５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物８１ａ）（５００．０ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ2Ｏ（２０．０ｍＬ／４．０ｍＬ）中溶液に、２－ヨード－１，３－ジメトキシベンゼン（化合物８１ｂ）（６２７．５ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２２６．６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Ｋ3ＰＯ4（８２７．８ｍｇ、４．７５ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（２０１．１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）をＮ2下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ2下、６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物８１ｃ）（２３０．０ｍｇ、３４％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋

Ｈ］$^{+}$　＝３０３．１。

【０４２４】

ステップ２：２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８１ｄ）の合成

【化４３４】

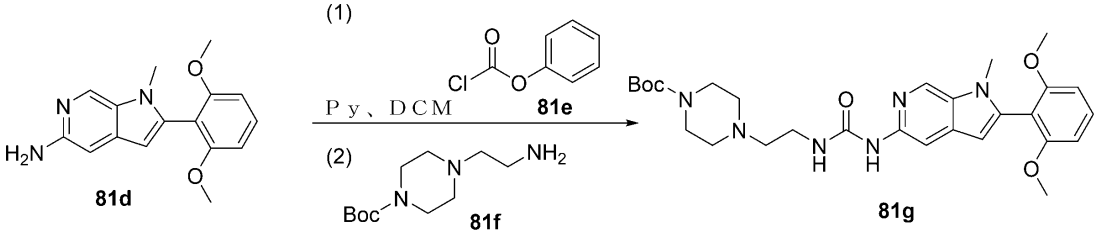


５－クロロ－２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（化合物８１ｃ）（１９０．０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（０．３ｍＬ、１．３ｍｏｌ／Ｌ）、ＸＰｈｏｓ（５９．８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及び$Ｐｄ_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５７．５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で３０分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ／$Ｈ_{2}Ｏ$（１／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８１ｄ）（１１０．０ｍｇ、６２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　＝２８４．２。

【０４２５】

ステップ３：４－［２－（［［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル］アミノ）エチル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８１ｇ）の合成

【化４３５】



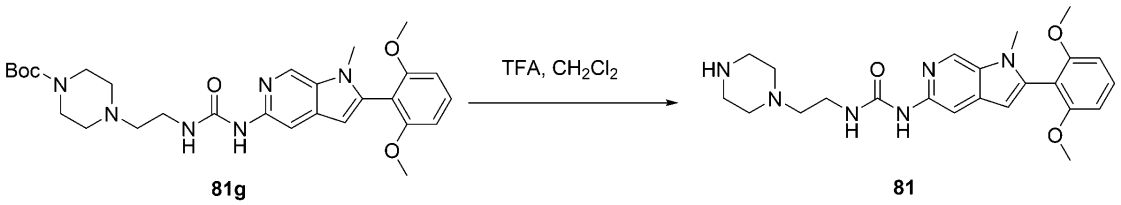
２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８１ｄ）（９０．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９．０ｍＬ）中溶液に、ピリジン（１０１．８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及びクロロギ酸フェニル（化合物８１ｅ）（５９．７ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を$Ｎ_{2}$下、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。ピリジン（９．０ｍＬ）中の残留物に、４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８１ｆ）（３６４．２ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で更に４時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－［２－（［［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピ

リジン－５－イル］カルバモイル］アミノ）エチル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８１ｇ）（１１０．０ｍｇ、６４％）を淡褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３９．３。

【０４２６】

ステップ４：３－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］尿素（化合物８１）の合成

【化４３６】

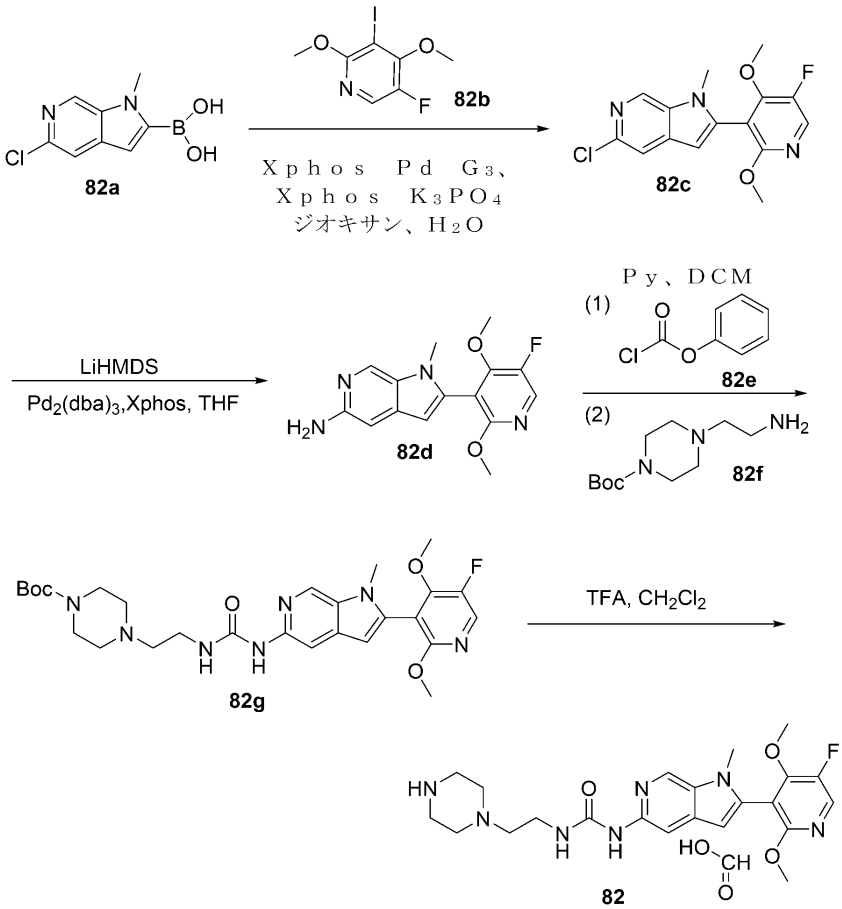


４－［２－（［［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル］アミノ）エチル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８１ｇ）（１１０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（８．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（８．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈した。混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$溶液で８に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（分取用）；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で４５％Ｂ～５５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］尿素（化合物８１）（１９．３ｍｇ、２２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３９．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．２５（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，６Ｈ）。

【０４２７】

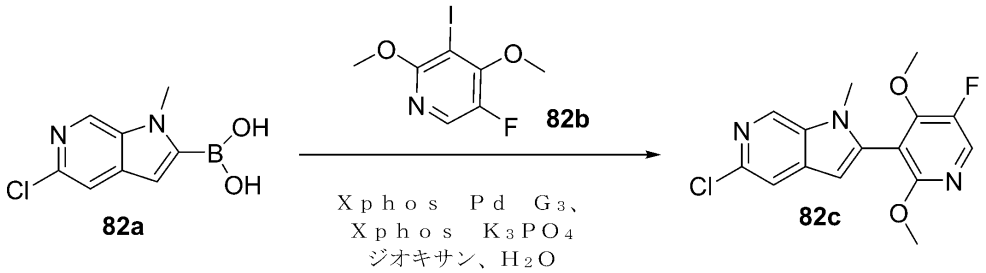
実施例Ｓ８２：３－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］尿素ギ酸塩（化合物８２）の合成

【化４３７】



ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８２ｃ）の合成

【化４３８】



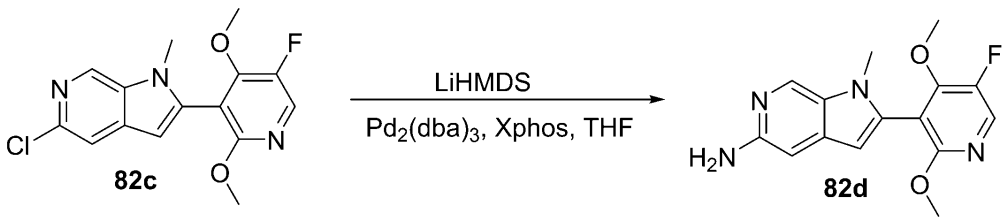
５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物８２ａ）（５００．０ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０ｍＬ／４．０ｍＬ）中溶液に、５－フルオロ－３－ヨード－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８２ｂ）（６７２．６ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２２６．６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．０ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（２０１．１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、７０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチ

ル（３／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８２ｃ）（３５８．０ｍｇ、４６％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３２２．１。

【０４２８】

ステップ２：２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８２ｄ）の合成

【化４３９】

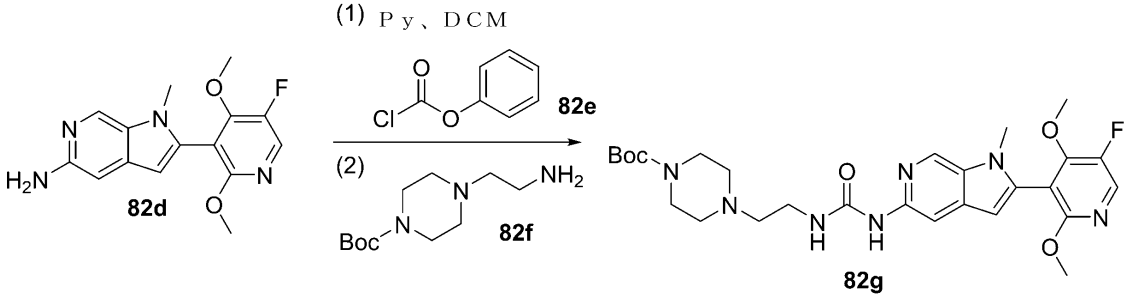


３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８２ｃ）（３３８．０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＸＰｈｏｓ（１００．２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、$Ｐｄ_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（９６．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びＬｉＨＭＤＳ（１．５７ｍＬ、１ｍｏｌ／Ｌ）を$Ｎ_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物を$Ｎ_{2}$下、６５℃で２．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$／メタノール（９／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８２ｄ）（２７９．０ｍｇ、８７％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３０３．１。

【０４２９】

ステップ３：４－［２－（［［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル］アミノ）エチル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８２ｆ）の合成

【化４４０】



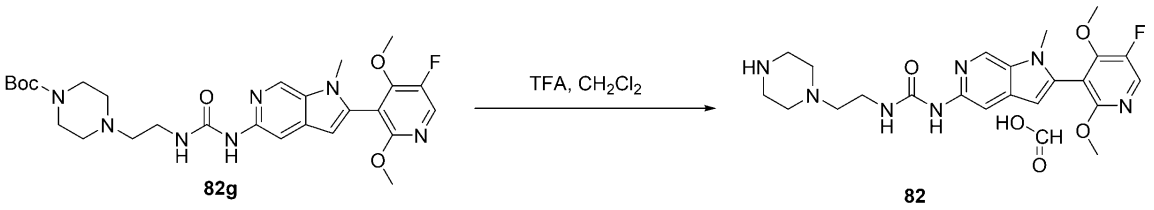
２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８２ｄ）（１６０．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ピリジン（１６７．５ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）及びクロロギ酸フェニル（化合物８２ｅ）（１４９．２ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。上記の残留物に、４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８２ｆ）（３６４．１ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）及びピリジン（１０．

０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、４－［２－（［［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル］アミノ）エチル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８２ｇ）（１９０．０ｍｇ、６４％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝５５８．３。

【０４３０】

ステップ４：３－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］尿素ギ酸塩（化合物８２）の合成

【化４４１】

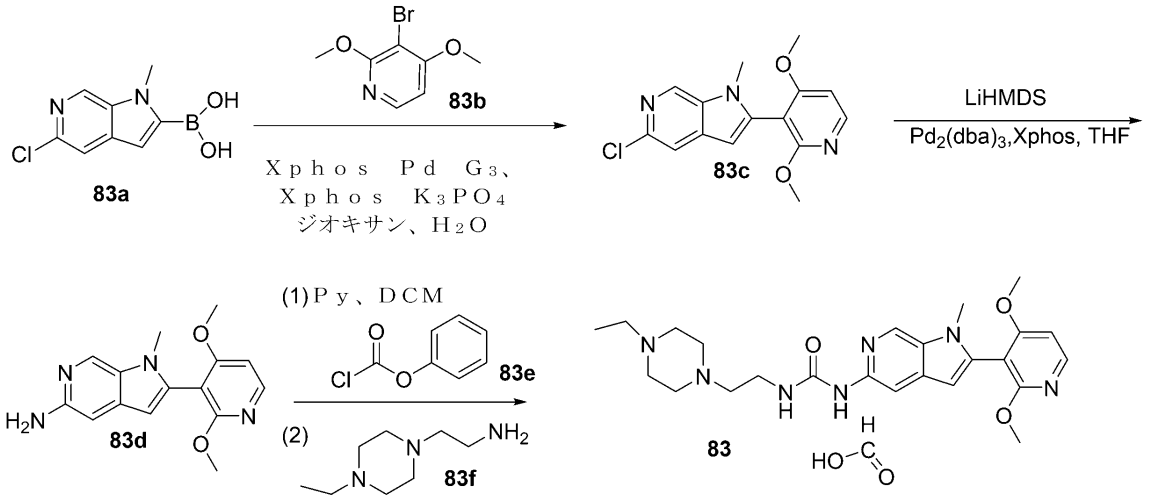


４－［２－（［［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル］アミノ）エチル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８２ｇ）（１９０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（６．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（６．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をH_2Oで希釈した。混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$溶液で８に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４％Ｂ～１６％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］尿素ギ酸塩（化合物８２）（２１．６ｍｇ、１２％）をオフホワイトの半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４５８．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．４９（ｍ，４Ｈ）。

【０４３１】

実施例Ｓ８３：３－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル］尿素ギ酸塩（化合物８３）の合成

【化４４２】



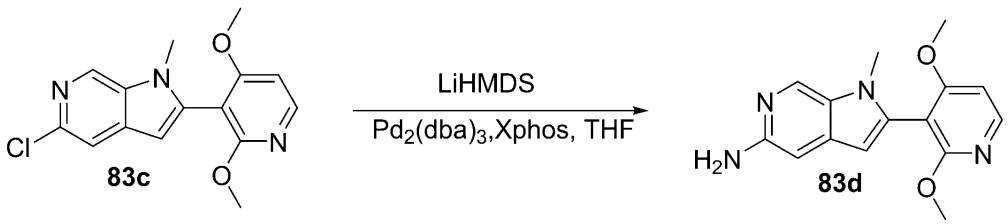
ステップ１：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８３ｃ）の合成

５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物８３ａ）（５００．０ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０ｍＬ／４．０ｍＬ）中溶液に、３－ブロモ－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８３ｂ）（５１８．１ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２２６．６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．０ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（２０１．１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８３ｃ）（３２５．０ｍｇ、４５％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０４．１。

【０４３２】

ステップ２：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８３ｄ）の合成

【化４４３】



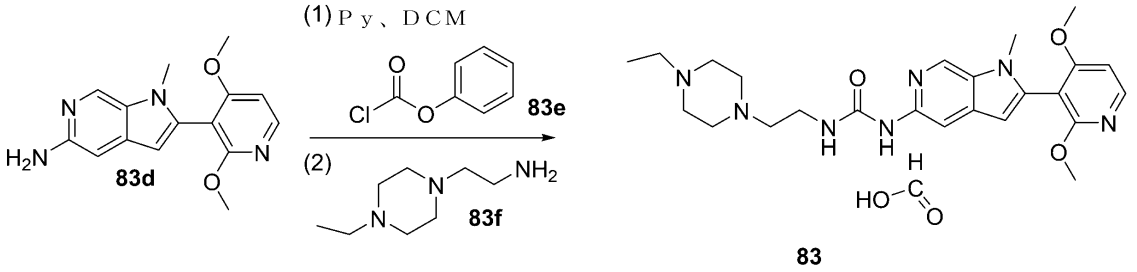
３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－２，４－ジメトキシピリジン（化合物８３ｃ）（３００．０ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＸＰｈｏｓ（９４．２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９０．４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＬｉＨＭＤＳ（１．５ｍＬ、１．０ｍｏｌ／Ｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６５℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2

／ＣＨ$_3$ＯＨ（１３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８３ｄ）（２２６．０ｍｇ、８０％）を淡褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８５．１。

【０４３３】

ステップ３：３－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル］尿素ギ酸塩（化合物８３）の合成

【化４４４】

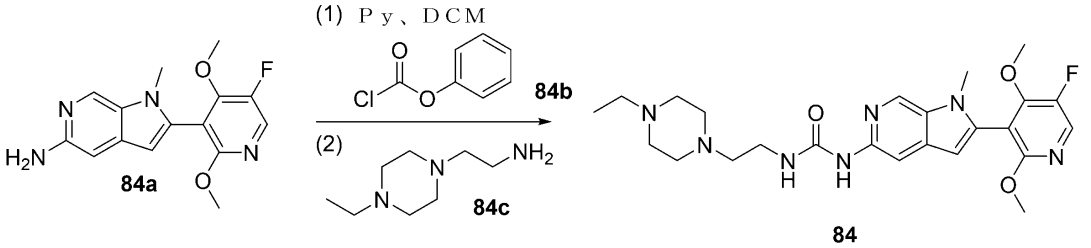


２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８３ｄ）（１００．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．０ｍＬ）中溶液に、ピリジン（１１１．３ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）及びクロロギ酸フェニル（化合物８３ｅ）（１１０．１ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。上記の残留物に、２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エタンアミン（化合物８３ｆ）（２７６．６ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及びピリジン（６．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３％Ｂ～２０％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－１－［２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル］尿素ギ酸塩（化合物８３）（１０．０ｍｇ、５％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６８．４。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．８５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），６．９７－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，４Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．３１（ｍ，９Ｈ），１．０１－０．９８（ｍ，３Ｈ）。

【０４３４】

実施例Ｓ８４：１－［２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル］－３－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿素（化合物８４）の合成

【化４４５】

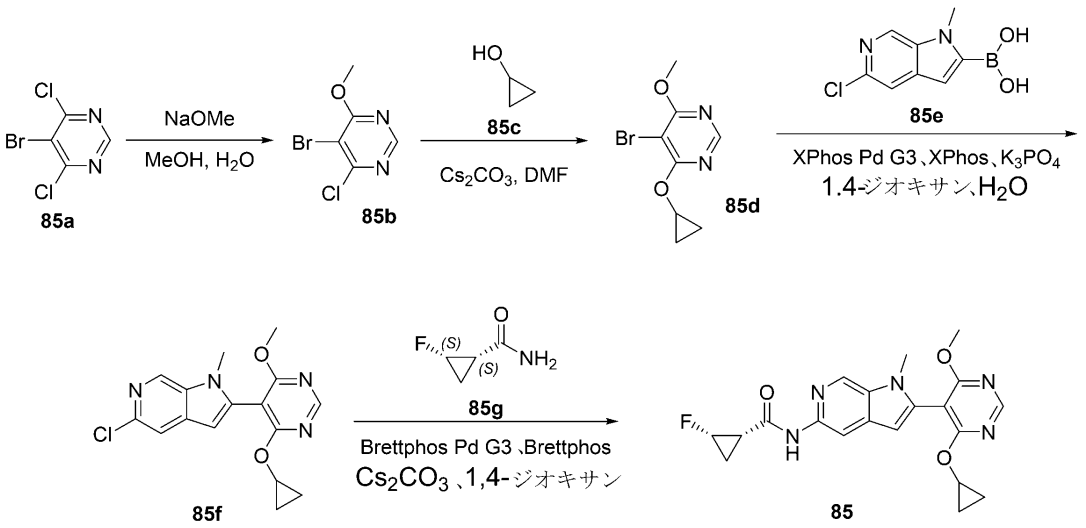


２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（化合物８４ａ）（７２．０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．０ｍＬ）中溶液に、ピリジン（７５．４ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及びクロロギ酸フェニル（化合物８４ｂ）（８９．５ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。上記の残留物に、２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エタンアミン（化合物８４ｃ）（１８７．３ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及びピリジン（６．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３％Ｂ～１８％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、１－［２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル］－３－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］尿素（化合物８４）（１０．０ｍｇ、８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝４８６．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　８．８８　（ｓ，　１Ｈ），　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３３　－　８．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｓ，　１Ｈ），　６．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ），　３．５５　－　３．４３　（ｍ，　４Ｈ），　３．２８　－　３．１８　（ｍ，　４Ｈ），　２．５０　－　２．３２　（ｍ，　９Ｈ），　１．０２　－　０．９９　（ｍ，　３Ｈ）。

【０４３５】

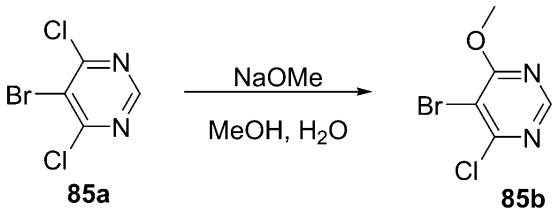
実施例Ｓ８５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８５）の合成

【化４４６】



ステップ１：５－ブロモ－４－クロロ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｂ）の合成

【化４４７】

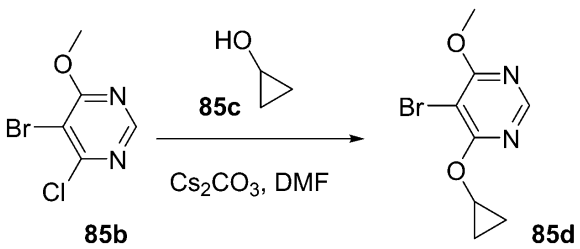


５－ブロモ－４，６－ジクロロピリミジン（化合物８５ａ）（１０．０ｇ、４３．８９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（１００．０ｍＬ／１００．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＭｅ（２．１ｇ、３９．５０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、室温で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で留去して、５－ブロモ－４－クロロ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｂ）（９．０ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２２．９。

【０４３６】

ステップ２：５－ブロモ－４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｄ）の合成

【化４４８】



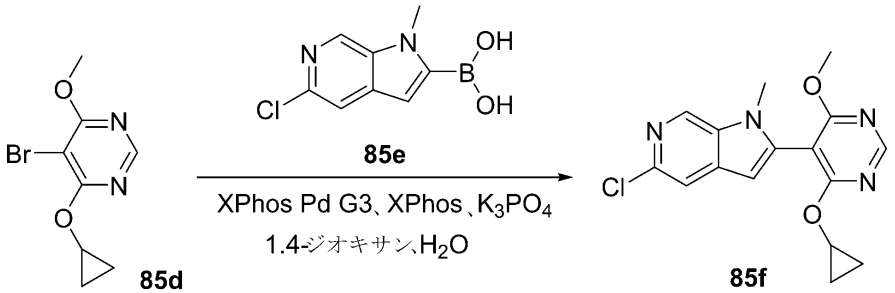
５－ブロモ－４－クロロ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｂ）（９．４ｇ、粗生成物）のＤＭＦ（１２０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパノール（化合物８５ｃ）（３

．２ｇ、５４．６９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２０．６ｇ、６３．１０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で留去した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｄ）（４．０ｇ、３９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝２４５．０。

【０４３７】

ステップ３：５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｆ）の合成

【化４４９】

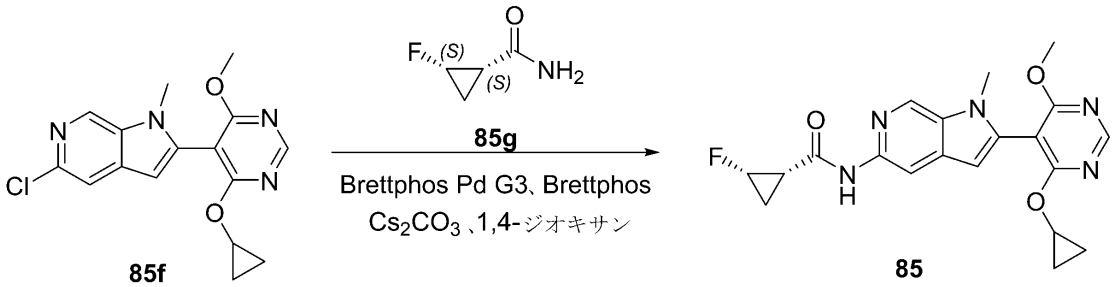


５－ブロモ－４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｄ）（５００．０ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（２０．０ｍＬ／４．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（化合物８５ｅ）（４２９．３ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１９４．５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１２９９．２ｍｇ、６．１２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１７２．７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｆ）（３００．０ｍｇ、４４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝３３１．１。

【０４３８】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８５）の合成

【化４５０】



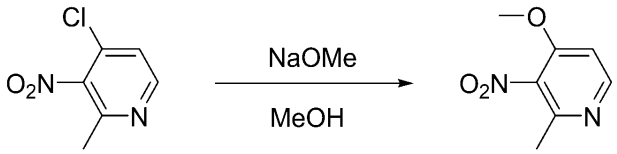
５－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン（化合物８５ｆ）（２６０．０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８５ｇ）（４０５．１９ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８４．４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７６８．３ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（７１．３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３４％Ｂ～４４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシ－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８５）（１４．９ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３９８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ １０．５４ （ｓ， １Ｈ）， ８．６８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６１ （ｓ， １Ｈ）， ８．１８ （ｓ， １Ｈ）， ６．４６ （ｓ， １Ｈ）， ５．００ － ４．８０ （ｍ， １Ｈ）， ４．４０ － ４．３６ （ｍ， １Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５５ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２１ － ２．１８ （ｍ， １Ｈ）， １．６９ － １．６３ （ｍ， １Ｈ）， １．１９ － １．０３ （ｍ， １Ｈ）， ０．８５ － ０．７２ （ｍ， ２Ｈ）， ０．６１ － ０．５２ （ｍ， ２Ｈ）。

【０４３９】

実施例Ｓ８６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８６）の合成

ステップ１：４－メトキシ－２－メチル－３－ニトロピリジンの合成

【化４５１】

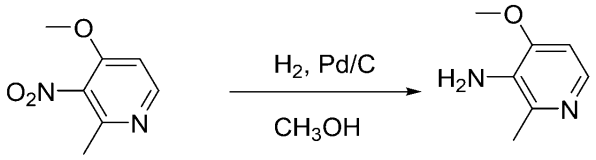


４－クロロ－２－メチル－３－ニトロピリジン（５００．０ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＭｅ（４６９．６ｍｇ、８．６９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－メトキシ－２－メチル－３－ニトロピリジン（４５０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝１６９．１。

【０４４０】

ステップ２：４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－アミンの合成

【化４５２】

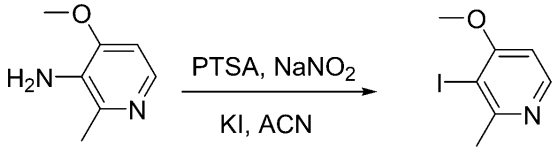


４－メトキシ－２－メチル－３－ニトロピリジン（４００．０ｍｇ、粗生成物）のＣＨ３ＯＨ（２０．０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０１．３ｍｇ、乾燥品）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＨ２下、室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－アミン（３００．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝１３９．１。

【０４４１】

ステップ３：３－ヨード－４－メトキシ－２－メチルピリジンの合成

【化４５３】

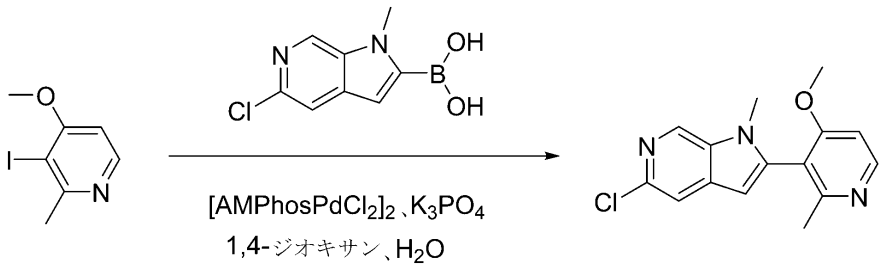


４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－アミン（３００．０ｍｇ、粗生成物）のＡＣＮ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＫＩ（１０８１．３ｍｇ、６．５１ｍｍｏｌ）、ＮａＮＯ２（４４９．４ｍｇ、６．５１ｍｍｏｌ）、及びＰＴＳＡ（１４９５．６ｍｇ、８．６９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（９７／３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ヨード－４－メトキシ－２－メチルピリジン（２７０．０ｍｇ、４９％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝２５０．０。

【０４４２】

ステップ４：５－クロロ－２－（４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化４５４】



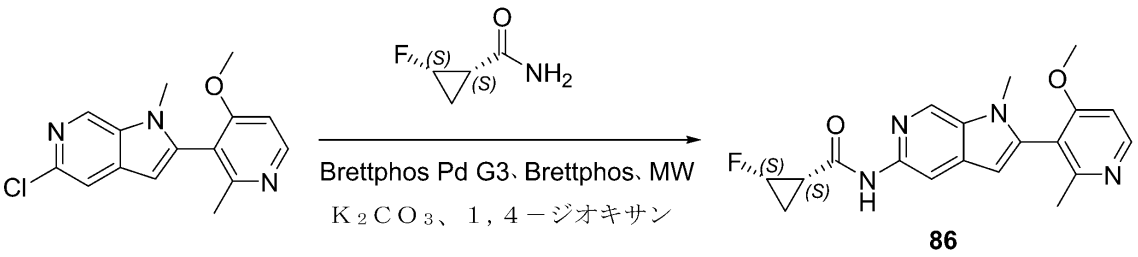
３－ヨード－４－メトキシ－２－メチルピリジン（２３０．０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－

１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（２３３．２ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３９２．１ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、及び［ＡＭＰｈｏｓ　ＰｄＣｌ$_2$］$_2$（６５．４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９２／８、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１３０．０ｍｇ、４９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．１。

【０４４３】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８６）の合成

【化４５５】



86

５－クロロ－２－（４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１３０．０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２３２．９ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１８７．３ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４８．５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４０．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９１／９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で１１％Ｂ～４１％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８６）（３．２ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５５．２。１Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．０３－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

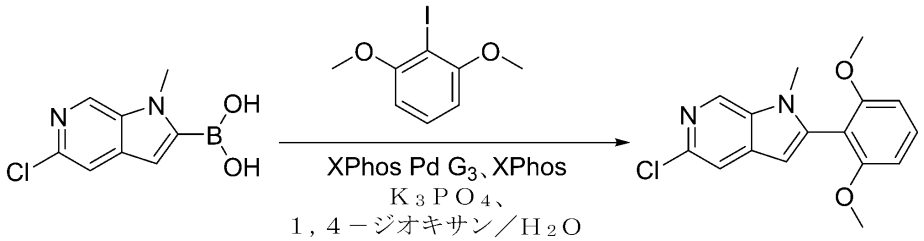
【０４４４】

実施例Ｓ８７：１－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ

［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－３－（２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル）尿素（化合物８７）の合成

ステップ１：５－クロロ－２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化４５６】

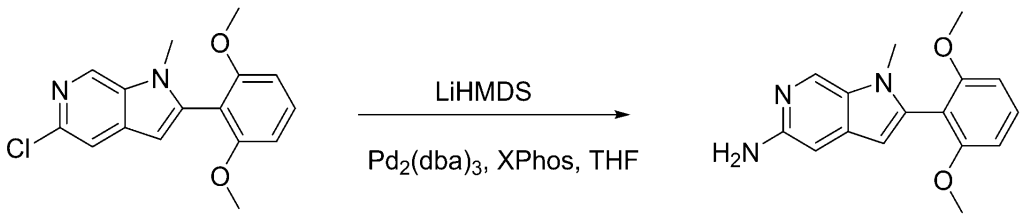


（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（２３９．１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、２－ヨード－１，３－ジメトキシベンゼン（２５０．０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２６１．７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９０．３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（８０．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をエーテル／酢酸エチル（９２／８、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１８０．０ｍｇ、６２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝　３０３．１。

【０４４５】

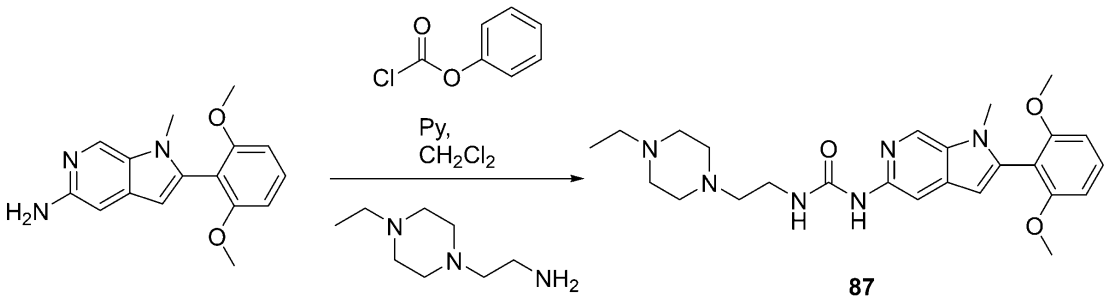
ステップ２：２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成

【化４５７】



５－クロロ－２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１６０．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＸＰｈｏｓ（５０．４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４８．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＬｉＨＭＤＳ（１．１ｍＬ、１．０ｍｏｌ／Ｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９２／８、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１２０．０ｍｇ、８０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝　２８４．１。

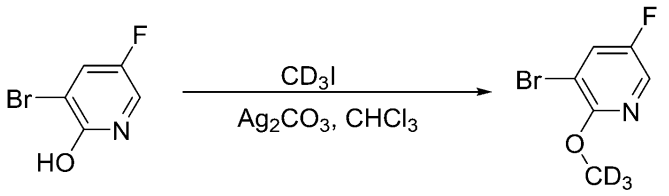
【０４４６】
ステップ３：１－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－３－（２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル）尿素の合成
【化４５８】



２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（８０．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（４．０ｍＬ）中溶液に、クロロギ酸フェニル（５３．１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びピリジン（９０．５ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物に、ピリジン（４．０ｍＬ）及び２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エタンアミン（１３３．２ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７９／２１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３４％Ｂ～４４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、１－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－３－（２－（４－エチルピペラジン－１－イル）エチル）尿素（８．２ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４６７．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．４６ － ７．４４（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．２４（ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．３３ － ３．２５（ｍ，２Ｈ），２．５１ － ２．４９（ｍ，８Ｈ），２．４２ － ２．３１（ｍ，４Ｈ），１．０１ － ０．９９（ｍ，３Ｈ）。

【０４４７】
実施例Ｓ８８：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－（メトキシ－d_3）ピリジン－３－イル）－１－（メチル－d_3）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８８）の合成
ステップ１：３－ブロモ－５－フルオロ－２－（メトキシ－d_3）ピリジンの合成

【化４５９】

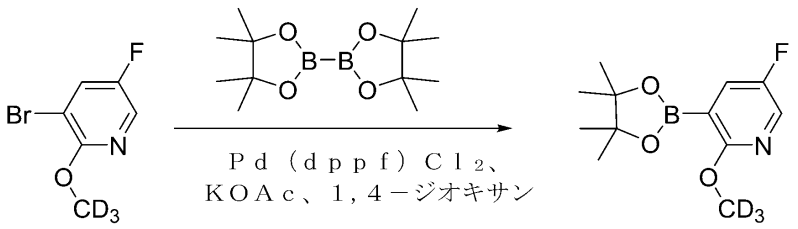


３－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－オール（４．０ｇ、２０．８４ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ３（４０．０ｍＬ）中溶液に、Ａｇ２ＣＯ３（２３．０ｇ、８２．６７ｍｍｏｌ）及びＣＤ３Ｉ（２４．２ｇ、１２６．４４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９９／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン（７００．０ｍｇ、１６％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２０９．０。

【０４４８】

ステップ２：５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）－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）ピリジンの合成

【化４６０】

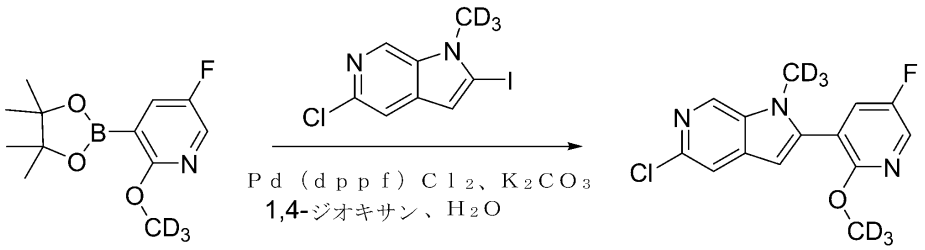


３－ブロモ－５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン（５００．０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．８ｇ、７．１８ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（７０４．３ｍｇ、７．１８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（３５０．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８００．０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２５７．１。

【０４４９】

ステップ３：５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化４６１】

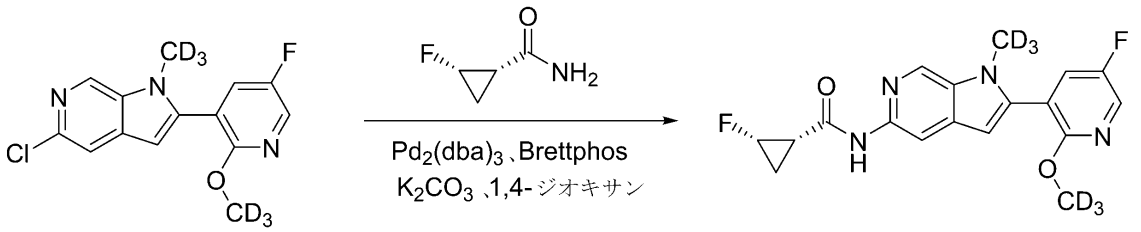


５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８００．０ｍｇ、粗生成物）の１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（２０．０／４．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（６７９．６ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（９５３．２ｍｇ、６．９０ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（３７４．６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（４００．０ｍｇ、５８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２９８．１。

【０４５０】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８８）の合成

【化４６２】



88

５－クロロ－２－（５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２００．０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３４６．３ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（２７８．５ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７２．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ２（ｄｂａ）３（６１．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ２Ｃｌ２／ＣＨ３ＯＨ（９８／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＰｒｅｐＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮ

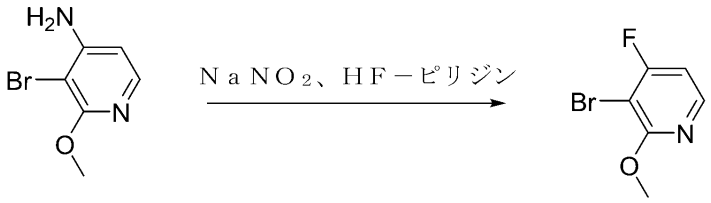
Ｈ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で２６％Ｂ～５６％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２－（メトキシ－ｄ３）ピリジン－３－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８８）（２．３ｍｇ、１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３６５．２。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ １０．５９（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．９１（ｍ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝０．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．８１（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０４５１】

実施例Ｓ８９：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８９）の合成

ステップ１：３－ブロモ－４－フルオロ－２－メトキシピリジンの合成

【化４６３】

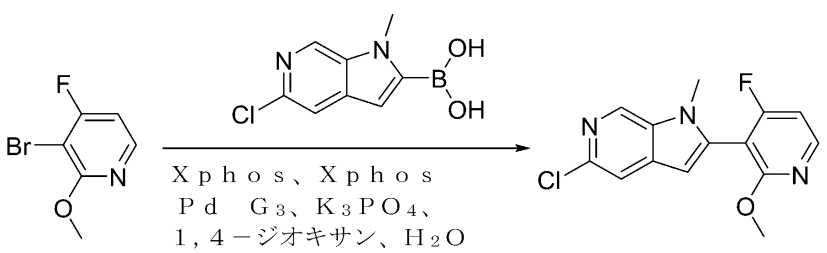


３－ブロモ－２－メトキシピリジン－４－アミン（５００．０ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）のＨＦ－ピリジン（３．６ｍＬ）中溶液に、ＮａＮＯ２（２５４．９ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）を－１０℃で添加した。得られた混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物のｐＨ値をＮａＨＣＯ３水溶液で７に調整した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－４－フルオロ－２－メトキシピリジン（３４０．０ｍｇ、６７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２０６．０。

【０４５２】

ステップ２：３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－フルオロ－２－メトキシピリジンの合成

【化４６４】



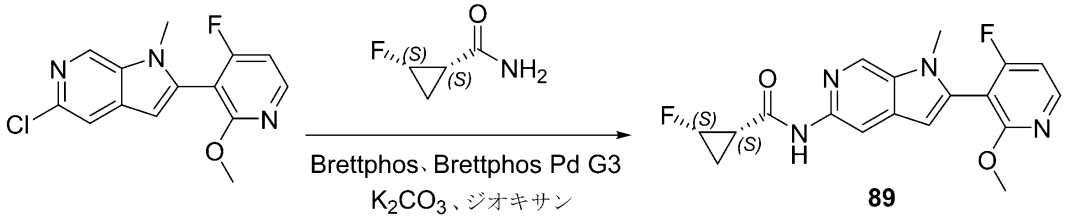
３－ブロモ－４－フルオロ－２－メトキシピリジン（３００．０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（３０６．４ｍｇ、１．

４６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（９２７．３ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１３８．８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１２３．３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４５／５５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－フルオロ－２－メトキシピリジン（１６０．０ｍｇ、３７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９２．１。

【０４５３】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８９）の合成

【化４６５】



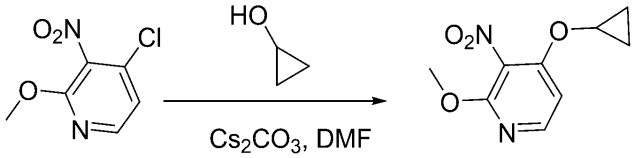
３－［５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル］－４－フルオロ－２－メトキシピリジン（１３０．０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２７５．７ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１８４．７７ｍｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４７．８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４０．４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物にマイクロ波放射線を１２０℃にて３時間照射した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／９５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３０％Ｂ～４０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物８９）（９．０ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５９．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．３５（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０４５４】

実施例Ｓ９０：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９０）の合成

ステップ１：４－シクロプロポキシ－２－メトキシ－３－ニトロピリジンの合成

【化４６６】

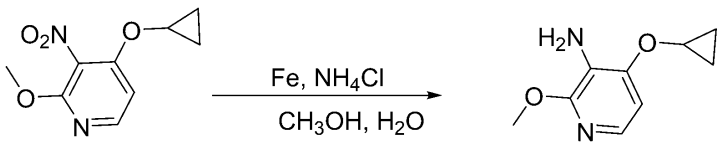


４－クロロ－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（３．０ｇ、１５．９１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２５．０ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（７．８ｇ、２３．８６ｍｍｏｌ）及びシクロプロパノール（０．９ｇ、１５．９１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－シクロプロポキシ－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（１．７ｇ、５１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２１１．１。

【０４５５】

ステップ２：４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン－３－アミンの合成

【化４６７】

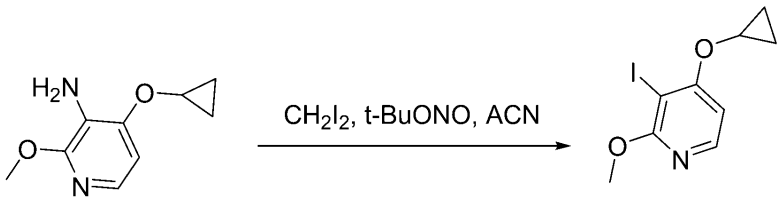


４－シクロプロポキシ－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（１．７ｇ、８．０９ｍｍｏｌ）のCH_3OH（６０．０ｍＬ）／H_2O（１２．０ｍＬ）中溶液に、NH_4Cl（１．７ｇ、３２．３５ｍｍｏｌ）及びＦｅ（１．４ｇ、２４．２６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン－３－アミン（１．３ｇ、８９％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝１８１．１。

【０４５６】

ステップ３：４－シクロプロポキシ－３－ヨード－２－メトキシピリジンの合成

【化４６８】



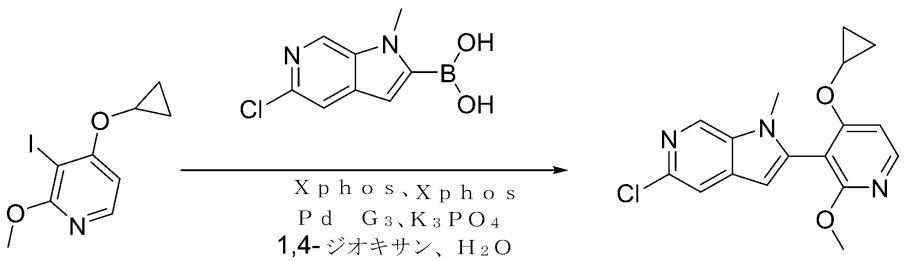
４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン－３－アミン（１．３ｇ、７．２１ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（４０．０ｍＬ）中溶液に、CH_2I_2（１．９ｇ、７．２１ｍｍｏｌ）及びｔ－$BuNO_2$（３．４ｇ、３２．４６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過

した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－シクロプロポキシ－３－ヨード－２－メトキシピリジン（１．２ｇ、５７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９２．０。

【０４５７】

ステップ４：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジンの合成

【化４６９】

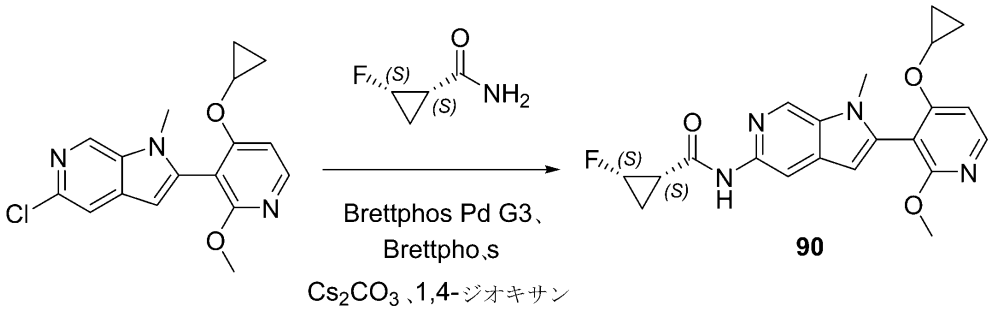


４－シクロプロポキシ－３－ヨード－２－メトキシピリジン（６００．０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（３０．０ｍＬ／６．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（４３３．７ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１３１２．６ｍｇ、６．１８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１７４．５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びＸ－Ｐｈｏｓ（１９６．５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン（３００．０ｍｇ、４４％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３０．１。

【０４５８】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９０）の合成

【化４７０】



３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン（２４０．０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－

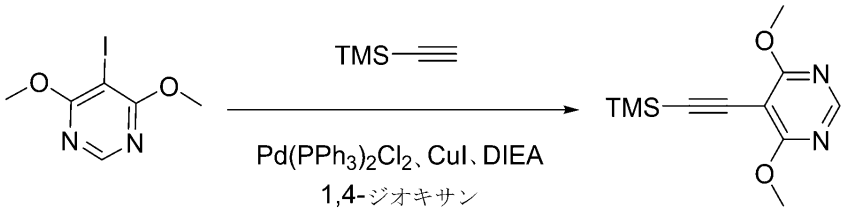
１－カルボキサミド（３７５．１ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（（７８．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７１１．４ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６６．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で２７％Ｂ～５７％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシ－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９０）（６．１ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３９７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ １１．００ （ｓ， １Ｈ）， ８．６９ （ｓ， １Ｈ）， ８．２９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０３ （ｓ， １Ｈ）， ７．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５４ （ｓ， １Ｈ）， ５．０７ － ４．８６ （ｍ， １Ｈ）， ４．０３ － ３．９９ （ｍ， １Ｈ）， ３．８２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５５ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２４ － ２．１７ （ｍ， １Ｈ）， １．７３ － １．６３ （ｍ， １Ｈ）， １．２４ － １．１７ （ｍ， １Ｈ）， ０．８０ － ０．７６ （ｍ， ２Ｈ）， ０．６５ － ０．６３ （ｍ， ２Ｈ）。

【０４５９】

実施例Ｓ９１：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９１）の合成

ステップ１：４，６－ジメトキシ－５－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリミジンの合成

【化４７１】

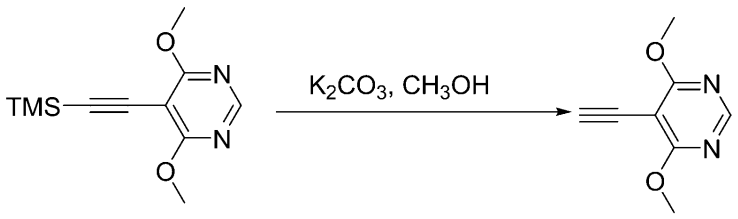


５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン（３．０ｇ、１１．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０．０ｍＬ）中溶液に、エチニルトリメチルシラン（３．３ｇ、３３．８４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（３．３ｇ、３３．８４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２１４．８ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（８２５．３ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８９／１１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４，６－ジメトキシ－５－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリミジン（２．６ｇ、９７％）を淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２３７．１。

【０４６０】

ステップ２：５－エチニル－４，６－ジメトキシピリミジンの合成

【化４７２】

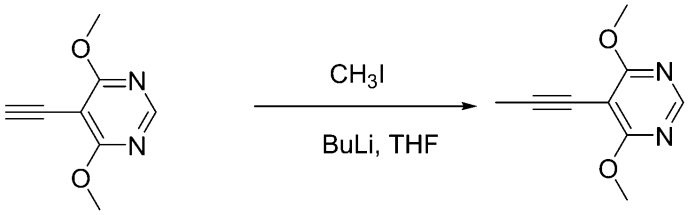


４，６－ジメトキシ－５－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリミジン（２．６ｇ、１１．００ｍｍｏｌ）のＣＨ３ＯＨ（５０．０ｍＬ）中溶液に、Ｋ２ＣＯ３（４．６ｇ、３３．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９８／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－エチニル－４，６－ジメトキシピリミジン（１．６ｇ、８９％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝１６５．１。

【０４６１】

ステップ３：４，６－ジメトキシ－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジンの合成

【化４７３】

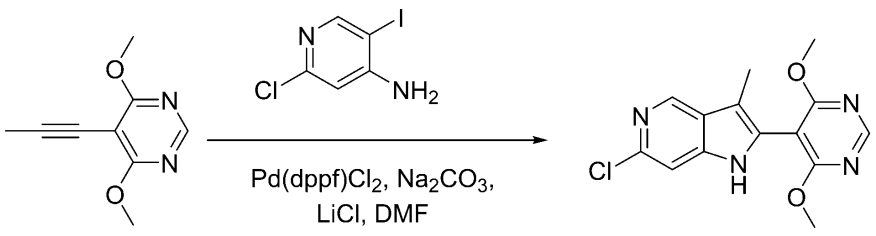


５－エチニル－４，６－ジメトキシピリミジン（８００．０ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０．０ｍＬ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（０．６ｍＬ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）をＮ２下、－７８℃で滴加した。得られた混合物を－７８℃、Ｎ２下で１時間撹拌した。次いで、ＣＨ３Ｉ（３．５ｇ、３４．３７ｍｍｏｌ）をＮ２下、－７８℃で混合物に滴加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４，６－ジメトキシ－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン（４００ｍｇ、４６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝１７９．１。

【０４６２】

ステップ４：６－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンの合成

【化４７４】

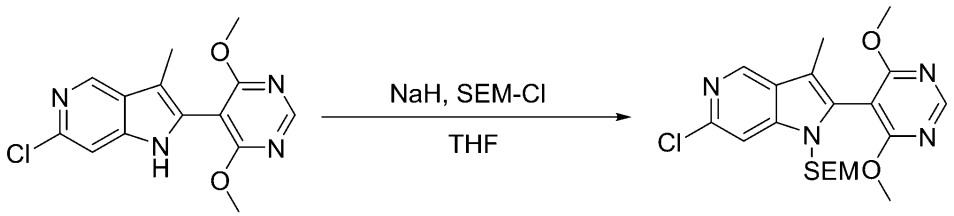


４，６－ジメトキシ－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン（４００．０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６．０ｍＬ）中溶液に、２－クロロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（５７１．２ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（９５．２ｍｇ、２．２４）、Na_2CO_3（１．２ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１６４．３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（８０．０ｍｇ、９％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０５．１。

【０４６３】

ステップ５：６－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンの合成

【化４７５】

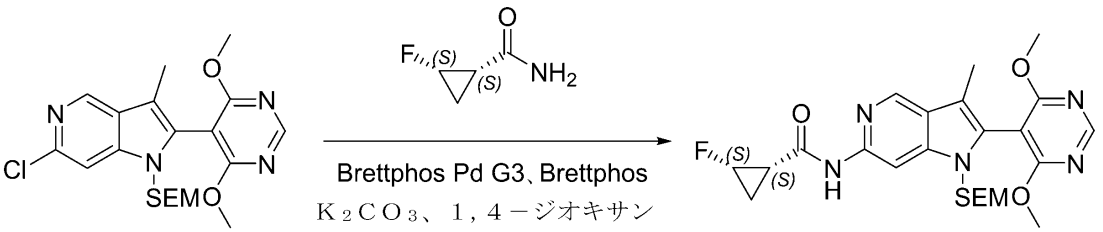


６－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（８０．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（３１．５ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（６５．６ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で更に２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９８／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（８０．０ｍｇ、７０％）を淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４３５．２。

【０４６４】

ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化４７６】

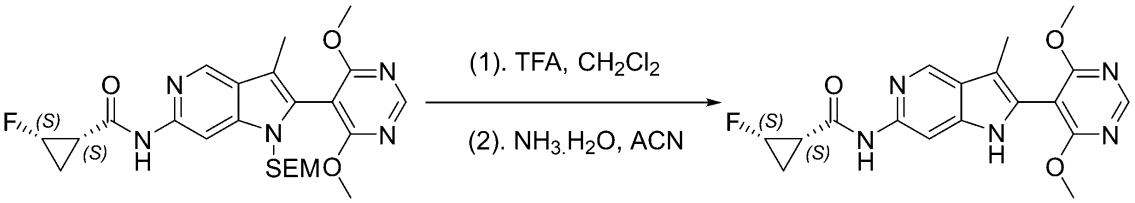


６－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（８０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１８９．６ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（７６．５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１９．７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１６．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５８／４２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１２．０ｍｇ、１３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝５０２．２。

【０４６５】

ステップ７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９１）の合成

【化４７７】



91

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（１．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。ＡＣＮ（１．０ｍＬ）中の残留物に、ＮＨ３・Ｈ２Ｏ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ３ＣＮ／Ｈ２Ｏ（６６／３４、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより

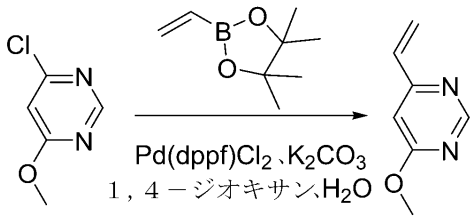
精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－６－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９１）（１．２ｍｇ、１６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １１．１７（ｓ，１Ｈ），１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，６Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０４６６】

実施例Ｓ９２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－エチル－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９２）の合成

ステップ１：４－エテニル－６－メトキシピリミジンの合成

【化４７８】

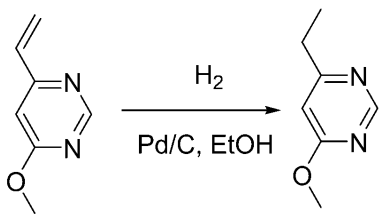


４－クロロ－６－メトキシピリミジン（５．０ｇ、３４．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_{2}$Ｏ（１２０．０ｍＬ／２４．０ｍＬ）中溶液に、２－エテニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５．３ｇ、３４．５９ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１４．３ｇ、１０３．７６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２．５ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_{2}$下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－エテニル－６－メトキシピリミジン（２．７ｇ、５７％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１３７．１。

【０４６７】

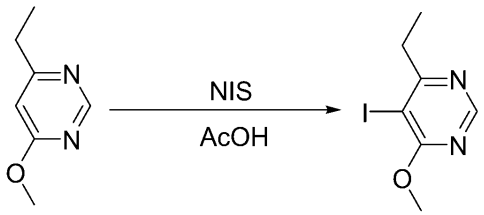
ステップ２：４－エチル－６－メトキシピリミジンの合成

【化４７９】

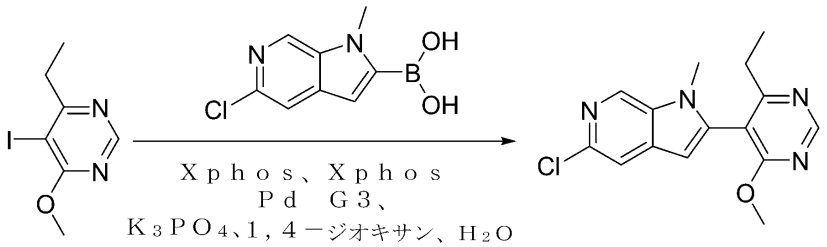


４－エテニル－６－メトキシピリミジン（２．８ｇ、２０．３５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（９０．０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（６４９．５ｍｇ、乾燥品）を室温で添加した。得られた混合物をＨ$_{2}$下、室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－エチル－６－メトキシピリミジン（２．５ｇ、粗生成物）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１

３９．１。
【０４６８】
ステップ３：４－エチル－５－ヨード－６－メトキシピリミジンの合成
【化４８０】

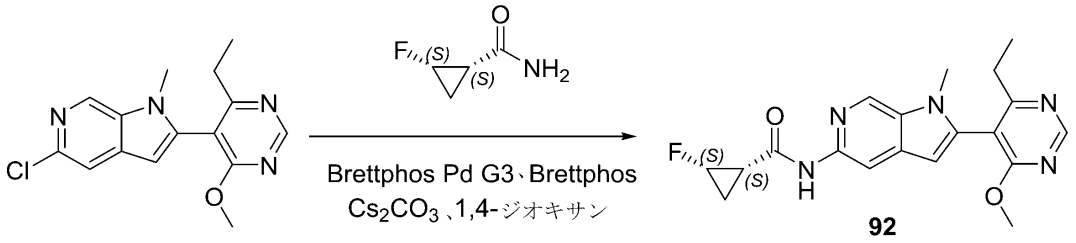


４－エチル－６－メトキシピリミジン（２．５ｇ、１７．７３ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（８０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（４．０ｇ、１７．７３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６５℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をH_2O／ＡＣＮ（２／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－エチル－５－ヨード－６－メトキシピリミジン（１０１．２ｍｇ、２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝２６５．０。
【０４６９】
ステップ４：５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－エチル－６－メトキシピリミジンの合成
【化４８１】



４－エチル－５－ヨード－６－メトキシピリミジン（１１２．０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（３．０ｍＬ／０．６ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（９４．３ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４２．７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１９０．２ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３７．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－エチル－６－メトキシピリミジン（７６．０ｍｇ、５６％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３０３．１。
【０４７０】
ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－エチル－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９２）の合成

【化４８２】



92

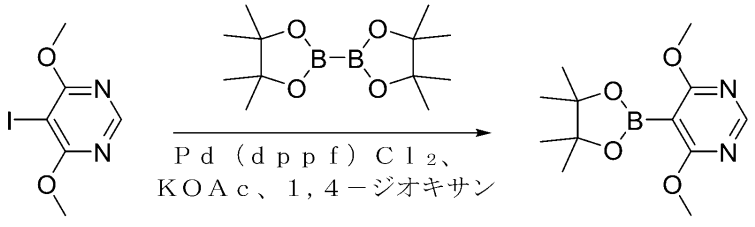
５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－エチル－６－メトキシピリミジン（１０５．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１７８．８ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３７．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（３３９．０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３１．４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を$Ｎ_2$下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$Ｈ_2Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を$ＣＨ_2Ｃｌ_2$／$ＣＨ_3ＯＨ$（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０ｍｍ×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌの$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２５％Ｂ～４８％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－エチル－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９２）（２．７ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０５（ｍ，４Ｈ）。

【０４７１】

実施例Ｓ９３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９３）の合成

ステップ１：４，６－ジメトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジンの合成

【化４８３】



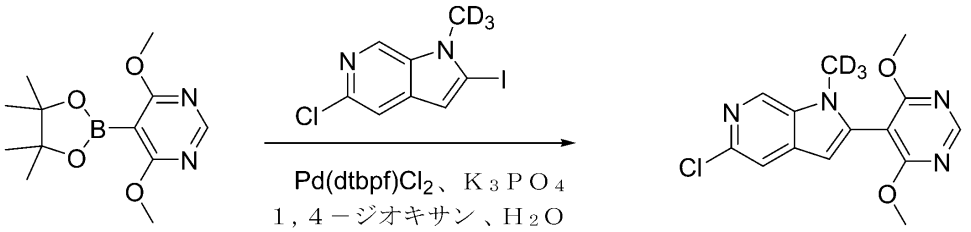
５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン（５００．０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オ

クタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．４ｇ、５．６４ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（５５３．４ｍｇ、５．６４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２７５．０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７０／３０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４，６－ジメトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（４５０．０ｍｇ、８９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６７．１。

【０４７２】

ステップ２：５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－（メチル－ｄ$_3$）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化４８４】

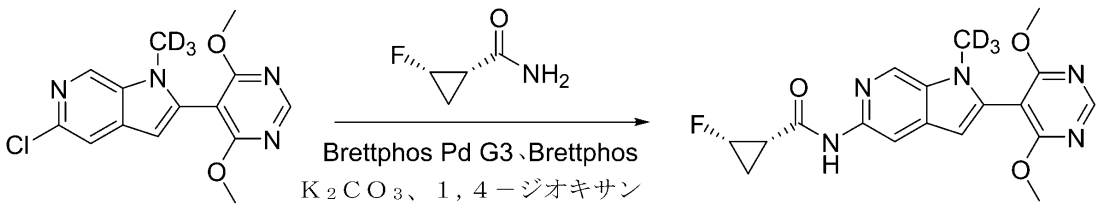


４，６－ジメトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（４００．０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（２０．０／４．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－ヨード－１－（メチル－ｄ$_3$）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（５３３．１ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（９５７．３ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（３７４．６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、９０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－（メチル－ｄ$_3$）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（８０．０ｍｇ、１７％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０８．１。

【０４７３】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－（メチル－ｄ$_3$）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９３）の合成

【化４８５】



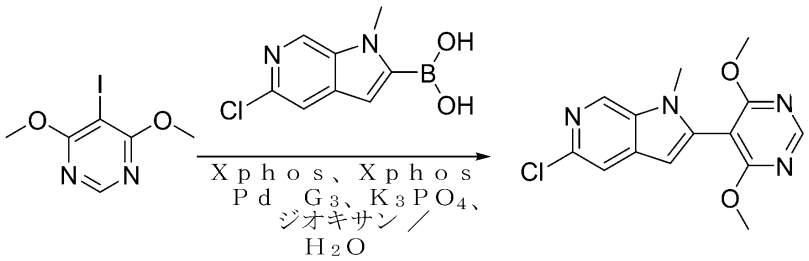
５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－（メチル－d_3）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（６０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８０．８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２０．９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１７．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２０／８０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、CH_3CN／H_2O（４１／５９、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－（メチル－d_3）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９３）（１．１ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３７５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５３ （ｓ， １Ｈ）， ８．６６ － ８．６２ （ｍ， ２Ｈ）， ８．１９ （ｓ， １Ｈ）， ６．５０ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．０３ － ４．７８ （ｍ， １Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ６Ｈ）， ２．２８ － ２．１８ （ｍ， １Ｈ）， １．７２ － １．６４ （ｍ， １Ｈ）， １．１８ － １．１１ （ｍ， １Ｈ）。

【０４７４】

実施例Ｓ９４：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９４）の合成

ステップ１：５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジンの合成

【化４８６】

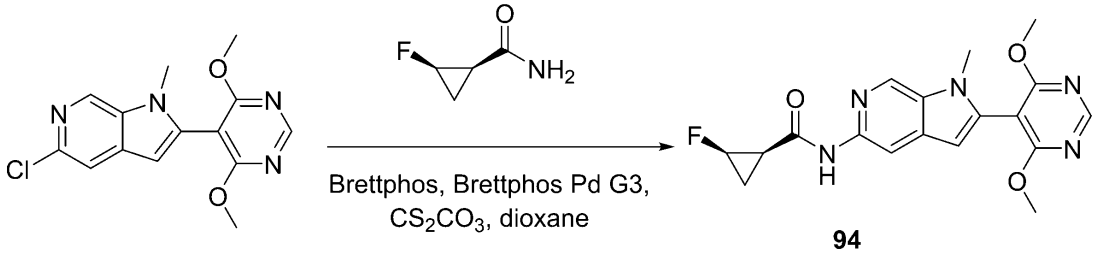


５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン（３００．０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０ｍＬ／５．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（２３７．３ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１０７．５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（７１８．１ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（９５．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン（２５０．０ｍｇ、７２％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０５．１。

【０４７５】

ステップ２：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９４）の合成

【化４８７】



94

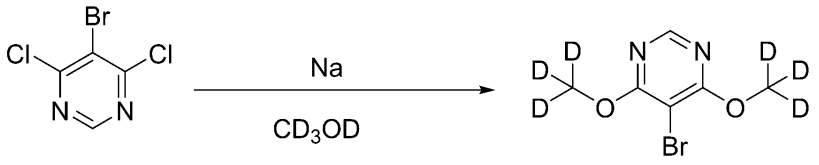
５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン（２２０．０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３７２．２ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（７７．５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、s_2CO_3（７０５．７ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６５．４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４０％Ｂ～５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９４）（３６．６ｍｇ、１３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３７２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，６Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０４７６】

実施例Ｓ９５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９５）の合成

ステップ１：５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジンの合成

【化４８８】



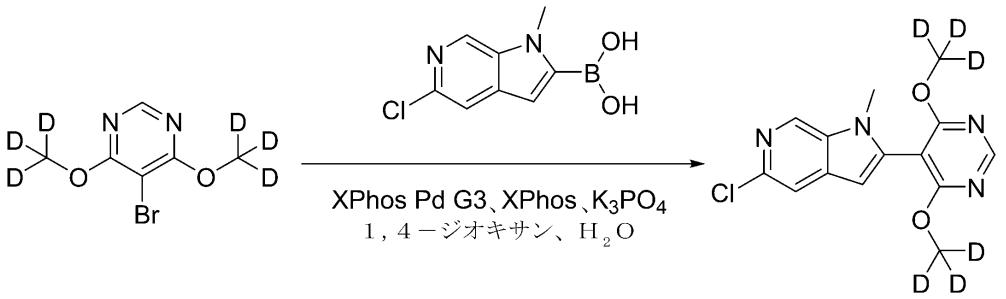
Ｎａ（２５２．２ｍｇ、１０．９７ｍｍｏｌ）のCD_3OD（６．０ｍＬ）中溶液を室

温で０．５時間撹拌した。次いで、５－ブロモ－４，６－ジクロロピリミジン（５００．０ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加した。得られた混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン（４００．０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２２５．０。

【０４７７】

ステップ２：２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化４８９】

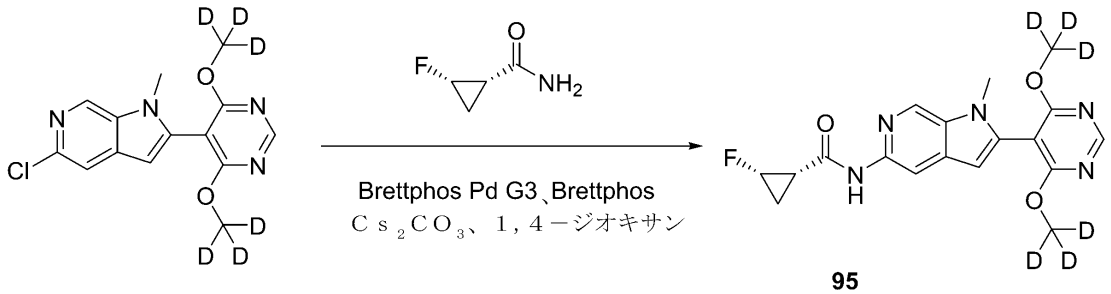


５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン（４００．０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（１８７．０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５６６．３ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１６９．４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１５０．４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１９０．０ｍｇ、３４％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３１１．１。

【０４７８】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９５）の合成

【化４９０】



95

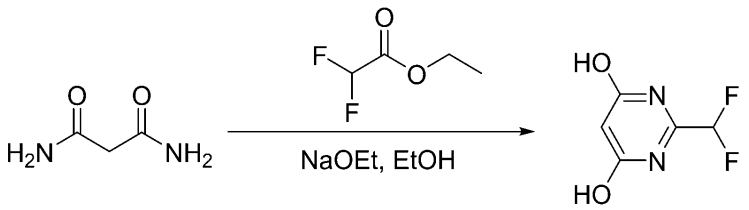
２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１００．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１６５．９ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３１４．５ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３４．５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２９．２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４０／６０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２６％Ｂ～３５％Ｂ；２５４ｎｍ）でのＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９５）（１０．２ｍｇ、８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝３７８．１。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６６ － ８．６３（ｍ，２Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．０１ － ４．８０（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．２４ － ２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７１ － １．６１（ｍ，１Ｈ），１．２４ － １．０１（ｍ，１Ｈ）。

【０４７９】

実施例Ｓ９６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９６）の合成

ステップ１：２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４，６－ジオールの合成

【化４９１】

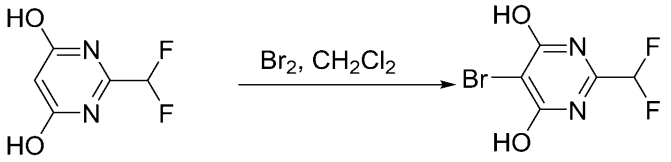


マロンアミド（５．０ｇ、４８．９８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１００．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＥｔのＥｔＯＨ（３９．０ｍＬ、２１％）中溶液を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、２，２－ジフルオロ酢酸エチル（７．２ｇ、５８．２８ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨＣｌ水溶液でｐＨ＝３に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2で洗浄し、次いで、濾過した。固形分を集め、乾燥して、２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４，６－ジオール（２．０ｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝１６３．０。

【０４８０】

ステップ２：５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４，６－ジオールの合成

【化４９２】

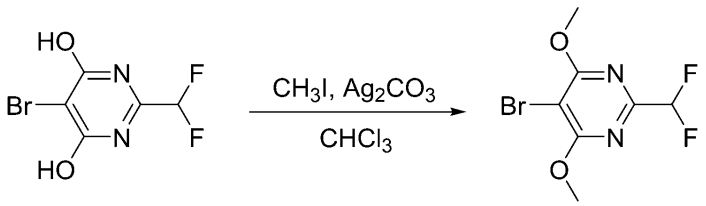


２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４，６－ジオール（１．０ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０．０ｍＬ）中溶液に、Ｂｒ$_2$（２．０ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４，６－ジオール（１．１ｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４０．９。

【０４８１】

ステップ３：５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジンの合成

【化４９３】

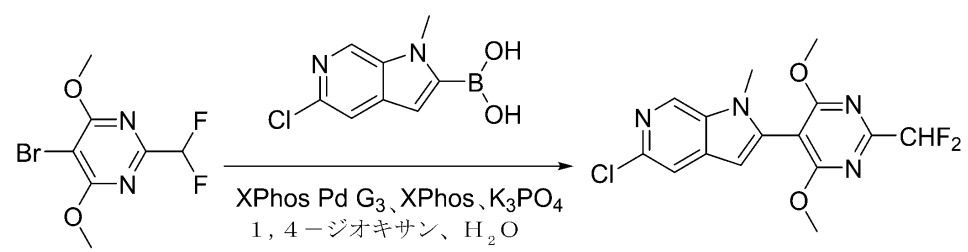


５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４，６－ジオール（１．１ｇ、粗生成物）のＣＨＣｌ$_3$（２５．０ｍＬ）中溶液に、Ａｇ$_2$ＣＯ$_3$（７．３ｇ、２６．４１ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_3$Ｉ（３．３ｇ、２２．９１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８７／１３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン（３５０．０ｍｇ、２１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６９．０。

【０４８２】

ステップ４：５－クロロ－２－（２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化４９４】



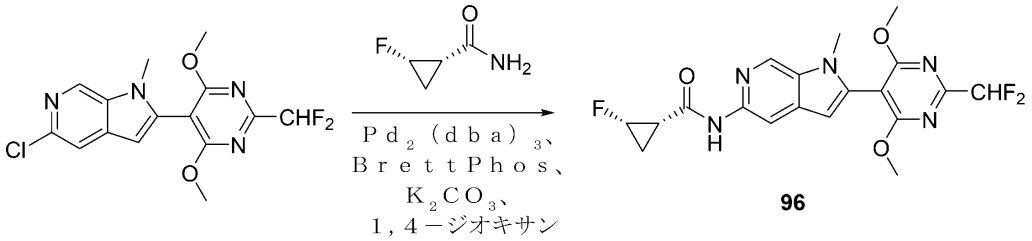
５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン（３２０．０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロ

ン酸（３７５．４ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５０４．９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１１３．４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１０１．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０、ｖ／ｖ）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（３５０．０ｍｇ、８３％）を淡褐色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝３５５．１。

【０４８３】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９６）の合成

【化４９５】

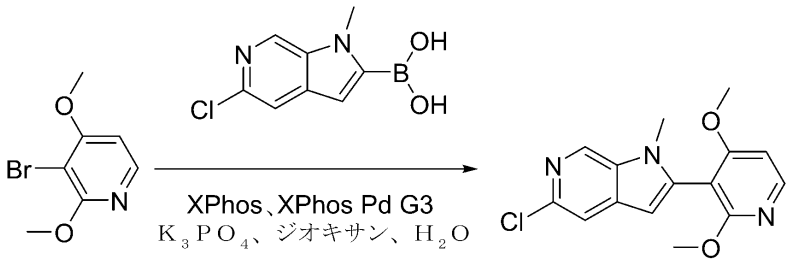


５－クロロ－２－（２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１００．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１４５．３ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１１６．９ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３０．３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（２５．８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（９２／８、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４０％Ｂ～５５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９６）（１５．５ｍｇ、１３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝４２２．２。^1H ＮＭＲ　（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５３　（ｓ，　１Ｈ），　８．６４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　－　６．７２　（ｍ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０２　－　４．７９　（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　６Ｈ），　３．６１　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８　－　２．１８　（ｓ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．６２　（ｍ，　１Ｈ），　１．１７　－　１．０９　（ｍ，　１Ｈ）。

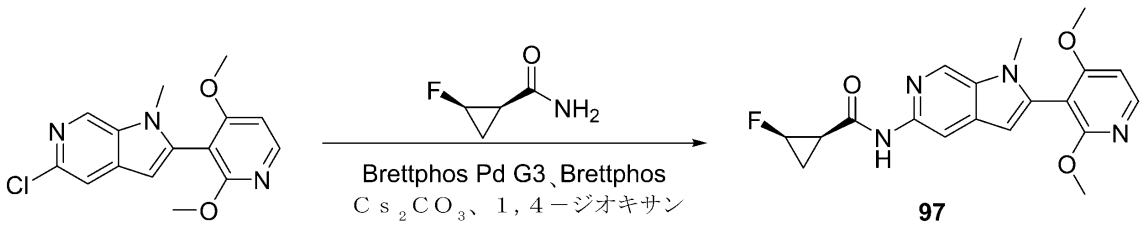
【０４８４】

実施例Ｓ９７：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン

－１－カルボキサミド（化合物９７）の合成
ステップ１：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２，４－ジメトキシピリジンの合成
【化４９６】



３－ブロモ－２，４－ジメトキシピリジン（３００．０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７５．０ｍＬ）／Ｈ２Ｏ（４．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（２８９．５ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１３１．２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１１６．５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及びＫ３ＰＯ４（８７６．１ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２，４－ジメトキシピリジン（２３０．０ｍｇ、５５％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３０４．１。
【０４８５】
ステップ２：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９７）の合成
【化４９７】



３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２，４－ジメトキシピリジン（２００．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１１９．４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３３９．４ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３５．３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びＣｓ２ＣＯ３（６４３．６ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次

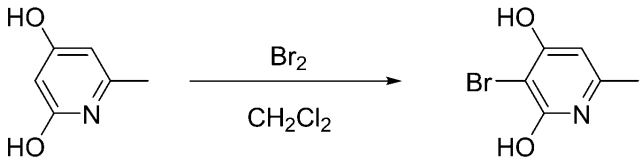
いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２０％Ｂ～４５％Ｂ、４５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９７）（１１．０ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝３７１．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：　δ　１０．５３　（ｓ，１Ｈ），　８．６０　（ｓ，　１Ｈ），　８．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　６．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４２　（ｓ，　１Ｈ），　５．０１　－　４．８１　（ｍ，　１Ｈ），　３．８２　（ｓ，　６Ｈ），　３．５４　（ｓ，　３Ｈ），　２．２２　－　２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．１６　（ｍ，　１Ｈ），　１．１６　－　１．０８　（ｍ，　１Ｈ）。

【０４８６】

実施例Ｓ９８：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９８）の合成

ステップ１：３－ブロモ－６－メチルピリジン－２，４－ジオールの合成

【化４９８】

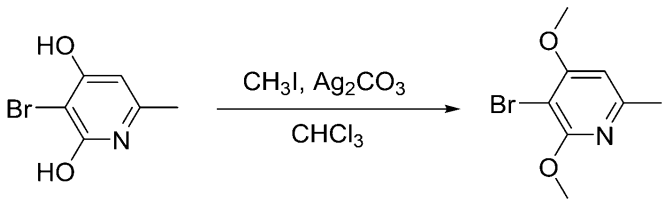


６－メチルピリジン－２，４－ジオール（１．０ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０．０ｍＬ）中溶液に、Ｂｒ$_2$（１．３ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて滴加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＮａＨＳＯ$_3$水溶液で０℃にてクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ（９４／６、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－６－メチルピリジン－２，４－ジオール（１．４ｇ、８５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝２０４．０。

【０４８７】

ステップ２：３－ブロモ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジンの合成

【化４９９】



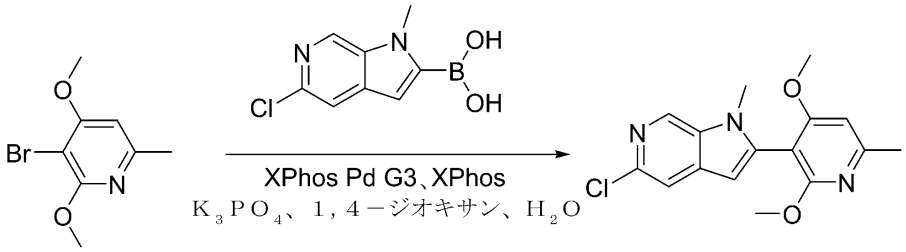
３－ブロモ－６－メチルピリジン－２，４－ジオール（１．４ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（２０．０ｍＬ）中溶液に、Ａｇ$_2$ＣＯ$_3$（９．５ｇ、３４．３１ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_3$Ｉ（４．９ｇ、３４．３１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－２，４－ジメトキシ－６－メチル

ピリジン（７００．０ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝ ２３２．０。

【０４８８】

ステップ３：５－クロロ－２－（２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化５００】

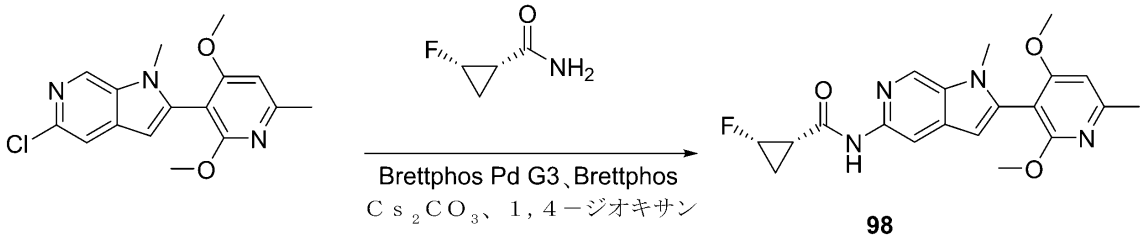


３－ブロモ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン（４００．０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ（１６．０／４．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（３６２．７ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、Ｋ３ＰＯ４（１．１ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１６４．３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１４５．９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２７０．０ｍｇ、４９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝ ３１８．１。

【０４８９】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９８）の合成

【化５０１】



５－クロロ－２－（２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２７０．０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（４３８．０ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、Ｃｓ２ＣＯ３（８３０．５ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９１．２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（７７．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をＮ２下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ２下、１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ２Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブ

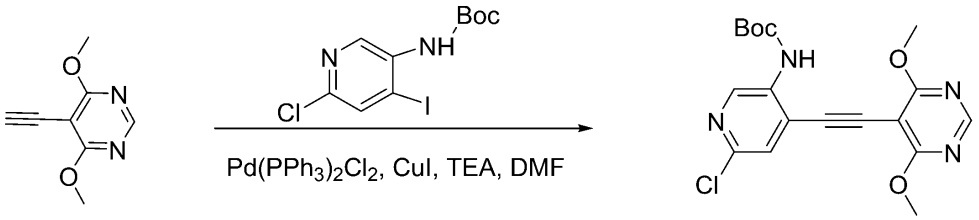
ラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（分取用）；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で４５％～６５％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９８）（１８．４ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８５．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，６Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０４９０】

実施例Ｓ９９：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９９）の合成

ステップ１：（６－クロロ－４－（（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）エチニル）ピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５０２】

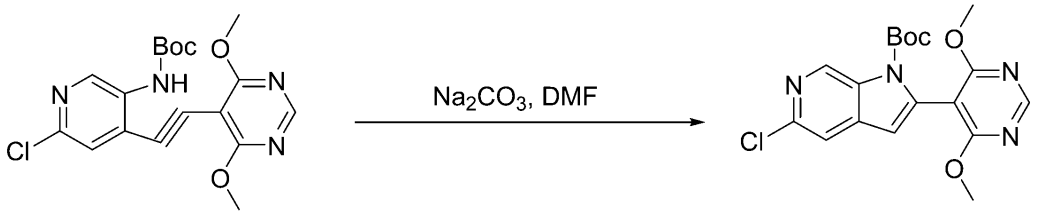


５－エチニル－４，６－ジメトキシピリミジン（３００．０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、（６－クロロ－４－ヨードピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６４７．９ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（６９．６ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７３９．７ｍｇ、７．３１ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２５６．５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（６－クロロ－４－（（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）エチニル）ピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００．０ｍｇ、５６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９１．１。

【０４９１】

ステップ２：５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５０３】

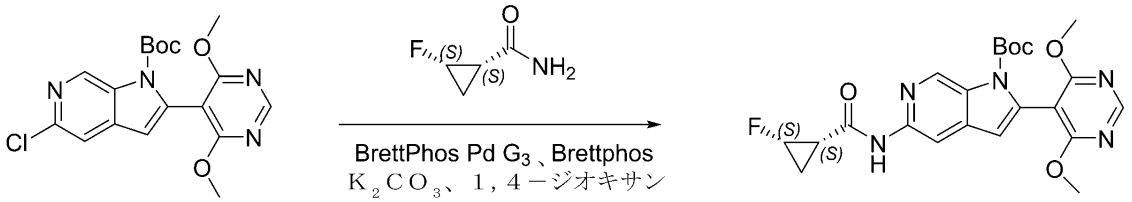


（６－クロロ－４－（（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）エチニル）ピリジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、Na_2CO_3（２７１．２ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０．０ｍｇ、８８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３９１．１。

【０４９２】

ステップ３：２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５０４】

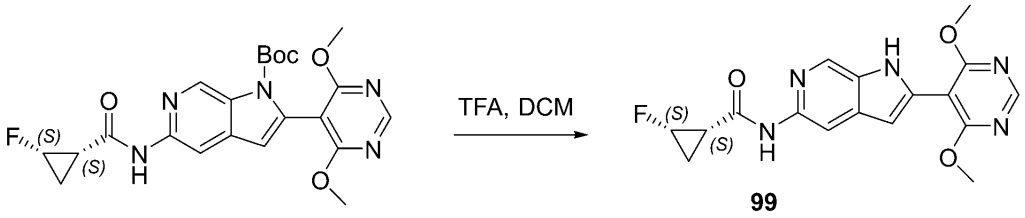


５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２３７．４ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４５０．２ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４９．４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４１．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７０／３０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０．０ｍｇ、７１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝４５８．２。

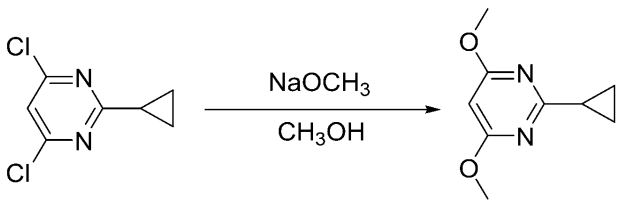
【０４９３】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）

－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９９）の合成
【化５０５】

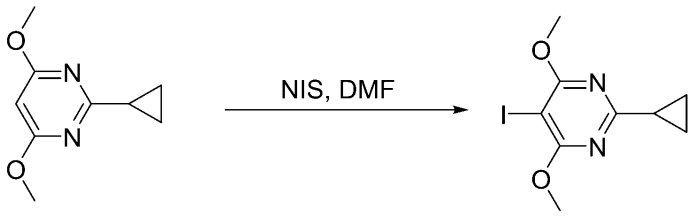


２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈した。得られた混合物のｐＨ値を$NaHCO_3$水溶液で７に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２９％Ｂ～３９％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物９９）（２２．０ｍｇ、１０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５８．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．３９（ｓ，１Ｈ），１０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｓ，６Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．０２（ｍ，１Ｈ）。
【０４９４】
実施例Ｓ１００：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１００）の合成
ステップ１：２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジンの合成
【化５０６】

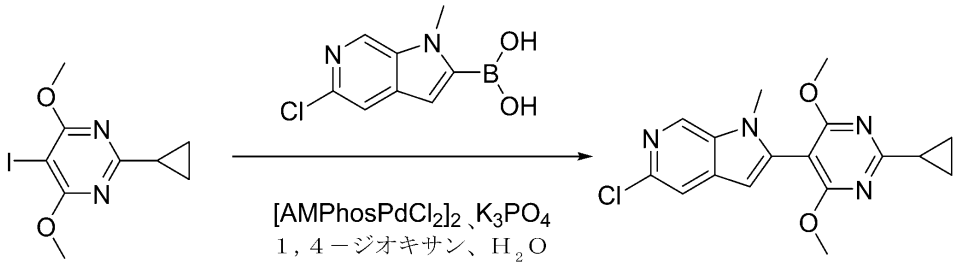


４，６－ジクロロ－２－シクロプロピルピリミジン（１．０ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＯＨ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＣＨ$_3$（１．４ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジン（９００．０ｍｇ、粗生成物）を黄色油として得た

。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝１８１．１。
【０４９５】
ステップ２：２－シクロプロピル－５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジンの合成
【化５０７】



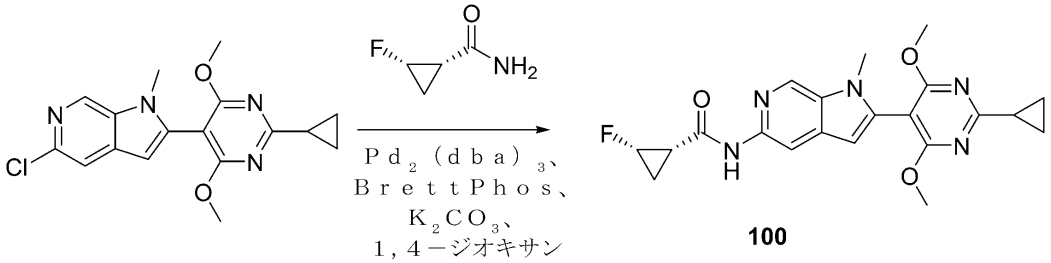
２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジン（９００．０ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（３．４ｇ、１５．００ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をNaS_2O_3水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９５／５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－シクロプロピル－５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン（８４０．０ｍｇ、５５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３０７．０。
【０４９６】
ステップ３：５－クロロ－２－（２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成
【化５０８】



２－シクロプロピル－５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン（４００．０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０／４．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（２４７．９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（８３２．１ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、及び［ＡＭＰｈｏｓＰｄＣｌ$_2$］$_2$（９２．５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７１／２９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１３０．０ｍｇ、２９％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３４５．１。
【０４９７】
ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピ

リミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１００）の合成

【化５０９】



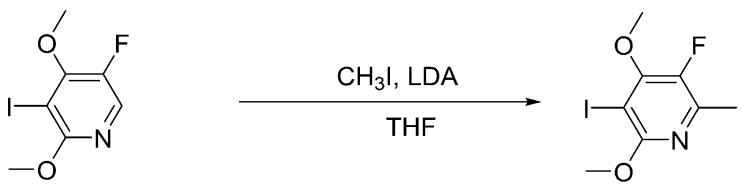
５－クロロ－２－（２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１１０．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１６４．５ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１３２．３ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（３４．３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（２９．２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９／９１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳ、３０ｍｍ×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５２％Ｂ～６２％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－シクロプロピル－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１００）（７．７ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．０２（ｍ，５Ｈ）。

【０４９８】

実施例Ｓ１０１：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０１）の合成

ステップ１：３－フルオロ－５－ヨード－４，６－ジメトキシ－２－メチルピリジンの合成

【化５１０】



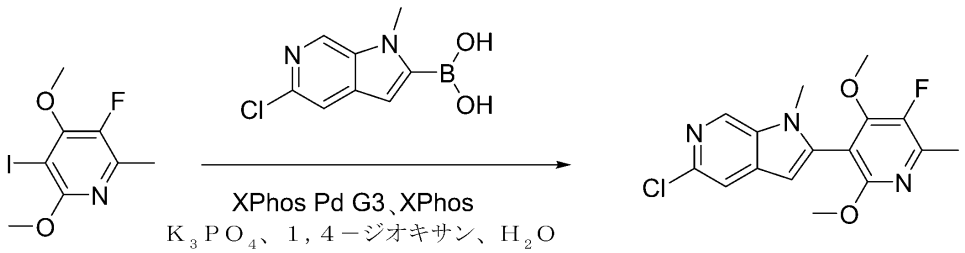
５－フルオロ－３－ヨード－２，４－ジメトキシピリジン（５００．０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０．０ｍＬ）中溶液に、ＬＤＡ（２８３．８ｍｇ、２．６５ｍｍ

ｏｌ）をＮ$_2$下、－７８℃で滴加した。得られた混合物をＮ$_2$下、－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ＣＨ$_3$Ｉ（２７５．８ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下、－７８℃で混合物に滴加した。得られた混合物をＮ$_2$下、－７８℃で更に１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（水溶液）でクエンチした。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－フルオロ－５－ヨード－４，６－ジメトキシ－２－メチルピリジン（６００．０ｍｇ、８５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９８．０。

【０４９９】

ステップ２：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－５－フルオロ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジンの合成

【化５１１】

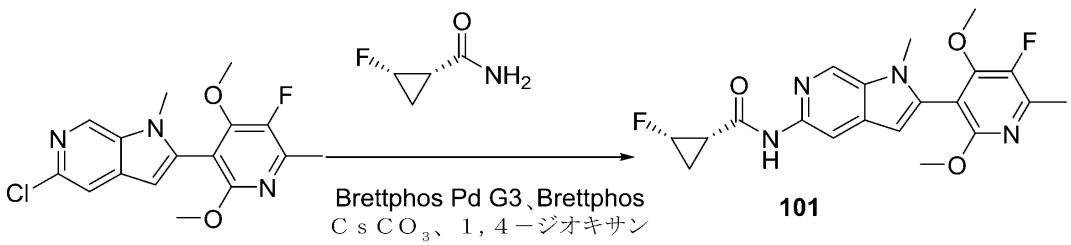


３－フルオロ－５－ヨード－４，６－ジメトキシ－２－メチルピリジン（５２０．０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（２０．０ｍＬ／４．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（３６８．３ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１１１４．７ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１４８．２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１６６．９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、６０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－５－フルオロ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン（２００．０ｍｇ、３４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３６．１。

【０５００】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０１）の合成

【化５１２】



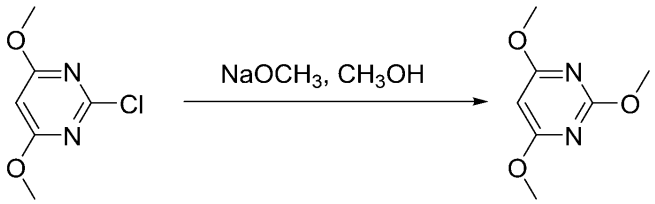
３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－５－フルオロ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン（１６０．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２４５．６ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５１．２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４６５．８ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４３．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分で４５％Ｂ～６５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０１）（８．６ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０３．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０５０１】

実施例Ｓ１０２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（１－メチル－２－（２，４，６－トリメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０２）の合成

ステップ１：２，４，６－トリメトキシピリミジンの合成

【化５１３】

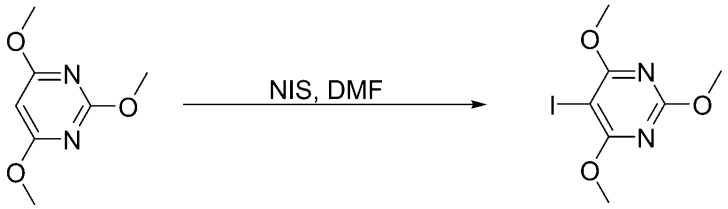


２－クロロ－４，６－ジメトキシピリミジン（５．０ｇ、２８．６４ｍｍｏｌ）のCH_3OH（１００．０ｍＬ）中溶液に、$NaOCH_3$（３．１ｇ、５７．２８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２，４，６－トリメトキシピリミジン（４．６ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７１．１。

【０５０２】

ステップ２：５－ヨード－２，４，６－トリメトキシピリミジンの合成

【化５１４】

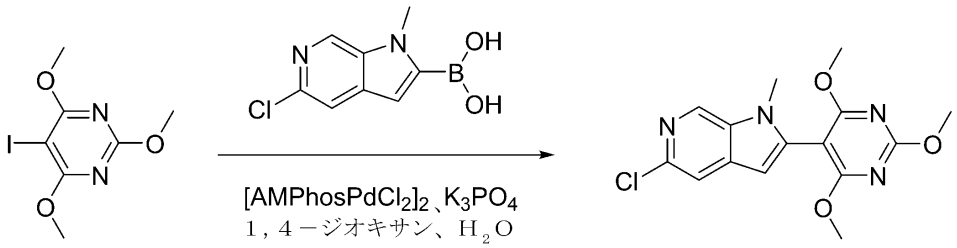


２，４，６－トリメトキシピリミジン（２．０ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（５．３ｇ、２３．５１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$NaHSO_3$水溶液でクエンチし、H_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ヨード－２，４，６－トリメトキシピリミジン（２．４ｇ、６８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９７．０。

【０５０３】

ステップ３：５－クロロ－１－メチル－２－（２，４，６－トリメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化５１５】

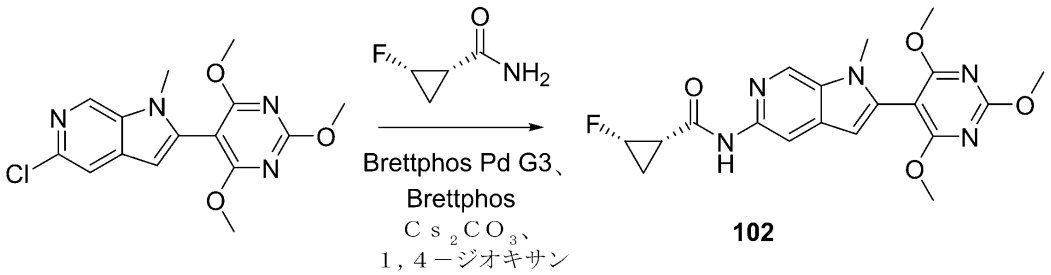


５－ヨード－２，４，６－トリメトキシピリミジン（６００．０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０／５．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（４２６．４ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．３ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、及び$[AMPhosPdCl_2]_2$（１４３．６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－１－メチル－２－（２，４，６－トリメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（３８０．０ｍｇ、５６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３５．１。

【０５０４】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（１－メチル－２－（２，４，６－トリメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０２）の合成

【化５１６】



102

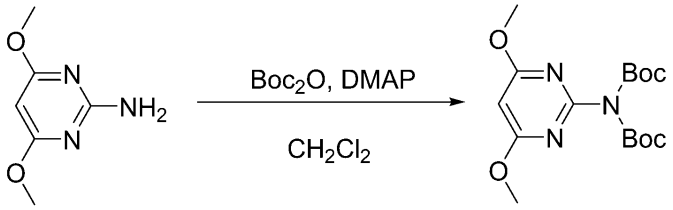
５－クロロ－１－メチル－２－（２，４，６－トリメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（３００．０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（４６２．０ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８７６．０ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９６．２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（８１．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８３／１７、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で５５％Ｂ～６０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（１－メチル－２－（２，４，６－トリメトキシピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０２）（１３．３ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ４０２．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．０４（ｍ，１Ｈ）。

【０５０５】

実施例Ｓ１０３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－アミノ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０３）の合成

ステップ１：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５１７】



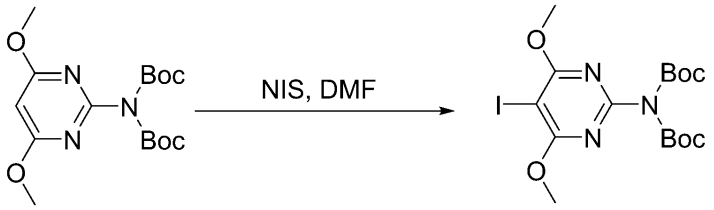
４，６－ジメトキシピリミジン－２－アミン（１．０ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）のCH_2

Cl_2（２０．０ｍＬ）中溶液に、Boc_2O（１．７ｇ、７．７３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．８ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ、４８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝３５６．２。

【０５０６】

ステップ２：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５１８】

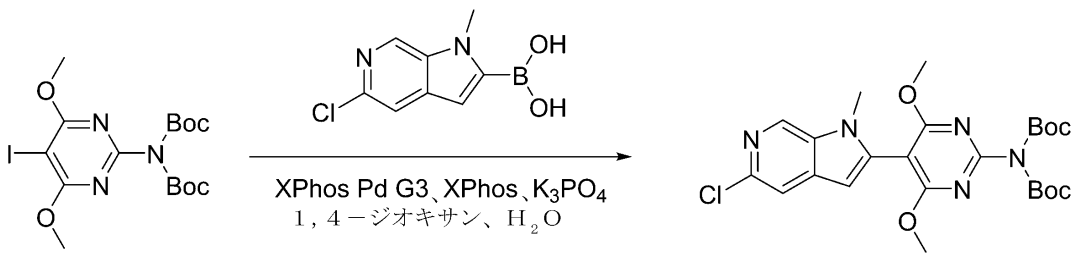


Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（１．３ｇ、５．６３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８０．０ｍｇ、６５％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝４８２．１。

【０５０７】

ステップ３：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５１９】



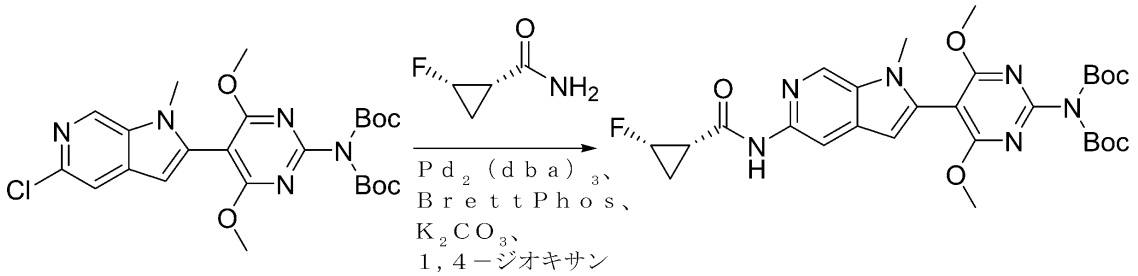
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１０．０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０／５．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（２１５．１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３６１．７ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（８１．２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（７２．１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をN_2下、６０℃で４時間

撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０．０ｍｇ、７２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝５２０．２。

【０５０８】

ステップ４：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５２０】

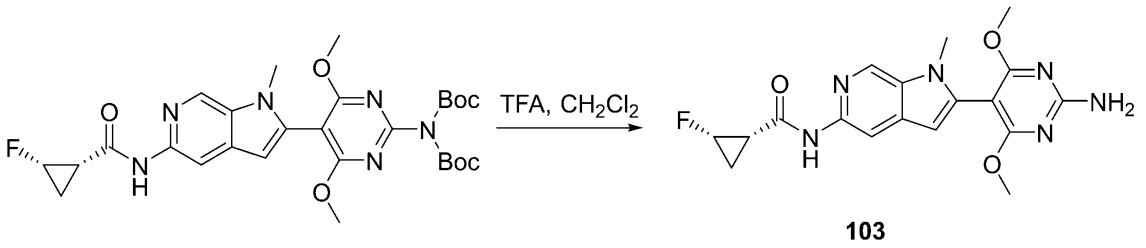


Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８０．０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１７５．９ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３８２．７ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９９．１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（８４．５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０．０ｍｇ、３５％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝５８７．３。

【０５０９】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－アミノ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０３）の合成

【化５２１】



103

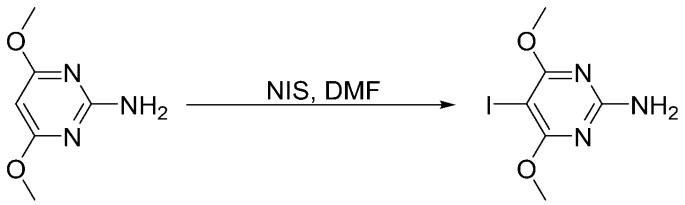
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（５－｛５－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンアミド］－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$NaHCO_3$水溶液でｐＨ７に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（ＨＰＬＣ用）；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３９％Ｂ～５４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－アミノ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０３）（２３．７ｍｇ、２１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３８７．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．２１－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０５１０】

実施例Ｓ１０４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－（ジメチルアミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０４）の合成

ステップ１：５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－アミンの合成

【化５２２】



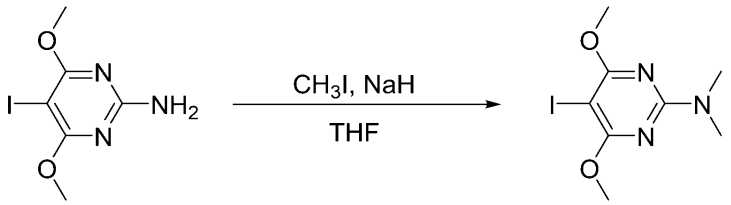
４，６－ジメトキシピリミジン－２－アミン（２．０ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（５．８ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し

て、５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－アミン（１．４ｇ、３８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ２８２．０。

【０５１１】

ステップ２：５－ヨード－４，６－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリミジン－２－アミンの合成

【化５２３】

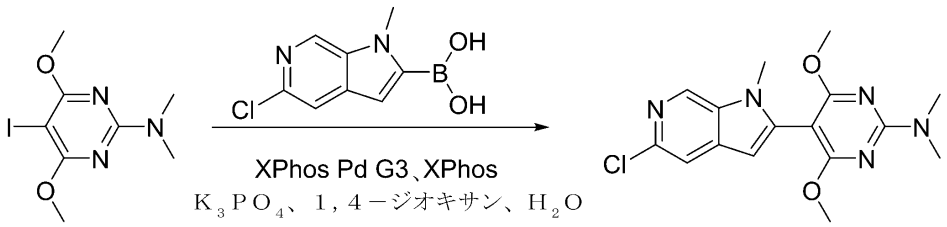


５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－アミン（１．３ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（６６６．７ｍｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（１．９ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ヨード－４，６－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリミジン－２－アミン（１．３ｇ、９０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝３１０．０。

【０５１２】

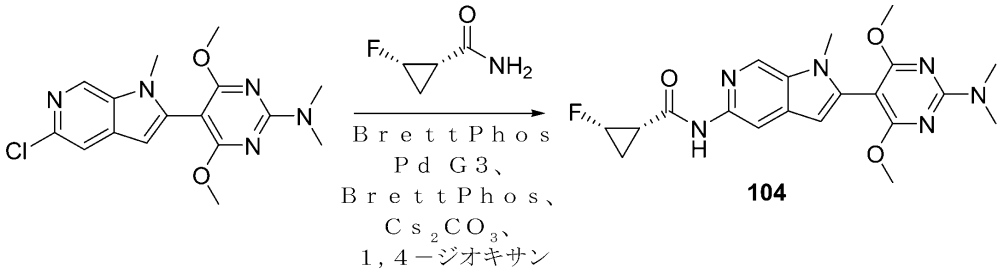
ステップ３：５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリミジン－２－アミンの合成

【化５２４】



５－ヨード－４，６－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリミジン－２－アミン（３００．０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１６．０／４．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（２０４．２ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（６１８．０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９２．５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ ＰｄＧ３（８２．２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリミジン－２－アミン（３２０．０ｍｇ、９４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３４８．１。

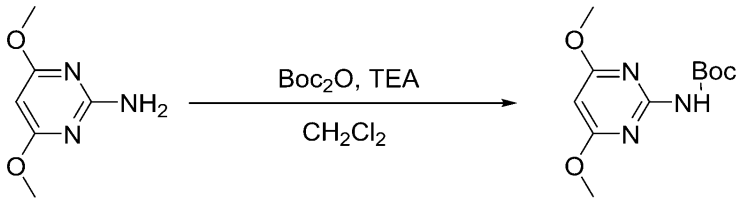
【０５１３】
ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－（ジメチルアミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０４）の合成
【化５２５】



５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリミジン－２－アミン（２００．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２９６．４ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５６２．１ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６１．７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５２．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳ、３０ｍｍ×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で５２％～６４％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２－（ジメチルアミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０４）（１０．４ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝４１５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｓ，６Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｓ，６Ｈ），２．２２－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【０５１４】
実施例Ｓ１０５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシ－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０５）の合成
ステップ１：（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５２６】

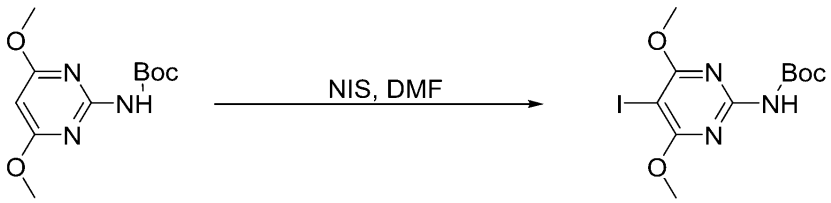


４，６－ジメトキシピリミジン－２－アミン（５．０ｇ、３２．２３ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）中溶液に、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（１４．１ｇ、６４．４５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１９．６ｇ、１９３．３５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９１／９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、２２％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２５６．１。

【０５１５】

ステップ２：（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５２７】

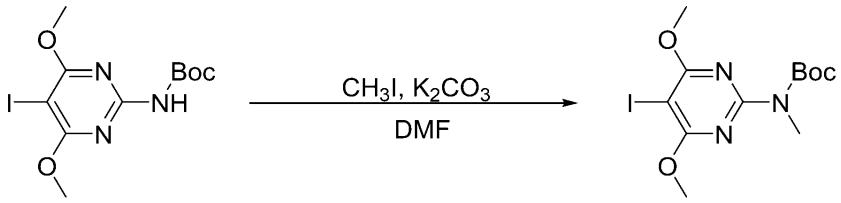


（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８３０．０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（１．５ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、９９％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３８２．０。

【０５１６】

ステップ３：（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５２８】

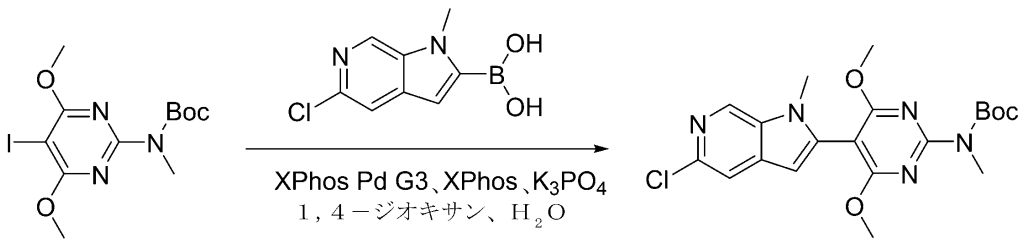


（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（１．１ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）及びCH_3I（０．５ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２０．０ｍｇ、８９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９６．０。

【０５１７】

ステップ４：（５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５２９】

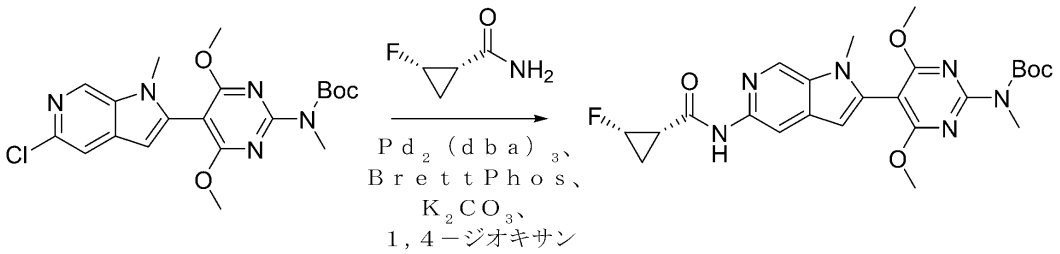


（５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４６０．０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（５．０／１．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（２９３．９ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４９４．２ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１１１．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（８２．４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８６／１４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２０．０ｍｇ、８３％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３４．２。

【０５１８】

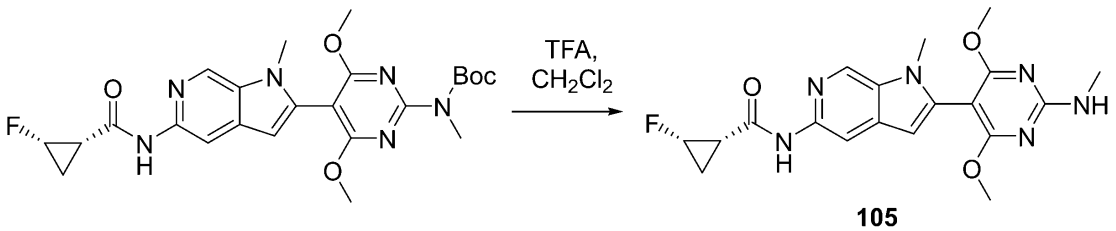
ステップ５：（５－（５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６

－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成
【化５３０】



（５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３４０．０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（４０３．９ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３２４．９ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８４．１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（７１．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（５－（５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０．０ｍｇ、７６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０１．２。

【０５１９】
ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシ－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０５）の合成
【化５３１】



105

（５－（５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０．０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$NaHCO_3$水溶液でｐＨ７に調整し、次いで、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．１％のＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０

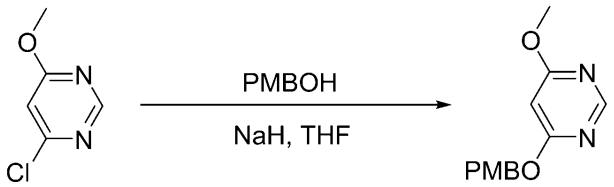
ｍＬ／分；勾配：９分で２１％Ｂ～３１％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシ－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０５）（１７．６ｍｇ、１８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０１．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．６８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７４（ｍ，６Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０５２０】

実施例Ｓ１０６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０６）の合成

ステップ１：４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジンの合成

【化５３２】

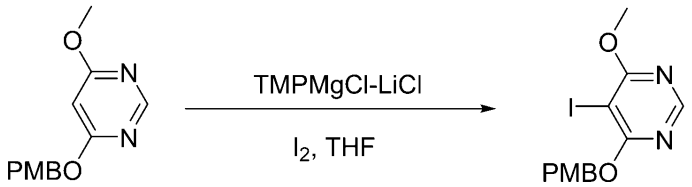


ＰＭＢＯＨ（９５５．７ｍｇ、６．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（８３０．０ｍｇ、６０％）をＮ$_{2}$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、４－クロロ－６－メトキシピリミジン（１．０ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液をＮ$_{2}$下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８６／１４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（１．０ｇ、５９％）を淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４７．１。

【０５２１】

ステップ２：５－ヨード－４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジンの合成

【化５３３】



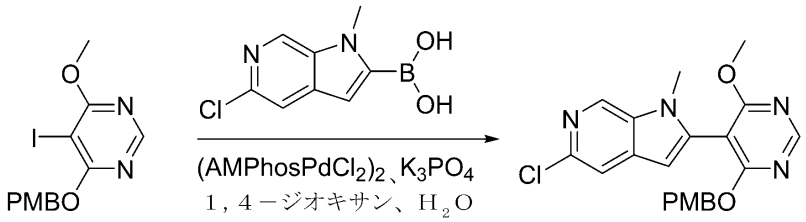
４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（９１０．０ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＴＭＰＭｇＣｌ－ＬｉＣｌ（７．４ｍＬ、１ｍｏｌ／Ｌ）をＮ$_{2}$下で０℃にて滴加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、Ｉ$_{2}$（１．９ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液をＮ$_{2}$下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。

反応が完了した後、得られた混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８０／２０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ヨード－４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（８８０．０ｍｇ、６３％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３７３．０。

【０５２２】

ステップ３：５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジンの合成

【化５３４】

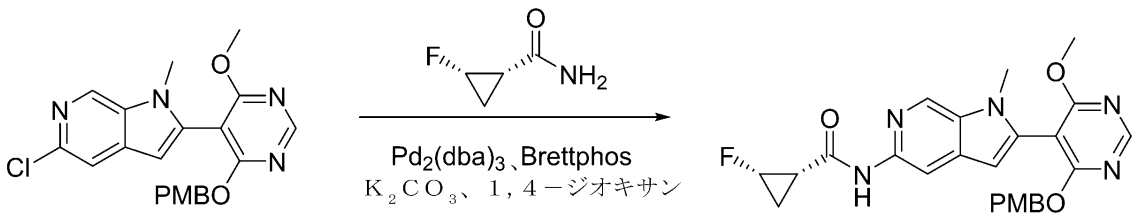


５－ヨード－４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（７７０．０ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（２４．０／６．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（４３５．２ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１．３ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）、及び（ＡＭＰｈｏｓＰｄＣｌ）$_2$（１４６．４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（４７０．０ｍｇ、５５％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４１１．１。

【０５２３】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－｛４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン－５－イル｝－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５３５】



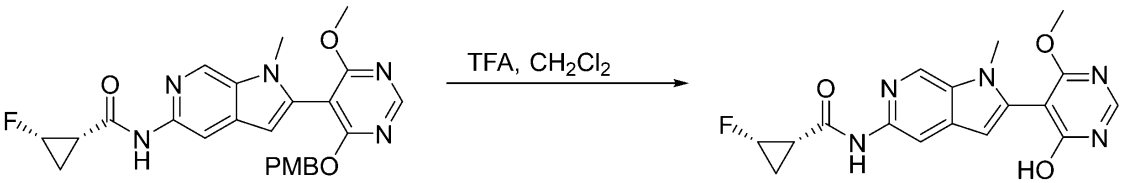
５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（３９０．０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（４８９．３ｍｇ、４．７５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３９３．６ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１０１．９ｍｇ

、０．１９ｍｍｏｌ）、及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（８６．９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（９７／３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－｛４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン－５－イル｝－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２９０．０ｍｇ、６４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７８．２。

【０５２４】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０６）の合成

【化５３６】



106

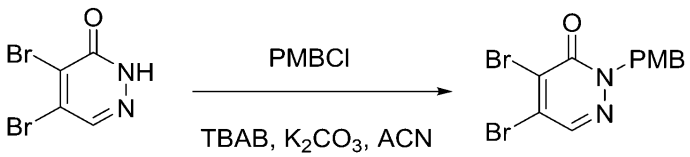
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－｛４－メトキシ－６－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン－５－イル｝－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２７０．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（８．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物のｐＨを$NaHCO_3$水溶液で７．０に調整した。得られた混合物をCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（９３／７、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１０％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－ヒドロキシ－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０６）（７．６ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５８．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），５．００－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０５２５】

実施例Ｓ１０７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（３，５－ジメトキシピリダジン－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０７）の合成

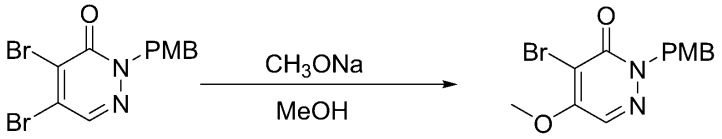
ステップ１：４，５－ジブロモ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリダジン－

３－オンの合成
【化５３７】



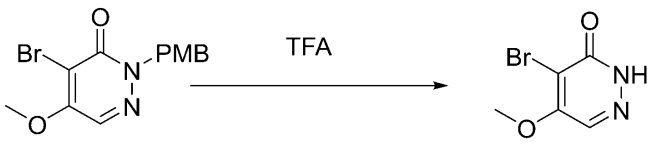
４，５－ジブロモ－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（１０．０ｇ、３９．３９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２５０．０ｍＬ）中溶液に、ＰＭＢＣｌ（７．４ｇ、４７．２７ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＢ（１．３ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１６．３ｇ、１１８．１７ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４，５－ジブロモ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリダジン－３－オン（８．０ｇ、５４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７２．９。

【０５２６】
ステップ２：４－ブロモ－５－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリダジン－３－オンの合成
【化５３８】



４，５－ジブロモ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリダジン－３－オン（２．０ｇ、５．３５ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＯＨ（８０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＭｅ（８６６．６ｍｇ、１６．０４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－５－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリダジン－３－オン（７５０．０ｍｇ、４３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２５．０。

【０５２７】
ステップ３：４－ブロモ－５－メトキシ－２Ｈ－ピリダジン－３－オンの合成
【化５３９】



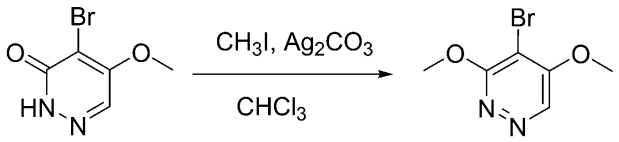
４－ブロモ－５－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリダジン－３－オン（７３０．０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１０．０ｍＬ）中溶液を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、４－ブロモ－５－メトキシ－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（３００．０ｍｇ、粗生成物）を緑色油とし

て得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２０５．０。

【０５２８】

ステップ４：４－ブロモ－３，５－ジメトキシピリダジンの合成

【化５４０】

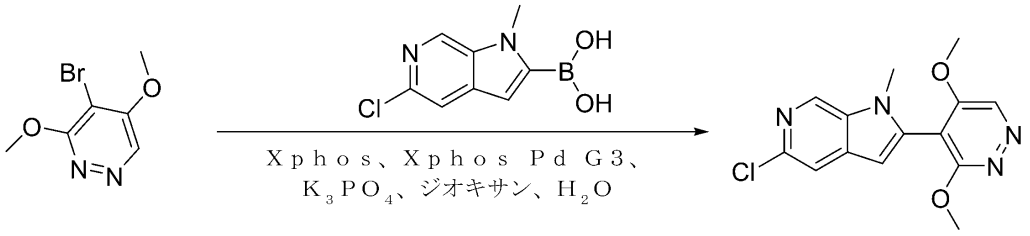


４－ブロモ－５－メトキシ－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（２．０ｇ、９．７６ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（３０．０ｍＬ）中溶液に、Ａｇ$_2$ＣＯ$_3$（１０．８ｇ、３９．０２ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_3$Ｉ（１１．１ｇ、７８．０４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（１／２、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－３，５－ジメトキシピリダジン（１００．０ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２１９．０。

【０５２９】

ステップ５：４－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－３，５－ジメトキシピリダジンの合成

【化５４１】

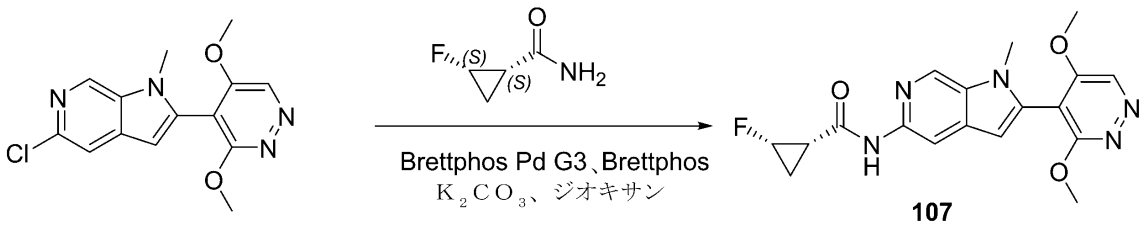


４－ブロモ－３，５－ジメトキシピリダジン（２２０．０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（２１１．３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９５．８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（６３９．６ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（８５．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－３，５－ジメトキシピリダジン（２３０．０ｍｇ、７５％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３０５．１。

【０５３０】

ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（３，５－ジメトキシピリダジン－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０７）の合成

【化５４２】



107

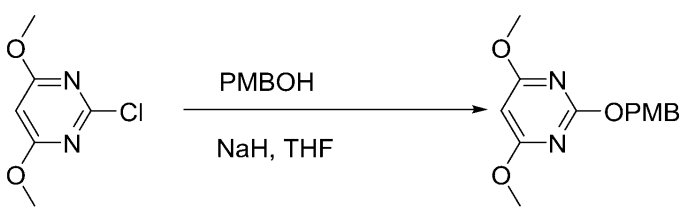
４－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－３，５－ジメトキシピリダジン（２００．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３３８．３ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８４．４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（６４１．５ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔ Ｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５９．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を$Ｈ_2Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を$ＣＨ_2Ｃｌ_2$／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌの$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１６％Ｂ～３６％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（３，５－ジメトキシピリダジン－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０７）（１５．５ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝３７２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０５３１】

実施例Ｓ１０８：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０８）の合成

ステップ１：４，６－ジメトキシ－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリミジンの合成

【化５４３】



（４－メトキシフェニル）メタノール（０．８ｇ、５．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（０．４ｇ、６０％）を$Ｎ_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。上記の混合物に、２－クロロ－４，６－ジメトキシ

ピリミジン（１．０ｇ、５．７３ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４，６－ジメトキシ－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリミジン（１．１ｇ、７２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２７７．１。

【０５３２】

ステップ２：５－ヨード－４，６－ジメトキシ－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリミジンの合成

【化５４４】

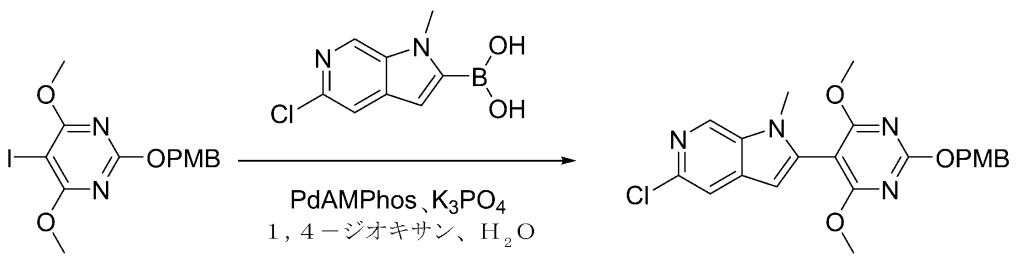


４，６－ジメトキシ－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリミジン（１．１ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（１．８ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン／メタノール（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ヨード－４，６－ジメトキシ－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリミジン（１．３ｇ、８１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４０３．０。

【０５３３】

ステップ３：５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシ－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化５４５】



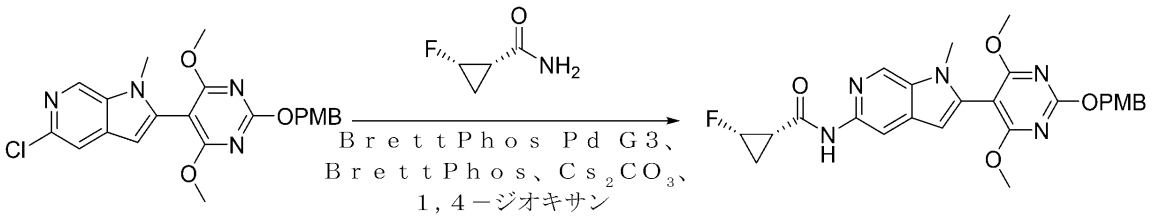
５－ヨード－４，６－ジメトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（１．４ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）／Ｈ$_2$Ｏ（５．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（７０６．３ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（２．１ｇ、１０．０７ｍｍｏｌ）、及びＰｄＡＭＰｈｏｓ（２３７．７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油

エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシ－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１．３ｇ、７９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４４１．１。

【０５３４】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－｛４，６－ジメトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン－５－イル｝－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５４６】

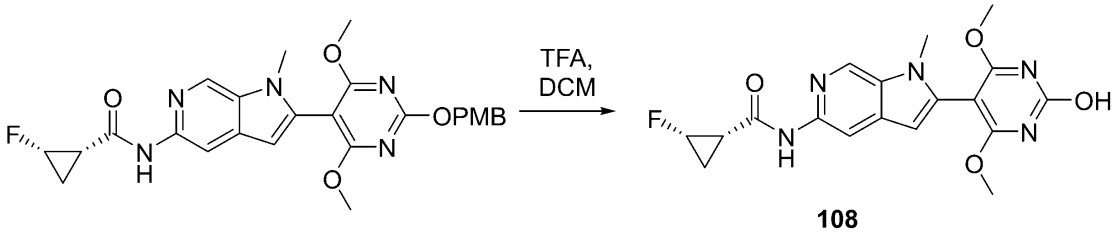


５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン（９００．０ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２８．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１．１ｇ、１０．２０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２１９．２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．０ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１８５．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。最終的な反応混合物をマイクロ波下で１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－｛４，６－ジメトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン－５－イル｝－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（４５０．０ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝５０８．２。

【０５３５】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０８）の合成

【化５４７】



108

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－｛４－ヒドロキシ－６－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン－５－イル｝－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３５０．０ｍｇ、

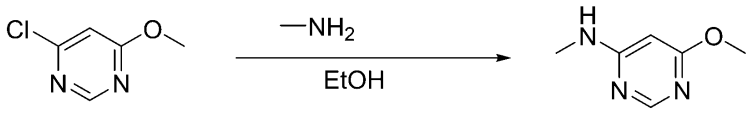
０．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ$_{18}$ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１０％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０８）（１８．３ｍｇ、６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３８８．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．４３（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．０７（ｍ，１Ｈ）。

【０５３６】

実施例Ｓ１０９：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシ－６－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０９）の合成

ステップ１：６－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミンの合成

【化５４８】

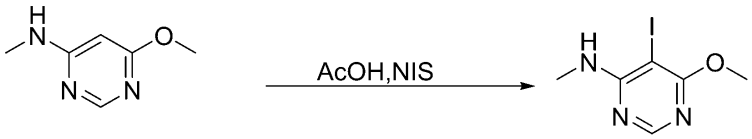


４－クロロ－６－メトキシピリミジン（３．０ｇ、２０．７５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６０．０ｍＬ）中溶液に、ＣＨ$_3$ＮＨ$_2$／ＥｔＯＨ（３０．０ｍＬ、３０％）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミン（１．２ｇ、４１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝１４０．１。

【０５３７】

ステップ２：５－ヨード－６－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミンの合成

【化５４９】



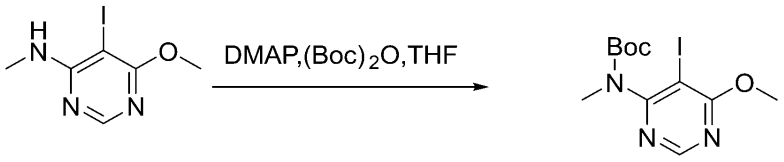
６－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミン（１．２ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（３．８ｇ、１７．２４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－ヨード－６－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミン（１．１ｇ、

４８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２６６．０。

【０５３８】

ステップ３：（５－ヨード－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５５０】

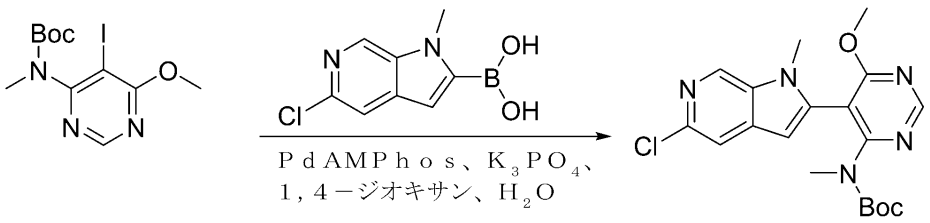


５－ヨード－６－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミン（１．０ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１．０ｇ、４．５３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．５ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＨ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ（２／３、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（５－ヨード－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００．０ｍｇ、４３％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝ ３６６．０。

【０５３９】

ステップ４：（５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５５１】

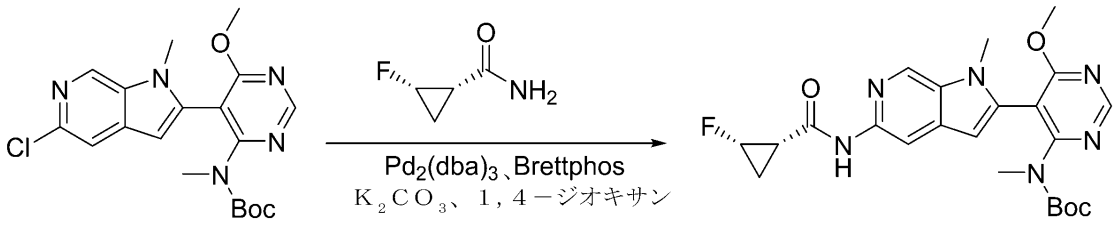


（５－ヨード－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１６．０／４．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、ＰｄＡＭＰｈｏｓ（０．４ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（３．１ｇ、１４．７８ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＨ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ（１／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００．０ｍｇ、３０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４０４．１。

【０５４０】

ステップ５：５－（５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボキサミド）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシピリミジン－４－イル（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化５５２】

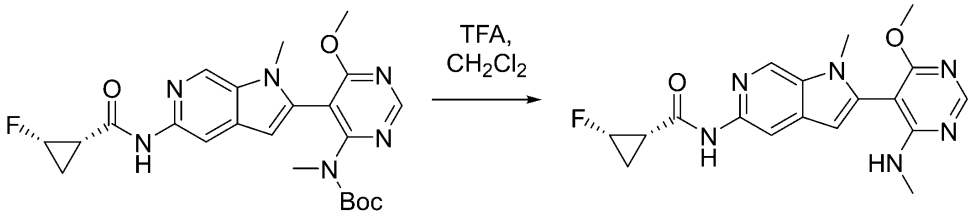


（５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００．０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（８９３．４ｍｇ、８．６６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５８．７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓ（１８６．０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（７１８．６ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（５－（５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００．０ｍｇ、１２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７１．２。

【０５４１】

ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシ－６－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０９）の合成

【化５５３】



109

（５－（５－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキシアミド）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－６－メトキシピリミジン－４－イル）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２４％～２４％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（２－（４－メトキシ－６－（メチルア

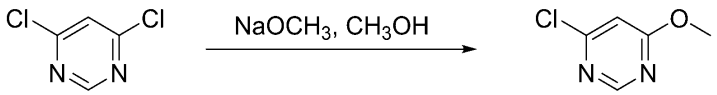
ミノ）ピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１０９）（１１．５ｍｇ、１１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７１．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．５１（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｓ，２Ｈ），４．９９－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０６（ｍ，１Ｈ）。

【０５４２】

実施例Ｓ１１０：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４－（シクロプロピルアミノ）－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１０）の合成

ステップ１：４－クロロ－６－メトキシピリミジンの合成

【化５５４】

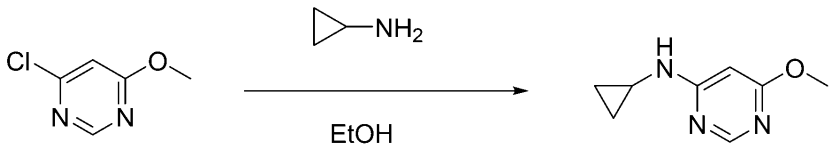


４，６－ジクロロピリミジン（５．０ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）のＣＨ$_{3}$ＯＨ（５０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＣＨ$_{3}$（１．８ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_{2}$Ｏでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－クロロ－６－メトキシピリミジン（４．０ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１４５．０。

【０５４３】

ステップ２：Ｎ－シクロプロピル－６－メトキシピリミジン－４－アミンの合成

【化５５５】

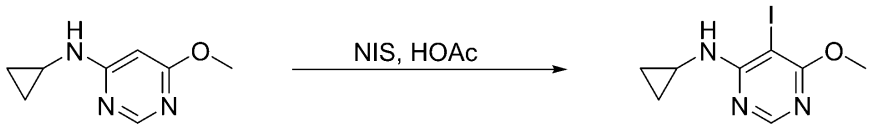


４－クロロ－６－メトキシピリミジン（２．０ｇ、１３．８４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０．０ｍＬ）中溶液に、シクロプロパンアミン（２．３７ｇ、４１．５１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－シクロプロピル－６－メトキシピリミジン－４－アミン（１．３ｇ、５６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６６．１。

【０５４４】

ステップ３：Ｎ－シクロプロピル－５－ヨード－６－メトキシピリミジン－４－アミンの合成

【化５５６】

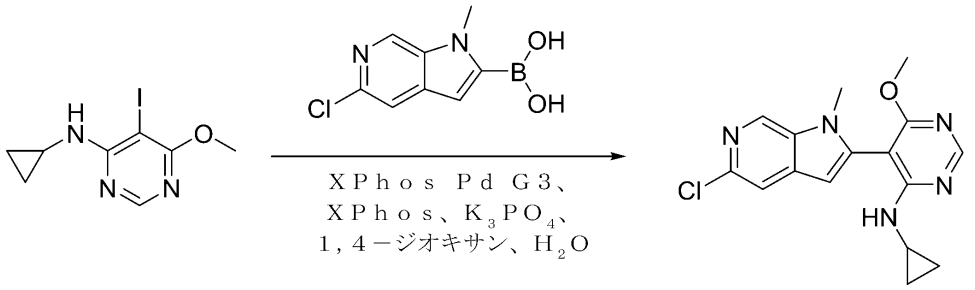


Ｎ－シクロプロピル－６－メトキシピリミジン－４－アミン（５００．０ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮＩＳ（１．４ｇ、６．０５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－シクロプロピル－５－ヨード－６－メトキシピリミジン－４－アミン（３００．０ｍｇ、３４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝ ２９２．０。

【０５４５】

ステップ４：５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－Ｎ－シクロプロピル－６－メトキシピリミジン－４－アミンの合成

【化５５７】

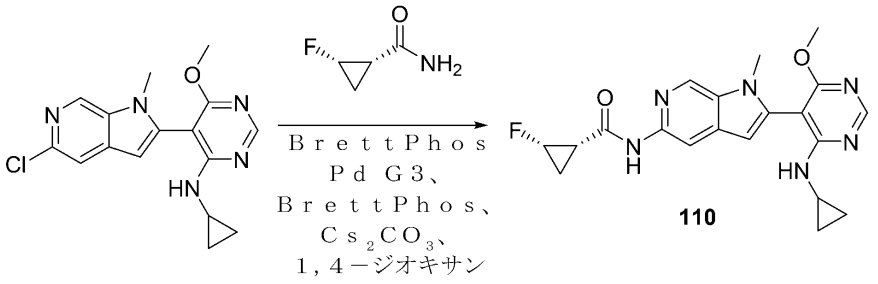


Ｎ－シクロプロピル－５－ヨード－６－メトキシピリミジン－４－アミン（２２０．０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１６．０／４．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（１５９．０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４８１．３ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７２．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６４．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－Ｎ－シクロプロピル－６－メトキシピリミジン－４－アミン（２４０．０ｍｇ、９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝ ３３０．１。

【０５４６】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４－（シクロプロピルアミノ）－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１０）の合成

【化５５８】



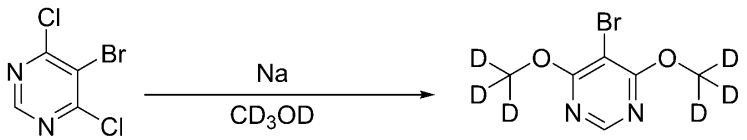
５－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）－Ｎ－シクロプロピル－６－メトキシピリミジン－４－アミン（１６０．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２５０．１ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７４．２ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５２．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４４．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ ５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（ＨＰＬＣ用）；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４２％～４８％；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４－（シクロプロピルアミノ）－６－メトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１０）（３．４ｍｇ、１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝３９７．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．６７－０．５８（ｍ，２Ｈ），０．５３－０．４１（ｍ，２Ｈ）。

【０５４７】

実施例Ｓ１１１：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１１）の合成

ステップ１：５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジンの合成

【化５５９】



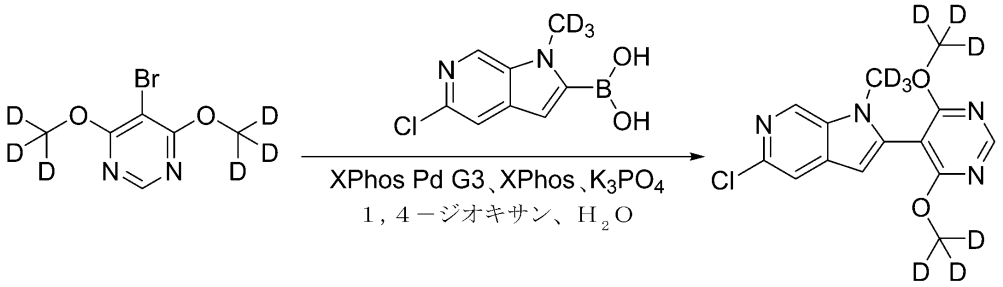
Ｎａ（５００．０ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ）のCD_3OD（１１．０ｍＬ）中溶液を室温で０．５時間撹拌した。次いで、５－ブロモ－４，６－ジクロロピリミジン（１．０

ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加した。得られた混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン（９８０．０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２５．０。

【０５４８】

ステップ２：２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－５－クロロ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化５６０】

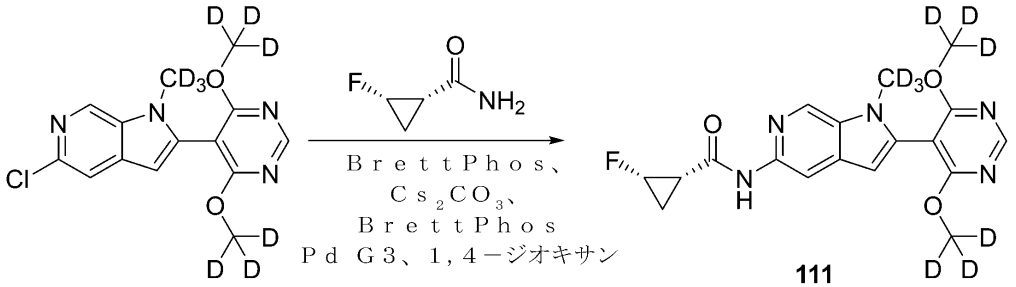


５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン（９８０．０ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（９３３．３ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２７８５．７ｍｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（８３４．０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（７４１．０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（４７／５３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－５－クロロ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（３１０．０ｍｇ、２２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１４．１。

【０５４９】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１１）の合成

【化５６１】



111

２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－５－クロロ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１２０．０ｍｇ、０．３８ｍｍ

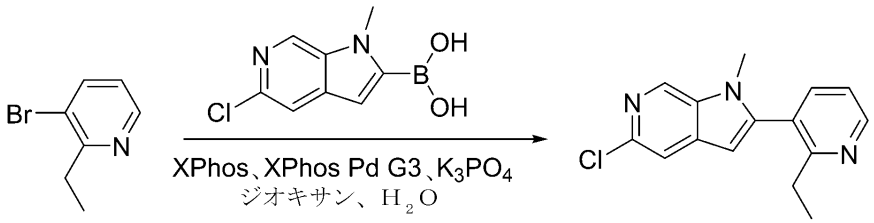
ｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３９．４ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３７３．８ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８２．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６９．３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０／９０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２５％Ｂ～３５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１１）（３．１ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８１．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６６－８．６３（ｍ，２Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０５５０】

実施例Ｓ１１２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１２）の合成

ステップ１：５－クロロ－２－（２－エチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化５６２】

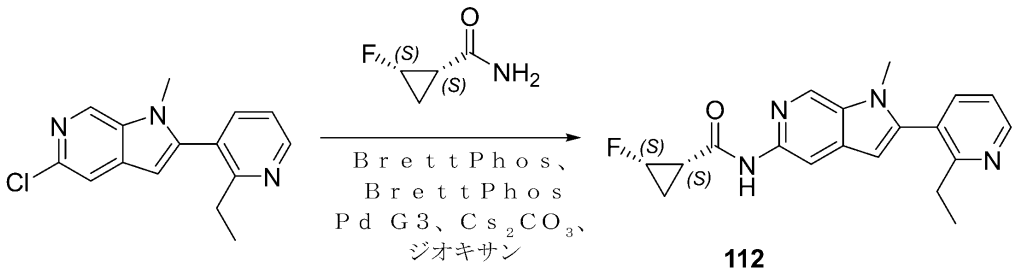


３－ブロモ－２－エチルピリジン（３００．０ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０／５．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（４０７．２ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１５３．７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．０ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１３６．５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－エチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（４００．０ｍｇ、９１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７２．１。

【０５５１】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カル

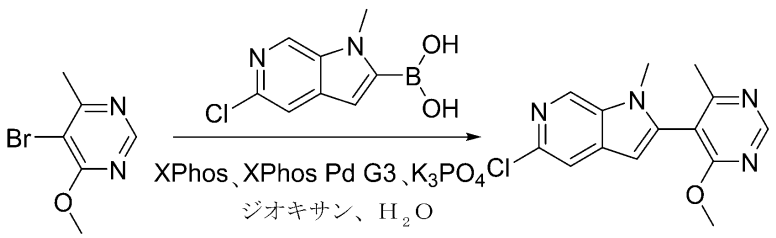
ボキサミド（化合物１１２）の合成
【化５６３】



112

１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中の３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－エチルピリジン（３８０．０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（７２６．５ｍｇ、７．０５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１５１．３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１２７．８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（９９／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ C_{18}カラム、３０×１５０ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２４％Ｂ～３４％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１２）（２２．７ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ ＝ ３３９．１。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５８（ｓ，１Ｈ），８．８０－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．１３－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．０５（ｍ，４Ｈ）。

【０５５２】
実施例Ｓ１１３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－６－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１３）の合成
ステップ１：５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－６－メチルピリミジンの合成
【化５６４】

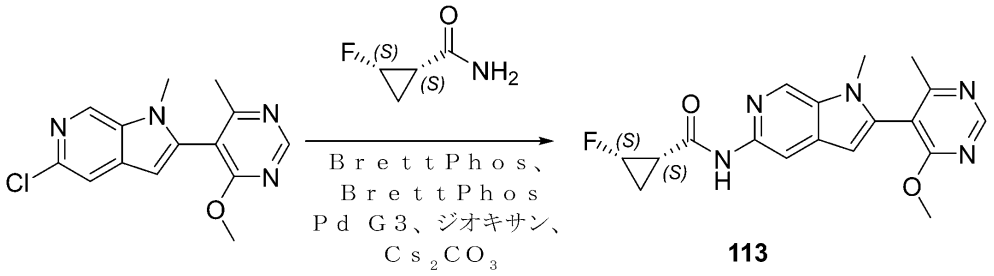


５－ブロモ－４－メトキシ－６－メチルピリミジン（１００．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（１０３．６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４７．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３１３．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４１．７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－６－メチルピリミジン（１２０．０ｍｇ、８４％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝２８９．１。

【０５５３】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－６－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１３）の合成

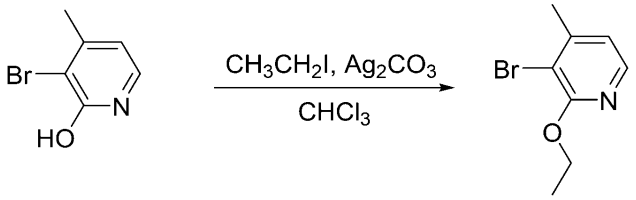
【化５６５】



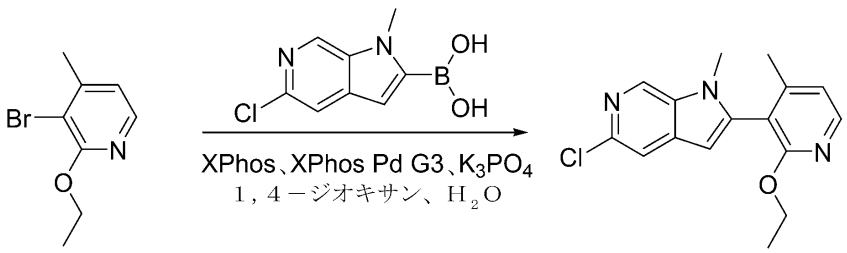
113

５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－６－メチルピリミジン（１２０．０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２１４．２ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（４４．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４０６．２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３７．７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で３０時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル／水（３／２、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２０％Ｂ～３０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－６－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１３）（６．２ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$　＝３５６．２。^1H ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）：　δ　１０．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．８１　（ｓ，　１Ｈ），　８．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　６．５５　（ｓ，　１Ｈ），　５．００　－　４．８１　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　３．５７　（ｓ，　３Ｈ），　２．３０　（ｓ，　３Ｈ），　２．２３　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．６１　（ｍ，　１Ｈ），　１．１８　－　１．

１５　（ｍ，　１Ｈ）。
【０５５４】
実施例Ｓ１１４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１４）の合成
ステップ１：３－ブロモ－２－エトキシ－４－メチルピリジンの合成
【化５６６】



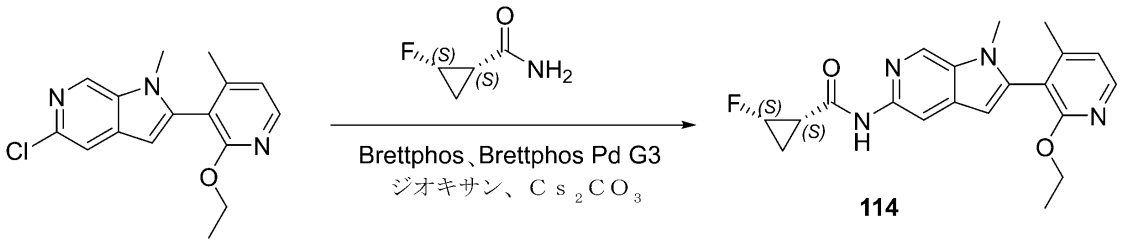
３－ブロモ－４－メチルピリジン－２－オール（２．０ｇ、１５．９６ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（６０．０ｍＬ）中溶液に、ヨードエタン（５．０ｇ、３１．９１ｍｍｏｌ）及びＡｇ$_2$ＣＯ$_3$（６．６ｇ、２３．９３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７５／２５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－２－エトキシ－４－メチルピリジン（４８５．２ｍｇ、１４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝２１６．０。
【０５５５】
ステップ２：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－エトキシ－４－メチルピリジンの合成
【化５６７】



３－ブロモ－２－エトキシ－４－メチルピリジン（３８５．０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（３７４．９ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（７３８．８ｍｇ、５．３５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１６９．９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１５０．８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２５／７５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－エトキシ－４－メチルピリジン（２７４．０ｍｇ、５１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝３０２．１。
【０５５６】
ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシ－４－メチルピリジン－３－イ

ル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１４）の合成

【化５６８】



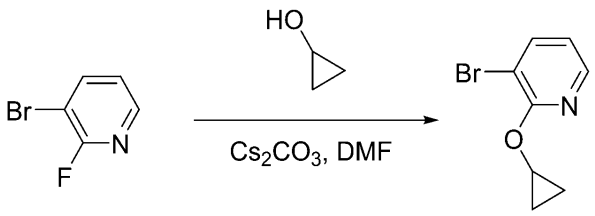
３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－エトキシ－４－メチルピリジン（１９０．０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（６１５．４ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６７．６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３２４．６ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５７．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。最終的な反応混合物をマイクロ波下でN_2下、１２０℃にて２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で５８％Ｂ～６０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１４）（４．０ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６９．２。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１６（ｍ，２Ｈ）７．０５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１１（ｍ，４Ｈ）。

【０５５７】

実施例Ｓ１１５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１５）の合成

ステップ１：３－ブロモ－２－シクロプロポキシピリジンの合成

【化５６９】



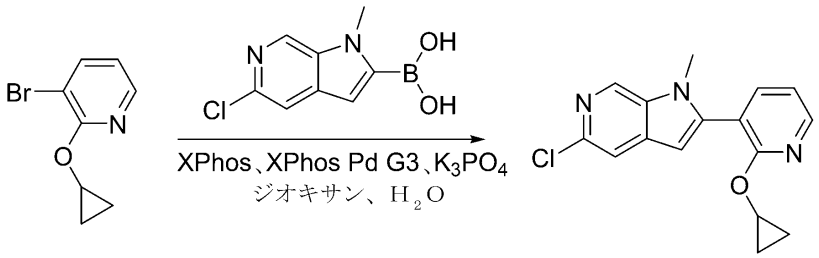
３－ブロモ－２－フルオロピリジン（２．５ｇ、１４．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０

．０ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（６．９ｇ、２１．３１ｍｍｏｌ）及びシクロプロパノール（２．５ｇ、４２．６２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－２－シクロプロポキシピリジン（２．２ｇ、７２％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２１４．０。

【０５５８】

ステップ２：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－シクロプロポキシピリジンの合成

【化５７０】

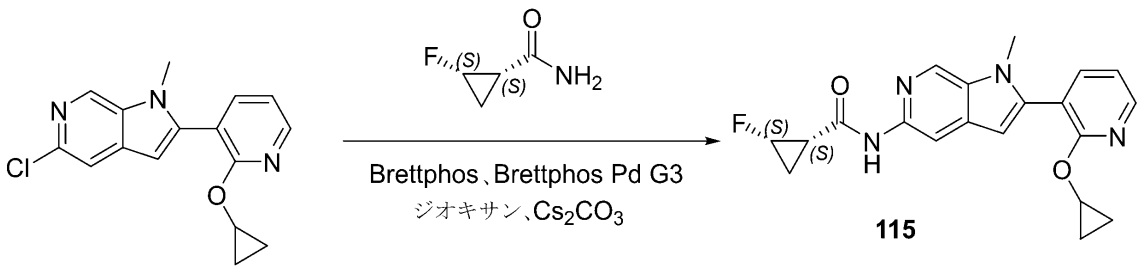


３－ブロモ－２－シクロプロポキシピリジン（１．２ｇ、５．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０．０ｍＬ）／H_2O（６．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（１．２ｇ、５．６１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（０．５ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３．６ｇ、１６．８２ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（０．５ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－シクロプロポキシピリジン（６６０．０ｍｇ、３９％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３００．１。

【０５５９】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１５）の合成

【化５７１】



３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－シクロプロポキシピリジン（５００．０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２

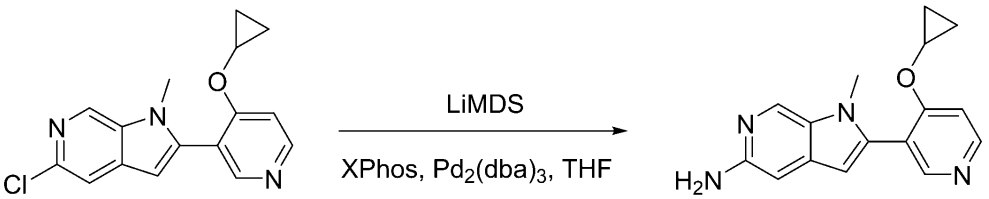
０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（８５９．８ｍｇ、８．３４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８９．５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．６ｇ、５．００ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３０２．４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／９９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ RP_{18} ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３２％Ｂ～４５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１５）（１９．３ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．７９－０．７４（ｍ，２Ｈ），０．７０－０．６６（ｍ，２Ｈ）。

【０５６０】

実施例Ｓ１１６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１６）の合成

ステップ１：２－（４－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成

【化５７２】

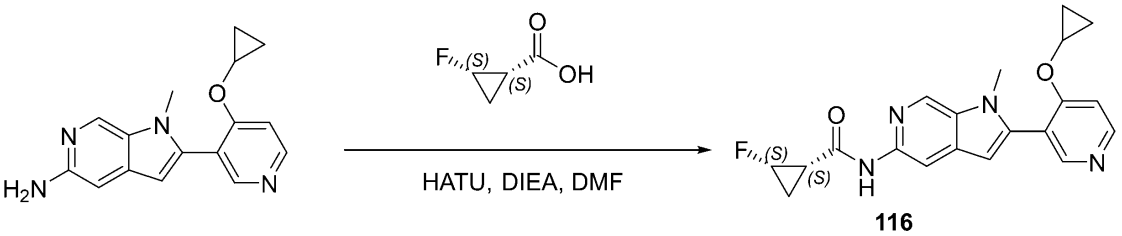


３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－シクロプロポキシピリジン（５００．０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中溶液に、ＸＰｈｏｓ（１５９．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５２．７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びＬｉＨＭＤＳ（３．３ｍＬ、１ｍｏｌ／Ｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をメチレンアセトニトリル／水（１／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（４－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（６０．０ｍｇ、１２％）を淡褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８１．１。

【０５６１】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１６）の合成

【化５７３】



116

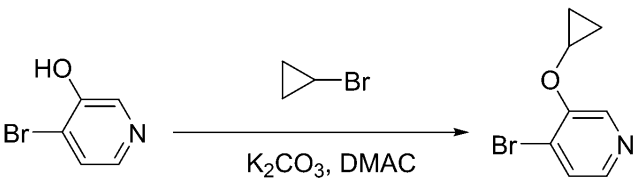
２－（４－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（５０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボン酸（２２．３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（９２．２ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１０１．７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２４％Ｂ～３４％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１６）（１５．３ｍｇ、２３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６７．１。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．６５－８．６３（ｍ，２Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，１Ｈ），０．９０－０．８１（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．６５（ｍ，２Ｈ）。

【０５６２】

実施例Ｓ１１７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（３－シクロプロポキシピリジン－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１７）の合成

ステップ１：４－ブロモ－３－シクロプロポキシピリジンの合成

【化５７４】



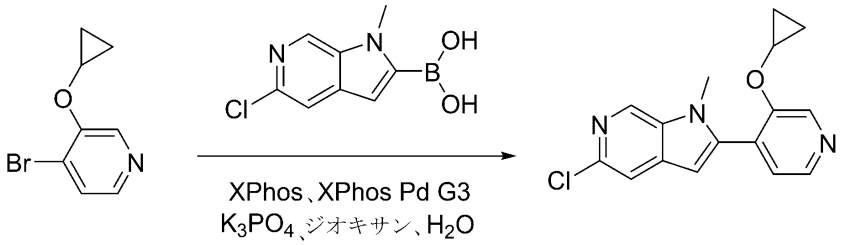
４－ブロモピリジン－３－オール（１．０ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＡＣ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ブロモシクロプロパン（２．１ｇ、１７．２４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．４ｇ、１７．２４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１４０℃で

１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（９８／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－ブロモ－３－シクロプロポキシピリジン（５００．０ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２１４．０。

【０５６３】

ステップ２：４－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－３－シクロプロポキシピリジンの合成

【化５７５】

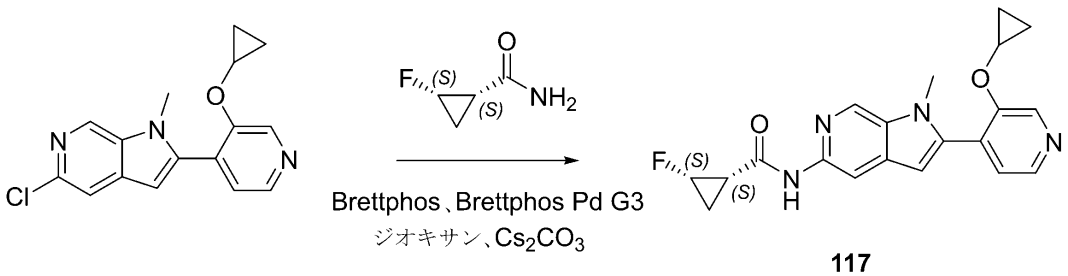


４－ブロモ－３－シクロプロポキシピリジン（２８０．０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（２０．０／４．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（３３０．２ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１２４．７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（８３２．９ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１１０．７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－３－シクロプロポキシピリジン（２６０．０ｍｇ、６６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３００．１。

【０５６４】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（３－シクロプロポキシピリジン－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１７）の合成

【化５７６】



117

１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中の４－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－３－シクロプロポキシピリジン（２３０．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３９５．５ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（８２．４ｍｇ

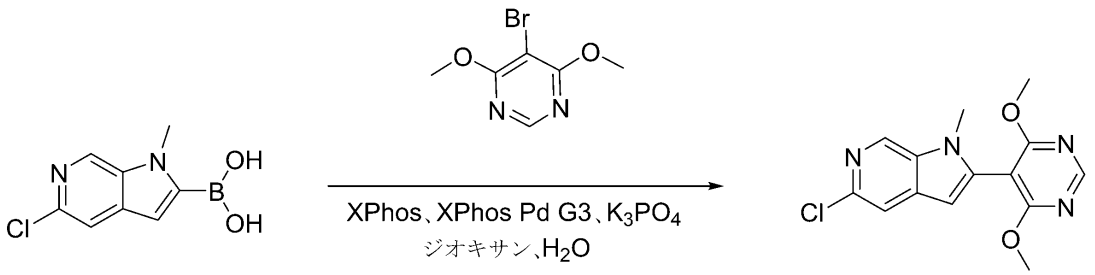
、０．１５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３１８．１ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６９．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／９９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ C_{18}カラム、３０×１５０ｍｍ ５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２５％Ｂ～３５％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（３－シクロプロポキシピリジン－４－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１７）（７．９ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝ ３６７．２。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５７（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．０１ － ４．８０（ｍ，１Ｈ），４．０９ － ４．０７（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．２３ － ２．１９（ｍ，１Ｈ），１．６９ － １．６０（ｍ，１Ｈ），１．２５ － １．１２（ｍ，１Ｈ），０．９０ － ０．８５（ｍ，２Ｈ），０．７９ － ０．７２（ｍ，２Ｈ）。

【０５６５】

実施例Ｓ１１８：Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１１８）の合成

ステップ１：５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジンの合成

【化５７７】

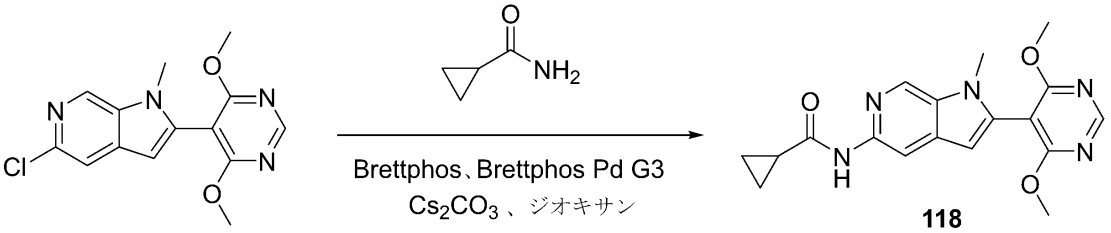


ジオキサン／H_2O（３２．０ｍＬ／６．０ｍＬ）中の５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（５００．０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_3PO_4（１０４４．８ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４，６－ジメトキシピリミジン（３５９．４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１５６．４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１３８．８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン（３００．０ｍｇ、２５％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０５．１。

【０５６６】

ステップ２：Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１１８）の合成

【化５７８】



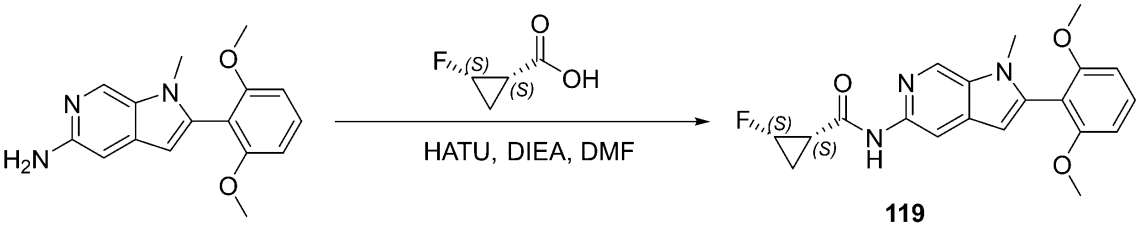
118

ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４，６－ジメトキシピリミジン（３００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、シクロプロパンカルボキサミド（４１８．９ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４０８．２ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１０５．７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（８９．２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１／９９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３０％Ｂ～４４％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパンカルボキサミド（化合物１１８）（８９．１ｍｇ、２５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６６－８．６１（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７２（ｍ，４Ｈ）。

【０５６７】

実施例Ｓ１１９：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１９）の合成

【化５７９】



119

２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（２００．０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（９．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボン酸（８８．２ｍｇ、０．８５ｍ

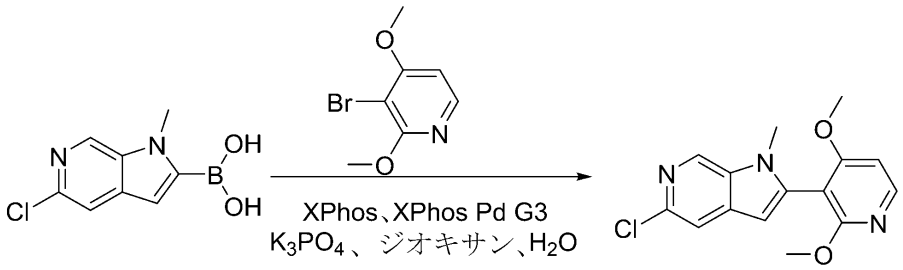
ｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３６４．９ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（３７５．８ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１２分で３０％Ｂ～８０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１１９）（１２．６ｍｇ、４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７０．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１１（ｍ，１Ｈ）。

【０５６８】

実施例Ｓ１２０：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２０及び化合物１２１）の合成

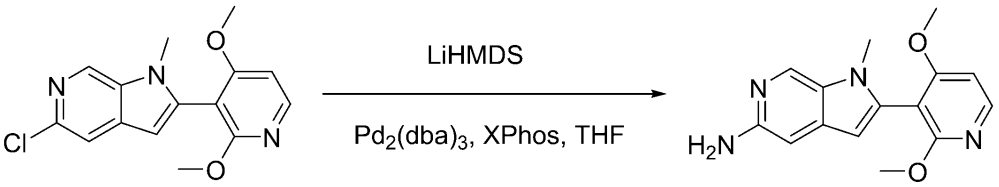
ステップ１：５－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化５８０】

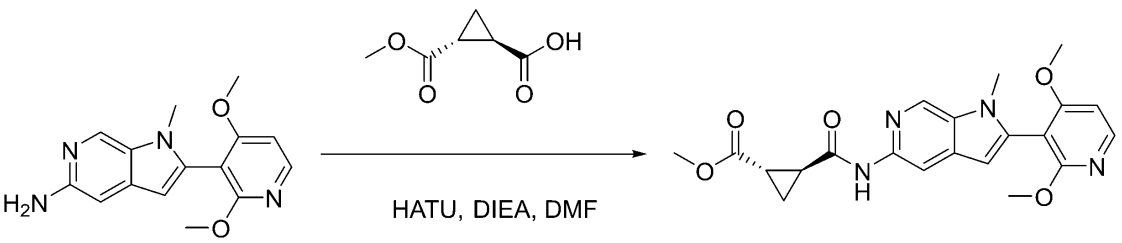


（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（１．０ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０．０／１．０ｍＬ）中溶液に、３－ブロモ－２，４－ジメトキシピリジン（１．３ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（０．６ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（０．６ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（７５０．０ｍｇ、４０％）を赤色油として得た。Ｌ

ＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝３０４．１。
【０５６９】
ステップ２：２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成
【化５８１】

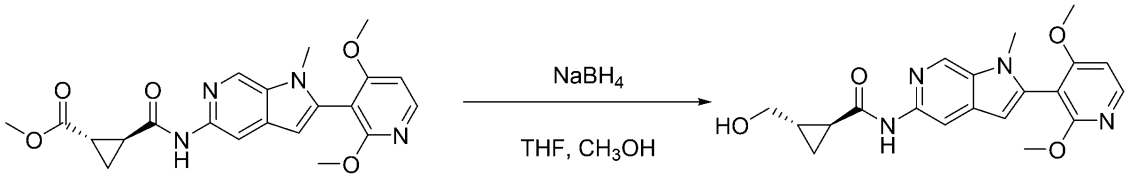


５－クロロ－２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１．０ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（５．０ｍＬ、１ｍｏｌ／Ｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．３ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（０．３ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物をＮ$_2$下、８０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（７００．０ｍｇ、７５％）を赤色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝２８５．１。
【０５７０】
ステップ３：ｔｒａｎｓ－２－（（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチルの合成
【化５８２】

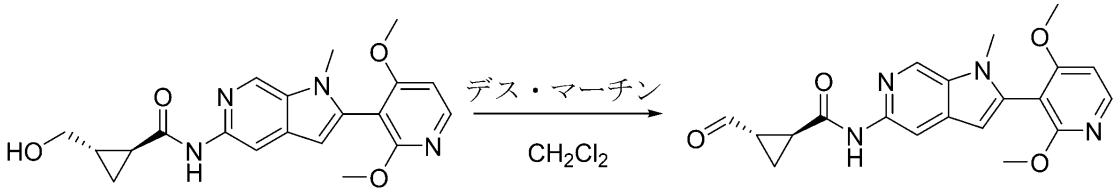


ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（３４４．７ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（４６３．６ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．４ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）、及び２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（６８０．０ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－（（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（８２０．０ｍｇ、８４％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝４１１．２。

【０５７１】
ステップ４：ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成
【化５８３】

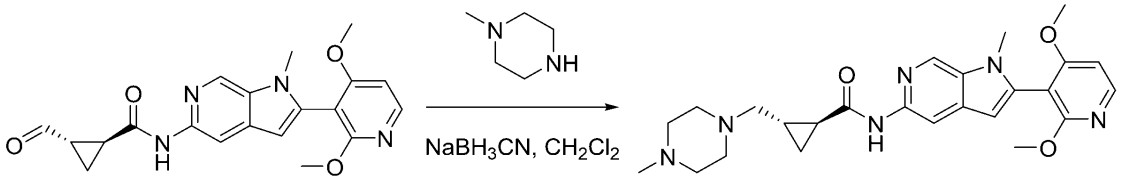


ｔｒａｎｓ－２－（（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（８２０．０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４．０／１．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＢＨ$_4$（７２０．２ｍｇ、２０．００ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１３０．０ｍｇ、２８％）を赤色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３８３．２。
【０５７２】
ステップ５：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成
【化５８４】

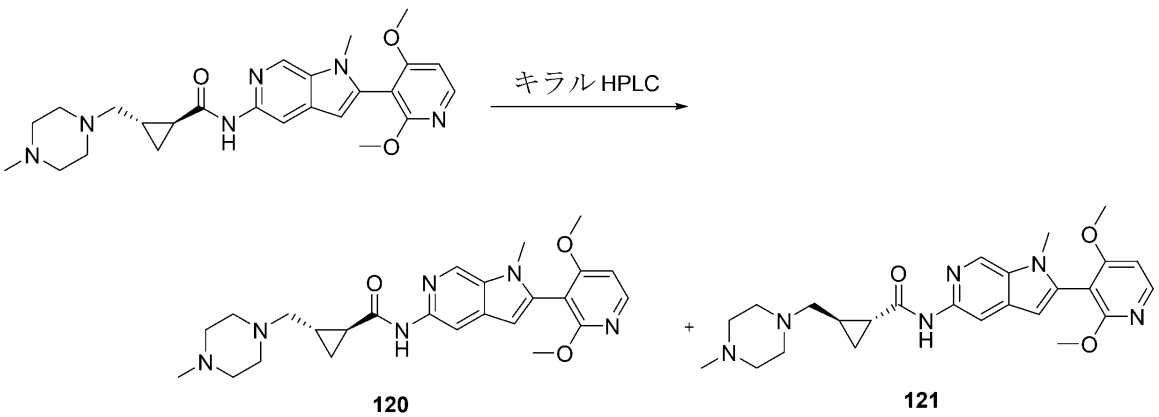


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン（２２１．８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で室温にてクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（１６０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３８１．１。
【０５７３】
ステップ６：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－

メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成
【化５８５】



ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（１３０．０ｍｇ、粗生成物）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．０ｍＬ）中溶液に、１－メチルピペラジン（１０２．７ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（７７．４ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６５．３。
【０５７４】
ステップ７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成（化合物１２０及び化合物１２１）
【化５８６】



120　　121

化合物のｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ａｍｙｌｏｓｅ－ＳＡ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％の２Ｍ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ＝１：１（ＨＰＬＣ用）；流速：１４ｍＬ／分

；勾配：３１分で８０％Ｂ～８０％Ｂ；２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（１２．８ｍｇ、２５％、保持時間１：２２．４７分）を白色固体として、及びＮ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（８．９ｍｇ、１９％、保持時間２：２６．９２分）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１２０及び１２１として表１に示す。

【０５７５】

Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１：２２．４７分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６５．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）：δ ８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．９４－２．７１（ｍ，６Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．４９（ｍ，４Ｈ），１．８５－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３０（ｍ，１Ｈ），０．９９－０．８４（ｍ，１Ｈ）。

【０５７６】

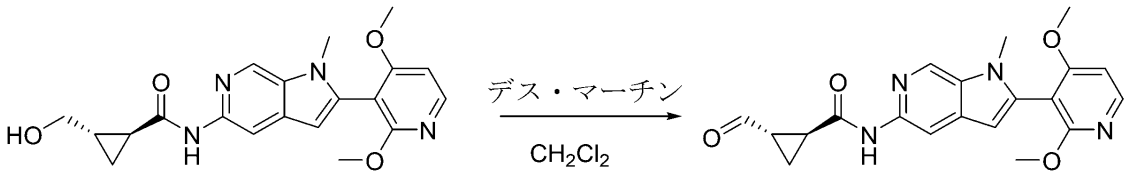
Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２：２６．９２分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６５．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．４３（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，６Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０９－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７９－０．６４（ｍ，１Ｈ）。

【０５７７】

実施例Ｓ１２１：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２２及び化合物１２３）の合成

ステップ１：ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５８７】

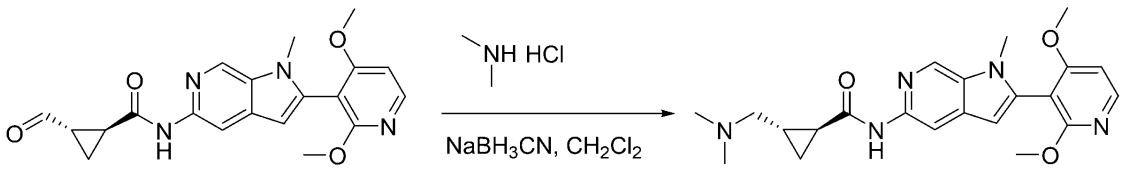


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２９０．０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン（３２１．６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機層をＮａＨＣＯ$_3$水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（３７０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝３８１．１。

【０５７８】

ステップ２：ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５８８】

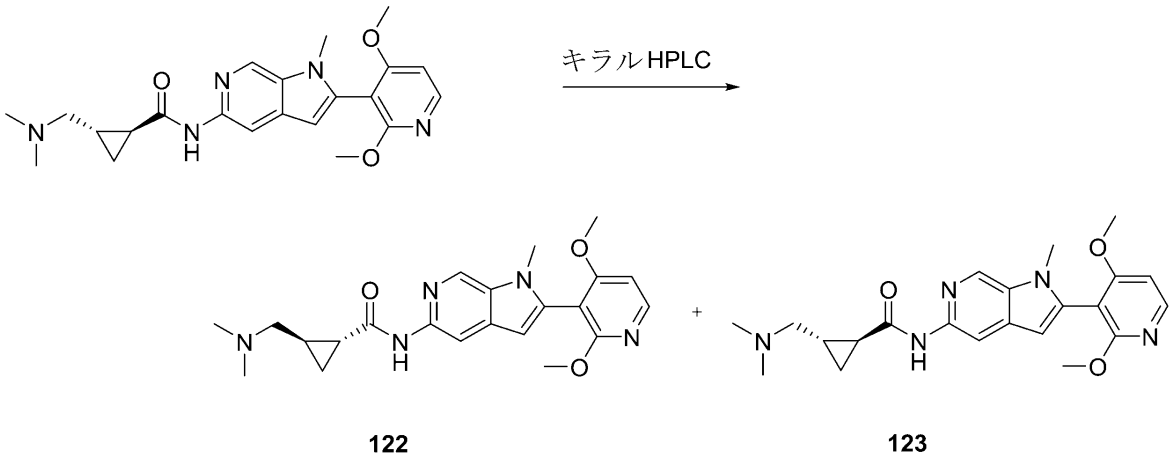


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（３６０．０ｍｇ、粗生成物）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．０ｍＬ）中溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（２３１．５ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１７８．４ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（４６／５４、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（１３６．８ｍｇ、３８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝４１０．２。

【０５７９】

ステップ３：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２

２及び化合物１２３）の合成
【化５８９】



122 123

生成物のｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（１３６．８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％の２Ｍ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ＝１：１（ＨＰＬＣ用）；流速：１５ｍＬ／分；勾配：２５分で７０％Ｂ～７０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（１０．９ｍｇ、１６％）を白色固体として、及びＮ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（１２．８ｍｇ、１８％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１２２及び１２３として表１に示す。
【０５８０】
Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１＝１８．０５分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，６Ｈ），１．９２－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０７－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．８３－０．６７（ｍ，１Ｈ）。
【０５８１】
Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２＝２１．１８分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，

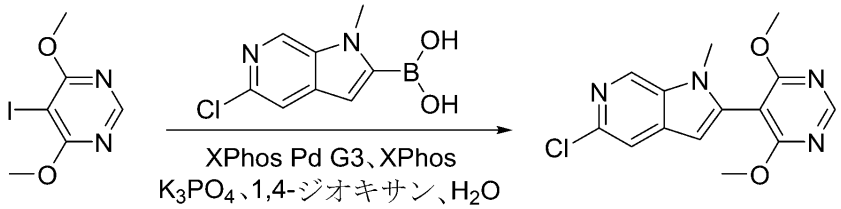
Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１８（ｍ，８Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０７－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．７３－０．６２（ｍ，１Ｈ）。

【０５８２】

実施例Ｓ１２２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２４及び化合物１２５）の合成

ステップ１：５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化５９０】

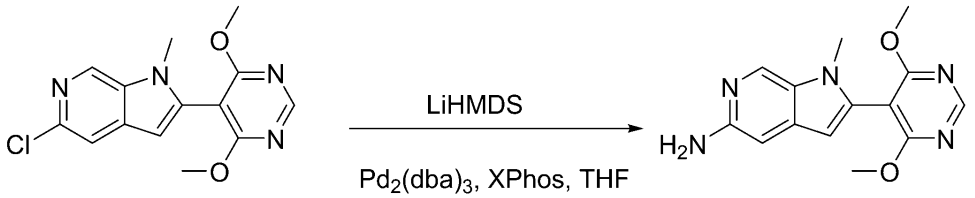


５－ヨード－４，６－ジメトキシピリミジン（２．４ｇ、９．０２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（４８．０ｍＬ／１２．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（１．９ｇ、９．０２ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５．７ｇ、２７．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（８６０．１ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（７６３．６ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２．０ｇ、７２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０５．１。

【０５８３】

ステップ２：２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成

【化５９１】



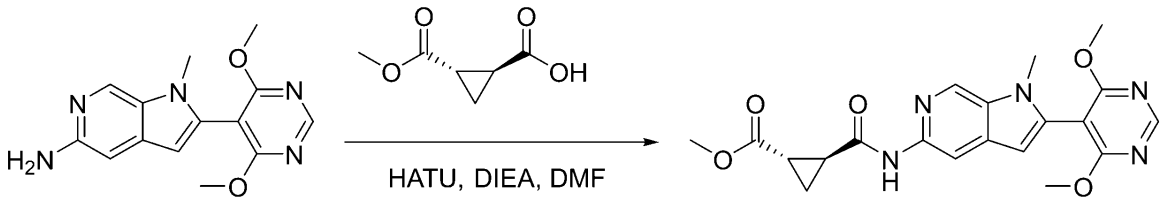
５－クロロ－２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２．０ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１３．１ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ）、ＸＰｈｏｓ（６２５．８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（６０１．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ

）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１．８ｇ、９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　２８６．１。

【０５８４】

ステップ３：ｔｒａｎｓ－２－（（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチルの合成

【化５９２】

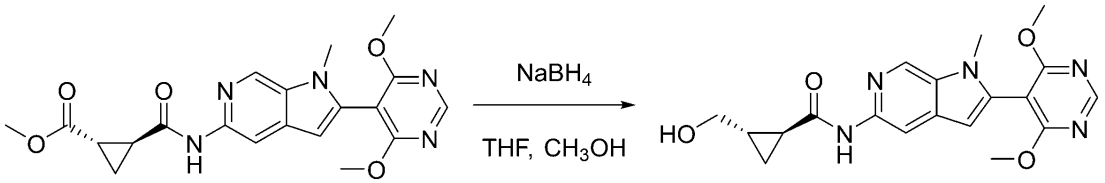


２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１．８ｇ、６．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１．０ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４．１ｇ、３１．５５ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（３．６ｇ、９．４６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｒａｎｓ－２－（（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（１．１ｇ、４２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，　ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　＝　４１２．２。

【０５８５】

ステップ４：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５９３】



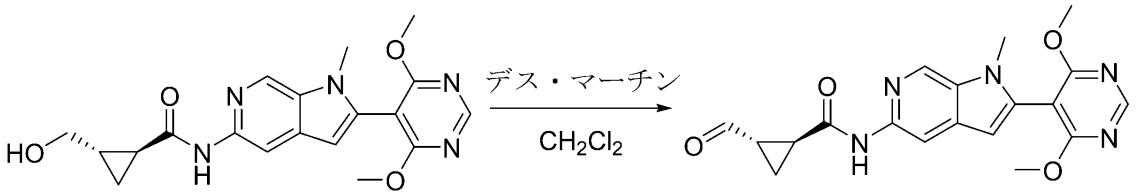
ｔｒａｎｓ－２－（（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（１．１ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＣＨ$_3$ＯＨ（９０．０／１０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＢＨ$_4$（２．０ｇ、５３．４８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＨ$_2$Ｏでク

エンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４１０．０ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８４．２。

【０５８６】

ステップ５：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５９４】

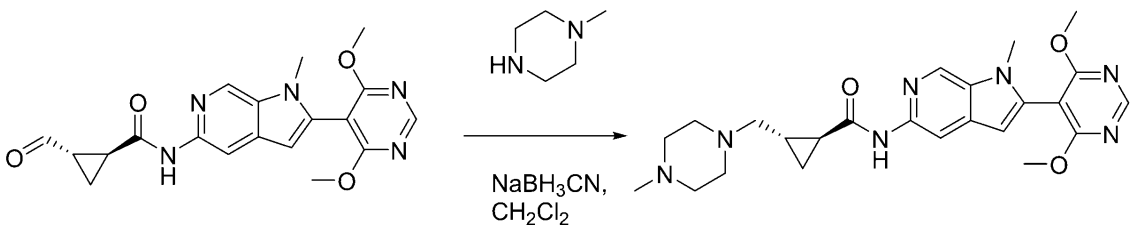


ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３００．０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３０．０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン（６１４．０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（５００．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８２．１。

【０５８７】

ステップ６：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５９５】



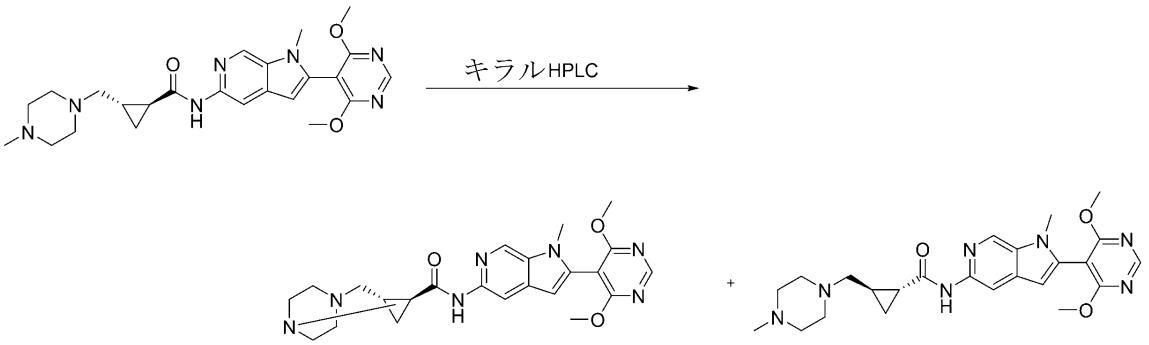
ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（５００．０ｍｇ、粗生成物）のCH_2Cl_2（２０．０ｍＬ）中溶液に、１－メチルピペラジン（３９４．０ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（２４７．２ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をCH_3OHでクエンチした。得られた混合

物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（４／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（９０．０ｍｇ、１４％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４６６．３。

【０５８８】

ステップ７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２４及び化合物１２５）の合成

【化５９６】



124 125

生成物のｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（９０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ヘキサン：ＤＣＭ＝３：１（０．５％の２Ｍ NH_3－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（ＨＰＬＣ用）；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１８．５分で３０％～３０％；２２０／２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（２４．４ｍｇ、２７％）を白色固体として、及びＮ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（２６．０ｍｇ、２８％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１２４及び１２５として表１に示す。

【０５８９】

Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１＝９．１１分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４６６．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ８．５６ － ８．５２（ｍ，２Ｈ），８．０９

（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，６Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．４８（ｍ，８Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．８１（ｍ，１Ｈ）。

【０５９０】

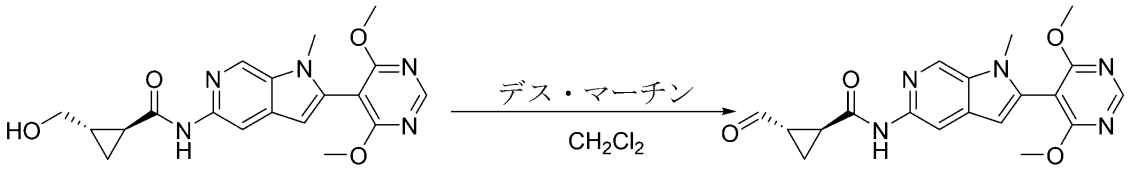
Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２＝１４．５０分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６６．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ８．５６－８．５２（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，６Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．４８（ｍ，８Ｈ），２．４３－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．８１（ｍ，１Ｈ）。

【０５９１】

実施例Ｓ１２３：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２６及び化合物１２７）の合成

ステップ１：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５９７】

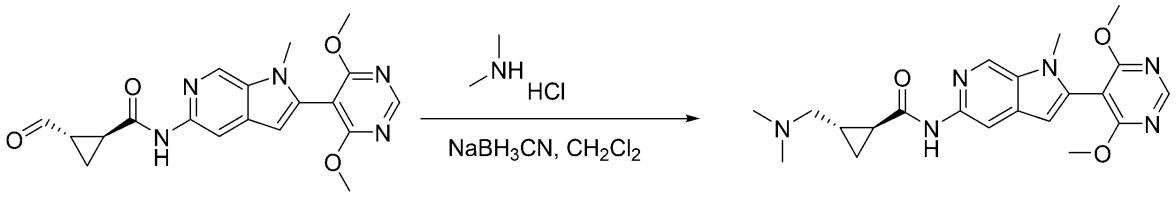


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（５８０．０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０．０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン（９６２．４ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（７００．０ｍｇ、粗生成物）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８２．１。

【０５９２】

ステップ２：ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化５９８】

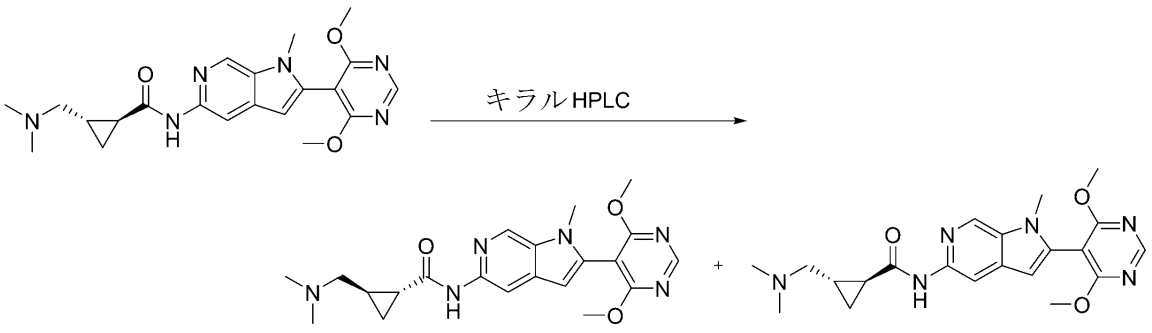


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（７００．０ｍｇ、粗生成物）のCH_2Cl_2（１５．０ｍＬ）中溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（４４９．０ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（３４６．０ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oでクエンチし、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル／水（６３／３７、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（１５０．０ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： $[M+H]^+$ ＝４１１．３。

【０５９３】

ステップ３：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２６及び化合物１２７）の合成

【化５９９】



126 127

生成物のｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（１５０．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン：ＤＣＭ＝３：１（０．５％の２Ｍ NH_3－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（ＨＰＬＣ用）；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１３分で２０％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－［２－（４，６－

ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（１２．１ｍｇ、１６％）を白色固体として、及びＮ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（５．７ｍｇ、８％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１２６及び１２７として表１に示す。

【０５９４】

Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１＝９．０７分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１１．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），８．６６－８．６１（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２２（ｍ，８Ｈ），１．９１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０１（ｍ，１Ｈ），０．７５－０．６３（ｍ，１Ｈ）。

【０５９５】

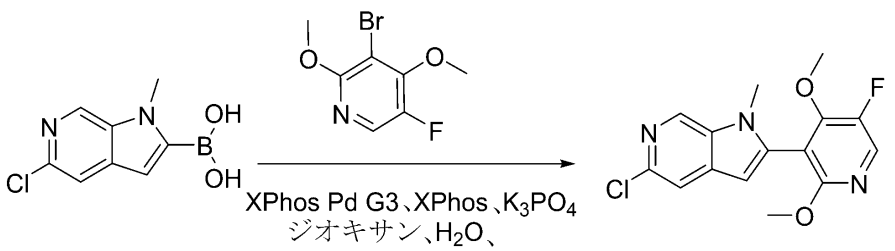
Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２＝１１．６０分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１１．３。１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），８．６６－８．６１（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，８Ｈ），１．８９－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０１（ｍ，１Ｈ），０．７５－０．６３（ｍ，１Ｈ）。

【０５９６】

実施例Ｓ１２４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２８及び化合物１２９）の合成

ステップ１：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジンの合成

【化６００】



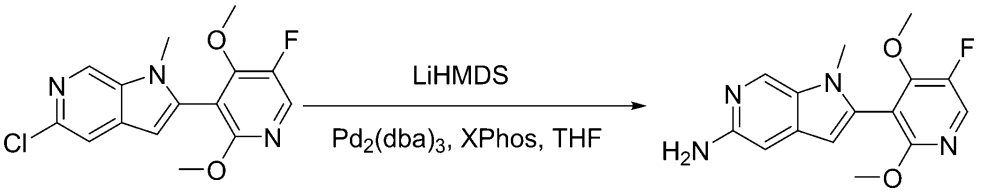
５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（１．５ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０．０ｍＬ）／H_2O（６．０ｍＬ）中溶液に、

３－ブロモ－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（１．７ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（０．７ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４．５ｇ、２１．３９ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓＰｄＧ$_3$（０．６ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（２５０．０ｍｇ、３２％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３２２．１。

【０５９７】

ステップ２：２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成

【化６０１】

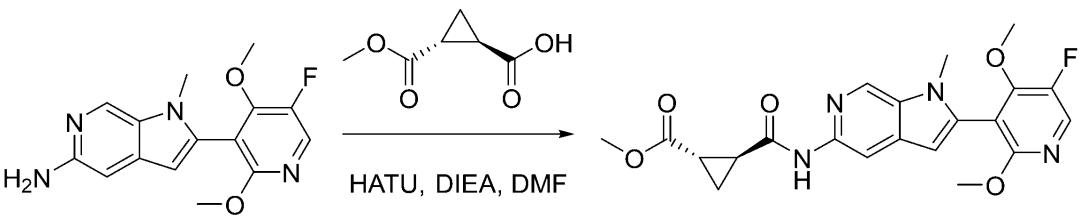


３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン（９５０．０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、$Pd_2(dba)_3$（２７０．４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４２２．３ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、及びＬｉＨＭＤＳ（５．１ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（２０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（４３０．０ｍｇ、９８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０３．１。

【０５９８】

ステップ３：ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロパン－１－カルボン酸メチルの合成

【化６０２】



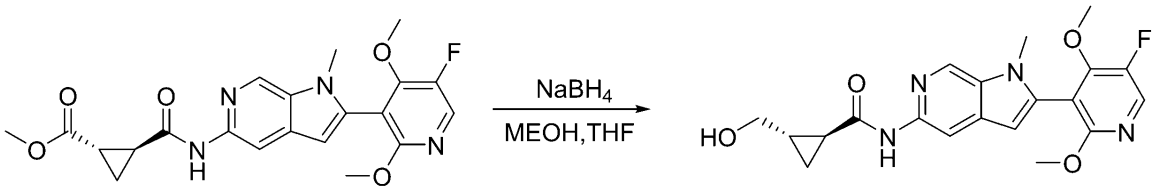
２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（７３０．０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（１５６０．５ｍｇ、１２．０８ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（３４８．０ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１１０１．８ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を室温で添加

した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（６３０．０ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２９．１。

【０５９９】

ステップ４：ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６０３】

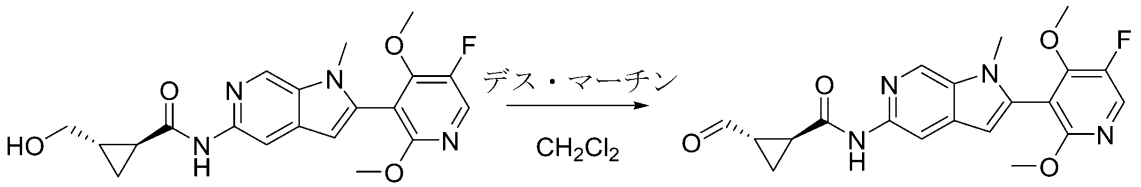


ｔｒａｎｓ－２－（（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（５８０．０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、メタノール（２０．０ｍＬ）及び$NaBH_4$（３９３１．０ｍｇ、１０３．９２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（２０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３２０．０ｍｇ、６１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０１．２。

【０６００】

ステップ５：ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６０４】



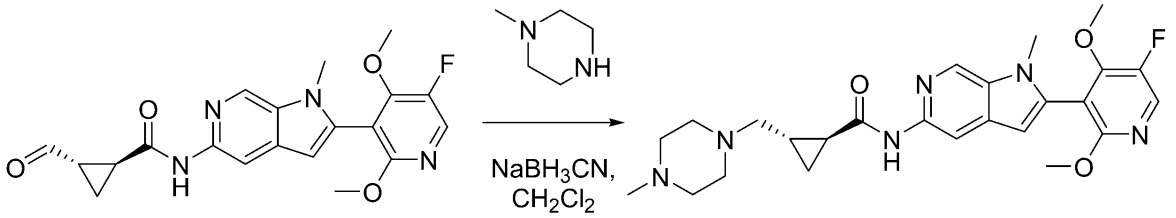
ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００．０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０．０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン（３１７．８ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混

合物を水で希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（１９０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９９．１。

【０６０１】

ステップ６：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６０５】

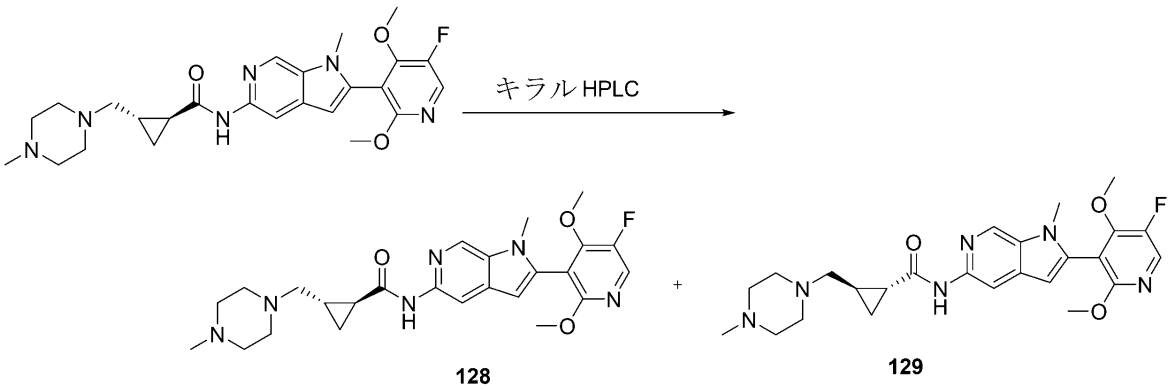


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（１８０．０ｍｇ、粗生成物）のＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中溶液に、１－メチルピペラジン（１３５．８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（８５．２ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／CH_3OH（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（９０．０ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．２。

【０６０２】

ステップ７：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１２８及び化合物１２９）の合成

【化６０６】



128 129

生成物のｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（９０．０ｍｇ）を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　C_{18}カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０．００ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２０％Ｂ～６０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（１０．０ｍｇ、４％）を白色固体として、及びＮ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（２１．０ｍｇ、８％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１２８及び１２９として表１に示す。

【０６０３】

Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１＝７．１０分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，３Ｈ），２．３９－２．２２（ｍ，６Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．６５（ｍ，１Ｈ）。

【０６０４】

Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２＝１０．６０分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８３．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，

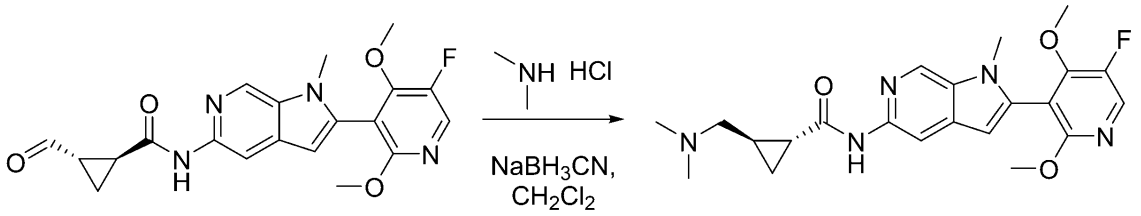
３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０７－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．６８（ｍ，１Ｈ）。

【０６０５】

実施例Ｓ１２５：（１Ｒ，２Ｒ）－２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３０及び化合物１３１）の合成

ステップ１：ｔｒａｎｓ－２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６０７】

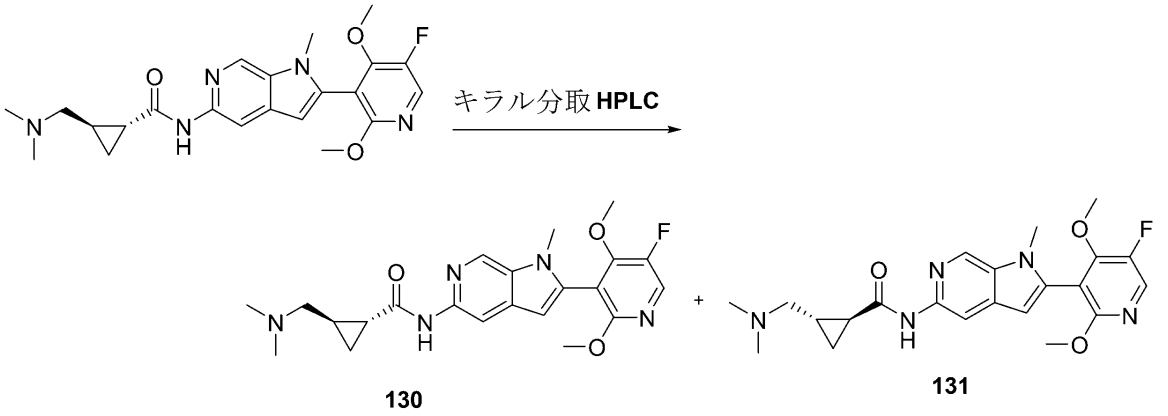


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（３６０．０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（２２１．１ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（１７０．４ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をCH_3OH／H_2O（２／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（７９．０ｍｇ、２０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２８．２。

【０６０６】

ステップ２：（１Ｒ，２Ｒ）－２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３０及び化合物１３１）の合成

【化６０８】



130 131

生成物のｔｒａｎｓ－２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（７９．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＣ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％の２Ｍ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ＝１：１（ＨＰＬＣ用）；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１８分で２５％Ｂ～２５％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（１６．９ｍｇ、２０％）を白色固体として、及び２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（１７．８ｍｇ、２１％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１３０及び１３１として表１に示す。

【０６０７】

２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１＝１４．５２分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２８．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，６Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．６５（ｍ，１Ｈ）。

【０６０８】

２－［（ジメチルアミノ）メチル］－Ｎ－［２－（５－フルオロ－２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２＝１６．６５分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２８．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．４９

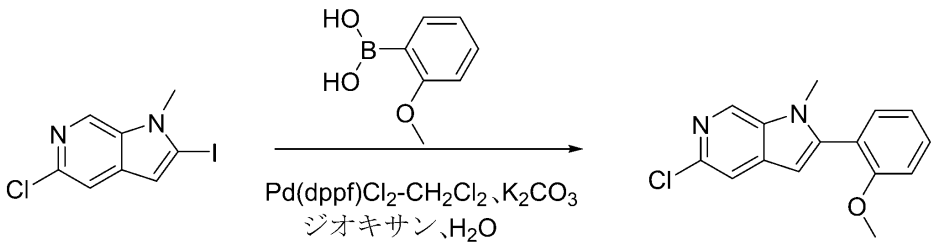
（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｓ，６Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．６５（ｍ，１Ｈ）。

【０６０９】

実施例Ｓ１２６：（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３２及び化合物１３３）の合成

ステップ１：５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジンの合成

【化６０９】

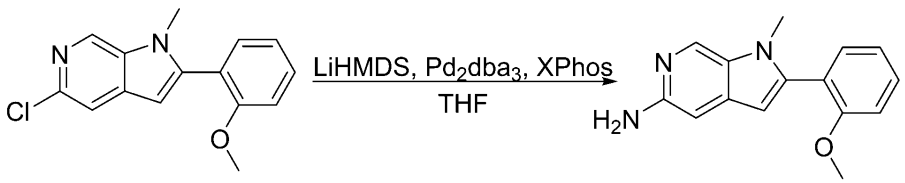


５－クロロ－２－ヨード－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１．０ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（４０．０ｍＬ／８．０ｍＬ）中溶液に、２－メトキシフェニルボロン酸（０．６ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．４ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．３ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（８５５．０ｍｇ、９１％）を淡黄色油として得た：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７３．１。

【０６１０】

ステップ２：２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成

【化６１０】



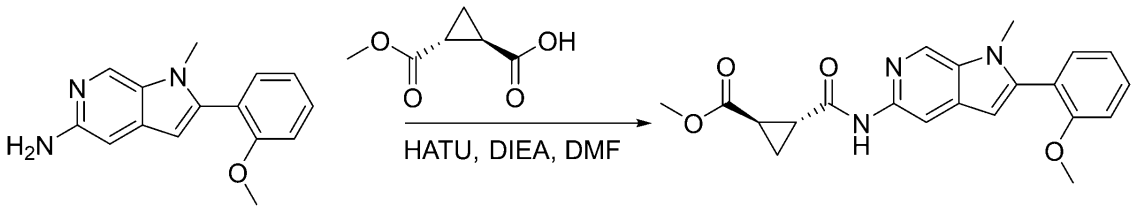
５－クロロ－２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（８０５．０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中溶液に、ＸＰｈｏｓ（２８１．４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２７０．３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、及びＬｉＨＭＤＳ（１１．８ｍＬ、１．０ｍｏｌ／Ｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合

物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（水溶液）の添加により室温でクエンチした。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（７００．０ｍｇ、９３％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２５４．１。

【０６１１】

ステップ３：ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロパン－１－カルボン酸メチルの合成

【化６１１】

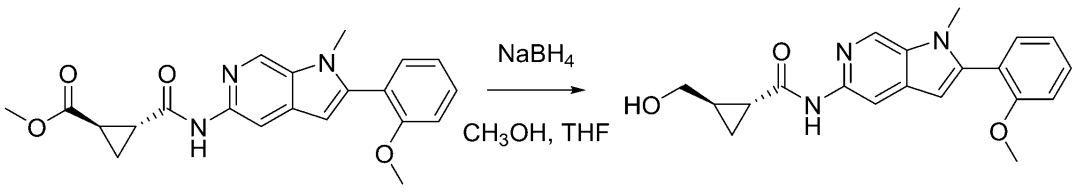


２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（２．６ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（６．７ｇ、５２．１１ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１．５ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（４．８ｇ、１２．５１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル／水（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（１．０ｇ、２６％）を淡褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３８０．２。

【０６１２】

ステップ４：ｔｒａｎｓ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６１２】



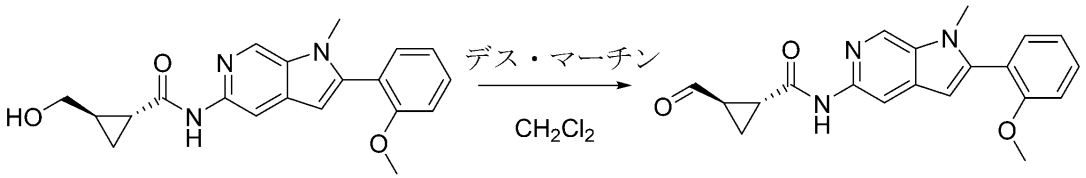
ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（６３０．０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１２．０ｍＬ／８．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＢＨ４（１．６ｇ、４１．５０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を４０℃で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水の添加により室温でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄

し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル／水（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４２０．０ｍｇ、７１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５２．２。

【０６１３】

ステップ５：ｔｒａｎｓ－２－ホルミル－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６１３】

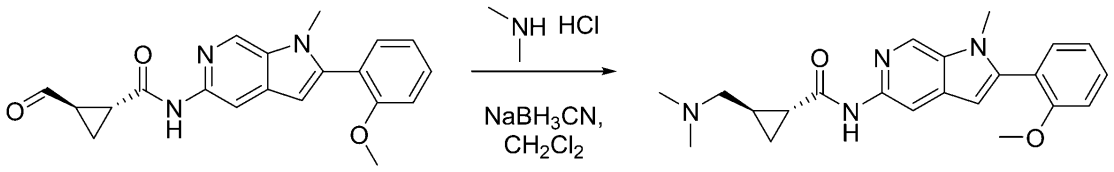


ｔｒａｎｓ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－［２－（２－メトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（２００．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０．０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン（３６２．１ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－２－ホルミル－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３００．０ｍｇ、粗生成物）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５０．１。

【０６１４】

ステップ６：ｔｒａｎｓ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６１４】



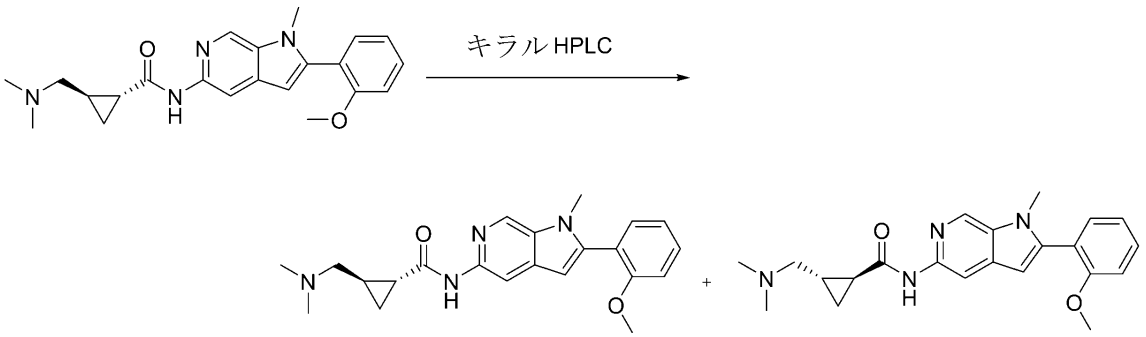
ｔｒａｎｓ－２－ホルミル－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（３００．０ｍｇ、粗生成物）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（３１０．８ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（１６６．６ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル／水（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロ

パン－１－カルボキサミド（３００．０ｍｇ、８９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７９．２。

【０６１５】

ステップ７：（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３２及び化合物１３３）の合成

【化６１５】



132 133

ｔｒａｎｓ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（９０．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＥ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン：ＤＣＭ＝３：１（０．５％の２Ｍ NH_3－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（ＨＰＬＣ用）；流速：１８ｍＬ／分；勾配：２６分で３０％Ｂ～３０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（８．８ｍｇ、９％）を白色固体として、及び２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（１５．１ｍｇ、１６％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１３２及び１３３として表１に示す。

【０６１６】

２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１：１６．１８分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７９．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．０８（ｍ，４Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１９（ｍ，８Ｈ），１．９１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．０５－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．６５（ｍ，１Ｈ）。

【０６１７】

２－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（２－（２－メトキシフェニル）－１－メチ

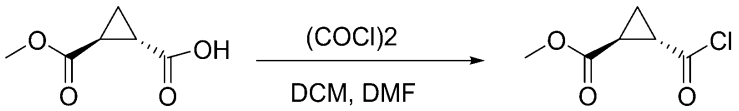
ル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２：２１．６９分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７９．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，７Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．６７（ｍ，１Ｈ）。

【０６１８】

実施例Ｓ１２７：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３４及び化合物１３５）の合成

ステップ１：ｔｒａｎｓ－２－（クロロカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチルの合成

【化６１６】

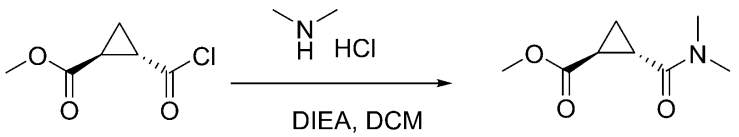


ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２．０ｇ、１３．００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．０ｍＬ）中溶液に、（ＣＯＣｌ）$_{2}$（５．２ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．１ｍＬ）をＮ$_{2}$下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、ｔｒａｎｓ－２－（クロロカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（２．１ｇ、粗生成物）を黄色油として得た。

【０６１９】

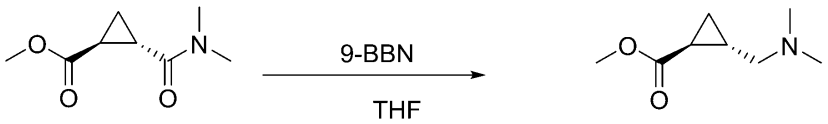
ステップ２：ｔｒａｎｓ－２－（ジメチルカルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチルの合成

【化６１７】

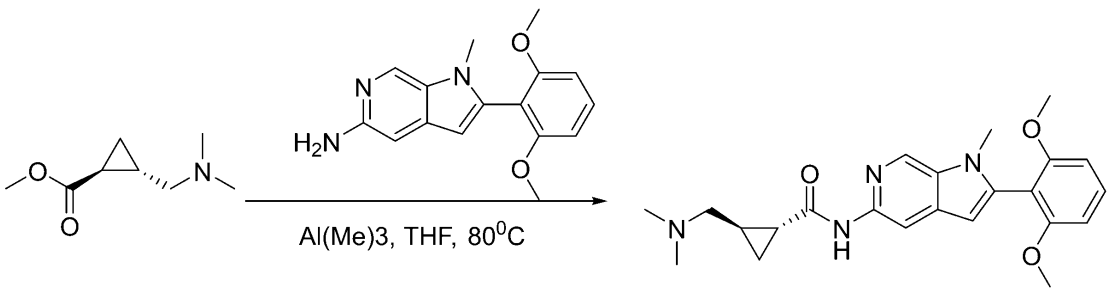


ｔｒａｎｓ－２－（クロロカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（２．０ｇ、１２．００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（２．３ｇ、１８．００ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン塩酸塩（１．４ｇ、１８．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－（ジメチルカルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（１．７ｇ、７３％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７２．１。

【０６２０】
ステップ３：ｔｒａｎｓ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチルの合成
【化６１８】



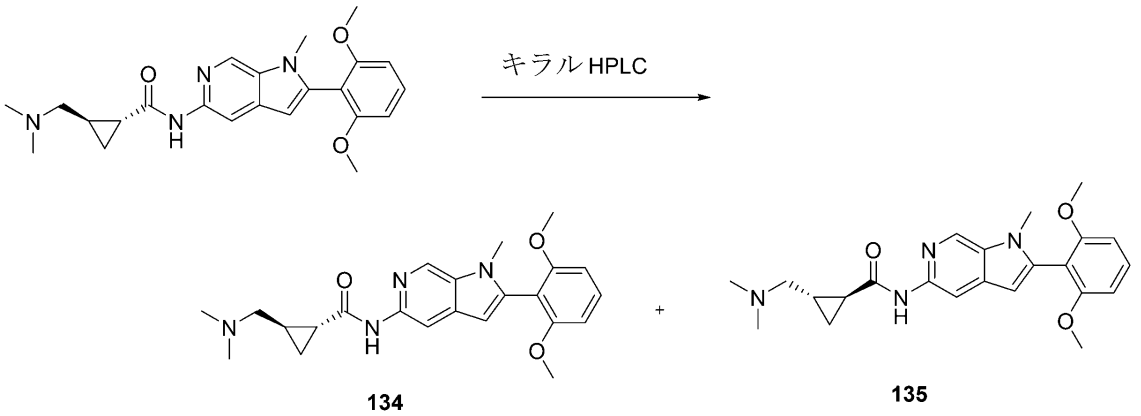
ｔｒａｎｓ－２－（ジメチルカルバモイル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（１．７ｇ、１２．００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（６０．１ｍＬ、０．５Ｍ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（４００．０ｍｇ、２５％）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝１５８．１。
【０６２１】
ステップ４：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成
【化６１９】



２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）中溶液に、ｔｒａｎｓ－２－［（ジメチルアミノ）メチル］シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（３３．２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び$AlMe_3$（１．０ｍＬ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）を－２０℃で添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をACN/H_2O（１／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（９５．０ｍｇ、４４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝４０９．２。
【０６２２】
ステップ５：（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２

－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３４及び化合物１３５）の合成

【化６２０】



134 135

生成物のｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（９５．０ｍｇ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン：ＤＣＭ＝３：１（０．５％の２Ｍ　NH_3－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（ＨＰＬＣ用）；流速：１８ｍＬ／分；勾配：２０分で３０％Ｂ～３０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（１７．１ｍｇ、３６％）およびＮ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（１８．４ｍｇ、３８％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１３４及び１３５として表１に示す。

【０６２３】

Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１＝１２．７９分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０９．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．４０（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２１（ｍ，８Ｈ），１．８８－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７１－０．６６（ｍ，１Ｈ）。

【０６２４】

Ｎ－（２－（２，６－ジメトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２＝１６．１８分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０９．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．４０（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４

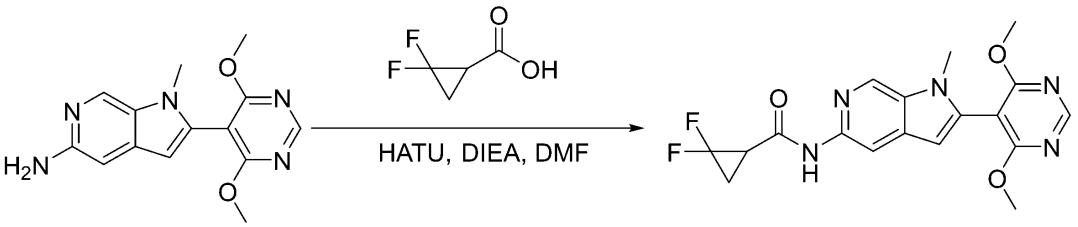
Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１９（ｍ，８Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．７１－０．６６（ｍ，１Ｈ）。

【０６２５】

実施例Ｓ１２８：（１Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３６及び化合物１３７）の合成

ステップ１：Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６２１】

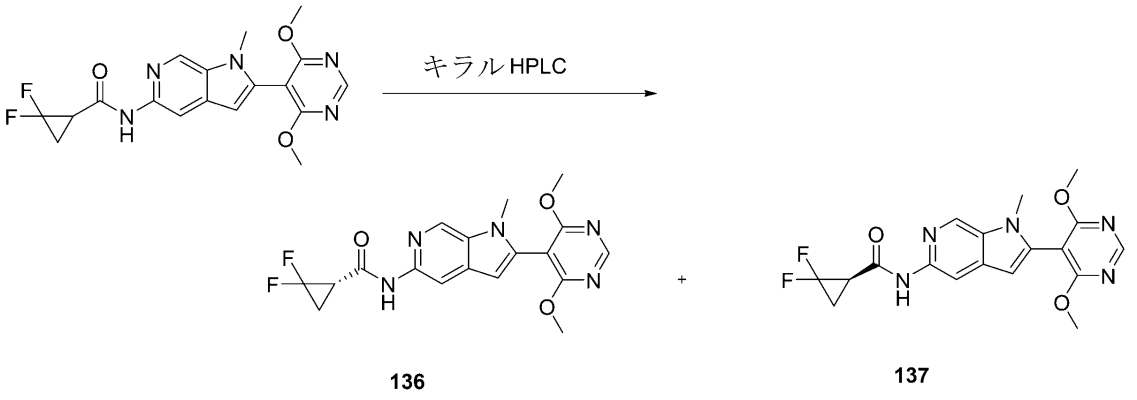


２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１２０．０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６．０ｍＬ）中溶液に、２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボン酸（７７．０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２７１．８ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１９１．９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル／水（１／２、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、６１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９０．１。

【０６２６】

ステップ２：（１Ｓ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ）－Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３６及び化合物１３７）の合成

【化６２２】



136 137

生成物のＮ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ、３×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ヘキサン：ＤＣＭ＝３：１（０．５％の２Ｍ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（ＨＰＬＣ用）；流速：２０ｍＬ／分；勾配：７分で５０％Ｂ～５０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（２８．６ｍｇ、５７％）を白色固体として、及びＮ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（１４．５ｍｇ、２９％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１３６及び１３７として表１に示す。

【０６２７】

Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１＝４．６９分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９０．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．７２（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６５（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，６Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，２Ｈ）。

【０６２８】

Ｎ－［２－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２＝５．９２分；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９０．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．７２（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６５（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，６Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，２Ｈ）。

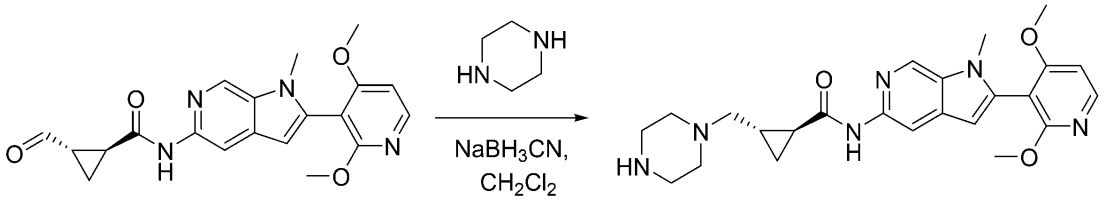
【０６２９】

実施例Ｓ１２９：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イ

ルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３８及び化合物１３９）の合成

ステップ１：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６２３】

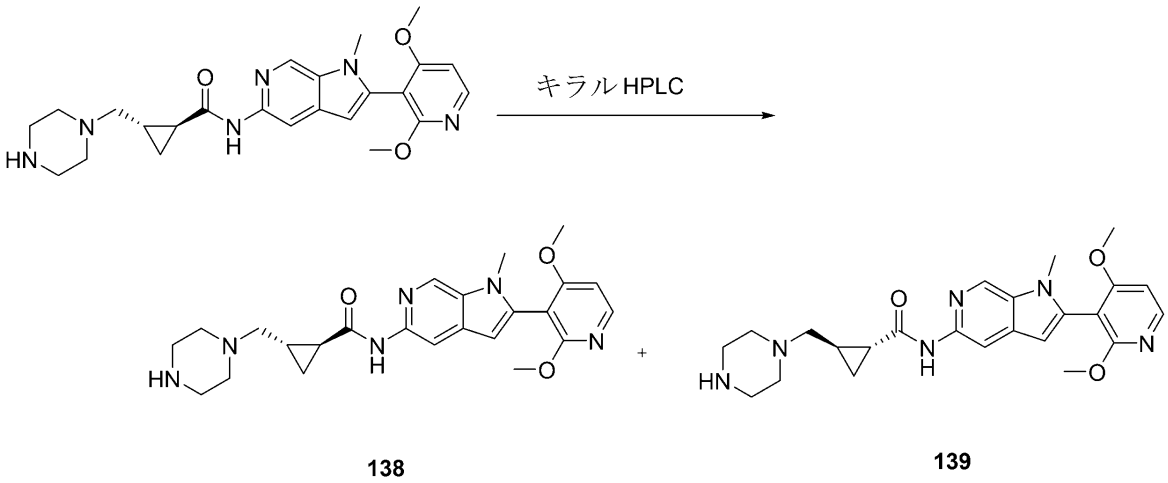


ｔｒａｎｓ－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－ホルミルシクロプロパン－１－カルボキサミド（１．６ｇ、４．２０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２０．０ｍＬ）中溶液に、ピペラジン（７２０．０ｍｇ、８．４１ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（４００．０ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＡＣＮ／H_2O（４６／５４、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝４５１．２。

【０６３０】

ステップ２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１３８及び化合物１３９）の合成

【化６２４】



138 139

生成物のｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．５％の２Ｍ　NH_3－ＭｅＯＨ）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ＝１：１（ＨＰＬＣ用）；流速：１５ｍＬ／分；勾配：３３分で７０％Ｂ～７０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（３１．２ｍｇ、６２％）を白色固体として、及びＮ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（２６．２ｍｇ、５２％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１３８及び１３９として表１に示す。

【０６３１】

Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１：保持時間１（分）：２１．５２；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５１．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．４２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９６（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７２（ｍ，１Ｈ）。

【０６３２】

Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－（ピペラジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：保持時間２（分）：２７．１１；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４５１．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ　d_6）：δ　１０．４２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５

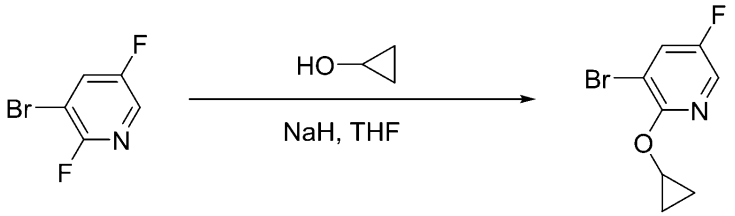
（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，４Ｈ），２．３１－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７５－０．６６（ｍ，１Ｈ）。

【０６３３】

実施例Ｓ１３０：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４０）の合成

ステップ１：３－ブロモ－２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジンの合成

【化６２５】

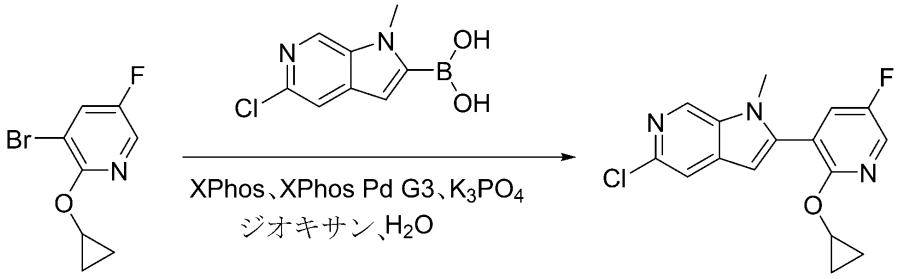


シクロプロパノール（３８９．２ｍｇ、６．７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（１．２ｇ、６０％）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下で室温にて３０分間撹拌した。次いで、３－ブロモ－２，５－ジフルオロピリジン（１．０ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）を混合物にN_2下、室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をH_2Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、３－ブロモ－２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジン（５００．０ｍｇ、粗生成物）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３２．０。

【０６３４】

ステップ２：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジンの合成

【化６２６】



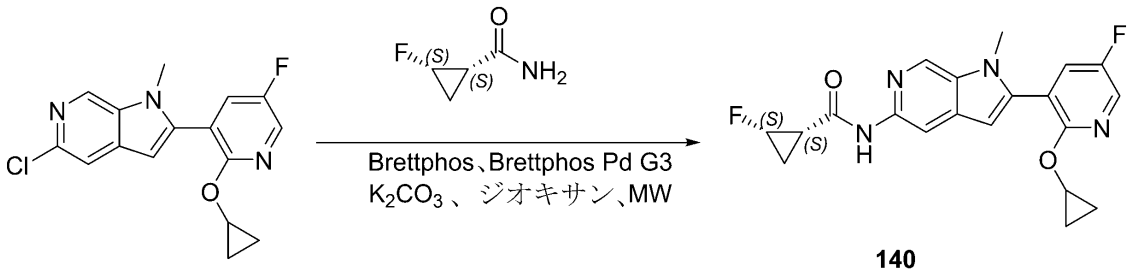
３－ブロモ－２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジン（５００．０ｍｇ、粗生成物）の１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）／H_2O（２．０ｍＬ）中溶液に、（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル）ボロン酸（４５３．４ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２０５．４ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．４ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１８２．４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。

合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７／３、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジン（３００．０ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１８．１。

【０６３５】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４０）の合成

【化６２７】



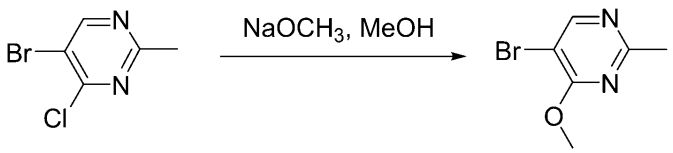
140

１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジン（３００．０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２９２．０ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１０１．７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３９１．５ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（８５．６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。反応混合物をマイクロ波下で１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（３／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ RP_{18} ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で３１％Ｂ～５１％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－シクロプロポキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４０）（１１．６ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８５．１。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８９（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．７９－０．７１（ｍ，２Ｈ），０．６８－０．６４（ｍ，２Ｈ）。

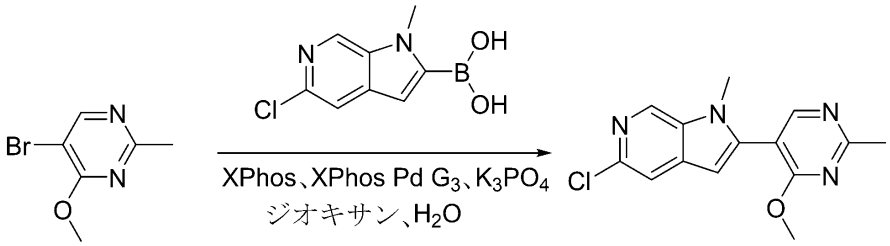
【０６３６】

実施例Ｓ１３１：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４１）の合成

ステップ１：５－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルピリミジンの合成
【化６２８】

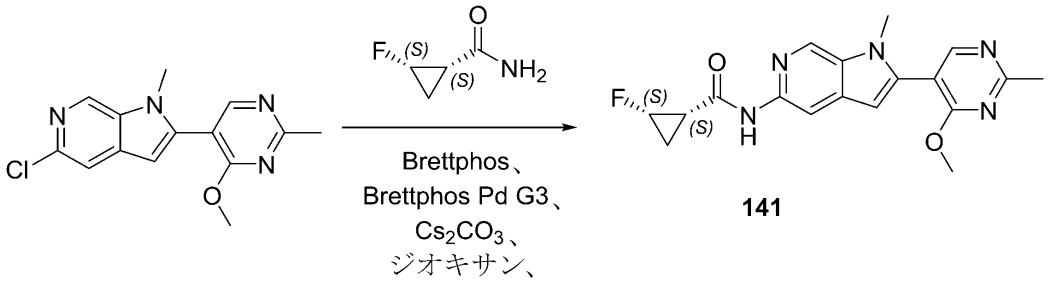


５－ブロモ－４－クロロ－２－メチルピリミジン（９５０．０ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）のメタノール（２０．０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＣＨ$_3$（７４１．８ｍｇ、１３．７４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルピリミジン（８９０．０ｍｇ、粗生成物）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２０３．１。
【０６３７】
ステップ２：５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－２－メチルピリミジンの合成
【化６２９】



５－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルピリミジン（３００．０ｍｇ、粗生成物）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（３１０．９ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４０．９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（９４０．９ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１２５．１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－２－メチルピリミジン（１９０．０ｍｇ、４４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２８９．１。
【０６３８】
ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４１）の合成

【化６３０】



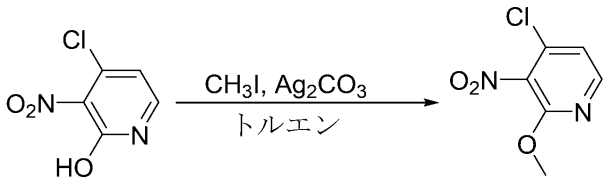
５－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－２－メチルピリミジン（１５０．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（２６７．８ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（５５．７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（５０７．８ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４７．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下で室温にて添加した。反応混合物をマイクロ波下で１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$Ｈ_2Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル／水（１／２、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌの$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２０％Ｂ～４５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［２－（４－メトキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４１）（６．７ｍｇ、３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５６．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　１０．６６（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０６３９】

実施例Ｓ１３２：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－エチル－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４２）の合成

ステップ１：４－クロロ－２－メトキシ－３－ニトロピリジンの合成

【化６３１】



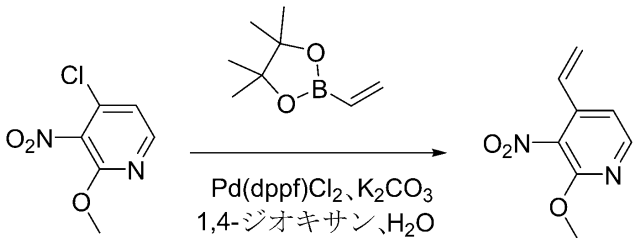
４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－オール（１０．０ｇ、５７．３０ｍｍｏｌ）のトルエン（２００．０ｍＬ）中溶液に、$Ａｇ_2ＣＯ_3$（２３．７ｇ、８５．９４ｍｍｏｌ）及び$ＣＨ_3Ｉ$（１６．３ｇ、１１４．５８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合

物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－クロロ－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（７．４ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝１８９．０。

【０６４０】

ステップ２：４－エテニル－２－メトキシ－３－ニトロピリジンの合成

【化６３２】

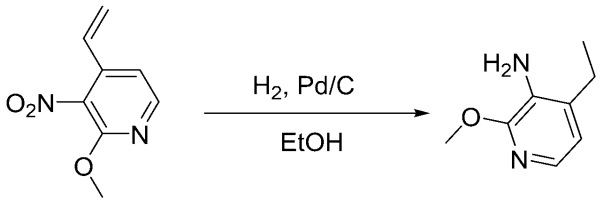


４－クロロ－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（４．４ｇ、２３．１２ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（５０．０ｍＬ／１０．０ｍＬ）中溶液に、２－エテニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１０．７ｇ、６９．３６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（９．６ｇ、６９．３６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．７ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８５／１５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－エテニル－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（１．１ｇ、２７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝１８１．１。

【０６４１】

ステップ３：４－エチル－２－メトキシピリジン－３－アミンの合成

【化６３３】

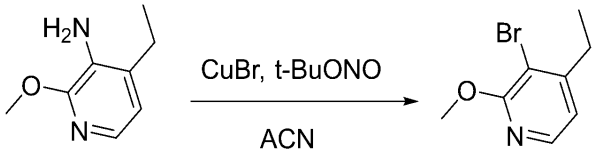


４－エテニル－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（１．０ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０．０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３００．０ｍｇ、乾燥品）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物をH_2下、室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、４－エチル－２－メトキシピリジン－３－アミン（８００．０ｍｇ、粗生成物）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ＝１５３．１。

【０６４２】

ステップ４：３－ブロモ－４－エチル－２－メトキシピリジンの合成

【化６３４】

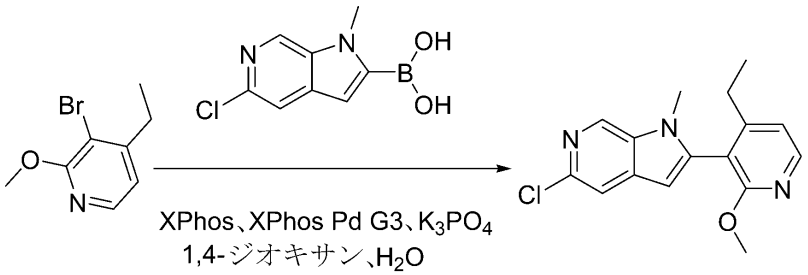


４－エチル－２－メトキシピリジン－３－アミン（８００．０ｍｇ、５．２６ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３０．０ｍＬ）中溶液に、ＣｕＢｒ（９０４．８ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、ｔ－ＢｕＯＮＯ（８１３．１ｍｇ、７．８８ｍｍｏｌ）をN_2下、０℃で混合物に滴加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、３－ブロモ－４－エチル－２－メトキシピリジン（１．０ｇ、粗生成物）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２１６．１。

【０６４３】

ステップ５：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－エチル－２－メトキシピリジンの合成

【化６３５】

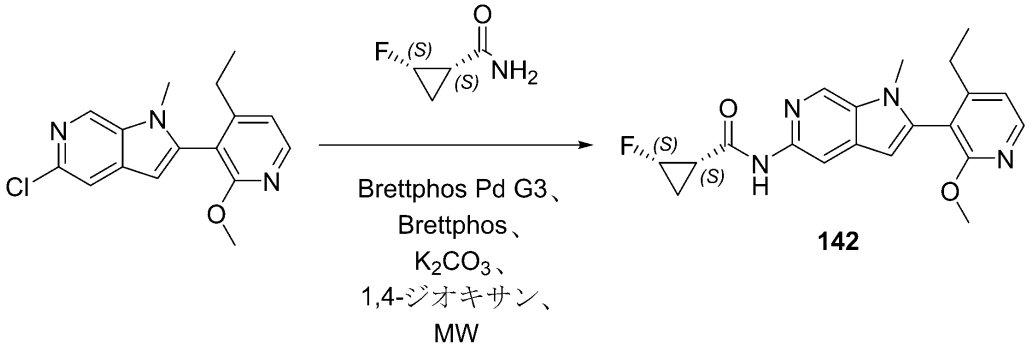


３－ブロモ－４－エチル－２－メトキシピリジン（５００．０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（４８６．９ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２２０．６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．５ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１９５．９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７６／２４、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－エチル－２－メトキシピリジン（１９７．０ｍｇ、２８％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３０２．１。

【０６４４】

ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－エチル－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４２）の合成

【化６３６】



142

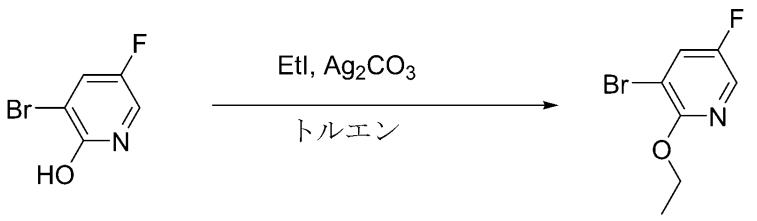
３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－４－エチル－２－メトキシピリジン（１７７．０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（３０２．４ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（６３．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（５７３．３ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５３．２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下で室温にて添加した。反応混合物をマイクロ波下で１２０℃にて１．５時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$Ｈ_2Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ $ＲＰ_{18}$ ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌの$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分で５５％Ｂ～６５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（４－エチル－２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４２）（５．２ｍｇ、２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝３６９．３。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ １０．５１ （ｓ，１Ｈ），８．６２ （ｓ，１Ｈ），８．２４ － ８．２０ （ｍ，２Ｈ），７．１１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６ （ｓ，１Ｈ），５．００ － ４．８０ （ｍ，１Ｈ），３．８１ （ｓ，３Ｈ），３．５０ － ３．４２ （ｍ，３Ｈ），２．３８ － ２．３２ （ｍ，１Ｈ），２．２２ － ２．１８ （ｍ，１Ｈ），１．７１ － １．６４ （ｍ，１Ｈ），１．２０ － １．１０ （ｍ，１Ｈ），１．０７ － ０．９８ （ｍ，３Ｈ）。

【０６４５】

実施例Ｓ１３３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４３）の合成

ステップ１：３－ブロモ－２－エトキシ－５－フルオロピリジンの合成

【化６３７】

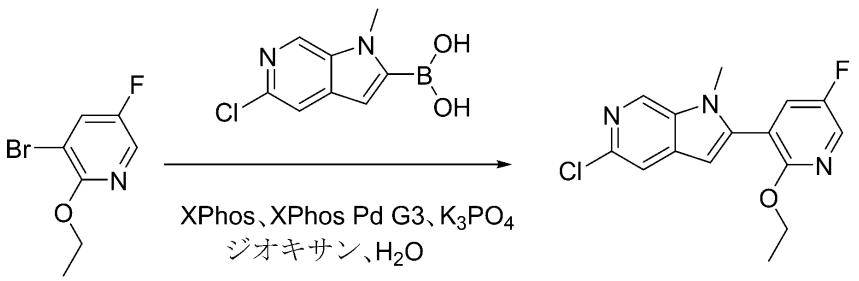


３－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－オール（１．０ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）のトルエン（３０．０ｍＬ）中溶液に、ヨウ化エチル（１．６ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ）及びAg_2CO_3（２．２ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（８９／１１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－２－エトキシ－５－フルオロピリジン（８７５．０ｍｇ、７６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２０．０。

【０６４６】

ステップ２：３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－エトキシ－５－フルオロピリジンの合成

【化６３８】

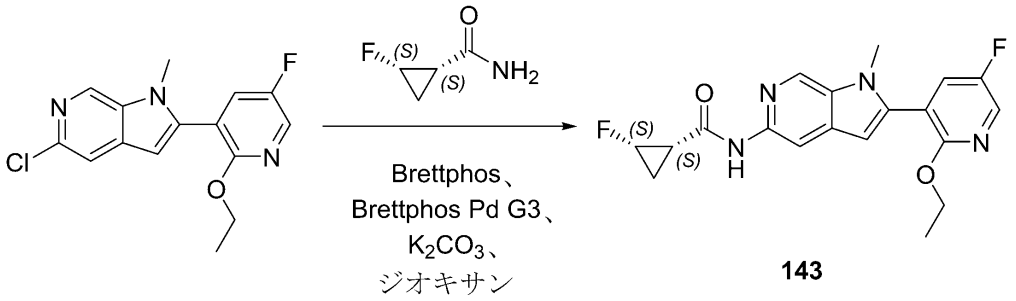


３－ブロモ－２－エトキシ－５－フルオロピリジン（７００．０ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イルボロン酸（６６９．４ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３０３．３ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２．０３ｇ、９．５４ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（２６９．３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（７２／２８、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－エトキシ－５－フルオロピリジン（３０９．０ｍｇ、３１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０６．１。

【０６４７】

ステップ３：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４３）の合成

【化６３９】



143

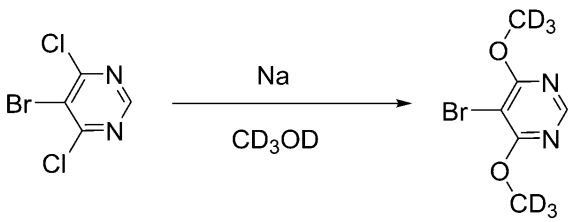
３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２－エトキシ－５－フルオロピリジン（２８０．０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（４７２．１ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９８．３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（８５９．２ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（８３．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を$Ｈ_2Ｏ$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１５／８５、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌの$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３８％Ｂ～４８％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－［２－（２－エトキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４３）（１４．４ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$［Ｍ＋Ｈ］^+$＝３７３．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　１０．６６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８８（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．１０（ｍ，１Ｈ）。

【０６４８】

実施例Ｓ１３４：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４４）の合成

ステップ１：５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－$ｄ_3$）ピリミジンの合成

【化６４０】

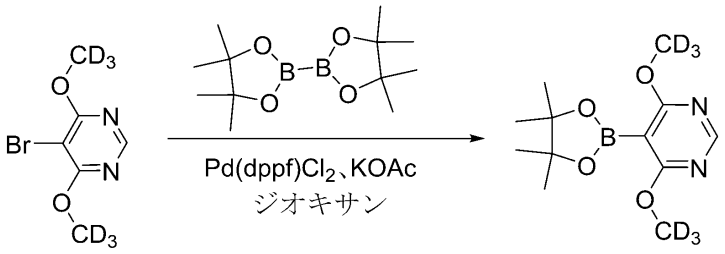


Ｎａ（５００．０ｍｇ、２１．７５ｍｍｏｌ）のＣＤ$_3$ＯＤ（１１．０ｍＬ）中溶液を室温で０．５時間撹拌した。次いで、５－ブロモ－４，６－ジクロロピリミジン（１．０ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加した。得られた混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水の添加によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン（８３０．０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２２５．０。

【０６４９】

ステップ２：４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジンの合成

【化６４１】

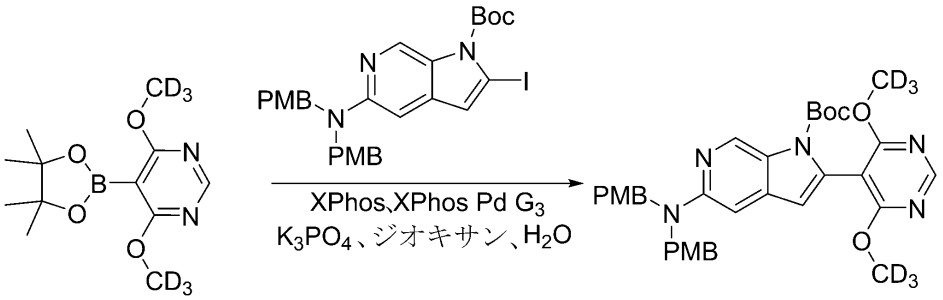


５－ブロモ－４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン（７７０．０ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）のジオキサン（２５．０ｍＬ）中溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（２．６ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．０ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２５０．０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／１、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（５７０．０ｍｇ、６１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２７３．２。

【０６５０】

ステップ３：５－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化６４２】



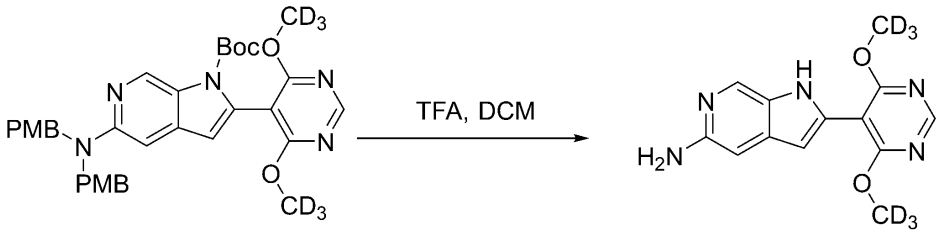
４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（５６０．０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）のジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（２０．０ｍＬ／２．０ｍＬ）中溶液に、５－｛ビス［（４－メトキシ

フェニル）メチル］アミノ｝－２－ヨードピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．３ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１９６．２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ$_3$（１７４．２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をN_2下で室温にて添加した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、５－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１０．０ｍｇ、３２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６１８．３。

【０６５１】

ステップ４：２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成

【化６４３】

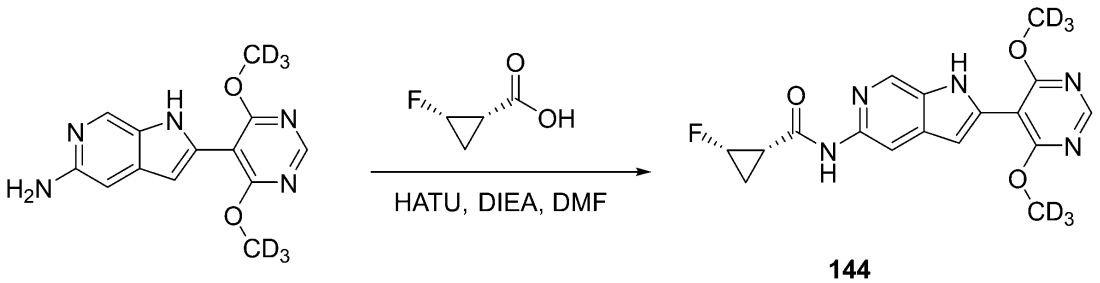


５－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９０．０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１０．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物のｐＨ値を$NaHCO_3$水溶液で８に調整した。得られた混合物をCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／２、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（３１０．０ｍｇ、８８％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７８．１。

【０６５２】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４４）の合成

【化６４４】



144

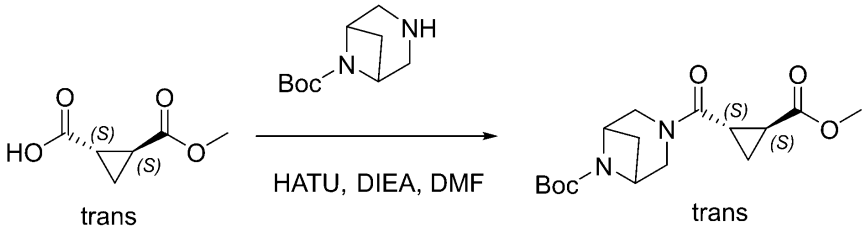
２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（３００．０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボン酸（１３５．１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５５９．３ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（５７５．９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１／９９、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２６％Ｂ～３６％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（２－（４，６－ビス（メトキシ－ｄ３）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４４）（１６．６ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１１．３７（ｓ，１Ｈ），１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．５６－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８０（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，１Ｈ）。

【０６５３】

実施例Ｓ１３５：（１Ｓ，２Ｓ）－２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４５及び化合物１４６）の合成

ステップ１：３－［ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパンカルボニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化６４５】

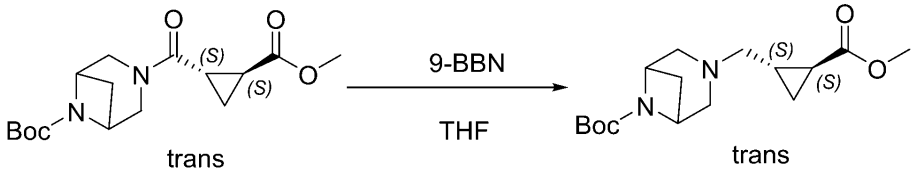


ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１．０ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（４．５ｇ、３４．６９ｍｍｏｌ）、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（４．０ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をH_2O／CH_3CN（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－［ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパンカルボニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、８８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２５．２。

【０６５４】

ステップ２：３－｛［ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロピル］メチル｝－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化６４６】

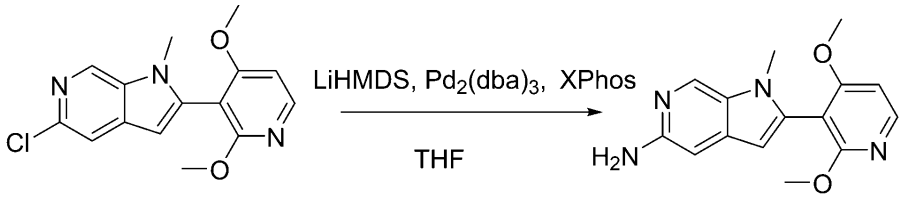


３－［ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパンカルボニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７５０．０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８．０ｍＬ）中溶液に、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（１８．５ｍｌ、０．５ｍｏｌ／Ｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をH_2O／CH_3CN（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛［ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロピル］メチル｝－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５０．０ｍｇ、６２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１１．２。

【０６５５】

ステップ３：２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミンの合成

【化６４７】

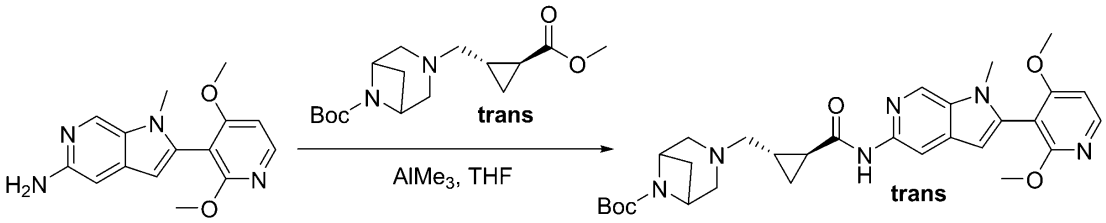


３－｛５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－２－イル｝－２，４－ジメトキシピリジン（１．９ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（５７２．８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５９６．４ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、及びＬｉＨＭＤＳ（１２．５ｍＬ、１ｍｏｌ／Ｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＨ$_2$Ｏでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＣＨ$_3$ＯＨ（９０／１０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１．９ｇ、９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝２８５．１。

【０６５６】

ステップ４：３－｛［ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロピル］メチル｝－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化６４８】

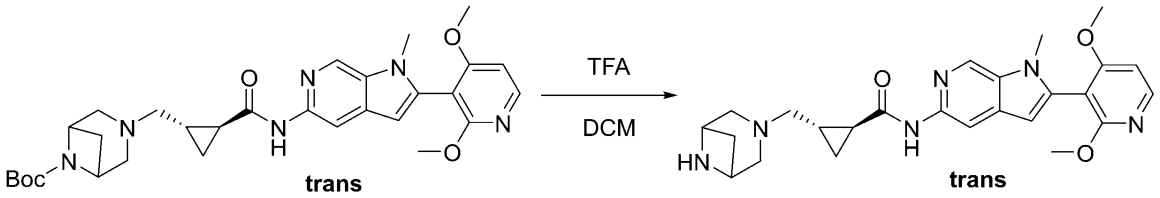


２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１２２．０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）中溶液に、３－｛［ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロピル］メチル｝－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９９．８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＡｌＭｅ$_3$（１．１ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ）をＮ$_2$下で０℃にて添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をＣＨ$_3$ＯＨで０℃にてエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をＨ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ（２０／８０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－｛［ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロピル］メチル｝－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６０．０ｍｇ、６６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ＝５６３．３。

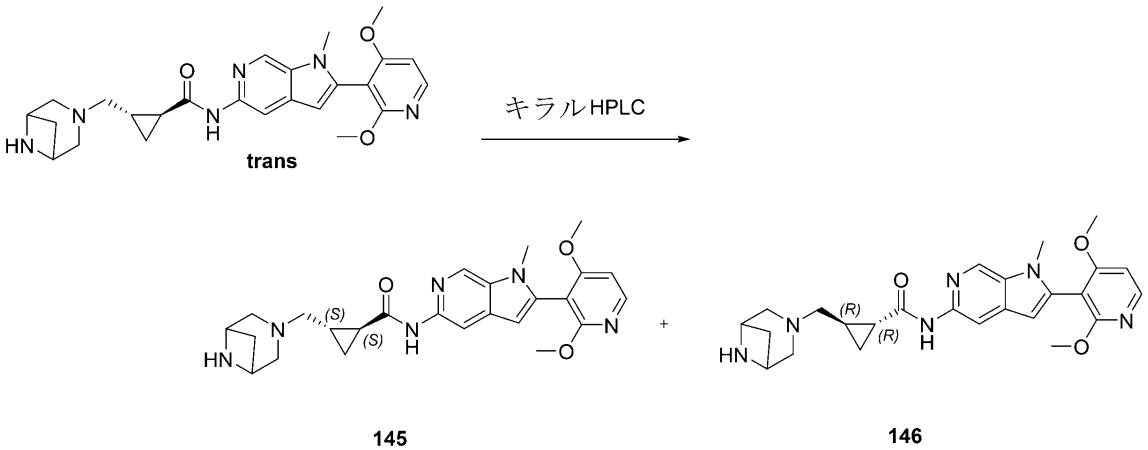
【０６５７】

ステップ５：ｔｒａｎｓ－２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－

イルメチル）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミドの合成
【化６４９】



３－｛［ｔｒａｎｓ－２－｛［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］カルバモイル｝シクロプロピル］メチル｝－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０．０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、混合物のｐＨを$NaHCO_3$水溶液で７．０に調整した。得られた混合物をCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をH_2O／CH_3CN（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド（６０．０ｍｇ、４８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］＋ ＝４６３．２。
【０６５８】
ステップ６：（１Ｓ，２Ｓ）－２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４５及び化合物１４６）の合成
【化６５０】



ｔｒａｎｓ－２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド（６０．０ｍｇ、０．

１２ｍｍｏｌ）のラセミ混合物を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＣ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ヘキサン（０．３％のｉ－ＰｒＮＨ$_2$）（ＨＰＬＣ用）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ＝１：１（ＨＰＬＣ用）；流速：２０ｍＬ／分；勾配：１２分の６０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：９．１７；ＲＴ２（分）：１０．８８）での分取キラルＨＰＬＣにより分離して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー１（ＲＴ１：９．１７分、１２．１ｍｇ、４０％）を白色固体として、及び（１Ｒ，２Ｒ）－２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２（ＲＴ２：１０．８８分、１２．２ｍｇ、４０％）を白色固体として得た。エナンチオマー１及び２の絶対立体化学は割り当てなかった。上記のようなエナンチオマー混合物のキラル分離により得られ得る２つのエナンチオマー構造を化合物１４５及び１４６として表１に示す。

【０６５９】

２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：ＲＴ１（分）：９．１７；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６３．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．５３（ｓ，４Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．０９－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．７４－０．７０（ｍ，１Ｈ）。

【０６６０】

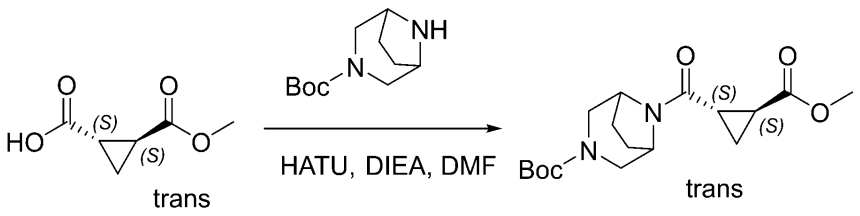
２－｛３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルメチル｝－Ｎ－［２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル］シクロプロパン－１－カルボキサミド、エナンチオマー２：ＲＴ２（分）：１０．８８；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６３．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．４３（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．６０－３．５３（ｍ，７Ｈ），３．１３－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．０８－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．７４－０．６９（ｍ，１Ｈ）。

【０６６１】

実施例Ｓ１３６：ｔｒａｎｓ－２－（（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４７）の合成

ステップ１：８－（（ｔｒａｎｓ）－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化６５１】

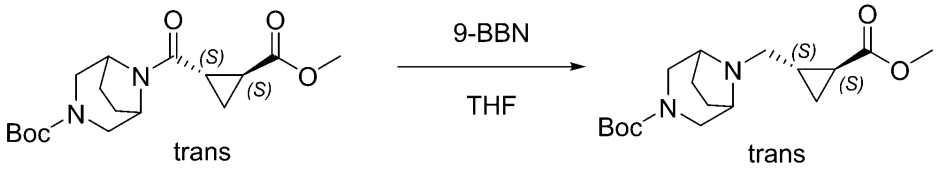


ｔｒａｎｓ－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（５００．０ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（２２４１．８ｍｇ、１７．３５ｍｍｏｌ）、３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８３．９ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（１９７８．６ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ）をN_2下で０℃にて添加した。得られた混合物をN_2下、０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をCH_3CN／H_2O（４０／６０、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、８－（（ｔｒａｎｓ）－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ、９３％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３９．２。

【０６６２】

ステップ２：８－（（（ｔｒａｎｓ）－２－（メトキシカルボニル）シクロプロピル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化６５２】

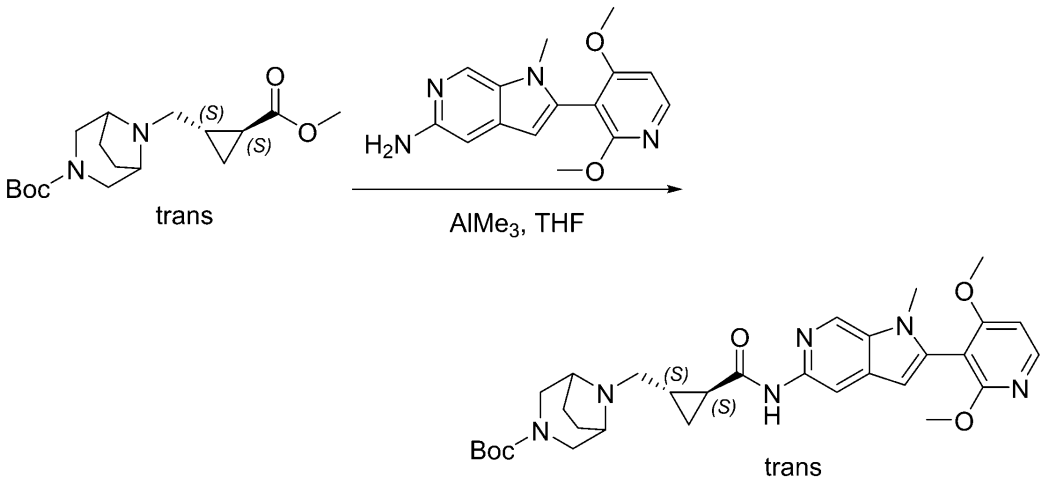


８－（（ｔｒａｎｓ）－２－（メトキシカルボニル）シクロプロパン－１－カルボニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００．０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（１１．８ｍＬ、０．５ｍｏｌ／Ｌ）を室温で添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０、ｖ／ｖ）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、８－（（ｔｒａｎｓ）－２－（メトキシカルボニル）シクロプロピル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２７．０ｍｇ、６８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２５．２。

【０６６３】

ステップ３：８－（（（ｔｒａｎｓ）－２－（（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロピル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化６５３】

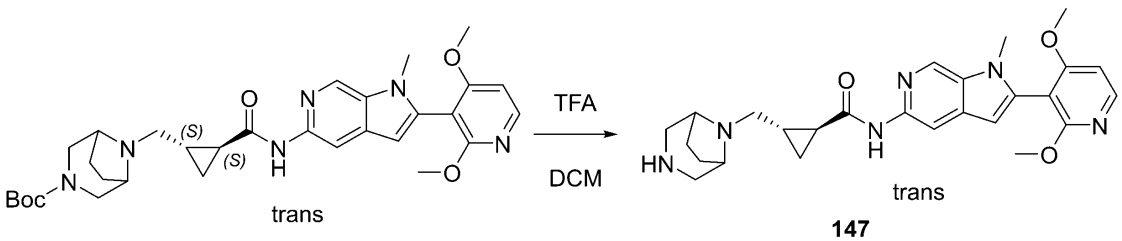


８－（（（ｔｒａｎｓ）－２－（メトキシカルボニル）シクロプロピル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４０．０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液に、２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（６９．９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、ＡｌＭｅ$_3$（１．２ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ）を混合物に０℃で添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＭｅＯＨにより室温でクエンチした。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（５６／４４、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、８－（（（ｔｒａｎｓ）－２－（（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロピル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７７．０ｍｇ、５４％）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７７．３。

【０６６４】

ステップ４：ｔｒａｎｓ－２－（（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成

【化６５４】



147

８－（（（ｔｒａｎｓ）－２－（（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）シクロプロピル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７７．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。反

応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物のｐＨ値をＮａＨＣＯ$_3$水溶液で７に調整した。得られた混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（９９／１、ｖ／ｖ）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１９％Ｂ～２９％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）での分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｒａｎｓ－２－（（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）－Ｎ－（２－（２，４－ジメトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（化合物１４７）（５．２ｍｇ、８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７７．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０１－０．９７（ｍ，１Ｈ），０．７１－０．６７（ｍ，１Ｈ）。

【０６６５】

生物学的実施例

Ｋ５６２及びＨＬ６０細胞増殖アッセイ

１０％のＦＢＳを補足したイスコフ改変ダルベッコ培地（ＩＭＤＭ）で培養したＫ５６２及びＨＬ６０細胞を５０～８０％の培養密度で収集し、ウェル１つ当たり２，０００個の細胞（Ｋ５６２）またはウェル１つ当たり１，５００個の細胞（ＨＬ６０）で３８４ウェル組織培養プレートに蒔いた。一部のウェルは培地のみ（低発光対照、ＬＣ）を含有していた。化合物をＤＭＳＯ中に連続希釈した。Ｅｃｈｏ　５５０リキッドハンドラー（Ｌａｂｃｙｔｅ）を使用して４０ｎＬの化合物またはＤＭＳＯのみ（高発光対照、ＨＣ）を各ウェルに添加した。プレートを３７℃、５％ＣＯ$_2$のインキュベーターに７２時間配置した。細胞内ＡＴＰ濃度の発光ベースの測定により代謝的に活性な細胞の相対定量を可能にするＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ発光細胞生存アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して細胞生存率を測定した。要約すると、プレートをインキュベーターから取り出し、４０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬の添加前に室温に１５分間平衡させた。次いで、プレートを室温で３０分間インキュベートした。ＥｎＳｐｉｒｅプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用して発光を測定した。上記したように、ＤＭＳＯのみのウェルまたは細胞を含有しない培地のウェルからの発光値を、それぞれ高発光対照及び低発光対照（ＨＣ及びＬＣ）として使用した。正規化した生存率（％）を以下の通りに算出した：生存率（％）＝１００×（発光値$_{試料}$－発光値$_{ＬＣ}$）／（発光値$_{ＨＣ}$－発光値$_{ＬＣ}$）。ＸＬＦｉｔソフトウェアを使用して算出したＩＣ$_{５０}$値を表２に示す。

【表２－１】

表２.

化合物番号	細胞株 (IC_{50}、nM)	
	K562	HL60
2	109	202
3	127	209
7	37.8	60.9
8	95.6	59.1
11	0.421	182
12	317	4220
22	179	958
23	631	1690
24	122	794
25	91.7	523
26	174	2930
27	112	761
28	30.4	233
29	258	800
30	245	320
31	143	514
32	182	5120
34	208	3840
35	123	4150
36	105	3630
38	27.5	1350
39	33.6	3780
43	317	10.0E+03超
44	368	10.0E+03超
47	1360	10.0E+03超
48	85.8	808
52	109	1200
53	90.9	10.0E+03超
54	51.1	957
56	240	6200
57	128	4270
59	120	1460
60	718	6490
61	576	4860
64	139	1610

化合物番号	細胞株 (IC_{50}、nM)	
	K562	HL60
65	217	10.0E+03超
66	100	1750
67	207	5280
70	193	1030
72	38.7	3130
73	3710	10.0E+03超
74	44.7	59.6
75	11.6	682
76	200	6240
79	329	10.0E+03超
80	1610	10.0E+03超
81	40.4	10.0E+03超
82	125	10.0E+03超
83	160	10.0E+03超
85	16.5	1710
86	700	10.0E+03超
87	78.5	10.0E+03超
88	166	5150
89	153	2110
90	6.01	548
92	227	10.0E+03超
94	79.4	9640
95	47.8	3550
97	91.5	3320
98	63	605
99	396	10.0E+03超
100	66.2	
101	456	
103	17.7	385
104		240
105	60.9	199
106	10.0E+03超	10.0E+03超
107	40.5	2550
108	736	10.0E+03超
111	23	
112	1780	10.0E+03超
113	314	10.0E+03超

【表２－２】

化合物番号	細胞株(IC50、nM)	
	K562	HL60
114	257	10.0E+03超
115	80.8	1550
116	256	9310
117	141	4180
118	71.4	929
119	9.35	159
120	47.6	10.0E+03超
121	99.1	10.0E+03超
122	117	10.0E+03超
123	106	1770
124	41.4	10.0E+03超
125	113	10.0E+03超
128	28.6	10.0E+03超
129	85.5	10.0E+03超

化合物番号	細胞株(IC50、nM)	
	K562	HL60
130	108	10.0E+03超
132	165	
133	181	
134	53.1	
135	27.9	
136	98.8	1200
137	37	148
140	291	10.0E+03超
141	381	10.0E+03超
142	59.3	1690
143	289	9800
144	1070	10.0E+03超
147	152	

【０６６６】

発光ベースのＡＢＬキナーゼアッセイ（３００μＭのＡＴＰ）

ＡＢＬ１のキナーゼ活性を、発光ベースの方法を使用してＡＤＰの生成を測定するＡＤＰ－Ｇｌｏシステム（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して測定した。化合物をＤＭＳＯ中に連続希釈した。Ｅｃｈｏ５５０リキッドハンドラー（Ｌａｂｃｙｔｅ）を使用して２０ｎＬの化合物またはＤＭＳＯのみ（高発光対照、ＨＣ）を３８４ウェルプレート（ＯｐｔｉＰｌａｔｅ－３８４、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）に添加した。１５μＬのキナーゼ溶液（１０ｍＭの$MgCl_2$、０．０１％のＢｒｉｊ－３５、２ｍＭのＤＴＴ、０．０５％のＢＳＡ、１ｍＭのＥＧＴＡ、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、及び３．３２５ｎＭのＡＢＬ１［Ｃａｒｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ］）を、化合物を含有する３８４ウェルプレートの各ウェルに添加した。酵素なし対照のウェルが含まれた（低発光対照、ＬＣ）。プレートを室温で３０分間インキュベートした。１０ｍＭの$MgCl_2$、０．０１％のＢｒｉｊ－３５、２ｍＭのＤＴＴ、０．０５％のＢＳＡ、１ｍＭのＥＧＴＡ、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、６μＭのペプチド２（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、カタログ番号：７６０３４６）、及び１．２ｍＭのＡＴＰを含有する５μＬの第２溶液を各ウェルに添加し、キナーゼ反応を開始した。プレートを室温で９０分間インキュベートした。次いで、２０μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに添加し、プレートを室温で４０分間インキュベートした。４０μＬのキナーゼ検出試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに添加し、プレートを室温で更に４５分間インキュベートした。このステップの間に、ＡＤＰがルシフェラーゼの基質であるＡＴＰに変換されて、発光シグナルが生成された。発光をＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で測定した。発光シグナルは、キナーゼ活性と正相関する。キナーゼ活性率（％）を以下の通りに算出した：キナーゼ活性率（％）＝１００×（発光値$_{試料}$－発光値$_{LC}$）／（発光値$_{HC}$－発光値$_{LC}$）。上記したように、ＤＭＳＯのみのウェル及び酵素なしのウェルを、それぞれ高発光対照及び低発光対照として使用した。ＸＬＦｉｔソフトウェアを使用してＩＣ５０値を算出した。

【０６６７】

上記のスクリーニング法を使用して得られた、本明細書において開示されるある特定の化合物のIC_{50}データを表３に列挙する。

【表３－１】

表３.

化合物番号	キナーゼ、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	
	ABL1	**ABL1 (T315I)**
2	25.4	17.7
4	817	599
7	9.22	6.59
11	13.8	38.6
13	567	300
14	29.6	124
15	103	101
16	184	545
17	59.7	160
18	743	336
19	263	68.3
20	10.0E+03超	999
23	119	79.5
24	9.33	8.34
25	10.9	10.8
26	30.3	8.99
27	40.7	1.85
28	9.95	19.8
29	52	22.2
30	119	139
31	10.7	9.48
32	28.6	83.1
33	59.5	183
34	40.8	124
35	39.7	79.6

化合物番号	キナーゼ、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	
	ABL1	**ABL1 (T315I)**
36	6.33	308
37	35.4	551
38	11.3	23.9
39	36	71.8
40	113	145
41	324	212
43	50.2	24.7
44	74.5	36
45	220	17.9
47	244	548
48	31.7	4.48
50	294	681
51	88.6	64.1
52	51.3	4.23
53	82.4	8.3
54	51.9	6.51
55	71.3	7.24
56	198	141
57	111	83.7
59	40.2	40.7
60	191	193
61	207	308
63	1430	2670
63	1350	4510
64	32.5	47.8

【表３－２】

化合物番号	キナーゼ、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	
	ABL1	**ABL1 (T315I)**
65	49.2	47.6
66	25.4	68
67	126	513
68	109	431
69	20.4	62.9
70	87.4	316
71	105	716
72	37.1	54.7
73	519	315
74	19.6	30.2
75	8.65	13.6
76	46.7	55.4
77	95.9	148
78	183	411
79	79.2	77
80	155	193
81	17.2	23.5
82	31.6	88.1
83	106	230
84	44.5	164
85	4.33	147
86	200	2930
87	35	76.6
88	409	459
89	76.6	15
90	2.26	22.2
91	388	399
92	494	1650
94	57.4	127
95	12.7	43.5
96	40.4	207
97	36.6	76.4
98	11.6	38.8
99	111	10.0E+03超
100	49.2	233
101	153	2330
102	123	412

化合物番号	キナーゼ、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	
	ABL1	**ABL1 (T315I)**
103	3.98	7.85
104	526	786
105	71.4	79
106	1690	10.0E+03超
107	17.4	94.6
108	6.32	12.4
109	60.2	203
110	280	357
112	1320	564
113	84.4	366
114	77	546
115	18.5	469
116	66.9	1190
117	43.3	662
118	35.3	108
119	2.38	1.76
120	27.1	39.8
121	88.8	87.9
122	53.4	52.8
123	59.4	80.6
124	14.9	56.7
125	48.3	107
126	169	295
127	147	502
128	13.4	12.9
129	33.4	34.6
130	37.3	58.1
131	78.3	78.3
132	59.4	75.1
133	73.5	85.9
138	12.8	24.4
139	48.6	85.9
140	95.8	
141	316	1990
142	18.6	17.5
143	74.9	299

【表３－３】

化合物番号	キナーゼ、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	
	ABL1	**ABL1 (T315I)**
実施例１３５、エナンチオマー１	30	66.7

化合物番号	キナーゼ、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	
	ABL1	**ABL1 (T315I)**
実施例１３５、エナンチオマー２	10.6	26
147	24.4	41.8

【０６６８】
ｐＣＲＫＬ　ＥＬＩＳＡアッセイ：
　Ｋ５６２またはＢａ／Ｆ３　ＡＢＬ　Ｔ３１５Ｉ細胞（２．０＊１０^{5}個細胞／１００μｌ／ウェル）を９６ウェル（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ番号：３７９９）に播種した。化合物をＤＭＳＯ中に溶解し、ＤＭＳＯ中に連続希釈し、次いで、添加し、混合し、３７℃、５％CO_2で９０分間インキュベートした。９０分のインキュベーション後、プレートを３０００ＲＰＭで５分間遠心分離し、上澄みを各ウェルから除去した。細胞を１５０μｌのＰＢＳで３回洗浄し、その後、１×ｃｏｍｐｌｅｔｅ　ＵＬＴＲＡ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ、０５８９２７９１００１）及び１×ＰｈｏｓＳＴＯＰホスファターゼ阻害剤カクテル錠（Ｒｏｃｈｅ、０４９０６８３７００１）を補足した１００μｌのＲＩＰＡ細胞溶解緩衝液（Ｂｏｓｔｏｎ　ＢｉｏＰｒｏｄｕｃｔｓ、カタログ番号：ＢＰ－１１５Ｄ）を添加した。細胞を溶解緩衝液と共に４℃で１時間インキュベートし、その後、－８０℃で保存した。
【０６６９】
　リン酸化及び非リン酸化ＣＲＫＬを検出することができる捕捉抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号：ＡＦ５１２７）を、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）標準結合プレート（ＭＳＤ、カタログ番号：Ｌ１５ＸＡ－３）に５ｕｇ／ｍＬで添加し、４℃で一晩インキュベートした。その翌日、プレートをＰＢＳ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ（登録商標）２０（ＰＢＳＴ）で洗浄し、１５０μｌの５％ＢＳＡブロッキング溶液を振盪しながら室温で１時間添加した。プレートをＰＢＳＴで洗浄した。可溶化液を解凍し、３０μｌの可溶化液をＭＳＤプレートに添加し、振盪しながら室温で２時間インキュベートした。ＭＳＤプレートをＰＢＳＴで洗浄し、リン酸化ｐＣＲＫＬに結合する３０μｌの検出用抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号：ＭＡＢ６９１０）を１ｕｇ／ｍＬで各ウェルに添加した。プレートを振盪しながら室温で１時間インキュベートした。プレートをＰＢＳＴで洗浄し、その後、３０μｌのＳｕｌｆｏ－Ｔａｇで標識されたヤギ抗マウス検出用抗体（ＭＳＤ、カタログ番号：Ｒ３２ＡＣ－１）を添加した。プレートを振盪しながら室温で１時間インキュベートした。プレートをＰＢＳＴで洗浄し、その後、１５０ｕｌの１×ＭＳＤ　ｒｅａｄ　ｂｕｆｆｅｒ　Ｔを添加した（ＭＳＤ、カタログ番号：Ｒ９２ＴＣ－２）。電気化学発光（ＥＣＬＵ）をＭＳＤプレートリーダー（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）で読み取った。残存活性を以下の通りに算出した：％相対活性＝１００×（$ECLU_{試料}$－$ECLU_{LC}$）／（$ECLU_{HC}$－$ECLU_{LC}$）。低発光対照及び高発光対照（ＬＣ／ＨＣ）は、それぞれ細胞を含有しないウェルの可溶化液または０．１％のＤＭＳＯで処理された細胞を含有するウェルの可溶化液から生成する。ＸＬＦｉｔソフトウェアを使用し、シグモイド用量反応の非線形回帰モデルを使用してＩＣ５０値を算出した。ＩＣ５０値を以下の表４及び表５に示す。

【表４】

表４．

化合物番号	ｐＣＲＫＬ　ＥＬＩＳＡ、細胞株、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
	K562
26	303
27	553
31	83.2
32	189
35	241
38	73.2
39	96.4
52	416
53	574
54	151
72	137

化合物番号	ｐＣＲＫＬ　ＥＬＩＳＡ、細胞株、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
	K562
75	45.3
76	326
79	594
90	29.8
95	66.3
98	99.4
103	35.5
120	108
128	61.75
138	254

【表５】

表５．

化合物番号	ｐＣＲＫＬ　ＥＬＩＳＡ、細胞株、ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
	Ｂａ／Ｆ３　ＡＢＬ１（Ｔ３１５Ｉ）
３５	３２９
３８	２４８
３９	２６３
７２	１１４０
７５	９３．２
７６	１９４
９８	２５３
１０３	１７２
１２８	１７１

【０６７０】

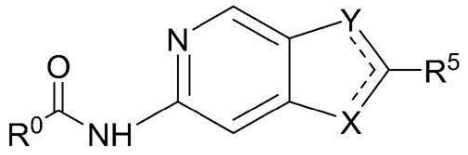
上記の本発明は、理解を明確にするために例示及び具体例によりある程度詳細に記載されたが、上記の教示を考慮してある特定の軽微な変更及び改変が実施されることが当業者にとって明らかである。従って、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目１）

式（Ｉ）：

【化６５５】



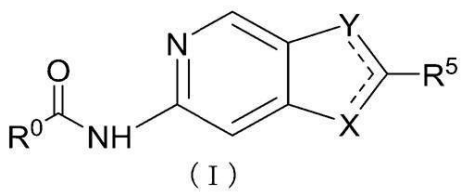
（Ｉ）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であって、式中、
Ｘは、ＮＲ$^{3'}$またはＣＲ^{3}であり、
Ｙは、ＮＲ^{2}またはＣＲ^{4}であり、
ＸがＮＲ$^{3'}$である場合、Ｙは、ＣＲ^{4}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、またはＸがＣＲ^{3}である場合、Ｙは、ＮＲ^{2}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、
Ｒ^{0}は、
【化６５６】



の基であり、
ｍは、０～３の整数であり、
各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、Ｒ^{1}の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、
Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
Ｒ$^{3'}$は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、または－ＣＮであり、
Ｒ^{4}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはハロゲンであり、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、
Ｒ^{5}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$

アリールまたは前記５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、
Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（４～８員ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’であり、Ｒ^{6}の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ^{7}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり、
各Ｒ^{8}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルであり、
Ｒ^{7}’及びＲ^{8}’の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して３～８員複素環を形成しており、前記複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ^{9}は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはＳ（Ｏ）$_{n}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、
ｎは、０～２の整数であり、
各Ｒ^{10}は、独立して、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。
（項目２）
式（Ｉ）：
【化６５７】



（Ｉ）

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であって、式中、
Ｘは、ＮＲ^{3}’またはＣＲ^{3}であり、
Ｙは、ＮＲ^{2}またはＣＲ^{4}であり、

ＸがＮＲ$^{3'}$である場合、Ｙは、ＣＲ^{4}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、またはＸがＣＲ^{3}である場合、Ｙは、ＮＲ^{2}であり、Ｙは、ＣＲ^{5}への単結合を有し、Ｘは、ＣＲ^{5}への二重結合を有し、

Ｒ^{0}は、

【化６５８】



の基であり、

ｍは、０～３の整数であり、

各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｄ、－Ｆ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、Ｒ^{1}の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

Ｒ^{2}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、

Ｒ^{3}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、

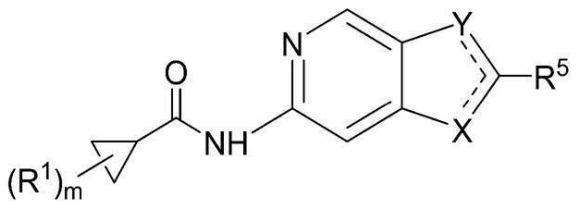
Ｒ$^{3'}$は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、または－ＣＮであり、

Ｒ^{4}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、またはハロゲンであり、前記Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルは、１～３個のフッ素原子及び／または１～６の重水素原子で任意に置換されており、

Ｒ^{5}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリールまたは前記５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキレン－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、Ｒ^{6}の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分は、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

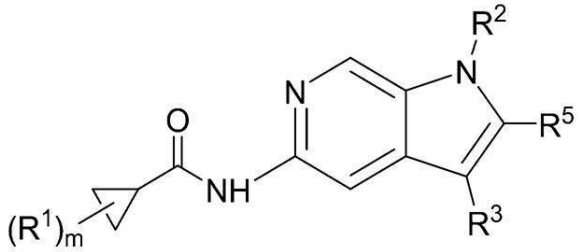
各R^7は、独立して、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、
各R^8は、独立して、－Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルキレン－ＣＮ、またはC_1～C_6ヘテロアルキルであり、
R^7及び$R^{8'}$の各対は、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子は、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各R^9は、独立して、ハロゲン、－ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{7}Ｒ^8、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、－ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_n$$C_1$～$C_3$アルキル、またはＳ（Ｏ）$_n$$C_3$～$C_6$シクロアルキルであり、
ｎは、０～２の整数であり、
各R^{10}は、独立して、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、またはC_3～C_6シクロアルキルであり、前記C_1～C_3アルキルは、ヒドロキシル、C_1～C_3アルコキシ、及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。
（項目３）
式（Ｉ）の前記化合物が式（Ｉ－Ａ）：
【化６５９】



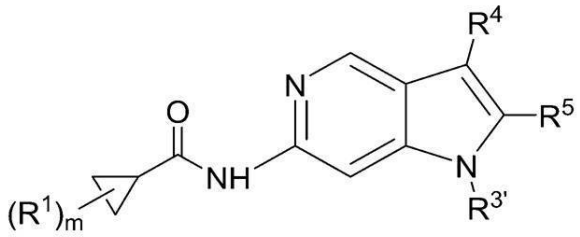
（Ｉ－Ａ）

の化合物である、項目１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。
（項目４）
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化６６０】



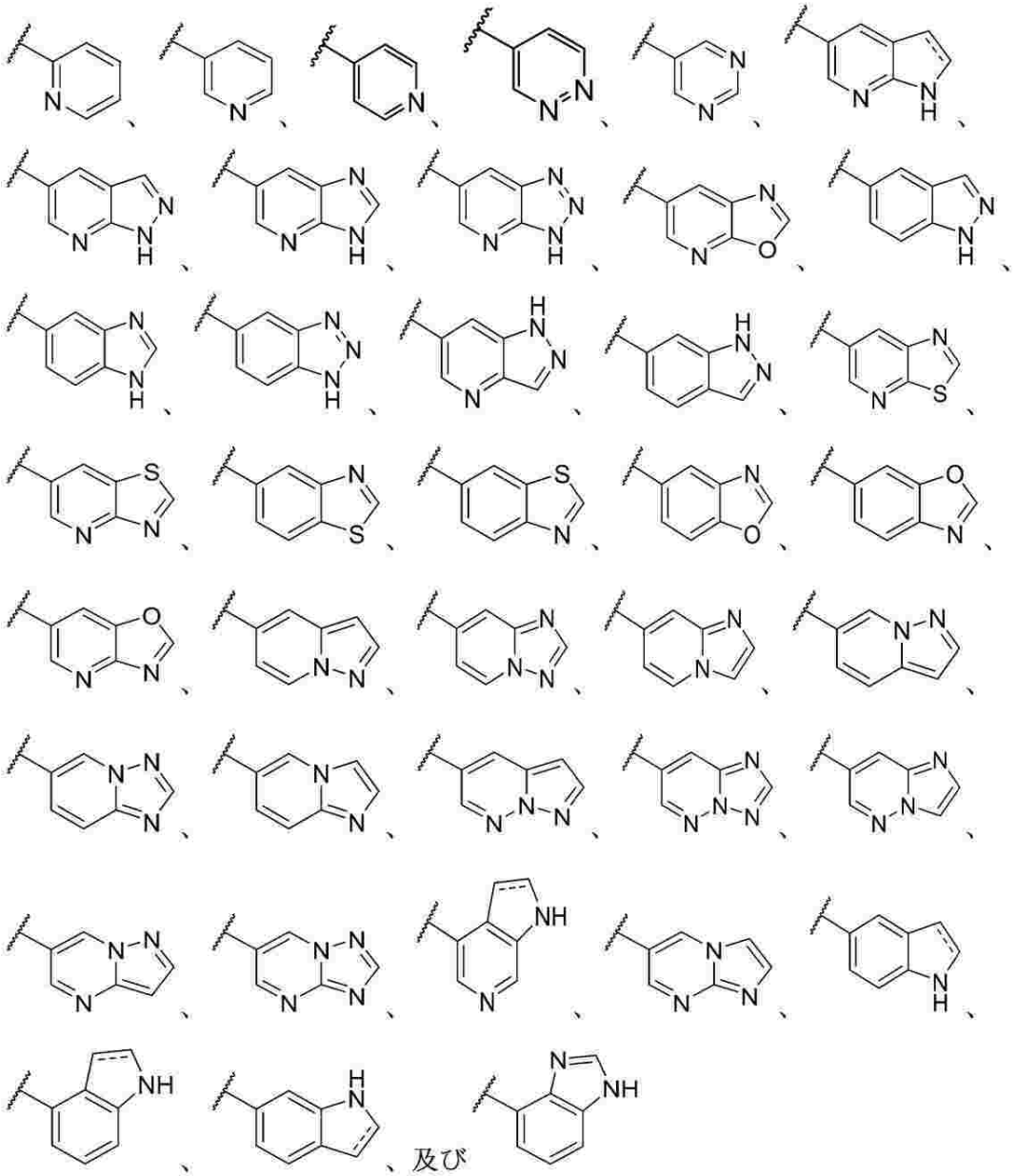
（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であり、式中、
ｍが、０または２の整数であり、
各R^1が、独立して、－Ｆ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルキレン－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_3アルキレン－ＯＨ、C_1～C_3アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、C_1～C_3アルキレン－ＣＮ、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$、C_1～C_2アルキレン－（C_3～C_6シクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－ＯＨ、C_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－NR^7R^8、またはC_1～C_2アルキレン－（C_4～C_6ヘテロシクロアルキレン）－（C_0～C_2アルキレン）－$NR^{7'}R^{8'}$であり、R^1の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレンが、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、R^2が、－Ｈ、－CH_3、CD_3、－CHF_2、または－CH_2CH_3であり、
R^3が、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_3－シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、
$R^{3'}$が、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_3－シクロアルキル、または－ＣＮであり、
R^4が、－Ｈ、－CH_3、CD_3、－CHF_2、－CH_2CH_3、またはハロゲンであり、
R^5が、C_6～C_{14}アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、

【化６６１】



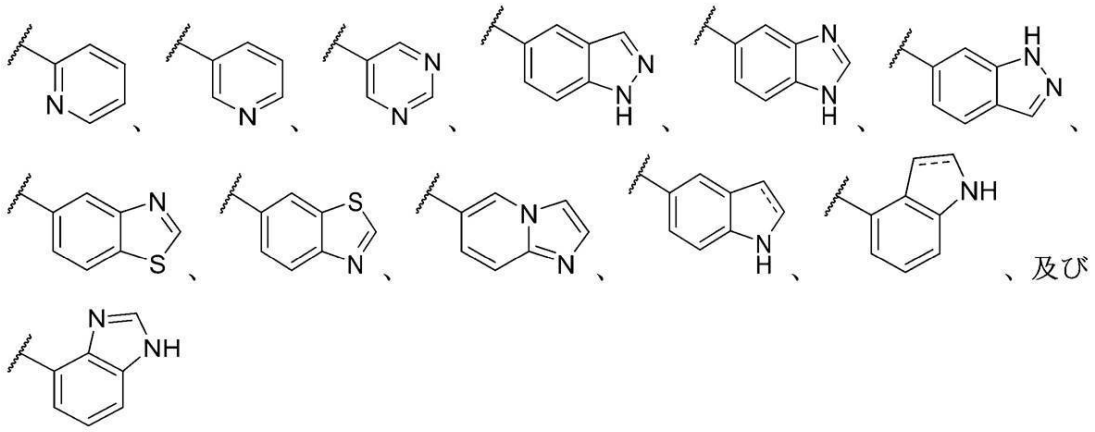
からなる群から選択され、

【化６６２】

が、単結合または二重結合を示し、前記Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリールまたは前記５～１０員ヘテロアリールが、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

各Ｒ^{7}が、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキル－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルであり、各Ｒ^{8}が、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキル－ＣＮ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルであり、Ｒ^7’及びＲ^8’の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキレン－Ｃ

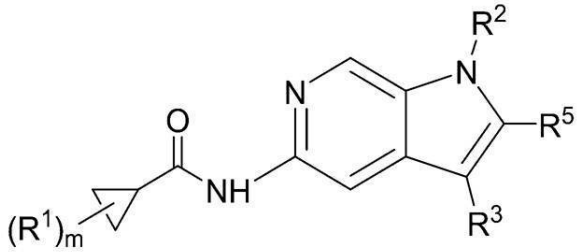
Ｎ、またはＣ$_2$～Ｃ$_3$ヘテロアルキルで任意に置換されており、
各Ｒ^{9}が、独立して、ハロゲン、－ＯＲ^{10}、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、または－ＣＮであり、
各Ｒ^{10}が、独立して、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－ＣＤ$_3$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、またはＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルが、ヒドロキシル及び／またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されている、項目１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。
（項目５）
各Ｒ^{1}が、独立して、－Ｆ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＯＨであり、
Ｒ^{1}のＲ$^{7'}$及びＲ$^{8'}$の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、前記複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子が、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルで任意に置換されている、項目１～４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。
（項目６）
Ｒ^{5}が、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、
【化６６３】



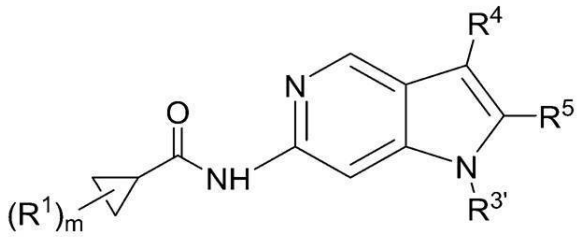
からなる群から選択され、
【化６６４】

が、単結合または二重結合を示し、前記フェニルまたは前記５～１０員ヘテロアリールが、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されている、項目１～５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。
（項目７）
Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$であり、
Ｒ^{3}が、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＮであり、
Ｒ$^{3'}$が、－ＨまたはＣＨ$_3$であり、
Ｒ^{4}が、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ$_3$である、項目１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述の

うちのいずれかの混合物。
（項目８）
各R^9が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_3$、または－ＣＮであり、
各R^{10}が、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$であり、前記－ＣＨ$_3$または前記－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$が、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ$_3$で任意に置換されている、項目１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。
（項目９）
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：
【化６６５】



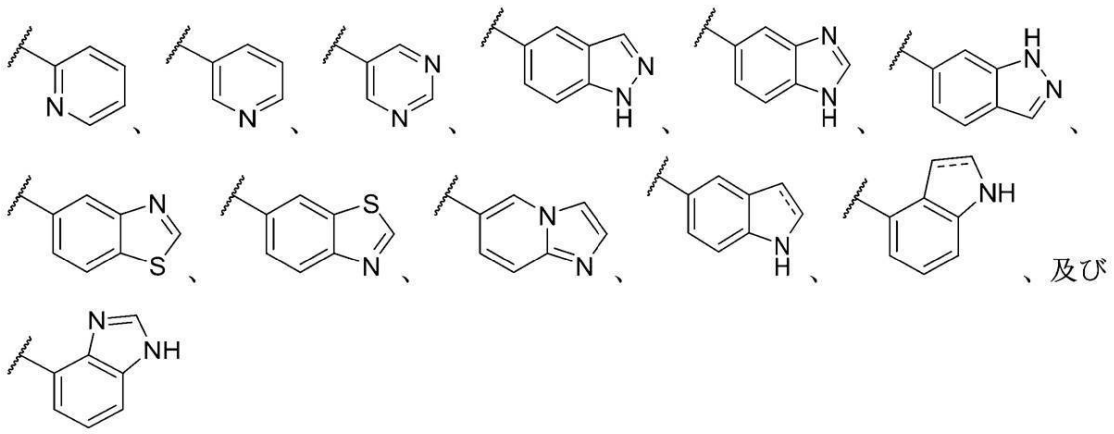
（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であり、式中、
ｍが、０または１の整数であり、
R^1が、－Ｆ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＯＨであり、
R^2が、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$であり、
R^3が、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＮであり、
$R^{3'}$が、－Ｈまたは－ＣＨ$_3$であり、
R^4が、－Ｈ、－Ｆ、または－ＣＨ$_3$であり、
R^5が、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、

【化６６６】



からなる群から選択され、

【化６６７】

が、単結合または二重結合を示し、前記フェニルまたは前記５～１０員ヘテロアリールは、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

Ｒ$^{7'}$及びＲ$^{8'}$の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ及びＯからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、前記複素環に存在する任意の一級アミンまたは二級アミンの窒素原子が、－ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルで任意に置換されており、

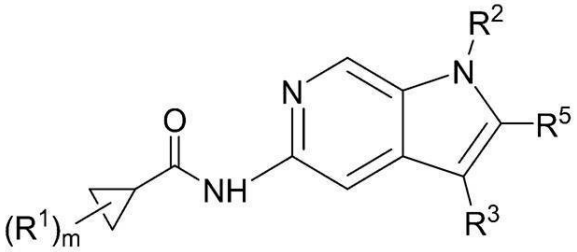
各Ｒ^{9}が、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＲ^{10}、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＮであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、前記－ＣＨ$_{3}$または前記－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$が、ヒドロキシル及び／または－ＯＣＨ$_{3}$で任意に置換されている、項目１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

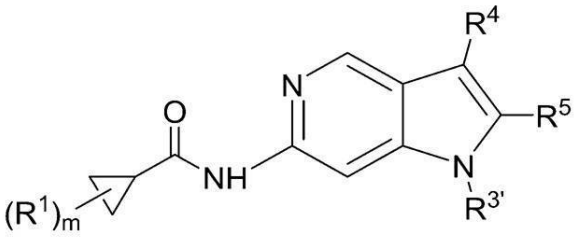
（項目１０）

式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ａ－ｉ）または式（Ｉ－Ａ－ｉｉ）：

【化６６８】



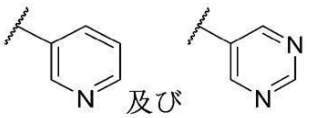
（Ｉ－Ａ－ｉ）または



（Ｉ－Ａ－ｉｉ）

の化合物であり、式中、
ｍが、０または１の整数であり、
Ｒ^{1}が、－Ｆであり、
Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{3}が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ$^{3'}$が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{4}が、－ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{5}が、５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、

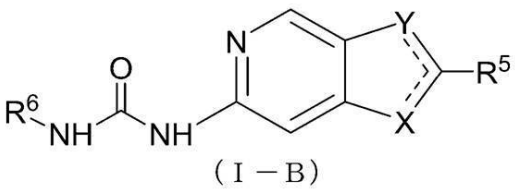
【化６６９】



からなる群から選択され、
前記５～１０員ヘテロアリールが、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、
各Ｒ^{9}が、独立して、－Ｆまたは－ＯＲ^{10}であり、
各Ｒ^{10}が、独立して、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$である、項目１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

（項目１１）
式（Ｉ）の前記化合物が式（Ｉ－Ｂ）：

【化６７０】



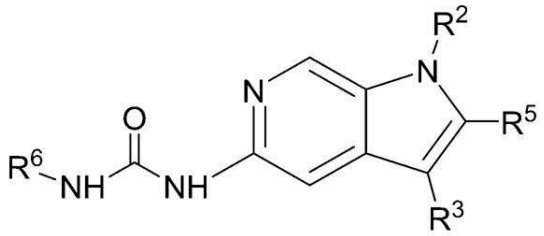
（Ｉ－Ｂ）

の化合物である、項目１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

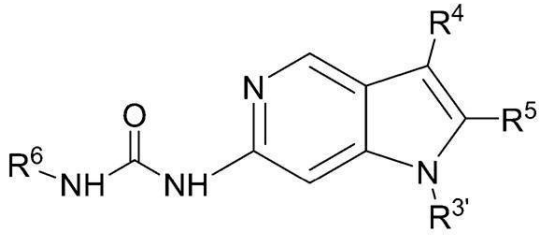
（項目１２）

式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｂ－ｉ）または式（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）：

【化６７１】



（Ｉ－Ｂ－ｉ）または



（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）

の化合物であり、式中、

R^2が、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、ＣＤ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$であり、

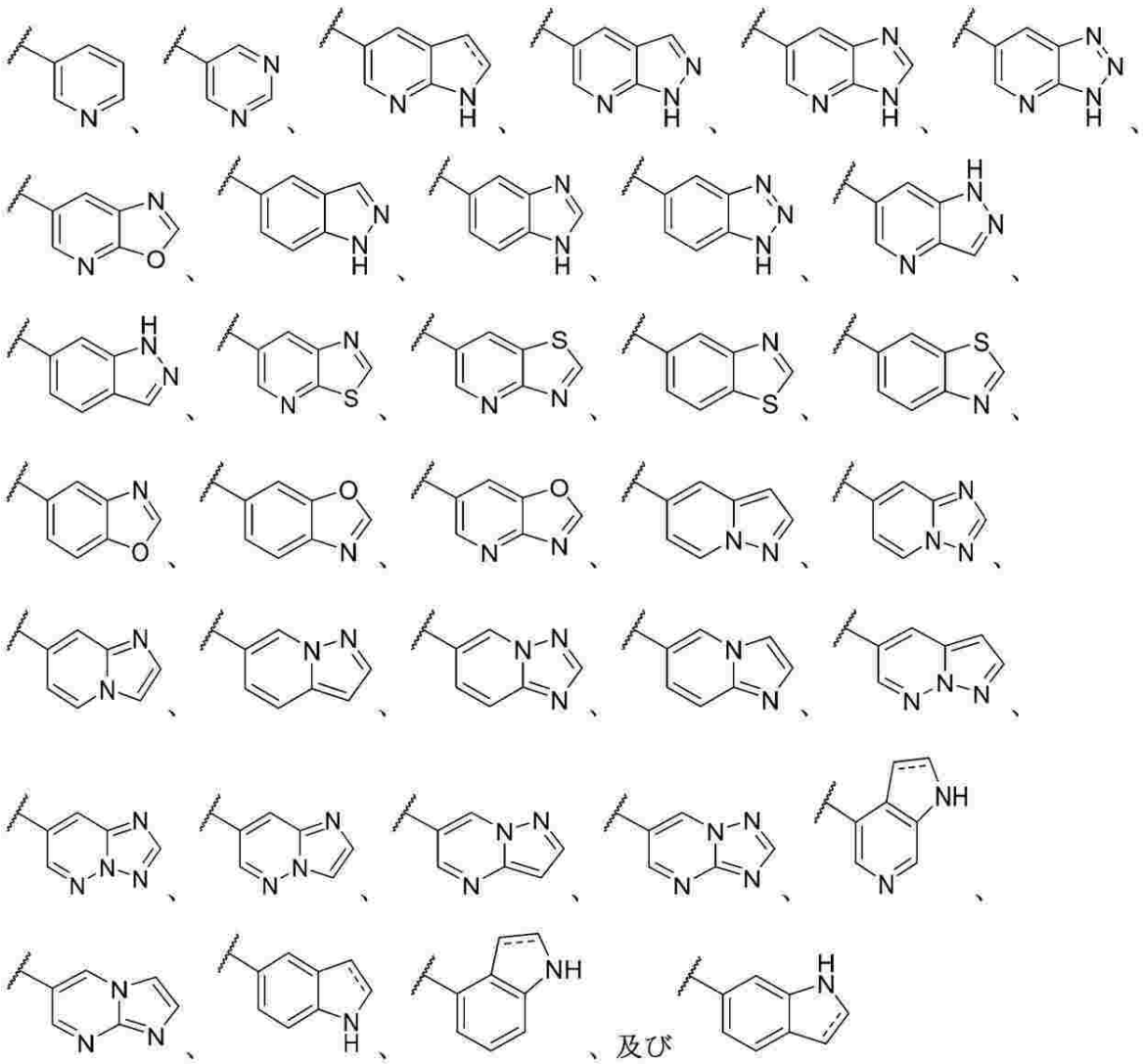
R^3が、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$－シクロアルキル、ハロゲン、または－ＣＮであり、

$R^{3'}$が、－Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$－シクロアルキル、または－ＣＮであり、

R^4が、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはハロゲンであり、

R^5が、Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、

【化６７２】



からなる群から選択され、

【化６７３】

が、単結合または二重結合を示し、前記Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$アリールまたは前記５～１０員ヘテロアリールは、１～５個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

Ｒ^{6}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン－ＣＮ、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、またはＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン－（Ｃ$_4$～Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキレン）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキレン）－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、Ｒ^{6}の前記アルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、及びヘテロシクロアルキレン部分が、１～３個のフッ素原子及び／または１～６個の重水素原子で任意に置換されており、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル

、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、各R^7が、独立して、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキル－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルであり、各R^8が、独立して、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキル－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルであり、$R^{7'}$及び$R^{8'}$の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されており、

各R^9が、独立して、ハロゲン、－ＯＲ^{10}、C_1～C_3アルキル、－CF_2H、－CF_3、C_3～C_6シクロアルキル、または－ＣＮであり、

各R^{10}が、独立して、－Ｈ、C_1～C_3アルキル、－CD_3、－CF_2H、－CF_3、またはC_3～C_6シクロアルキルであり、前記C_1～C_3アルキルは、ヒドロキシル及び／またはC_1～C_3アルコキシで任意に置換されている、項目１、２、及び１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

（項目１３）

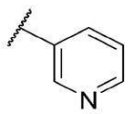
R^6が、C_1～C_3アルキルまたはC_1～C_3アルキレン－ＮＲ$^{7'}$Ｒ$^{8'}$であり、

R^6の$R^{7'}$及び$R^{8'}$の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、C_1～C_3アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_2～C_3ハロアルキル、C_2～C_3アルキレン－ＣＮ、またはC_2～C_3ヘテロアルキルで任意に置換されている、項目１～２及び１１～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

（項目１４）

R^5が、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、

【化６７４】



からなる群から選択され、

前記フェニルまたは前記５～１０員ヘテロアリールが、１～３個のR^9基で任意に置換されている、項目１～２及び１１～１３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

（項目１５）

各R^9が、独立して、－Ｆ、－ＯＲ^{10}、または－CH_3であり、

各R^{10}が、独立して、－Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CF_2H、または－CF_3である、項目１～２及び１１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

（項目１６）

R^2が、－Ｈまたは－CH_3であり、

R^3が、－Ｈであり、

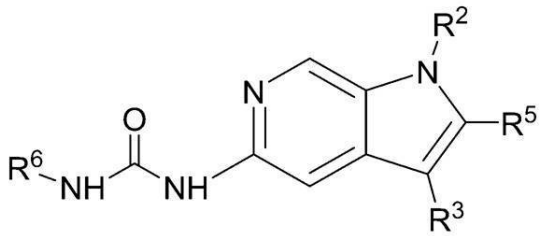
$R^{3'}$が、－Ｈであり、

Ｒ^{4}が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$である、項目１～２及び１１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

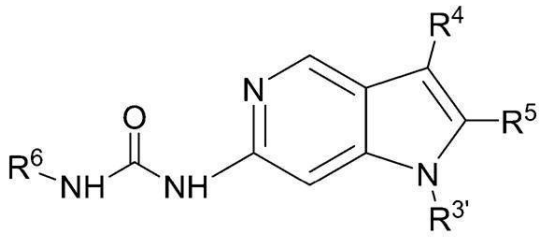
（項目１７）

式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｂ－ｉ）または式（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）：

【化６７５】



（Ｉ－Ｂ－ｉ）または



（Ｉ－Ｂ－ｉｉ）

の化合物であり、式中、

Ｒ^{2}が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、

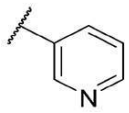
Ｒ^{3}が、－Ｈであり、

Ｒ^{3}’が、－Ｈであり、

Ｒ^{4}が、－Ｈまたは－ＣＨ$_{3}$であり、

Ｒ^{5}が、フェニルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記５～１０員ヘテロアリールが、

【化６７６】



からなる群から選択され、前記フェニルまたは前記５～１０員ヘテロアリールが、１～３個のＲ^{9}基で任意に置換されており、

Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＮＲ^{7}’Ｒ^{8}’であり、

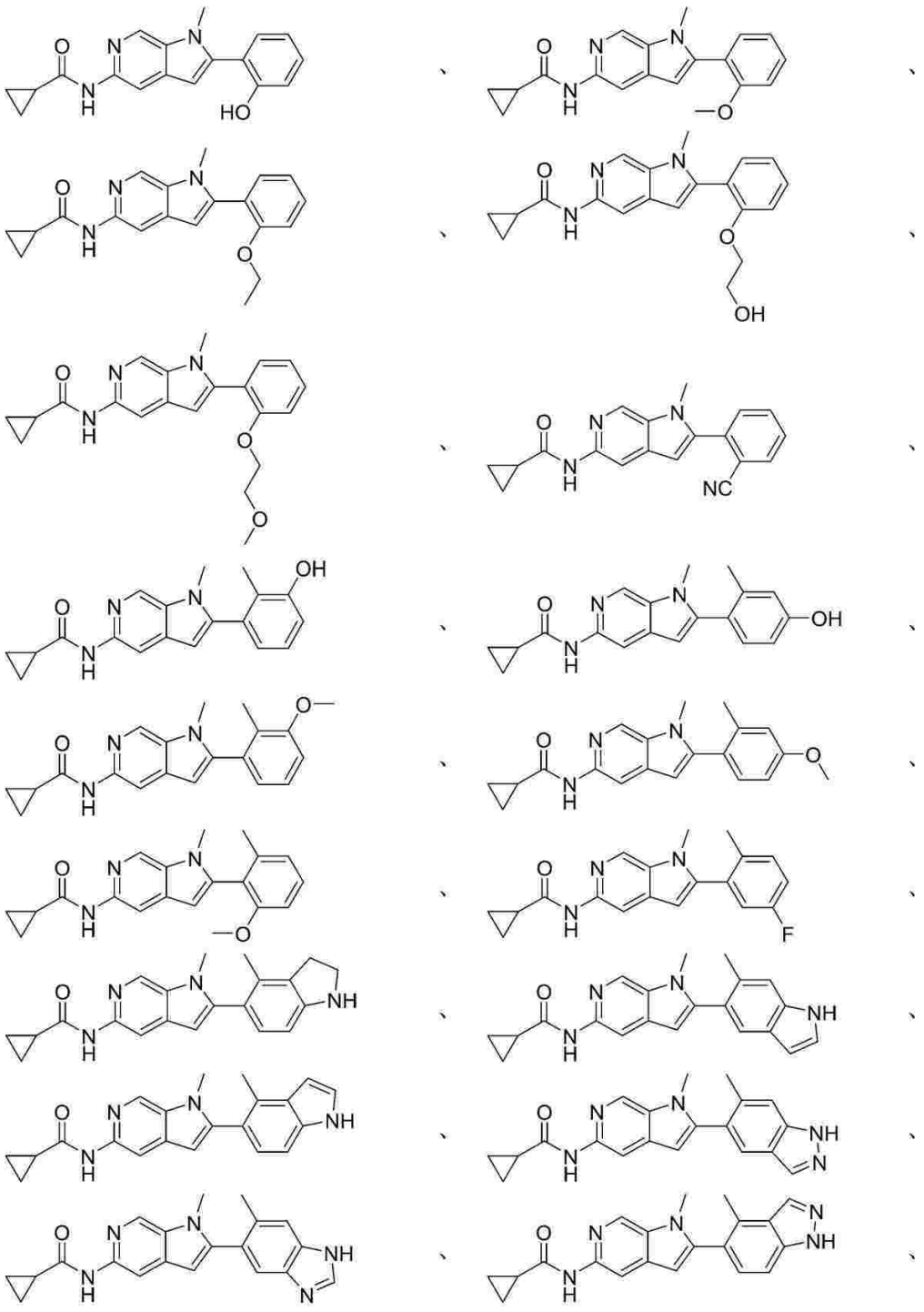
Ｒ^{7}’及びＲ^{8}’の各対が、それらが結合している窒素原子と共に、独立して４～６員複素環を形成しており、前記複素環が、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される追加の１～２個のヘテロ原子を任意に含有し、各複素環窒素原子が、存在する場合、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－ＣＮ、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{3}$ヘテロアルキルで任意に置換されており、

各Ｒ^{9}が、独立して、－Ｆ、－ＯＲ^{10}、または－ＣＨ$_{3}$であり、

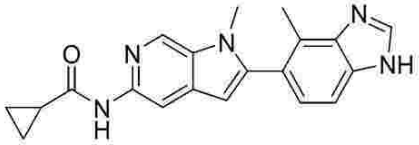
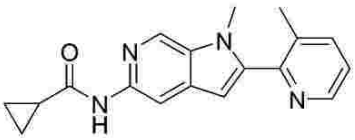
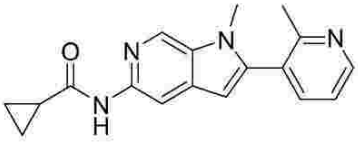
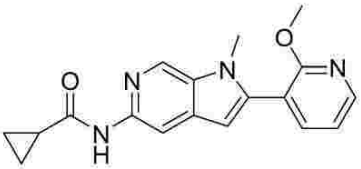
各Ｒ^{10}が、独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、または－ＣＦ$_{3}$である、項目１～２及び１１～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

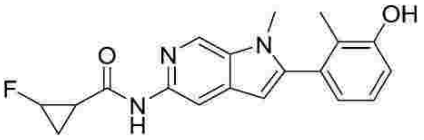
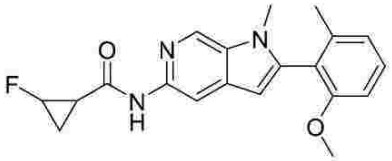
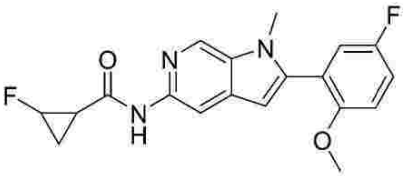
（項目１８）

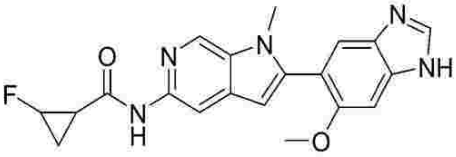
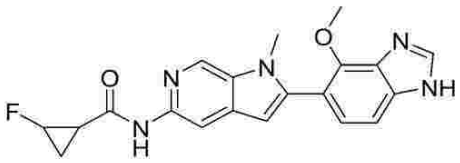
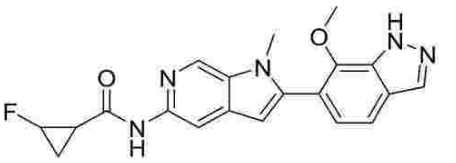
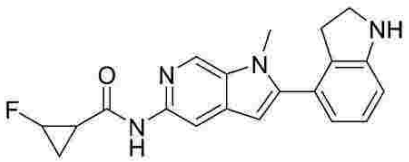
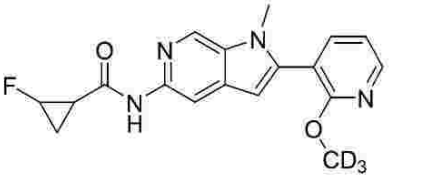
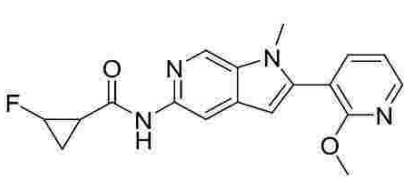
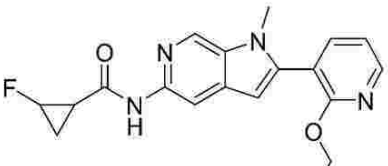
【化６７７】



【化６７８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

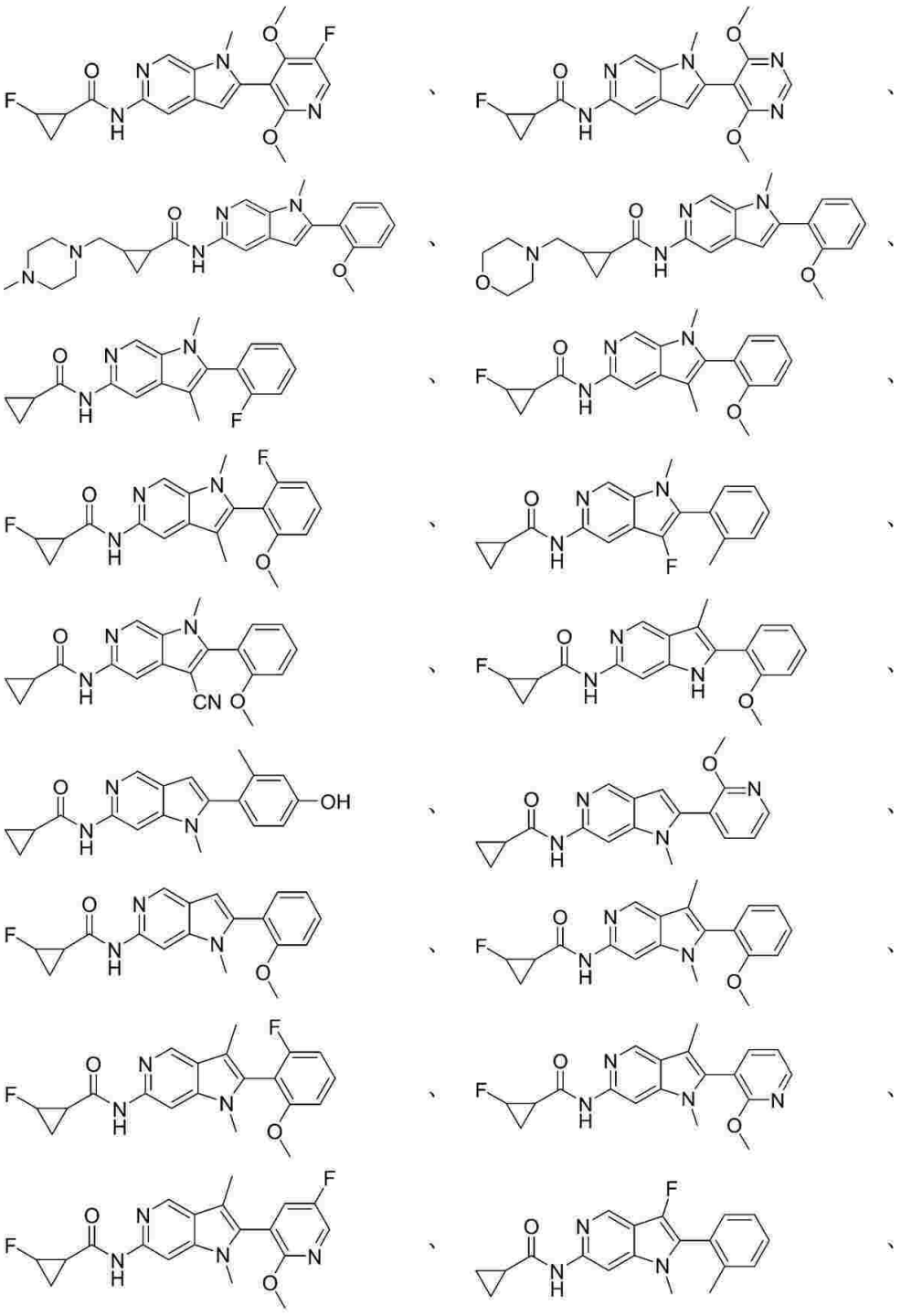
、

、

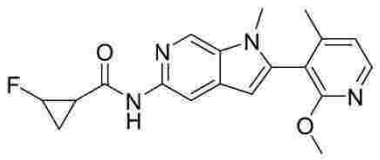
、

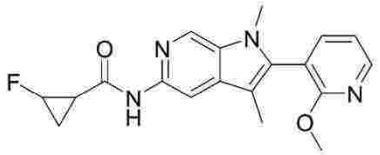
、

【化６７９】



【化６８０】

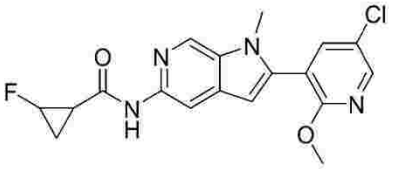
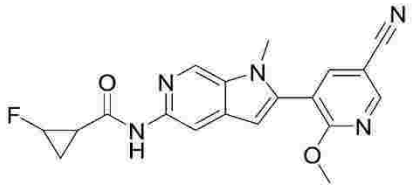
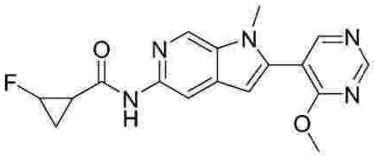
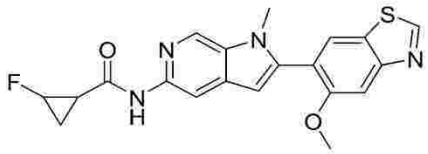
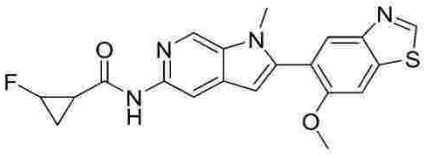
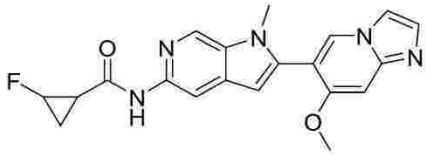
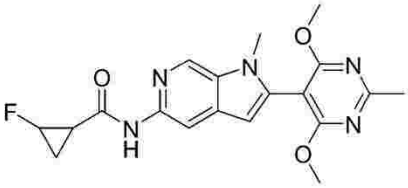
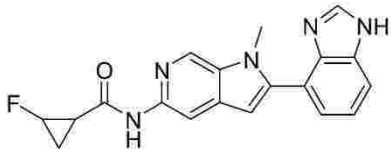
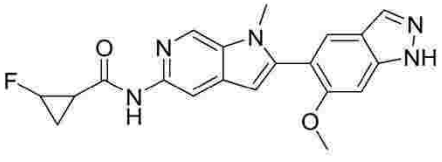

、

、

、

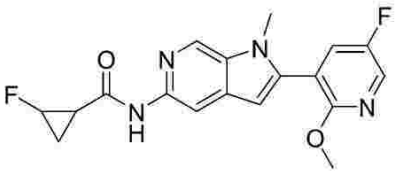
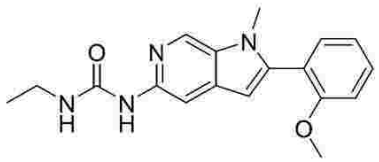
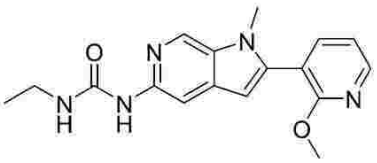
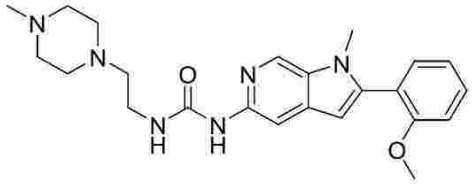
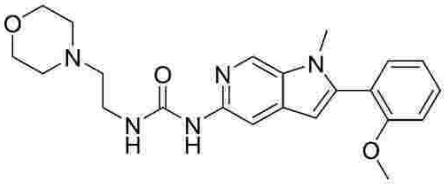
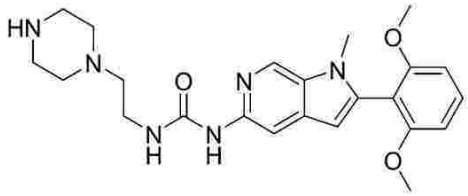
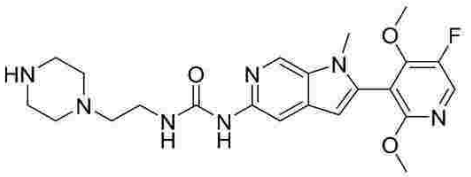
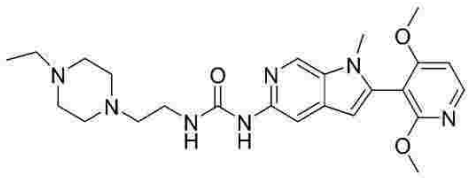
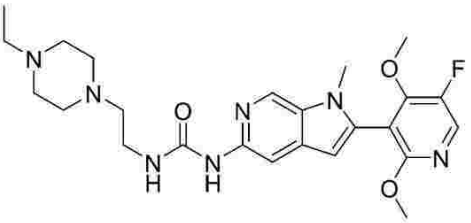
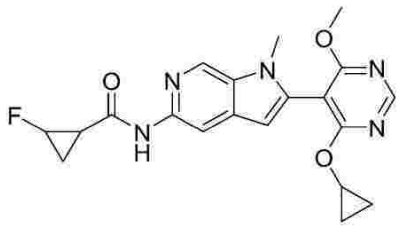
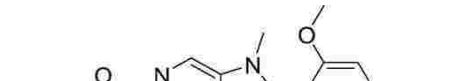
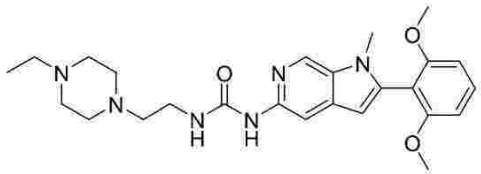
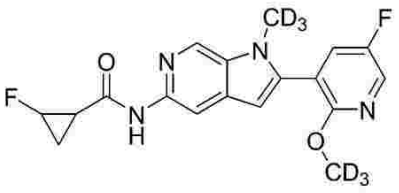
、

、

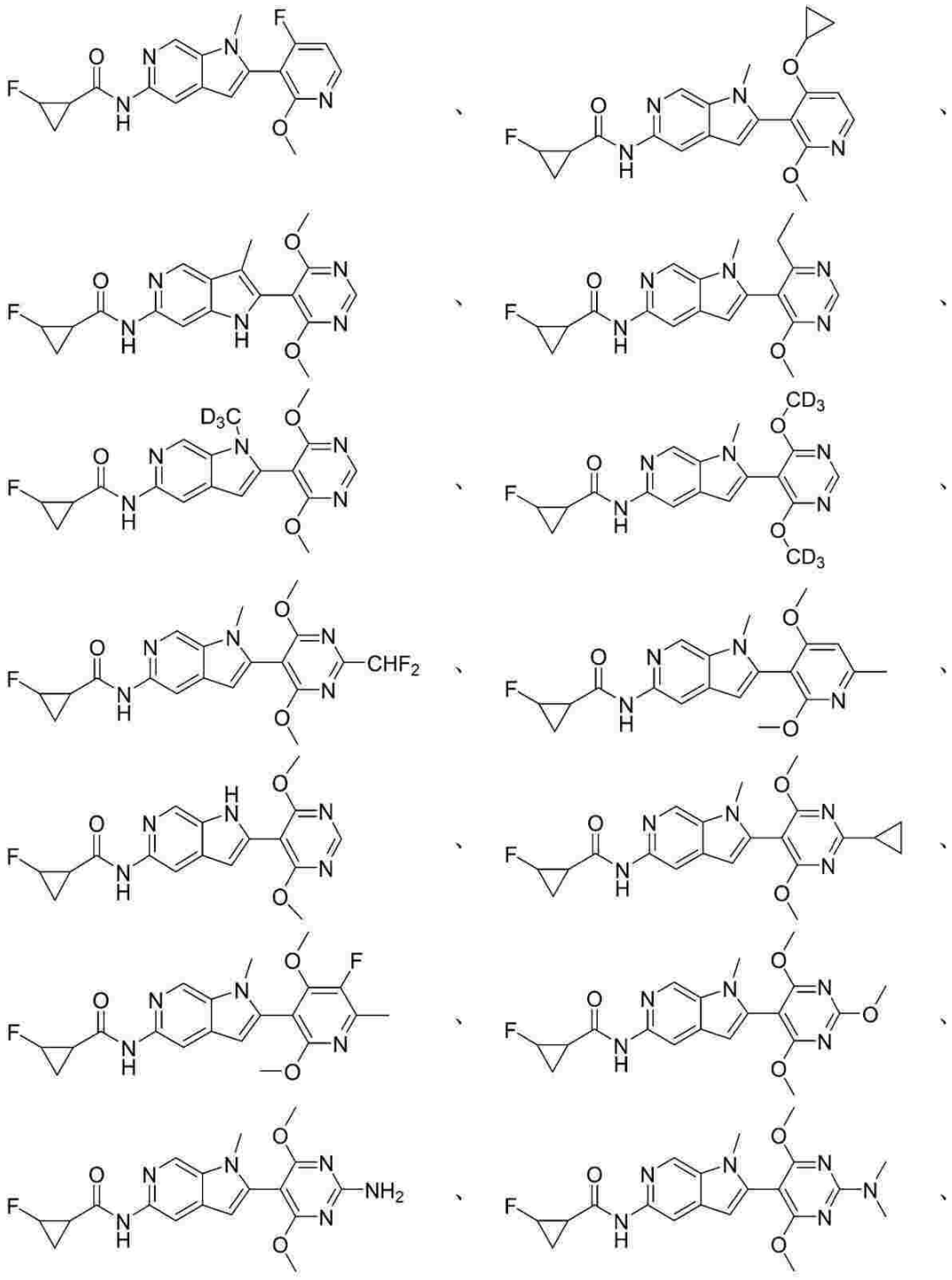
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


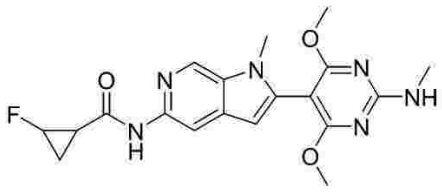
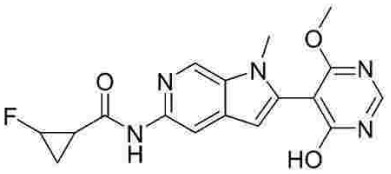
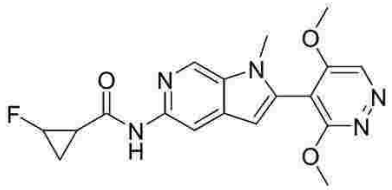
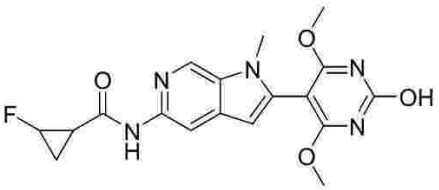
【化６８１】

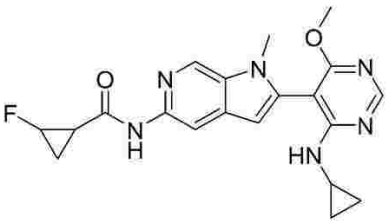
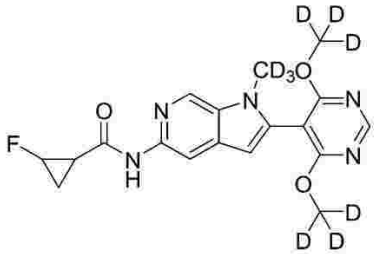
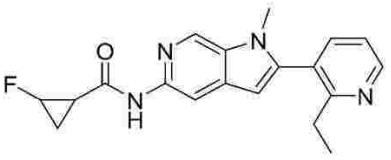
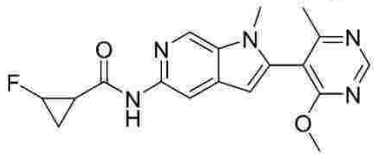

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化６８２】

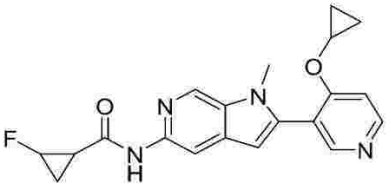
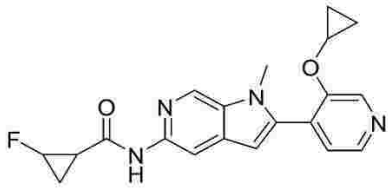
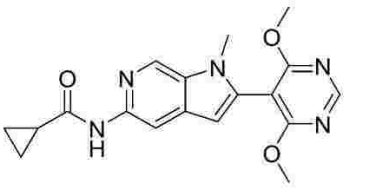


【化６８３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

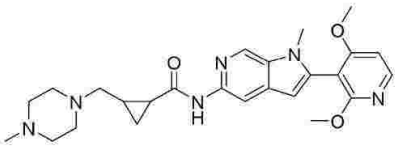
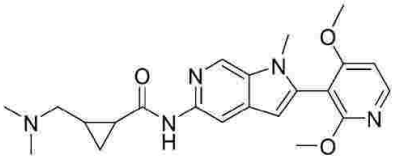
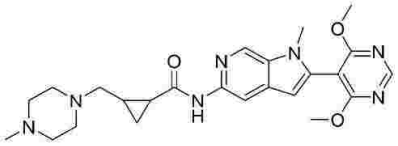
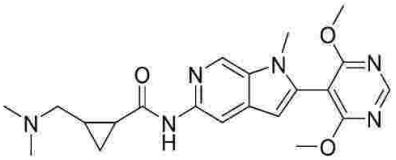
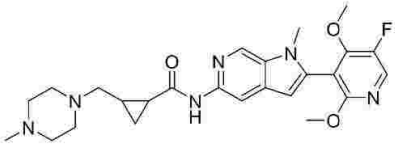
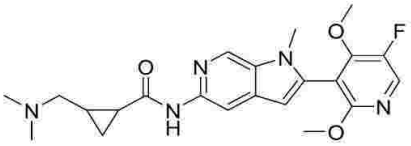
、

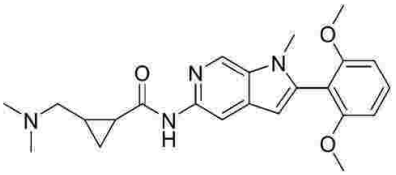
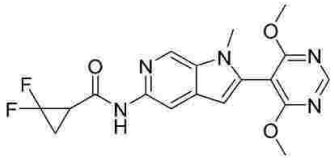
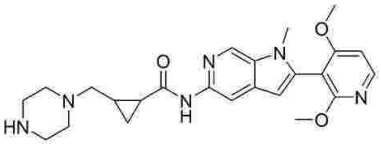
、

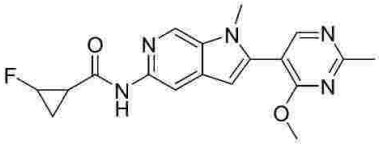
、

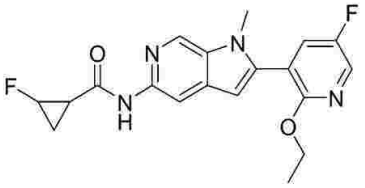
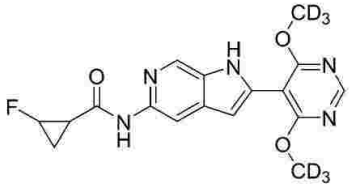
、

【化６８４】

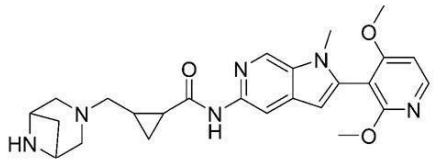
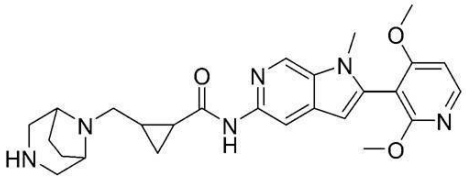

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

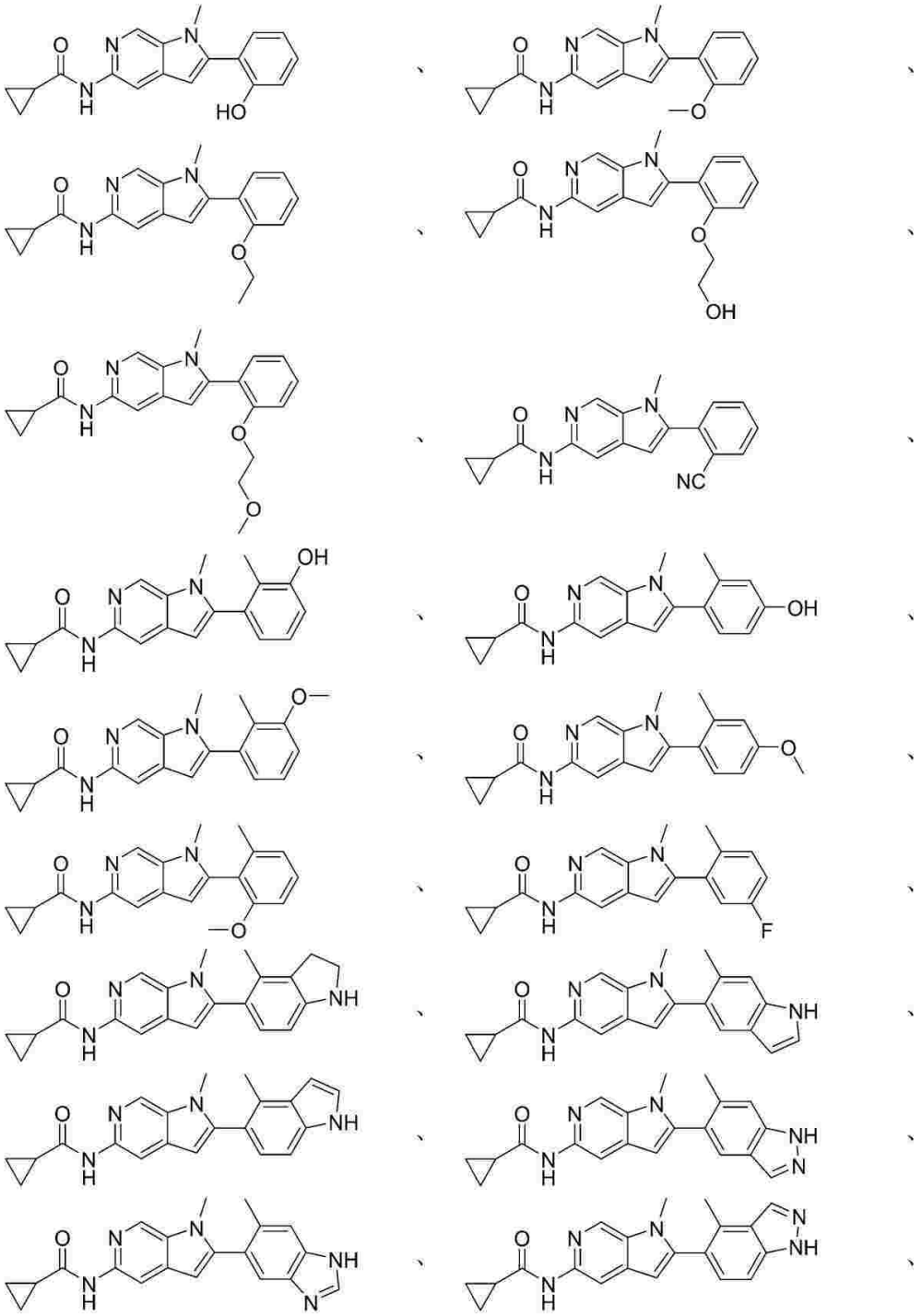
【化６８５】


、及び

、

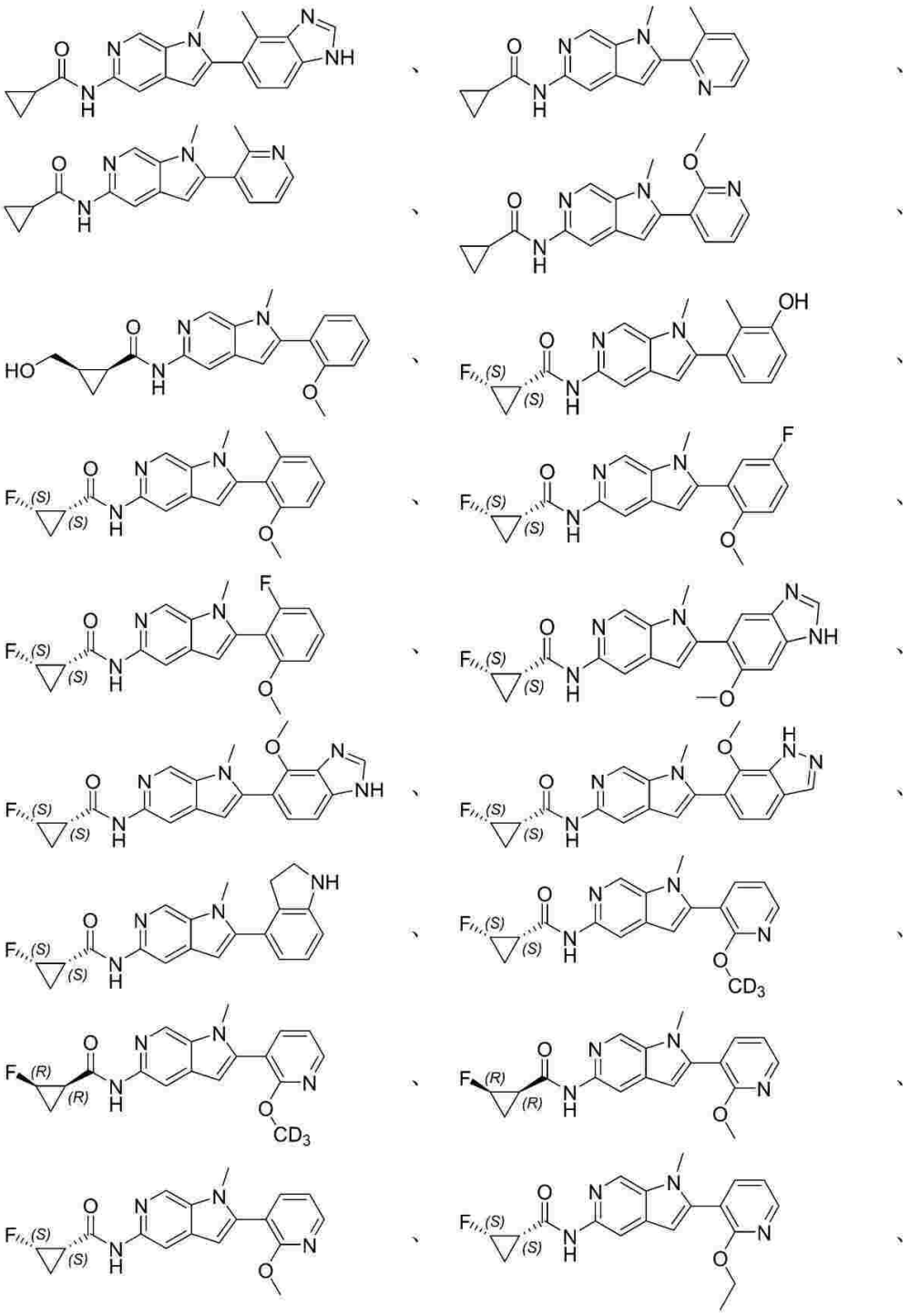
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

（項目１９）

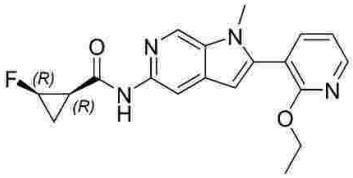
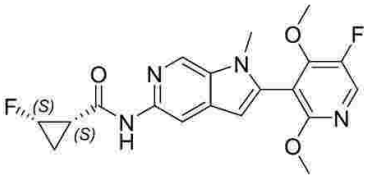
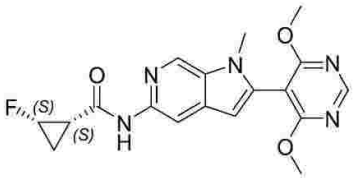
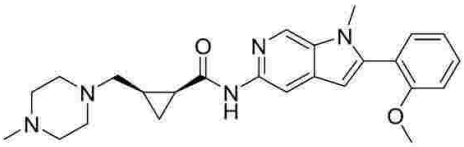
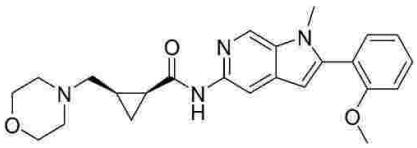
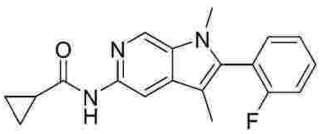
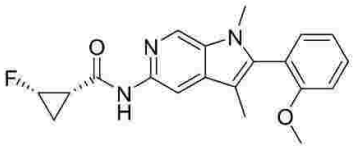
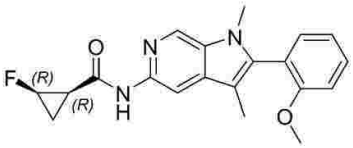
【化６８６】

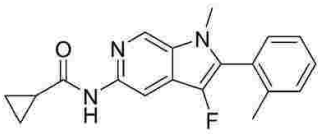
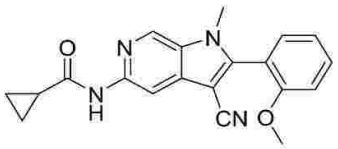
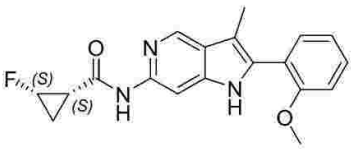
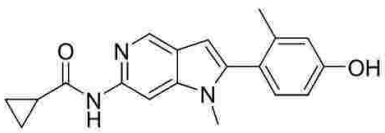
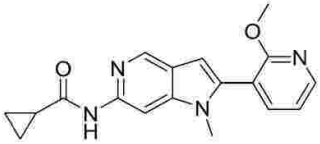
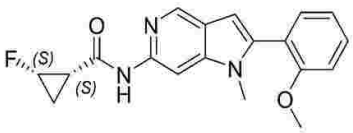


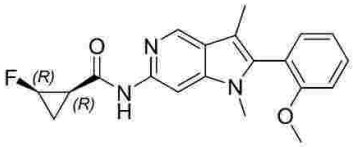
【化６８７】



【化６８８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

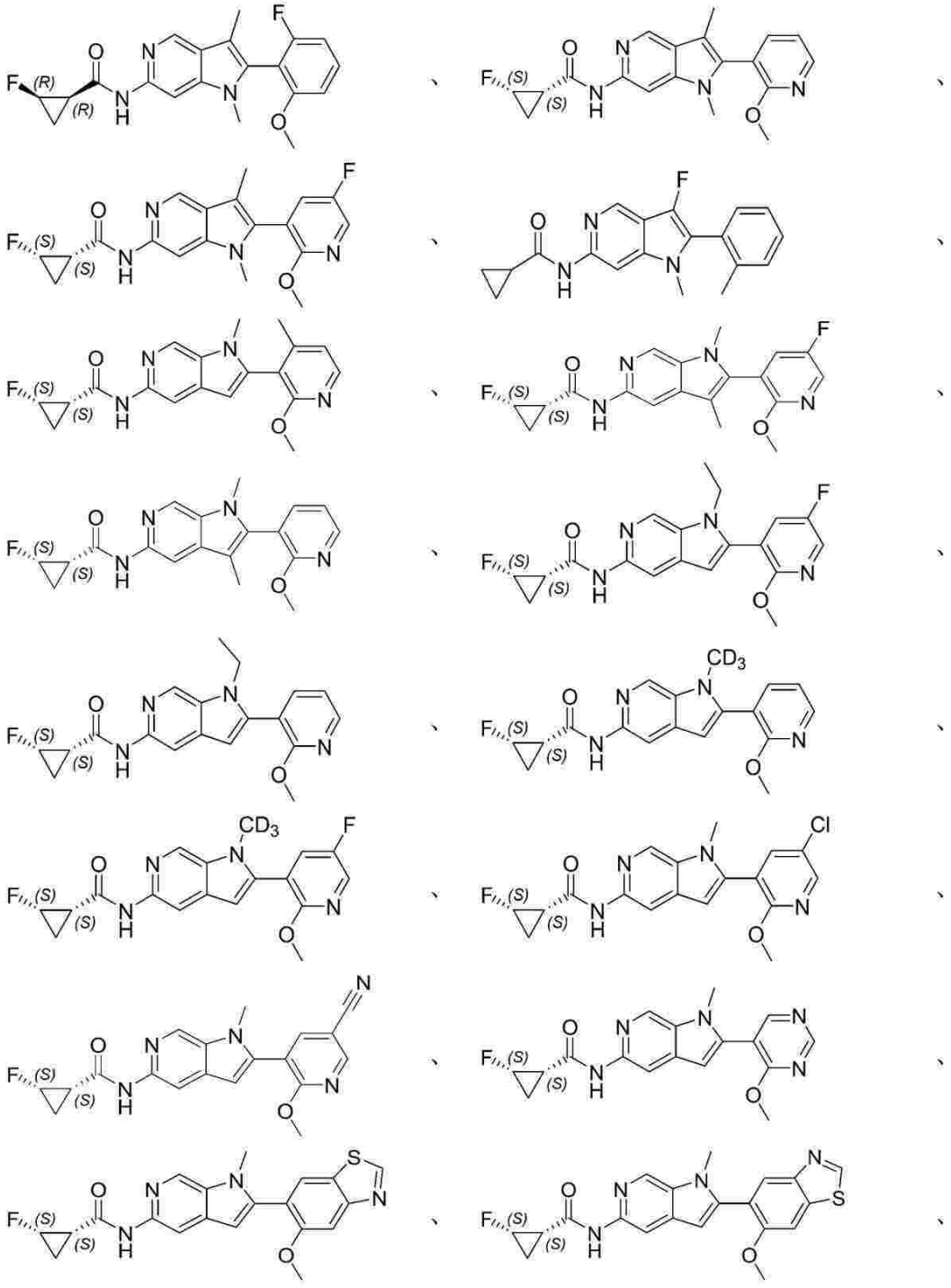
、

、

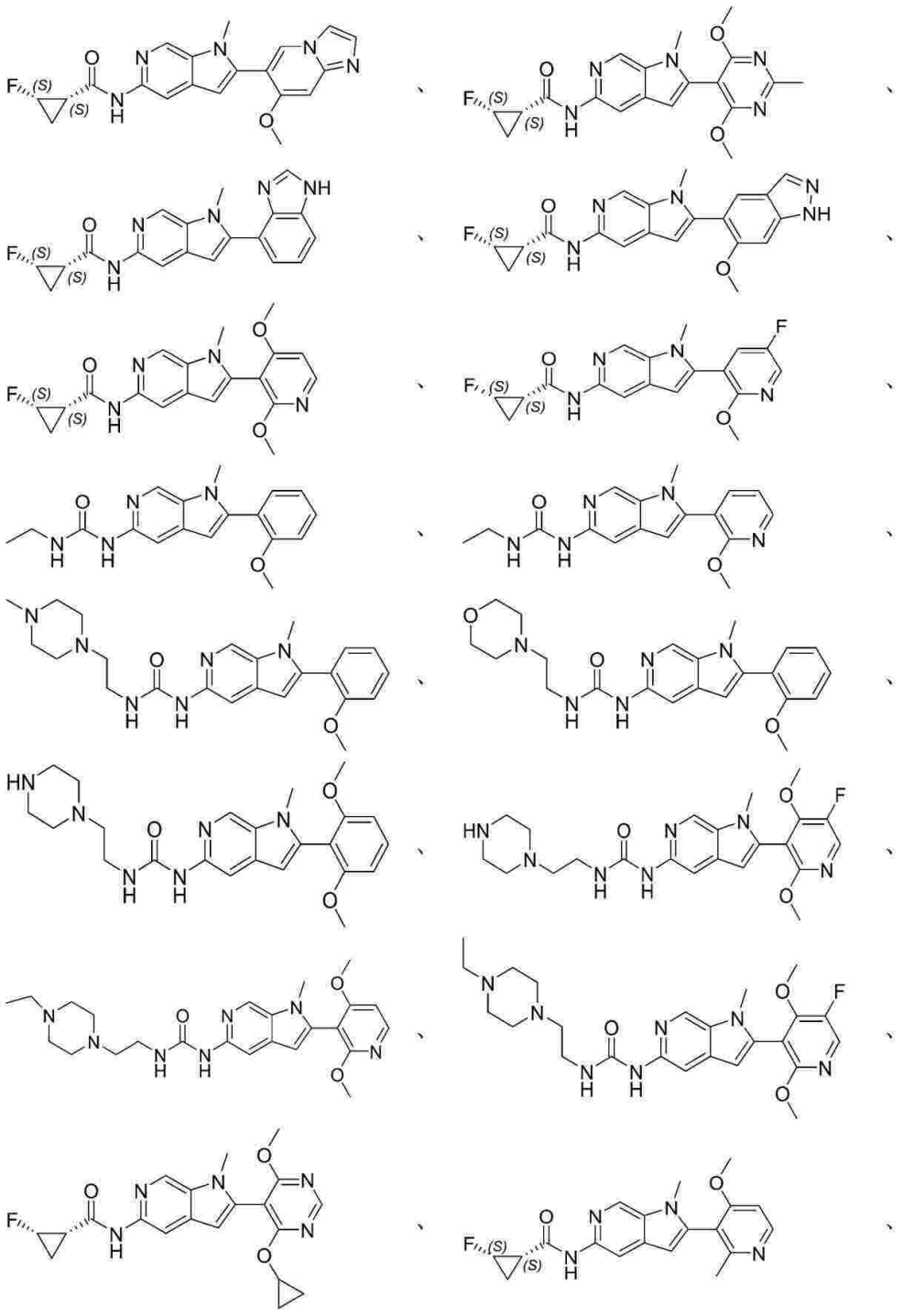
、

、

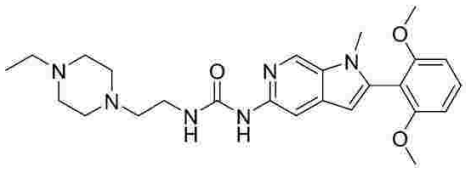
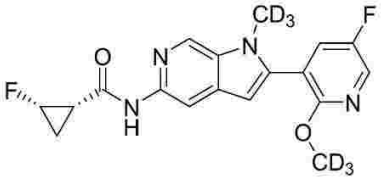
【化６８９】

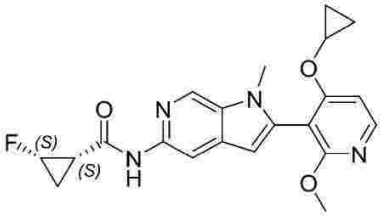
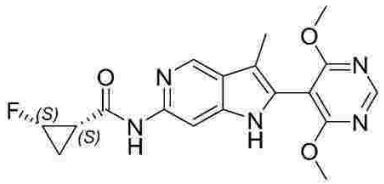


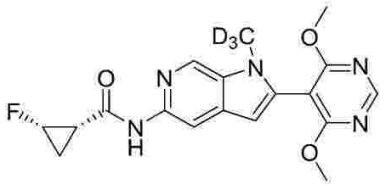
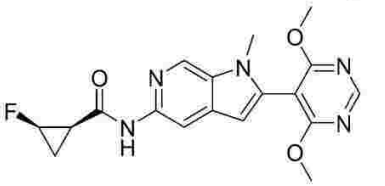
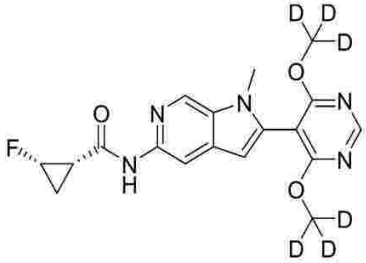
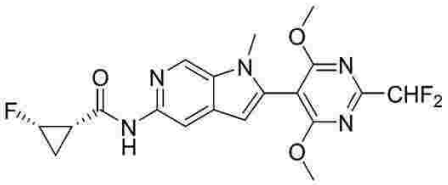
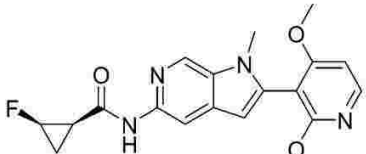
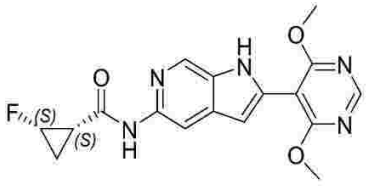
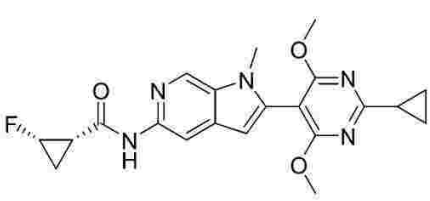
【化６９０】



【化６９１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

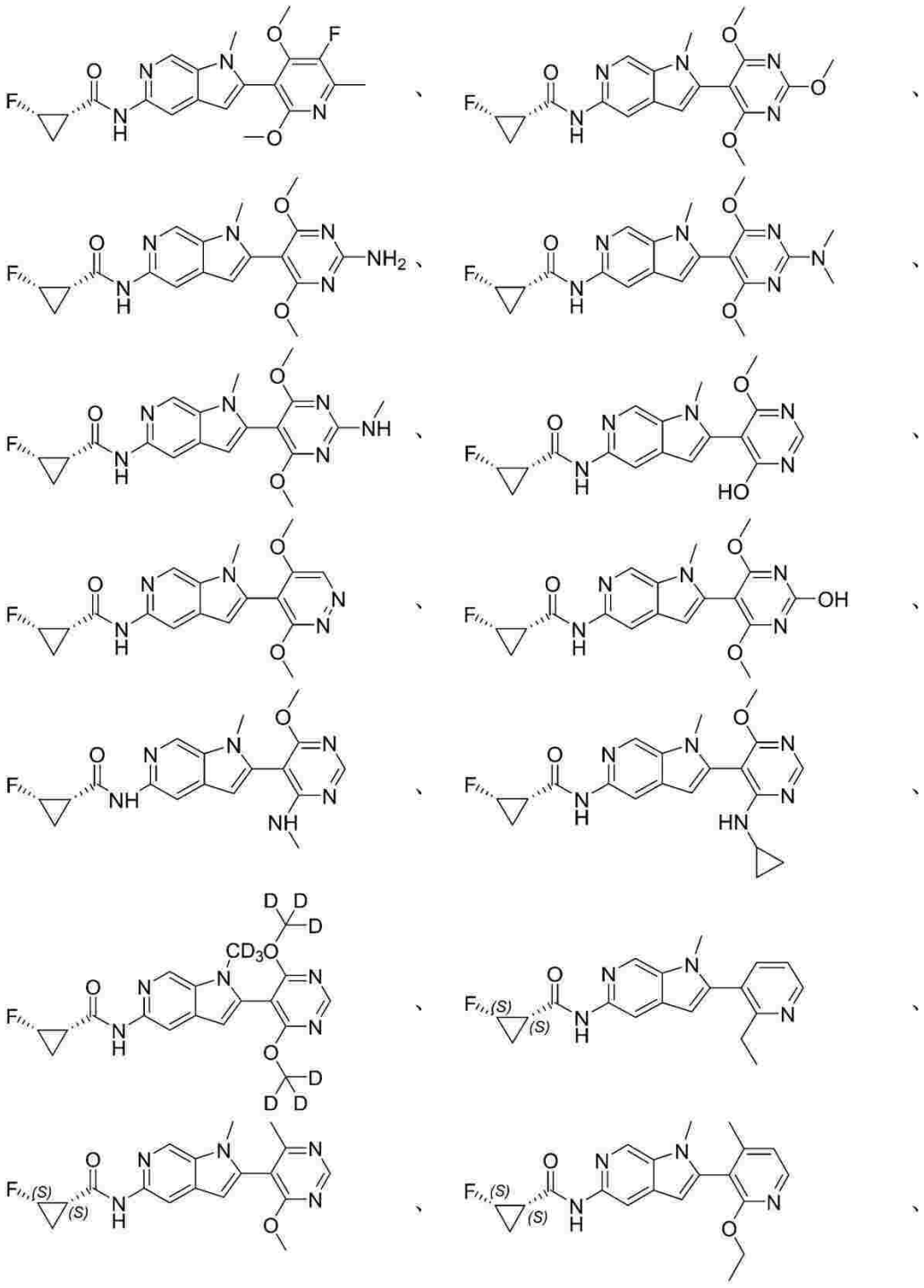
20

30

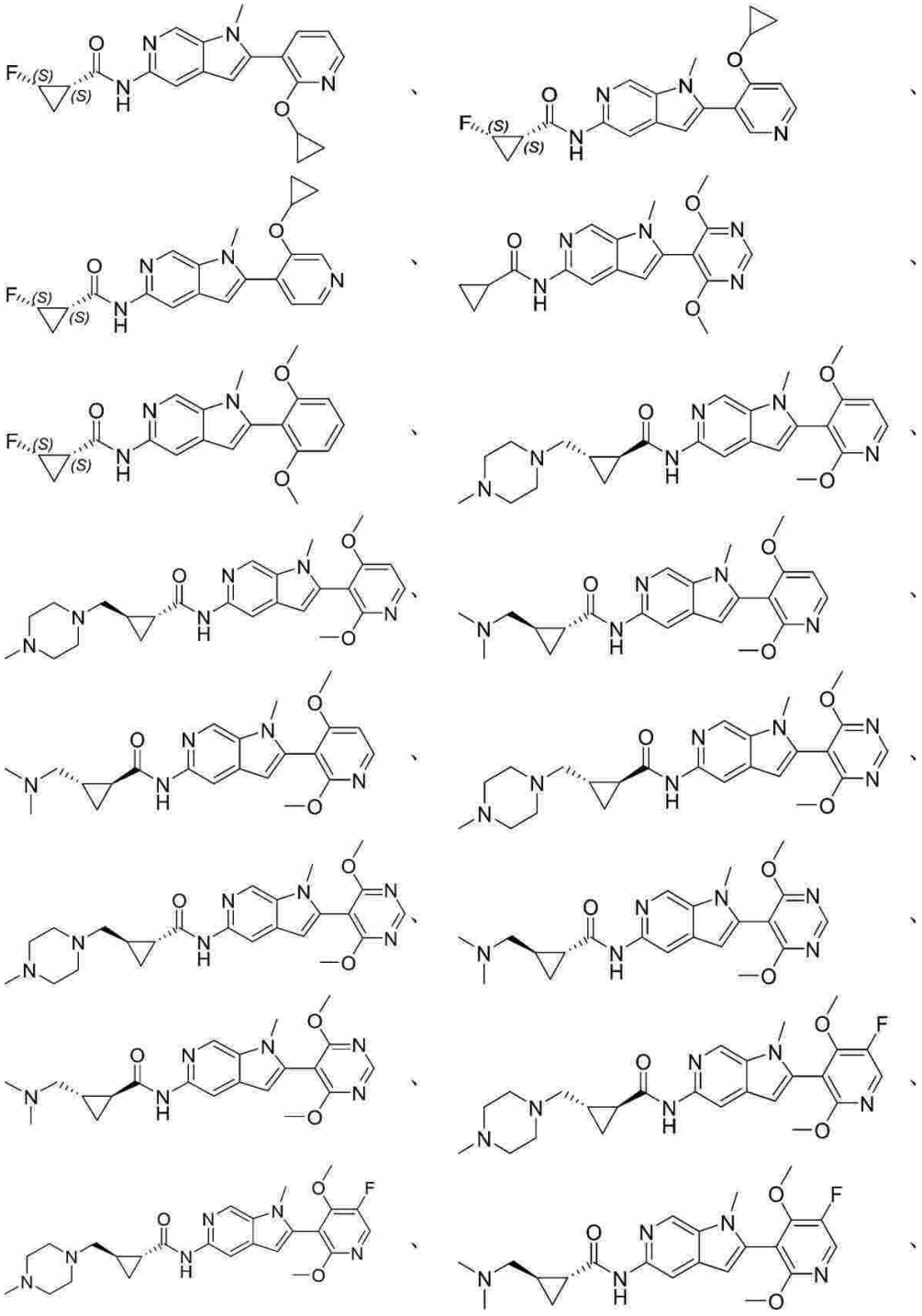
40

50

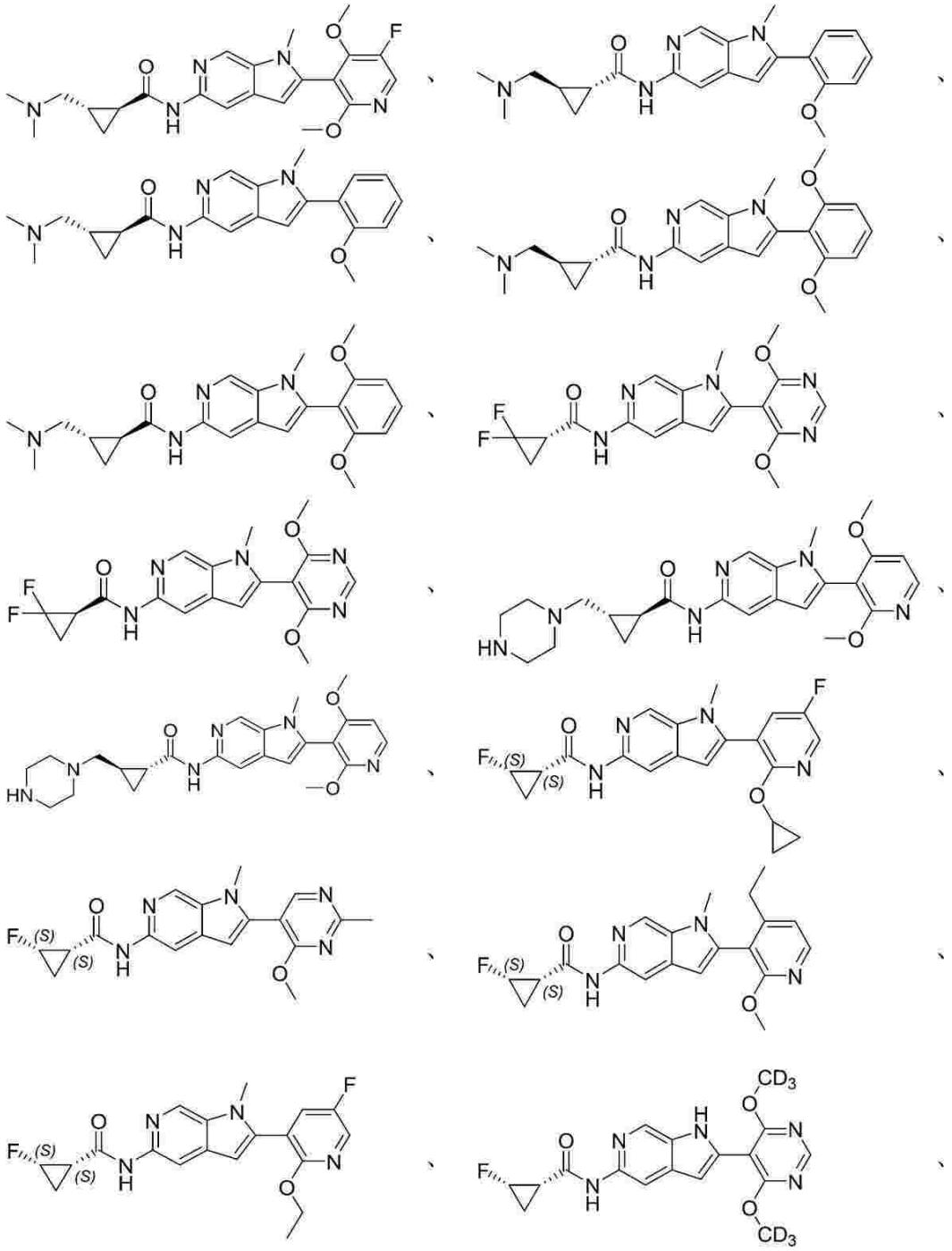
【化６９２】



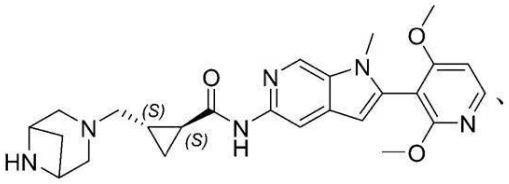
【化６９３】



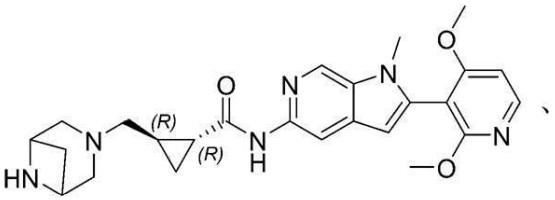
【化６９４】



【化６９５】

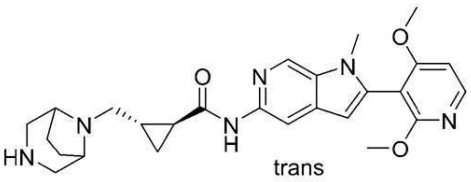


、



、

及び



からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

（項目２０）

項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

（項目２１）

細胞におけるＢｃｒ－Ａｂｌ酵素活性を阻害する方法であって、前記細胞を、有効量の項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、または項目２０に記載の医薬組成物に曝露させることを含む、前記方法。

（項目２２）

慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する必要があるヒトの慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、または混合形質性急性白血病を処置する方法であって、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、または項目２０に記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む、前記方法。

（項目２３）

前記白血病が治療抵抗性白血病である、項目２２に記載の方法。

（項目２４）

前記治療抵抗性白血病が、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異に関連する、項目２３に記載の方法。

（項目２５）

前記治療抵抗性白血病が、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５ＩをもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異に関連する、項目２４に記載の方法。

（項目２６）

治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、Ｍ２４４Ｖ、Ｌ２４８Ｖ、Ｇ２５０Ｅ、Ｇ２５０Ａ、Ｑ２５２Ｈ、Ｑ２５２Ｒ、Ｙ２５３Ｆ、Ｙ２５３Ｈ、Ｅ２５５Ｋ、Ｅ２５５Ｖ、Ｄ２７６Ｇ、Ｆ３１１Ｌ、Ｔ３１５Ｎ、Ｔ３１５Ａ、Ｆ３１７Ｖ、Ｆ３１７Ｌ、Ｍ３４３Ｔ

、Ｍ３５１Ｔ、Ｅ３５５Ｇ、Ｆ３５９Ａ、Ｆ３５９Ｖ、Ｖ３７９Ｉ、Ｆ３８２Ｌ、Ｌ３８７Ｍ、Ｈ３９６Ｐ、Ｈ３９６Ｒ、Ｓ４１７Ｙ、Ｅ４５９Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、及びＴ３１５Ｉからなる群から選択される特定のアミノ酸置換をもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の１つ以上の変異を有する、項目２３に記載の方法。

（項目２７）

治療抵抗性白血病を有する前記ヒトが、特定のアミノ酸置換Ｔ３１５ＩをもたらすＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ遺伝子の変異を有する、項目２６に記載の方法。

（項目２８）

抗微小管療法、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤、ヌクレオチド合成阻害剤、ＤＮＡ合成阻害剤、タンパク質合成阻害剤、発生シグナル伝達経路阻害剤、アポトーシス促進剤、Ａｂｌミリストイルポケット結合型阻害剤、ＭＥＫ１／２阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、及び／または放射線が含まれる、１種以上の医薬品を投与することを更に含む、項目２１～２７のいずれか１項に記載の方法。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/4995(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/501(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/506(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	

ＦＩ

Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｋ	31/4995	
Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
Ａ６１Ｋ	31/5377	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者　リシカトス， ジョセフ ピー.
アメリカ合衆国 コロラド ８０３０１－３３１９， ボールダー， ルックアウト ロード ６２００， フロア １， エンライブン セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　キンツ， サミュエル
アメリカ合衆国 コロラド ８０３０１－３３１９， ボールダー， ルックアウト ロード ６２００， フロア １， エンライブン セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　レン， リー
アメリカ合衆国 コロラド ８０３０１－３３１９， ボールダー， ルックアウト ロード ６２００， フロア １， エンライブン セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付
審査官　鳥居 福代

(56)参考文献　特表２０１２－５０５９１６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５０２６０１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５１７４６５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５０７５０８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）