(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7406008号
(P7406008)

(45)発行日　令和5年12月26日(2023.12.26)

(24)登録日　令和5年12月18日(2023.12.18)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　487/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/04	１３７
Ａ６１Ｋ　31/4439(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/04	ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4439	
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　15/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/02	

ＦＩ

請求項の数　9　（全113頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-569624(P2022-569624)
(86)(22)出願日　令和3年4月30日(2021.4.30)
(65)公表番号　特表2023-515729(P2023-515729A)
(43)公表日　令和5年4月13日(2023.4.13)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/091688
(87)国際公開番号　WO2021/227904
(87)国際公開日　令和3年11月18日(2021.11.18)
審査請求日　令和5年1月11日(2023.1.11)
(31)優先権主張番号　202010399116.2
(32)優先日　令和2年5月12日(2020.5.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
早期審査対象出願

(73)特許権者　522445860
蘇州阿尔脈生物科技有限公司
ＳＵＺＨＯＵ ＡＬＰＨＡＭＡ ＢＩＯＴＥＣＨＮＯＬＯＧＹ ＣＯ．，ＬＴＤ．
中国江蘇省蘇州市蘇州工業園区裕新路１０８号Ａ棟３楼３０１室
Ｒｏｏｍ ３０１，３ｒｄ Ｆｌｏｏｒ，Ｂｕｉｌｄｉｎｇ Ａ，ＮＯ．１０８ Ｙｕｘｉｎ Ｒｏａｄ，Ｓｕｚｈｏｕ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｐａｒｋ，Ｓｕｚｈｏｕ Ａｒｅａ，Ｃｈｉｎａ（Ｊｉａｎｇｓｕ）Ｐｉｌｏｔ Ｆｒｅｅ Ｔｒａｄｅ Ｚｏｎｅ Ｓｕｚｈｏｕ，Ｊｉａｎｇｓｕ ２１５０００，Ｃｈｉｎａ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＤＫ９阻害剤としての多環式アミド系誘導体、その調製方法及び用途

(57)【特許請求の範囲】

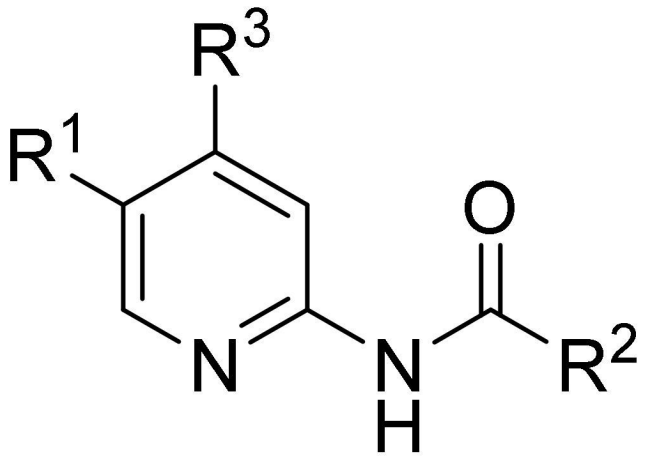
【請求項１】

多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、又は立体異性体であって、

前記多環式アミド系誘導体の構造が式（Ｉ）で示され：

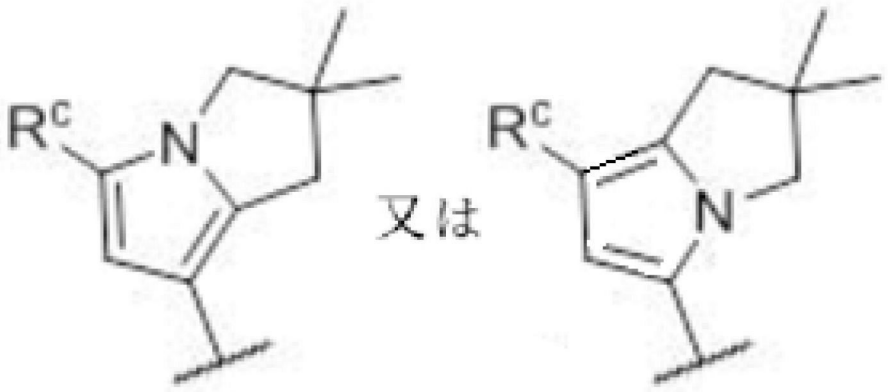
10

20



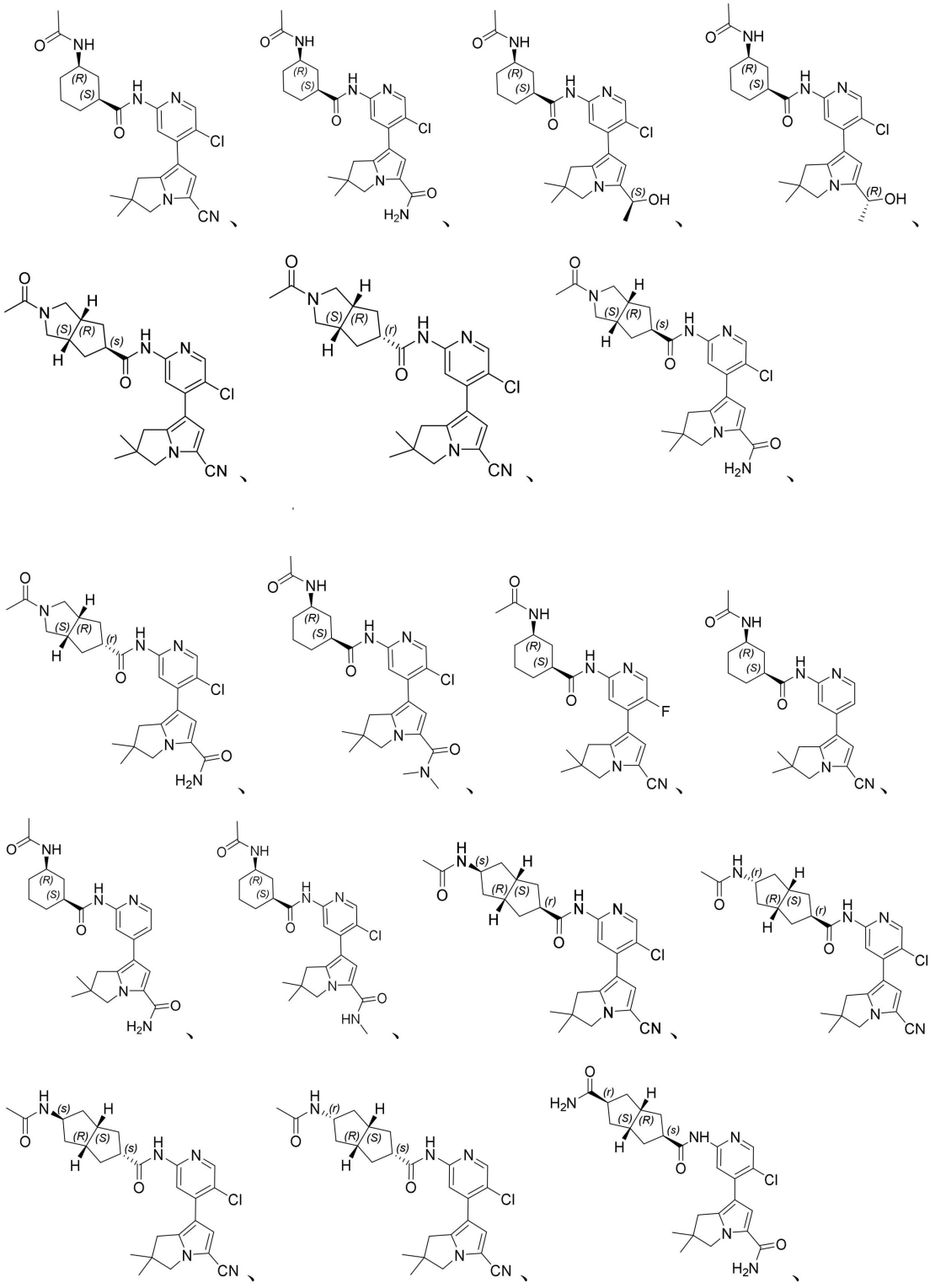
(I)

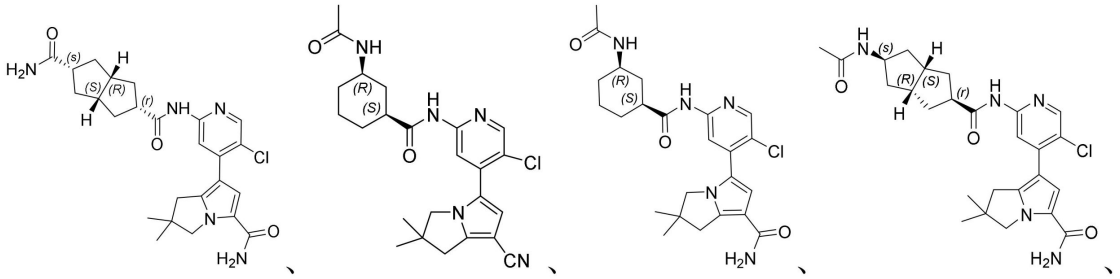
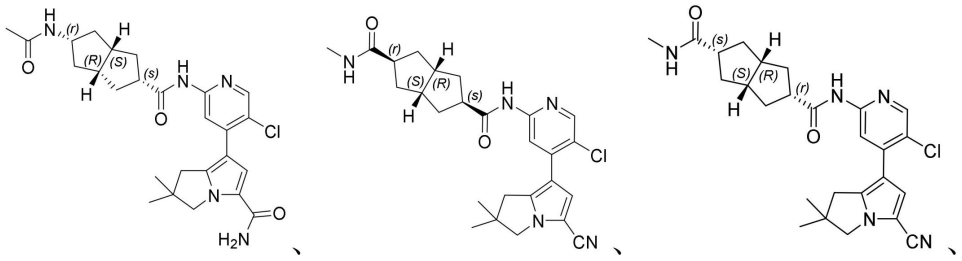
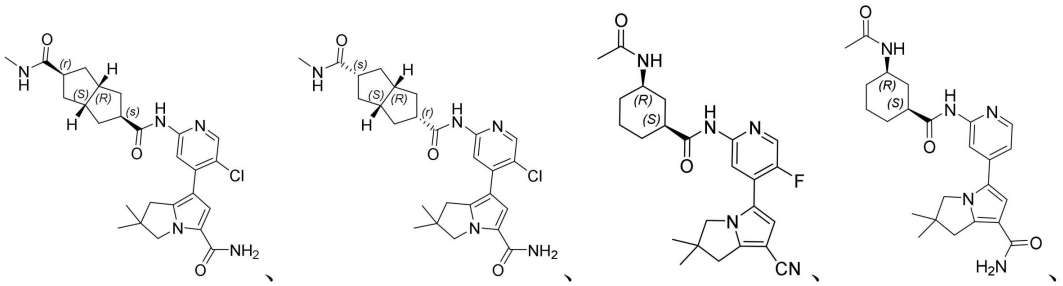
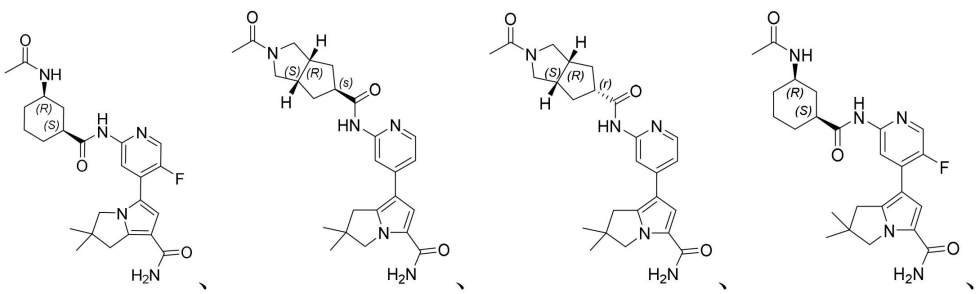
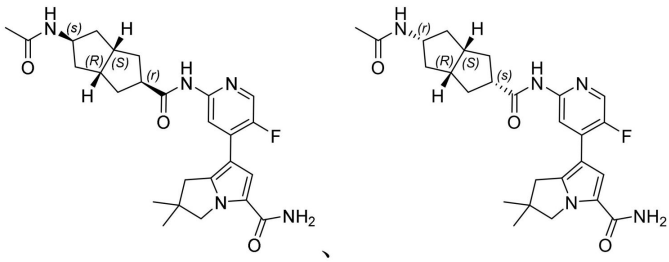
ここで、
R^3は、



であり、
R^cは、独立して、H、CN、C（O）NH_2、C（O）NHR^b、C（O）N（R^b）$_2$、置換若しくは非置換のC_1～C_3アルキル基から選択され、ここで、「置換」とは、任意に、１個のヒドロキシ基で置換されることを意味し、
R^1は、水素又はハロゲンから選択され、
R^2は、５～７員のシクロアルキル基、７～１０員の縮合シクロアルキル基、７～１０員の縮合複素環基から選択され、前記５～７員のシクロアルキル基、７～１０員の縮合シクロアルキル基、７～１０員の縮合複素環基は、任意に、１～３個のR^aで置換され、
R^aは、C（O）R^b、NHC（O）R^b、C（O）NH_2、C（O）NHR^bから選択され、

R^bは、C_1～C_3アルキル基から選択されることを特徴とする
前記多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、又は立体異性体。
【請求項２】
前記多環式アミド系誘導体は、以下の構造のいずれか１つから選択されることを特徴とする
請求項１に記載の多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、又は立体異性体。



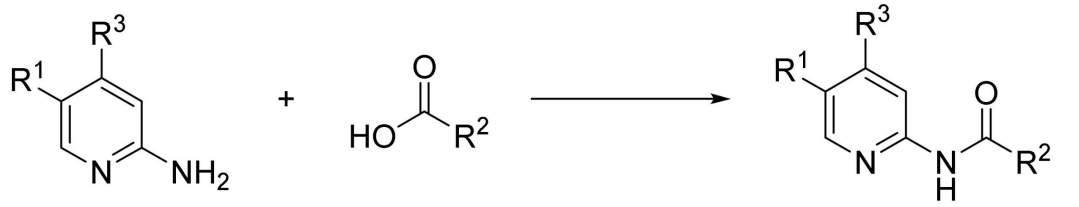






【請求項３】

以下の３つの方法のうちの１つから選ばれる

請求項１又は２に記載の多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、又は立体異性体の調製方法：

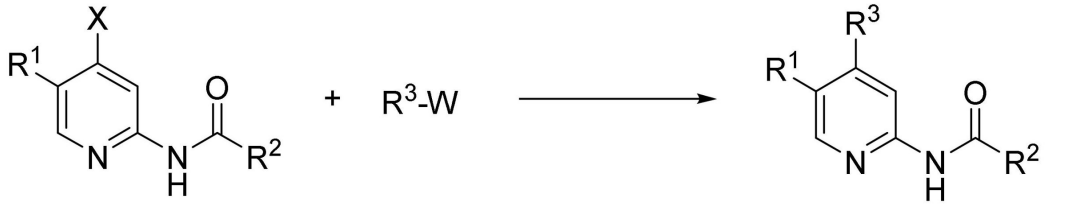
方法１、



(I-A) (I-B) (Ⅰ)

、

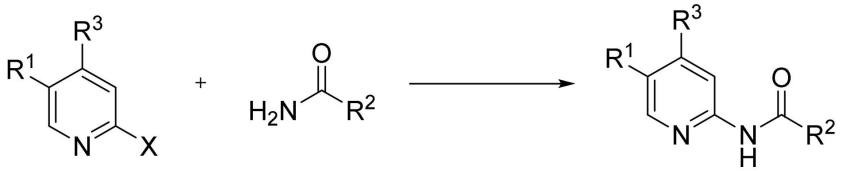
方法２、



(I-Aa) (I-Bb) (Ⅰ)

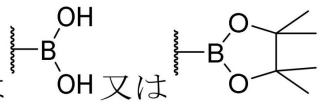
、

方法３、



(I-Aaa) (I-Bbb) (Ⅰ)

、



ここで、Ｗは 又は であり、Ｘはハロゲンである。

【請求項４】

医薬組成物であって

請求項１又は２に記載の多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、又は立体異性体を含むことを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項５】

薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤をさらに含むことを特徴とする、請求項４に記載の医薬組成物。

【請求項６】

請求項１又は２に記載の多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、又は立体異性体、又は請求項４又は５に記載の医薬組成物の、癌治療用薬の調製における使用。

【請求項７】

前記癌は、血液癌であることを特徴とする、請求項６に記載の使用。

【請求項８】

前記血液癌は、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、又は慢性リンパ性白血病であることを特徴とする、請求項７に記載の使用。

【請求項９】

前記癌は、濾胞性リンパ腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、肝細胞癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌

、結腸直腸癌又は肺癌であることを特徴とする、請求項６に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は多環式アミド系誘導体の技術分野に関し、具体的には、ＣＤＫ９阻害剤としての多環式アミド系誘導体、その調製方法及び用途に関する。

【背景技術】

【０００２】

サイクリン依存性プロテインキナーゼ（ＣＤＫｓ）はセリン／トレオニンキナーゼの一種であり、細胞周期の調節と細胞転写過程に重要な役割を果たしており、癌やその他の疾患を治療する重要な標的としてますます注目されている。ＣＤＫｓファミリーには構造が類似する合計１３個の異なるサブタイプがあり、１０個ぐらいのサイクリンによって活性化され、さまざまな生物学的機能を発揮することができる。作用機序により、一般的には、細胞周期性ＣＤＫ（ＣＤＫ１～６）と転写性ＣＤＫ（ＣＤＫ７～９）に分けられる。ＣＤＫ９は主に転写制御過程に関与し、ＣＤＫ９とサイクリン（Ｔ１、Ｔ２ａ、Ｔ２ｂ、Ｋ）からなるヘテロダイマーはポジティブ転写延長因子（Ｐ－ＴＥＦｂ）の構成に関与し、転写制御過程に重要な役割を発揮する。ＣＤＫ９は古典的なプロテインキナーゼ折り畳みを有し、Ｃ末端とＮ末端キナーゼドメインと小さなＣ末端延長領域からなる。ＣＤＫ９はＰ－ＴＥＦｂのサブユニットとして転写の延長過程に関与し、転写過程に重要な役割を発揮する。ＣＤＫ９は短寿命抗アポトーシスタンパク質のＲＮＡ転写を制御し、ＣＤＫ９はＲＮＡｐｏｌ　ＩＩをリン酸化することにより、抗アポトーシスタンパク質の発現を制御する。ＲＮＡｐｏｌ　ＩＩによって触媒される転写は、多段階のプロセスである。ＲＮＡｐｏｌ　ＩＩ大サブユニットのＣ末端ドメインに含まれるタンデム型セプタペプチド反復配列上のＳｅｒとＴｈｒのリン酸化は転写過程で重要な役割を果たす。Ｐ－ＴＥＦｂ複合体中のＣＤＫ９はＲＮＡｐｏｌ　ＩＩ　ＣＴＤの２位のＳｅｒをリン酸化するとともに、感受性の誘導因子であるＤＳＩＦとネガティブ延長因子であるＮＥＬＦをリン酸化する。リン酸化はＮＥＬＦを脱離させるとともに、ＤＳＩＦをポジティブ転写因子に転化させ、その後ＲＮＡｐｏｌ　ＩＩは転写延長モードに入り、転写延長過程が開始される[1]。

【０００３】

ＣＤＫ９の阻害は抗アポトーシスタンパク質Ｍｃｌ－１、ＸＩＡＰなどのダウンレギュレーションを招き、これらの抗アポトーシスタンパク質に腫瘍細胞の安定性を維持する能力を失わせ、さらに腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。ＣＤＫ９は多くの細胞機能の調節にも関与している。ＣＤＫ９を選択的に阻害することは、腫瘍の浸潤及び転移に対する潜在的な治療戦略としても有用である。最近ではＣＤＫ９阻害剤が転写や転写後修飾を阻害することでＭＹＣタンパク質をダウンレギュレーションさせ、よって、ＭＹＣ駆動性腫瘍を阻害する作用があることも報告されている[2]。

【０００４】

さらに、ＣＤＫ９の阻害は、腫瘍環境におけるＣＤ４５$^{+}$細胞の数を増加させ、ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞の割合を増加させ、樹状細胞を活性化させることができるので、ＣＤＫ９阻害剤との併用は、腫瘍免疫チェックポイント阻害剤（ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ　ｂｌｏｃｋａｇｅ）の免疫応答を増強させることができる[3]。

【０００５】

ＣＤＫは腫瘍やその他のいくつかの疾患を治療する重要な標的として機能し、この２０年、すでに多くのＣＤＫ阻害剤が臨床に入り、そして、すでに選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が発売され、これは選択的ＣＤＫ阻害剤の研究開発に自信や希望をもたらした。ＣＤＫ９は新規かつ巨大な潜在力を有する抗腫瘍薬標的として、ますます多くの注目を集め、すでに多くの選択的ＣＤＫ９阻害剤が臨床に入っており（Ｆａｄｒａｃｉｃｌｉｂ、Ｚｏｔｉｔｒａｃｉｃｌｉｂ、ＫＢ－１３０７４２及びＡＺＤ－４５７３など）、ＣＤＫ９は抗腫瘍薬標的として将来性が期待できる。

【０００６】

現在、ＣＤＫ９阻害剤は、その母核構造によって、フラボノイド類、ピリミジン類、ピリジン類、ベンゾトリアジン類などに大別される。これらのうちのいくつかのＣＤＫ９阻害剤はＣＤＫ９に対して高い選択性（ＷＯ２０１７００１３５４、ＷＯ２０１８１９２２７３、ＷＯ２０１９１５４１７７など）を有する。

【０００７】

しかし、これらの従来技術に開示された化合物及び試験薬物は、有効性、安全性又は選択性等で不確実性が存在するため、新規な選択的ＣＤＫ９阻害剤の研究・開発が必要である。

参考文献：

【０００８】

１、Ｂｏｆｆｏ ｅｔ ａｌ．ＣＤＫ９ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ．Ｊ．Ｅｅｐ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．３７，３６（２０１８）．

２、Ｂｌａｋｅ ｅｔ ａｌ．Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ＭＹＣ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｓｃｒｅｅｎ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ ｔｏ ＣＤＫ９ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｉｎ ＫＲＡＳ－ｍｕｔａｎｔ ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｃａｎｃｅｒ．Ｓｃｉ．Ｓｉｇｎａｌ．１２，ｅｅａｖ７２５９（２０１９）．

３、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＣＤＫ９ Ｒｅａｃｔｉｖａｔｅｓ Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃａｌｌｙ Ｓｉｌｅｎｃｅｄ Ｇｅｎｅｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ．Ｃｅｌｌ １７５，１２４４－１２５８（２０１８）．

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

従来技術の上記問題を解決するために、本発明の目的は、多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、互変異性体又は立体異性体を提供し、有効性、安全性や選択性などの性能が全て優れたＣＤＫ９阻害剤としての化合物をスクリーニングすることである。

【００１０】

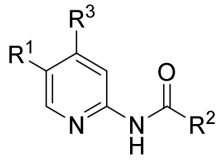
本発明の別の目的は、前記誘導体、その薬学的に許容される塩、互変異性体又は立体異性体の調製方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明のこの目的を達成するために、本発明は以下の技術的解決策を採用する。

第１の態様では、本発明は、構造が式（Ｉ）で示される多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、互変異性体又は立体異性体を提供し：



（Ｉ）

ここで、Ｒ^{1}は水素、ハロゲン、シアノ基、置換若しくは非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル基又は置換若しくは非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ基から選択され、好ましくは、前記「置換」とは、任意に、１～３個のハロゲンで置換されることを意味し、

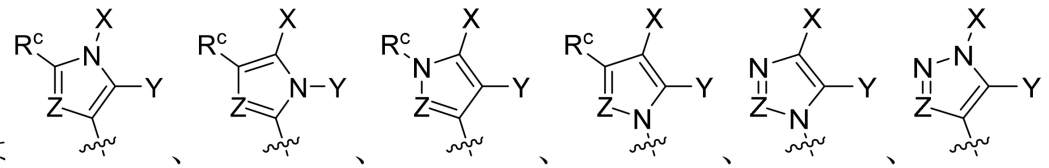
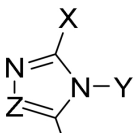
Ｒ^{2}は、５～７員のシクロアルキル基、５～７員のシクロアルケニル基、７～１０員の縮合シクロアルキル基、７～１０員の架橋シクロアルキル基、７～１０員のスピロシクロアルキル基、６～７員の複素環基、６～７員のヘテロシクロアルケニル基、７～１０員の縮合複素環基、７～１０員の架橋複素環基、７～１０員のスピロ複素環基から選択され、６～７員のシクロアルキル基、６～７員のシクロアルケニル基、７～１０員の縮合シクロ

アルキル基、７～１０員の架橋シクロアルキル基、７～１０員のスピロシクロアルキル基、６～７員の複素環基、６～７員のヘテロシクロアルケニル基、７～１０員の縮合複素環基、７～１０員の架橋複素環基、７～１０員のスピロ複素環基は、任意に、１～３個のR^aでさらに置換され、

R^aは、C_1～C_3アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、C_1～C_3アルコキシ基、３～７員のシクロアルキル基、３～７員の複素環基、フェニル基、５～６員のヘテロアリール基、８～１０員の縮合アリール基、８～１０員の縮合ヘテロアリール基、＝O、NH_2、NHR_b、NR^b_2、S（O）R^b、S（O）$_2R^b$、S（O）NH_2、S（O）NHR^b、S（O）$N(R^b)_2$、S（O）$_2NH_2$、S（O）$_2NHR^b$、S（O）$_2N(R^b)_2$、NHS（O）R^b、NR^bS（O）R^b、NHS（O）$_2R^b$、NR^bS（O）$_2R^b$、C（O）R^b、C（O）OR^b、OC（O）R^b、NHC（O）R^b、NR^bC（O）R^b、NHC（O）OR^b、NR^bC（O）OR^b、C（O）NH_2、C（O）NHR^b、C（O）$N(R^b)_2$から選択され、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、フェニル基、５～６員のヘテロアリール基、８～１０員の縮合アリール基、８～１０員の縮合ヘテロアリール基及びアミノ基は、任意に、１つ又は複数のR^{a1}でさらに置換され、

R^bは、独立して、置換若しくは非置換のC_1～C_3アルキル基、置換若しくは非置換の３～６員のシクロアルキル基又は置換若しくは非置換の複素環基から選択され、ここで、「置換」とは、任意に、アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基又はアルコキシ基から選択される１～３個の置換基で置換されることを意味し、

R^{a1}は、C_1～C_3アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、C_1～C_3アルコキシ基、S（O）R^b、S（O）$_2R^b$、S（O）NH_2、S（O）NHR^b、S（O）$N(R^b)_2$、S（O）$_2NH_2$、S（O）$_2NHR^b$、S（O）$_2N(R^b)_2$、NHS（O）R^b、NR^bS（O）R^b、NHS（O）$_2R^b$、NR^bS（O）$_2R^b$、C（O）R^b、C（O）OR^b、OC（O）R^b、NHC（O）R^b、NR^bC（O）R^b、NHC（O）OR^b、NR^bC（O）OR^b、C（O）NH_2、C（O）NHR^b、C（O）$N(R^b)_2$から選択され、ここでのアルキル基及びアルコキシ基は、任意に、１～３個のハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基又はアルコキシ基でさらに置換され、

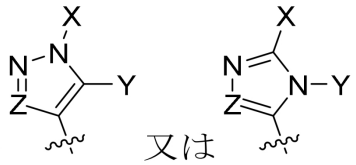
R^3は  又は  であり、

Zは、N又はCR^cであり、

R^cは、独立して、H、ハロゲン、CN、C（O）NH_2、C（O）NHR^b、C（O）$N(R^b)_2$、C（O）R^b、置換若しくは非置換のC_1～C_3アルキル基、置換若しくは非置換の３～６員のシクロアルキル基又は置換若しくは非置換の４～７員の複素環基から選択され、ここで、「置換」とは、アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基又はアルコキシ基から選択される１～３個の置換基で置換されることを意味し、

XとYは、これらが連結する原子とともに５～７員の複素環基又はシクロアルキル基を形成し、ここで、複素環基は、N、O、Sから選択される１～２個のヘテロ原子を含み、該５～７員の複素環基又はシクロアルキル基は、飽和又は部分飽和であってもよく、かつ、環炭素が任意に、１～３個のR^dでさらに置換され、

Ｒ^{d}は、独立して、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル基、３～６員のシクロアルキル基又は複素環基から選択され、アルキル基、シクロアルキル基及び複素環基は、任意に、アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基又はアルコキシ基から選択される１～３個の置換基でさらに置換され、



Ｒ^{3}が　　又は　　である場合、以下の条件のうち少なくとも１つが満たされなければならず、

（１）Ｒ^{1}はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ基又は１～３個のハロゲンで置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル基のみであり、

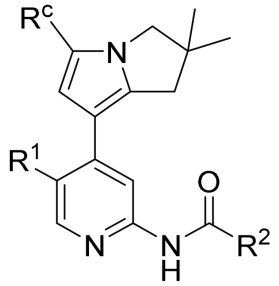
（２）Ｒ^{2}は、６～７員のヘテロシクロアルケニル基、７～１０員の縮合シクロアルキル基、７～１０員の架橋シクロアルキル基、７～１０員のスピロシクロアルキル基、７～１０員の縮合複素環基、７～１０員の架橋複素環基、７～１０員のスピロ複素環基から選択され、ここで、６～７員のヘテロシクロアルケニル基、７～１０員の縮合シクロアルキル基、７～１０員の架橋シクロアルキル基、７～１０員のスピロシクロアルキル基、７～１０員の縮合複素環基、７～１０員の架橋複素環基、７～１０員のスピロ複素環基はさらに１～３個のＲ^{e}で置換されなければならず、

（３）Ｒ^{2}は、フェニル基、５～６員のヘテロアリール基、８～１０員の縮合アリール基又は８～１０員の縮合ヘテロアリール基で置換され、ここで、フェニル基、５～６員のヘテロアリール基、８～１０員の縮合アリール基又は８～１０員の縮合ヘテロアリール基は、任意に、１～３個のＲ^{a1}でさらに置換され、

Ｒ^{e}は、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、Ｓ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｓ（Ｏ）ＮＨＲ^{b}、Ｓ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨＲ^{b}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、ＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、ＮＲ^{b}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b}、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{b}、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択される。

【００１２】

好ましくは、前記多環式アミド系誘導体の構造は式（II）で示され：

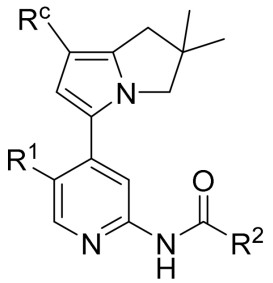


(II)

ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{c}は、上記一般式（Ｉ）とは限定範囲が同様である。

【００１３】

好ましくは、前記多環式アミド系誘導体の構造は式（ＩＩＩ）で示され：

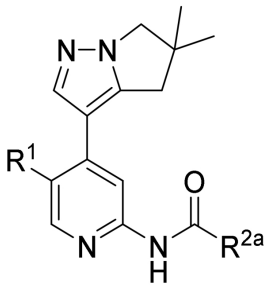


(III)

ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{c}は上記一般式（Ｉ）とは限定範囲が同様である。

【００１４】

好ましくは、前記多環式アミド系誘導体の構造は式（ＩＶ）で示され：



(IV)

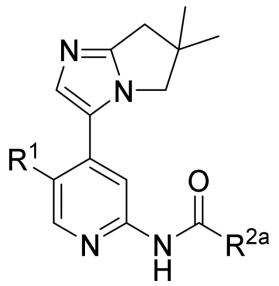
ここで、

Ｒ^{2a}は６～７員のヘテロシクロアルケニル基、７～１０員の縮合シクロアルキル基、７～１０員の架橋シクロアルキル基、７～１０員のスピロシクロアルキル基、７～１０員の縮合複素環基、７～１０員の架橋複素環基、７～１０員のスピロ複素環基から選択され、ここで、６～７員のヘテロシクロアルケニル基、７～１０員の縮合シクロアルキル基、７～１０員の架橋シクロアルキル基、７～１０員のスピロシクロアルキル基、７～１０員の縮合複素環基、７～１０員の架橋複素環基、７～１０員のスピロ複素環基は、任意に、１～３個のＲ^{e}でさらに置換され、

Ｒ^{1}とＲ^{e}は上記一般式（Ｉ）とは限定範囲が同様である。

【００１５】

好ましくは、前記多環式アミド系誘導体の構造は式（Ｖ）で示され：

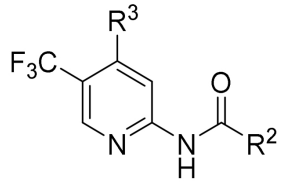


(V)

ここで、Ｒ^{1}は上記一般式（Ｉ）とは限定範囲が同様であり、Ｒ^{2a}は上記一般式（ＩＶ）とは限定範囲が同様である。

【００１６】

好ましくは、前記多環式アミド系誘導体の構造は式（ＶＩ）で示され：

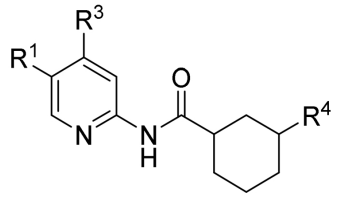


（ＶＩ）

ここで、Ｒ^{2}とＲ^{3}は上記一般式（Ｉ）とは限定範囲が同様である。

【００１７】

好ましくは、前記多環式アミド系誘導体の構造は式（ＶＩＩ）で示され：



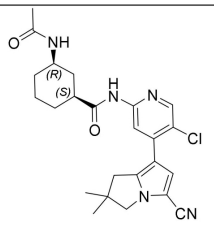
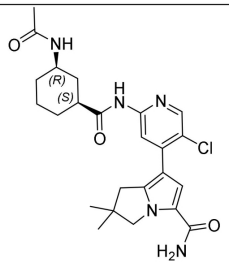
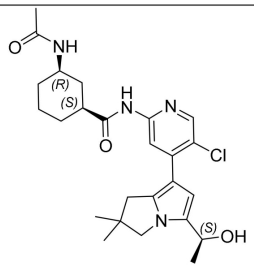
（ＶＩＩ）

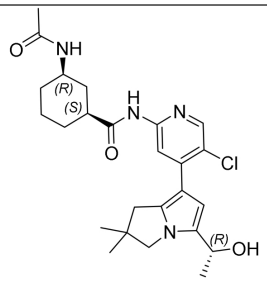
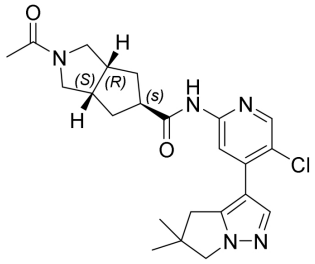
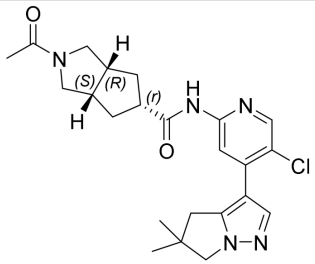
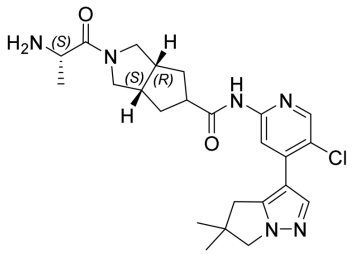
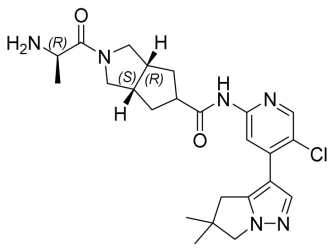
ここで、Ｒ^{4}は、フェニル基又は５～６員のヘテロアリール基、８～１０員の縮合アリール基、８～１０員の縮合ヘテロアリール基であり、かつ、Ｒ^{4}は、任意に、１～３個のＲ^{a1}でさらに置換され、

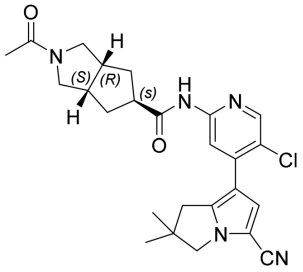
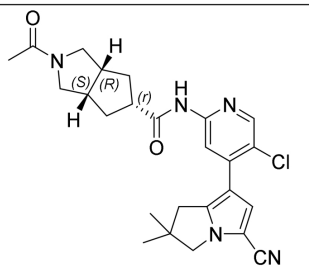
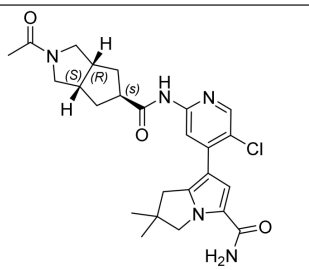
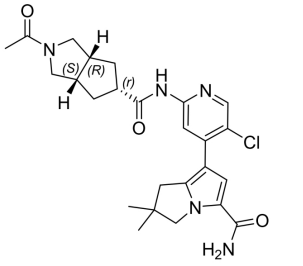
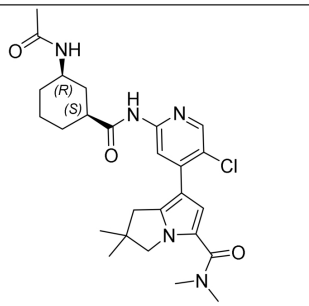
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}及びＲ^{a1}は、上記一般式（Ｉ）とは限定範囲が同様である。

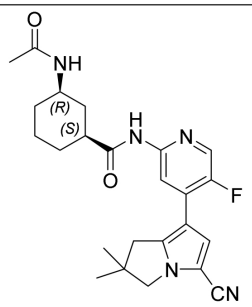
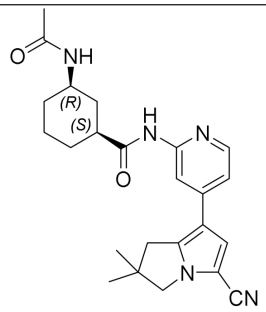
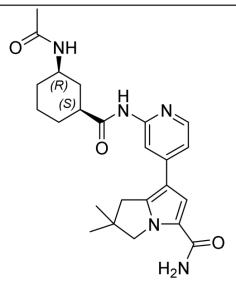
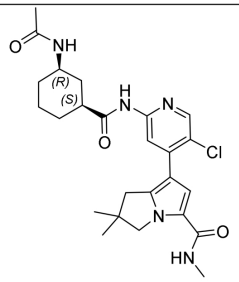
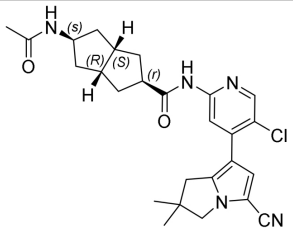
【００１８】

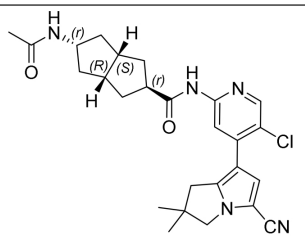
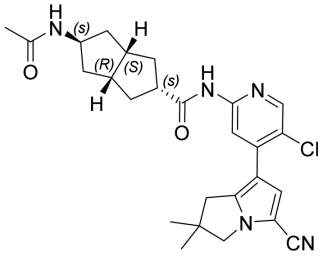
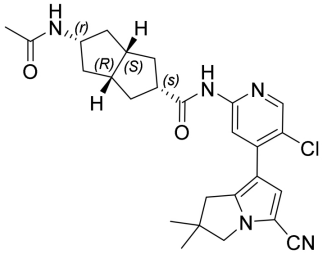
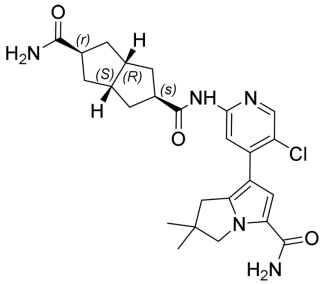
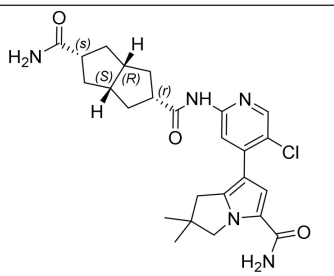
さらに好ましくは、前記多環式アミド系誘導体は以下の構造から選択されるいずれか１種である。

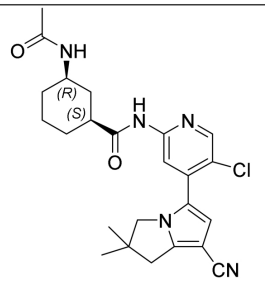
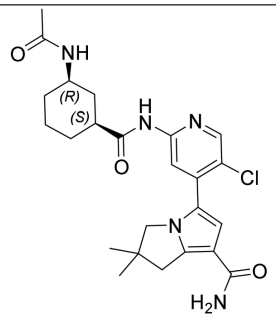
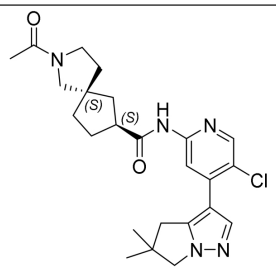
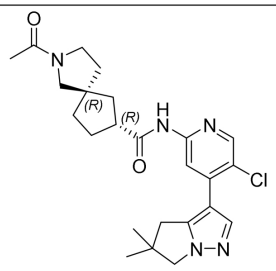
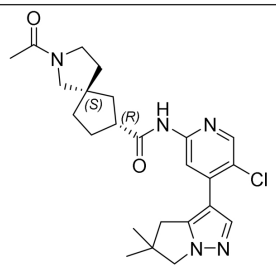
化合物の番号	構造	命名
１		（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド
２		７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド
３－１		（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）

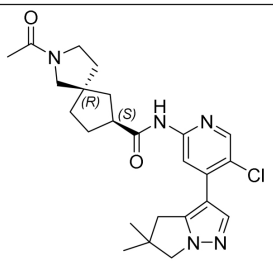
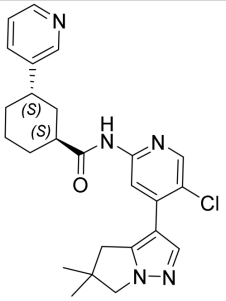
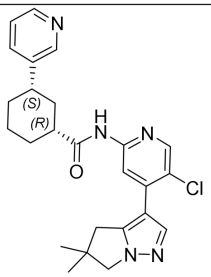
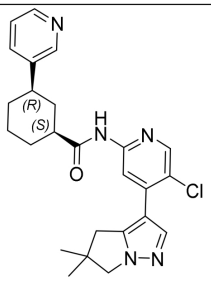
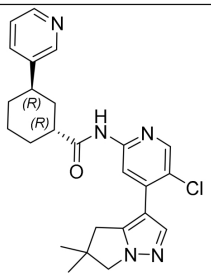
３－２		（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
４－１		（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
４－２		（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
５		（３ａＲ，６ａＳ）－２－（Ｌ－アラニル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド
６		（３ａＲ，６ａＳ）－２－（Ｄ－アラニル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド

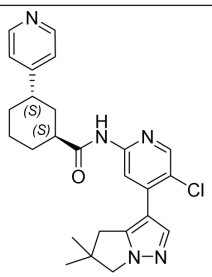
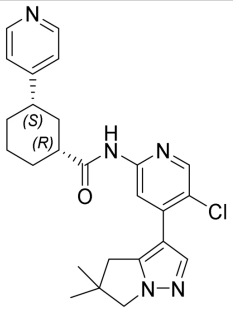
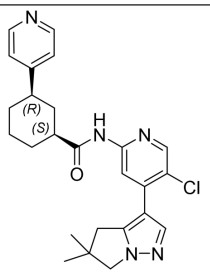
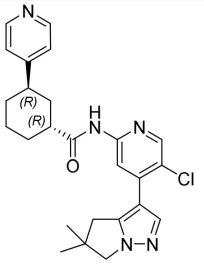
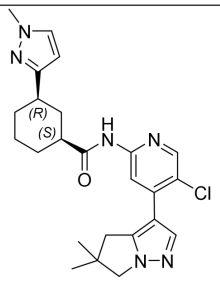
７－１		（３ａ*R*，５*s*，６ａ*S*）－２－アセチル－*N*－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［*c*］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
７－２		（３ａ*R*，５*r*，６ａ*S*）－２－アセチル－*N*－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［*c*］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
８－１		（３ａ*R*，５*s*，６ａ*S*）－２－アセチル－*N*－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［*c*］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
８－２		（３ａ*R*，５*r*，６ａ*S*）－２－アセチル－*N*－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［*c*］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
９		７－（２－（（１*S*，３*R*）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－*N*，*N*，２，２－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－５－ホルムアミド

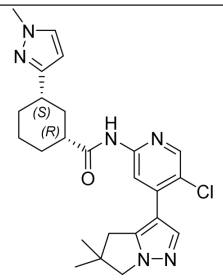
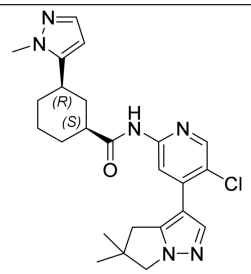
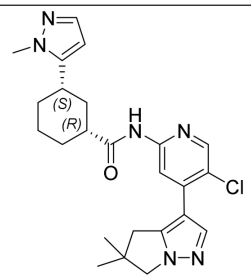
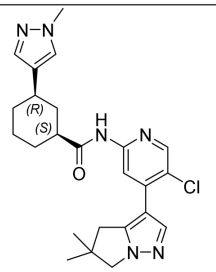
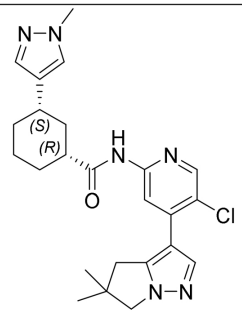
１０		（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド
１１		（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド
１２		７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）ピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド
１３		７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，２，２－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド
１４－１－１		（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）

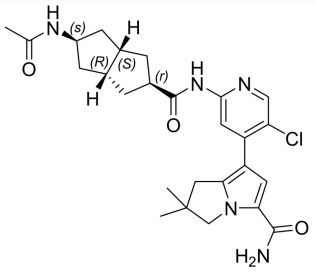
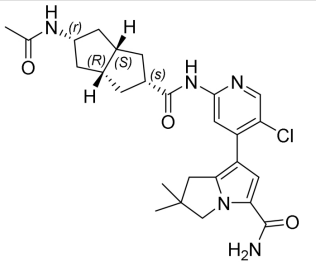
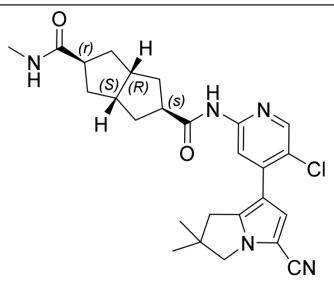
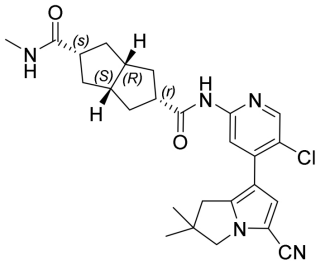
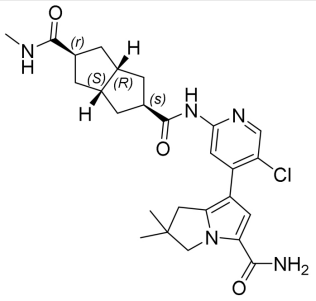
１４－１－２		（２ｒ，３ａ*R*，５ｒ，６ａ*S*）－５－アセトアミド－*N*－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）
１４－２－１		（２ｓ，３ａ*R*，５ｓ，６ａ*S*）－５－アセトアミド－*N*－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）
１４－２－２		（２ｓ，３ａ*R*，５ｒ，６ａ*S*）－５－アセトアミド－*N*－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）
１５－１		（２ｓ，３ａ*R*，５ｒ，６ａ*S*）－*N*－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）
１５－２		（２ｒ，３ａ*R*，５ｓ，６ａ*S*）－*N*－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）

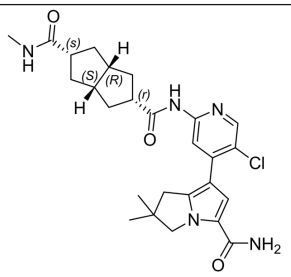
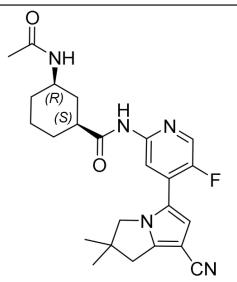
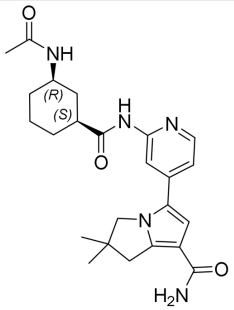
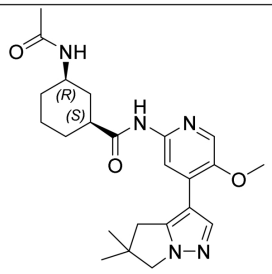
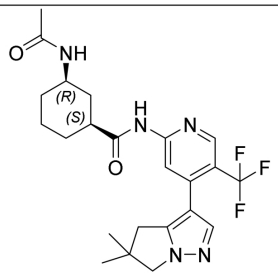
１６		（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド
１７		５－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－ホルムアミド
１８－１		（５Ｓ，７Ｓ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）
１８－２		（５Ｒ，７Ｒ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）
１９－１		（５Ｓ，７Ｒ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）

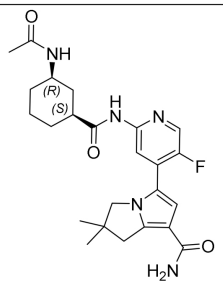
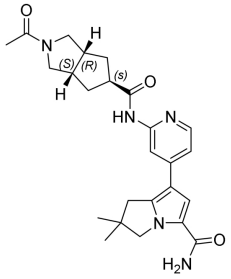
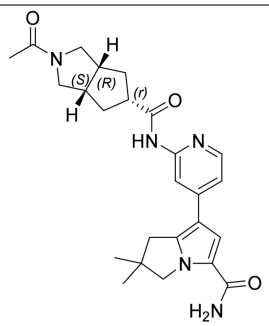
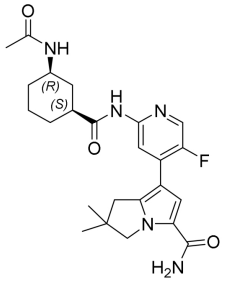
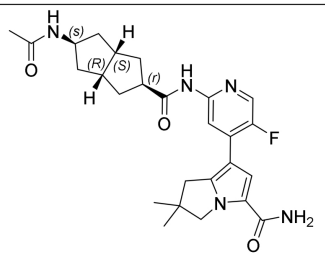
１９－２		（５*R*，７*S*）－２－アセチル－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）
２０－１		（１*S*，３*S*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２０－２		（１*R*，３*S*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２０－３		（１*S*，３*R*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２０－４		（１*R*，３*R*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）

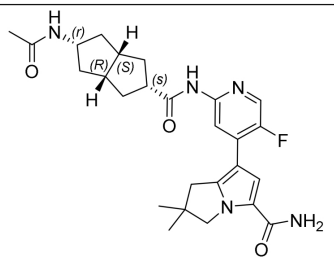
２１－１		（１Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２１－２		（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２１－３		（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２１－４		（１Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２２－１－１		（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）

２２－１－２		（１*R*，３*S*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１*H*－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２２－２－１		（１*S*，３*R*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２２－２－２		（１*R*，３*S*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１*H*－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２３－１		（１*S*，３*R*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１*H*－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）
２３－２		（１*R*，３*S*）－*N*－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１*H*－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）

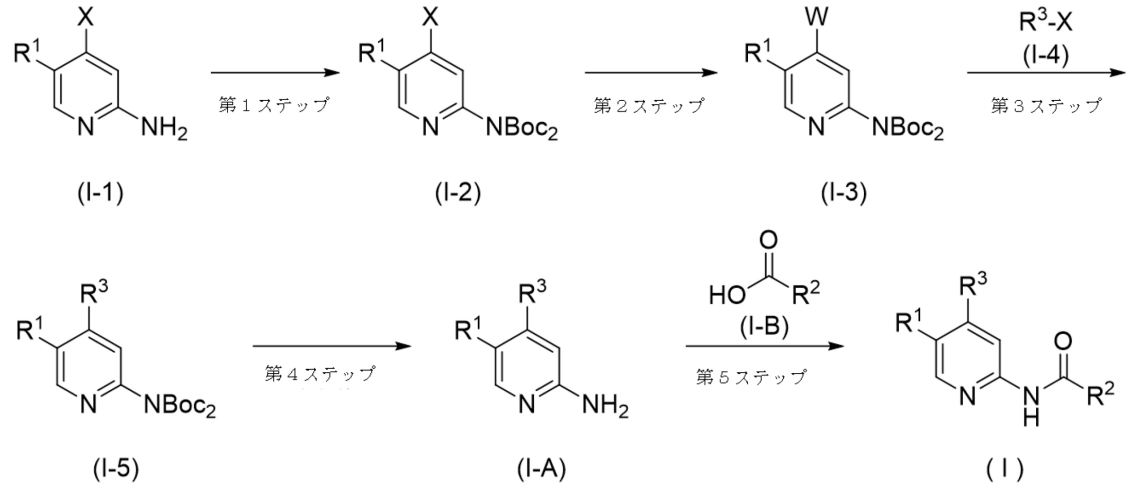
２４－１		７－（２－（（２ｒ，３ａR，５ｓ，６ａS）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１H－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定）
２４－２		７－（２－（（２ｓ，３ａR，５ｒ，６ａS）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１H－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定）
２５－１		（２ｓ，３ａR，５ｒ，６ａS）－N^2－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１H－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）－N^5－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）
２５－２		（２ｒ，３ａR，５ｓ，６ａS）－N^2－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１H－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）－N^5－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）
２６－１		（２ｓ，３ａR，５ｒ，６ａS）－N^2－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１H－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）－N^5－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）

２６－２		（２ｒ，３ａ*R*，５ｓ，６ａ*S*）－N^2－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）－N^5－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）
２７		（１*S*，３*R*）－３－アセトアミド－*N*－（４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド
２８		５－（２－（（１*S*，３*R*）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）ピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１*H*－ピロリジン－７－ホルムアミド
２９		（１*S*，３*R*）－３－アセトアミド－*N*－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド
３０		（１*S*，３*R*）－３－アセトアミド－*N*－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４*H*－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド

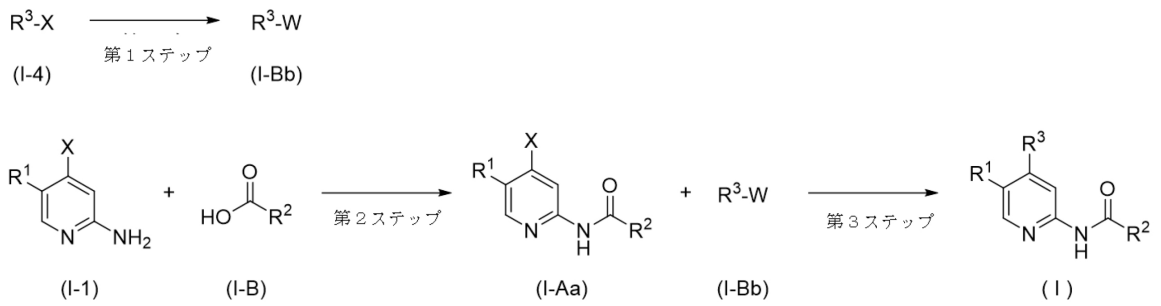
３１		５－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－ホルムアミド
３２－１		（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
３２－２		（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）
３３		７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド
３４－１		７－（２－（（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－カルボキサミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン５－ホルムアミド（仮定）

３４－２		７－（２－（（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－カルボキサミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン５－ホルムアミド（仮定）

【００１９】
第２の態様では、本発明は、以下の３つのスキームから選択される１種である、第１の態様に記載の多環式アミド系誘導体、その薬学的に許容される塩、互変異性体又は立体異性体の調製方法を提供し：
スキーム１



第１ステップ、一般式（Ｉ－１）の化合物からアルカリ性条件下、アミノＢｏｃ保護で、一般式（Ｉ－２）の化合物を得、
第２ステップ、一般式（Ｉ－２）の化合物からアルカリ性条件下、金属触媒の存在下で、一般式（Ｉ－３）の化合物を得、
第３ステップ、一般式（Ｉ－３）の化合物及び一般式（Ｉ－４）の化合物を、アルカリ性条件下、金属触媒とリガンドの存在下で、Ｓｕｚｕｋｉ反応させて、一般式（Ｉ－５）の化合物を得、
第４ステップ、一般式（Ｉ－５）の化合物を酸性条件下で、Ｂｏｃ保護基を除去し、一般式（Ｉ－Ａ）の化合物を得、
第５ステップ、一般式（Ｉ－Ａ）の化合物と一般式（Ｉ－Ｂ）の化合物をアルカリ性条件下で縮合反応させ、一般式（Ｉ）の化合物を得る。
【００２０】
スキーム２

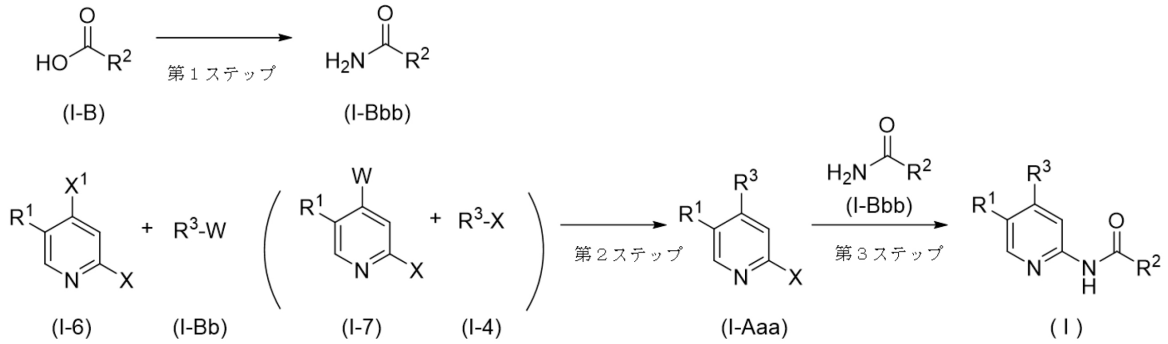


第１ステップ、一般式（Ｉ－４）の化合物からアルカリ性条件下、金属触媒の存在下で、一般式（Ｉ－Ｂｂ）の化合物を得、
第２ステップ、一般式（Ｉ－１）の化合物と一般式（Ｉ－Ｂ）の化合物をアルカリ性条件下で縮合反応させ、一般式（Ｉ）の化合物を得、
第３ステップ、一般式（Ｉ－Ａａ）の化合物と一般式（Ｉ－Ｂｂ）の化合物を、アルカリ性条件下、金属触媒とリガンドの存在下で、Ｓｕｚｕｋｉ反応させ、一般式（Ｉ）の化

合物を得る。

【００２１】

スキーム３

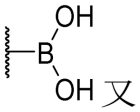
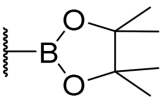


第１ステップ、一般式（Ｉ－Ｂ）の化合物と塩化アンモニウムをアルカリ性条件下で縮合反応させ、一般式（Ｉ－Ｂｂｂ）の化合物を得、

第２ステップ、一般式（Ｉ－６）の化合物と一般式（Ｉ－Ｂｂ）の化合物を、アルカリ性条件下、触媒の存在下でＳｕｚｕｋｉ反応させ、一般式（Ｉ－Ａａａ）の化合物を得るか、又は、一般式（Ｉ－７）の化合物と一般式（Ｉ－４）の化合物をアルカリ性条件下、触媒の存在下でＳｕｚｕｋｉ反応させ、一般式（Ｉ－Ａａａ）の化合物を得、

第３ステップ、一般式（Ｉ－Ａａａ）の化合物と一般式（Ｉ－Ｂｂｂ）の化合物をアルカリ性条件下で縮合反応させ、一般式（Ｉ）の化合物を得る。

【００２２】

ここで、Ｗは  又は  であり、Ｘはハロゲンであり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は上記一般式（Ｉ）とは限定範囲が同様である。

【００２３】

上記調製方法では、アルカリ性条件を提供する試薬は有機アルカリ又は無機アルカリ類から選択され、前記有機アルカリ類は、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムｔ－ブトキシド、ナトリウムメトキシド及びカリウムｔ－ブトキシドのうちの１種又は複数種であり、前記無機アルカリ類は水素化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、重炭酸ナトリウム及び水酸化リチウムのうちの１種又は複数種であり、

酸性条件を提供する試薬は、塩化水素、塩化水素の１，４－ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、硝酸及びリン酸のうちの１種又は複数種であり、

金属触媒は、パラジウム／炭素、ラネーニッケル、テトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロパラジウム、酢酸パラジウム、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウムジクロリドクロロメタン錯体、ビストリフェニルホスホニウムパラジウムジクロリド（Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）Ｃｌ$_{2}$）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$）のうちの１種又は複数種であり、

リガンドは、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６’－ジメトキシビフェニル（ＳＰ

ｈｏｓ）、４，５－ビスジフェニルホスフィノ－９，９－ジメチルキサンテン（ＸａｎｔＰｈｏｓ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリイソプロピルビフェニル（ＸＰｈｏｓ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン）－ビフェニル（ＤａｖｅＰｈｏｓ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（Ｄｐｐｆ）及び１，１’－ビナフチル－２，２’－ビスジフェニルホスフィン（ＢＩＮＡＰ）のうちの１種又は複数種、好ましくは４，５－ビスジフェニルホスフィノ－９，９－ジメチルキサンテン（ＸａｎｔＰｈｏｓ）であり、

縮合剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣＩ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム－テトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）及び１－プロピルリン酸無水物（Ｔ３Ｐ）のうちの１種又は複数種である。

【００２４】

上記反応は好ましくは溶媒中で行われ、使用される溶媒はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、１，４－ジオキサン、水、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、石油エーテル、酢酸エチル、ｎ－ヘキサン、アセトン、エチルエーテル及びジグリコールのうちの１種又は複数種である。

【００２５】

第３の態様では、本発明は、前記多環式アミド系誘導体、立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩を含み、

好ましくは、薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【００２６】

第４の態様では、本発明は、第１の態様に記載の多環式アミド系誘導体、立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩又は第３の態様に記載の医薬組成物の、癌治療用薬の調製における用途であって、前記癌は、好ましくは血液癌、例えば、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫など；固形腫瘍、例えば、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、肝細胞癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、結腸直腸癌及び肺癌などである使用を提供する。

【００２７】

本発明はまた、癌に罹患している被験者に前記化合物の有効量を投与することで行われる、ＣＤＫ９阻害剤としての多環式アミド系誘導体を用いた癌治療方法を提供する。

【００２８】

本発明のこれらの化合物は、さらに治療有効量の１種又は複数種の癌治療用薬剤と組み合わせて投与してもよく、これらの薬剤の例としては、例えば、放射線、アルキル化剤、血管新生阻害剤、抗有糸分裂剤、抗増殖剤、オーロラキナーゼ阻害剤、細胞死活性化剤（例えば、Ｂｃｌ－２、ＢｃｌｘＬ、Ｂｃｌ－ｗ、Ｂｆｌ－１、又はＭｃｌ－１の阻害剤）、死受容体経路の活性化剤、Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼ阻害剤、ＢＥＴ（ブロモドメインタンパク質）阻害剤、Ｒａｓシグナル経路阻害剤（例えば、ＭＥＫ、Ｒａｆ又はＲａｓの阻害剤）、抗体、ＢｉＴＥ（二重特異性Ｔ細胞接合体）抗体、抗体薬物コンジュゲート、生体応答モジュレーター、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、細胞周期阻害剤、シクロオキシゲナーゼ－２阻害剤、ＤＶＤ（二重可変ドメイン抗体）、白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ（ＥｒｂＢ２）受容体阻害剤、成長因子阻害剤、熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）－９０阻害剤、ヒストン脱アセチル酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、ホルモン療法、免疫薬、アポトーシス阻害剤（ＩＡＰ）、キナーゼ阻害剤、腫瘍キネシン阻害剤、Ｊａｋ２阻害剤、哺乳動物ラパマイシン標的タンパク質阻害剤、微小ＲＮＡ、マイトゲン活性化細胞外シグナ

ル－調節キナーゼ阻害剤、ポリＡＤＰ（アデノシンニリン酸）－リボスポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、白金化学療法剤、ポロ様キナーゼ（Ｐｌｋ）阻害剤、イノシトール－３リン酸キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、低分子干渉リボ核酸の酸類（ｓｉＲＮＡ）、トポイソメラーゼ阻害剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤、及び類似体、並びにこれらの薬剤の１種又は複数種の組み合わせが含まれる。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、治療すべき症状及び／又は障害を有意かつ積極的に変化させる（例えば、積極的な臨床応答を提供する）のに十分な化合物又は組成物の量を意味する。医薬組成物中で使用される有効成分の有効量は、治療される特定の障害、その障害の重症度、治療の持続時間、同時治療の性質、使用される１種又は複数種の特定の有効成分、使用される１種又は複数種の薬学的に許容される賦形剤／担体、及び主治医の知識や専門技術内の類似の因子によって変化する。

【００３０】

具体的には、癌の治療に使用される化学式（Ｉ）を有する化合物の有効量は、ヒトにおける癌の症状を対症療法的に緩和して、癌の進行を遅らせるか、又は癌に罹患している患者の症状悪化の危険性を減少させるのに十分な量である。

【００３１】

用語の説明

別段の記載がない限り、本発明の明細書及び特許請求の範囲において使用される用語の一部は、以下のように定義される。

【００３２】

「アルキル基」とは飽和脂肪族炭化水素基を指し、炭素数１～２０、炭素数１～１０、炭素数１～６、炭素数１～４、炭素数１～３、又は炭素数１～２の飽和直鎖状又は分岐鎖状の１価炭化水素基を含み、アルキル基は、独立して、任意に、本明細書に記載された１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。アルキル基のさらなる例としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｔ－ブチル基、ｓ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１，１－ジメチルプロピル基、１，２－ジメチルプロピル基、２，２－ジメチルプロピル基、１－エチルプロピル基、２－メチルブチル基、３－メチルブチル基、ｎ－ヘキシル基、１－エチル－２－メチルプロピル基、１，１，２－トリメチルプロピル基、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２－エチルブチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、４－メチルペンチル基、２，３－ジメチルブチル基などが含まれる。アルキル基は、任意に、置換若しくは非置換であってもよい。

【００３３】

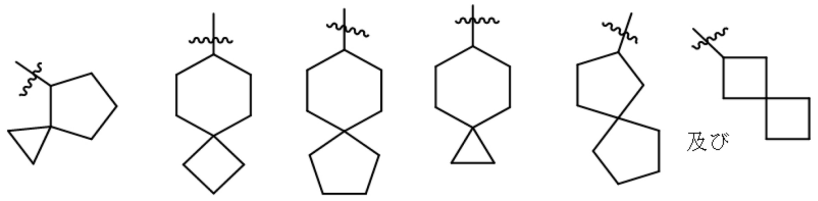
「アルケニル基」とは、少なくとも１つのＣ－Ｃがsp^2二重結合である、炭素数２～１２、炭素数２～８、炭素数２～６、炭素数２～４の直鎖状又は分岐状の１価炭化水素基を指し、アルケニル基は、独立して、任意に、本発明に記載された１種又は複数種の置換基で置換されていてもよく、具体的な例としては、ビニル基、アリル基、及びブテニル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。アルケニル基は、任意に、置換若しくは非置換であってもよい。

【００３４】

「シクロアルキル基」とは、飽和又は部分不飽和の単環又は多環の環状炭化水素置換基を指し、シクロアルキル環は、炭素数３～２０、好ましくは３～１２、より好ましくは３～６である。単環式シクロアルキル基の非限定的な実施例には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプタトリエニル基、シクロオクチル基などが含まれるが、これらに限定されるものではなく、多環式シクロアルキル基は、スピロ環、縮合環、及び架橋環のシクロアルキル基を含む。シクロアルキル基は、置換若しくは非置換であってもよい。

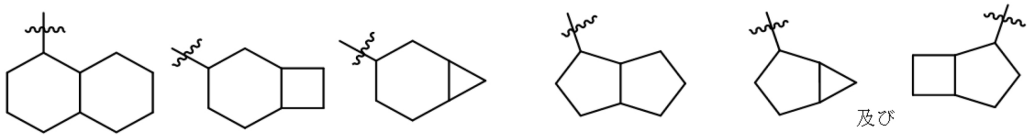
【００３５】

「スピロシクロアルキル基」とは、５～１８員で、２つ以上の環状構造を有し、単環間で互いに１つの炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有し、環内に１つ又は複数の二重結合を有するが、完全に共役なπ電子を有する芳香族系を有する環が１つもない多環式基を指す。好ましくは６～１４員、より好ましくは７～１０員である。スピロシクロアルキル基は、環と環との間で共有されるスピロ原子の数に応じて、モノスピロ、ジスピロ、又はポリスピロのシクロアルキル基に分けられ、好ましくはモノスピロ、ジスピロシクロアルキル基であり、好ましくは４員／５員、４員／６員、５員／５員又は５員／６員である。「スピロシクロアルキル基」の非限定的な実施例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。



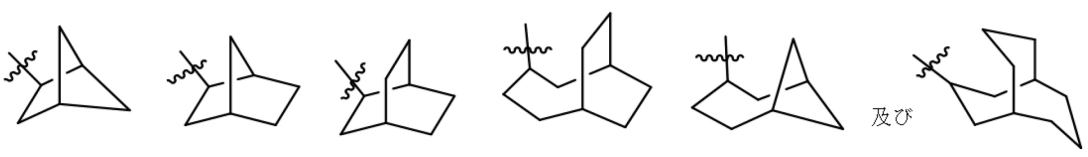
【００３６】

「縮合シクロアルキル基」とは、５～１８員で、２つ以上の環構造を含み、これらが互いに１対の炭素原子を共有し、１つ又は複数の環が１つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役なπ電子を有する芳香族系を有する環が１つもない全炭素多環基を指し、好ましくは６～１２員、より好ましくは７～１０員である。縮合シクロアルキル基は、構成環の数に応じて二環、三環、四環、及び多環に分けられ、好ましくは二環又は三環であり、より好ましくは５員／５員又は５員／６員の二環アルキル基である。「縮合シクロアルキル基」の非限定的な実施例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。



【００３７】

「架橋シクロアルキル基」とは、５～１８員で、２つ以上の環状構造を含み、互いに１対の炭素原子を共有し、１つ又は複数の環が１つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役なπ電子を有する芳香族系を有する環が１つもない全炭素多環基を指し、好ましくは６～１２員、より好ましくは７～１０員である。架橋シクロアルキル基は、構成環の数に応じて、二環、三環、四環又は多環の架橋シクロアルキル基に分けられ、好ましくは二環、三環又は四環であり、より好ましくは二環又は三環である。「架橋シクロアルキル基」の非限定的な実施例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。



【００３８】

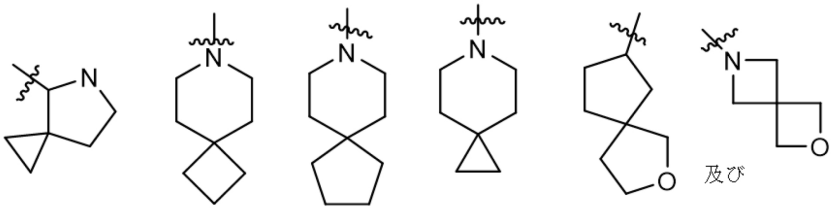
前記シクロアルキル環は、アリール基、ヘテロアリール基又は複素環基環に縮合することができ、ここで、母体構造に連結する環はシクロアルキル基であり、非限定的な実施例としては、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ベンゾシクロヘプチル基などが含まれる。

【００３９】

「複素環基」、「複素環」又は「複素環の」は、本願において交換可能に使用することができ、いずれも、３～１２個の環原子を含む飽和又は部分不飽和の単環、二環又は三環の非芳香性複素環基であって、少なくとも１つの環原子が酸素、窒素、硫黄原子等のヘテロ原子である複素環基を指す。窒素、酸素及び／又は硫黄から選択される１、２又は３個の原子を含んでいてもよい、５～７員の単環又は７～１０員の二環又は三環を有することが好ましい。「複素環基」の例としては、モルホリニル基、オキセタニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル基、ピペリジニル基、２－オキソ－ピペリジニル基、ピロリジニル基、２－オキソ－ピロリジニル基、ピペラジン－２－オン基、８－オキサ－３－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクチル基、及びピペラジニル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。前記複素環基環は、アリール基、ヘテロアリール基又はシクロアルキル環に縮合することができ、母体構造に連結する環は複素環基である。複素環基は、任意に、置換若しくは非置換であってもよい。

【００４０】

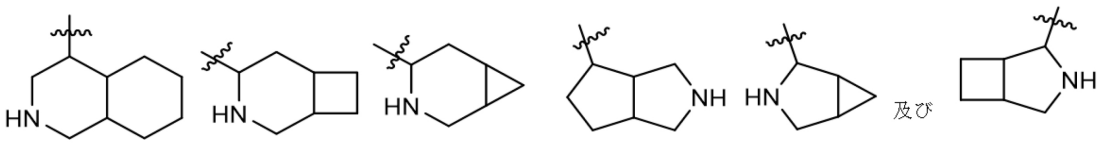
「スピロ複素環基」とは、５～１８員で、２つ以上の環状構造を有し、単環間で互いに１つの原子を共有し、環内に１つ又は複数の二重結合を含むが、完全に共役なπ電子を有する芳香族系を有する環が１つもない多環基を指し、１つ又は複数の環原子が窒素、酸素、硫黄又はＳ（Ｏ）$_m$のヘテロ原子から選択され、残りの環原子は炭素であり、ｍ＝１又は２である。好ましくは６～１４員、より好ましくは７～１０員である。スピロ複素環基は、環と環との間で共有されるスピロ原子の数に応じて、モノスピロ複素環基、ビススピロ複素環基又はポリスピロ複素環基に分けられ、好ましくはモノスピロ複素環基及びビススピロ複素環基である。より好ましくは、４員／４員、４員／５員、４員／６員、５員／５員又は５員／６員のモノスピロ複素環基である。「スピロ複素環基」の非限定的な実施例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。



及び

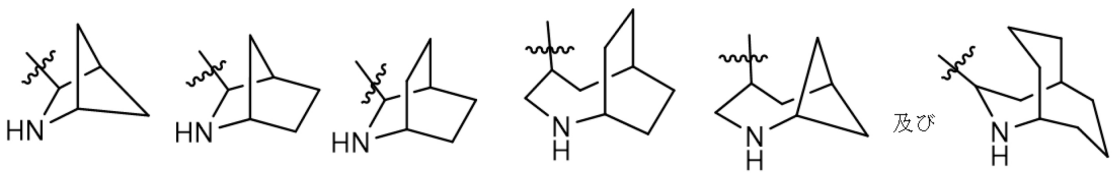
【００４１】

「縮合複素環基」とは、２つ以上の環構造を含み、互いに１対の原子を共有し、１つ又は複数の環が１つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役なπ電子を有する芳香族系を有する環が１つもない全炭素多環基を指し、１つ又は複数の環原子が窒素、酸素、硫黄又はＳ（Ｏ）$_m$のヘテロ原子から選択され、残りの環原子は炭素であり、ｍ＝１又は２である。好ましくは６～１４員、より好ましくは７～１０員である。この縮合複素環基は、構成環の数に応じて二環、三環、四環又は多環の縮合複素環基に分けられ、好ましくは二環又は三環、より好ましくは５員／５員又は５員／６員の二環縮合複素環基である。「縮合複素環基」の非限定的な実施例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。



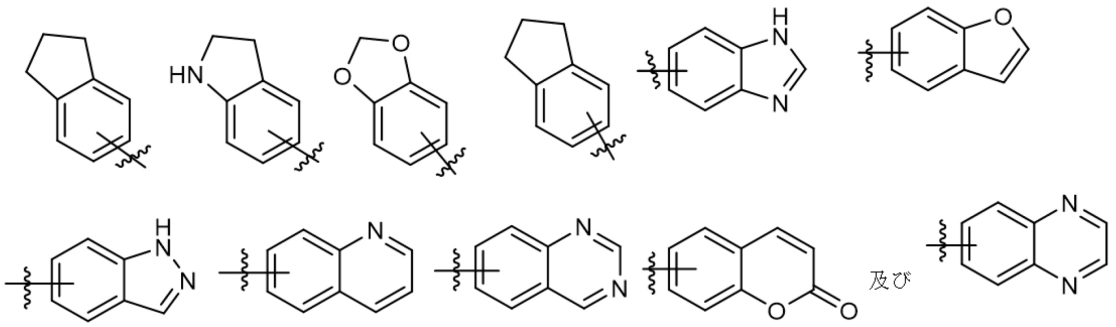
【００４２】

「架橋複素環基」とは、５～１８員で、２つ以上の環構造を含み、互いに互いに直接連結されていない２つ以上の原子を共有し、１つ又は複数の環が１つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役なπ電子を有する芳香族系を有する環が１つもない多環基を指し、１つ又は複数の環原子が窒素、酸素、硫黄又はＳ（Ｏ）$_m$のヘテロ原子から選択され、残りの環原子は炭素であり、ｍ＝１又は２である。好ましくは６～１４員、より好ましくは７～１０員である。この架橋複素環基は、構成環の数に応じて、二環、三環、四環又は多環の架橋複素環基に分けられ、好ましくは二環、三環又は四環、より好ましくは二環又は三環である。「架橋複素環基」の非限定的な実施例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。



【００４３】

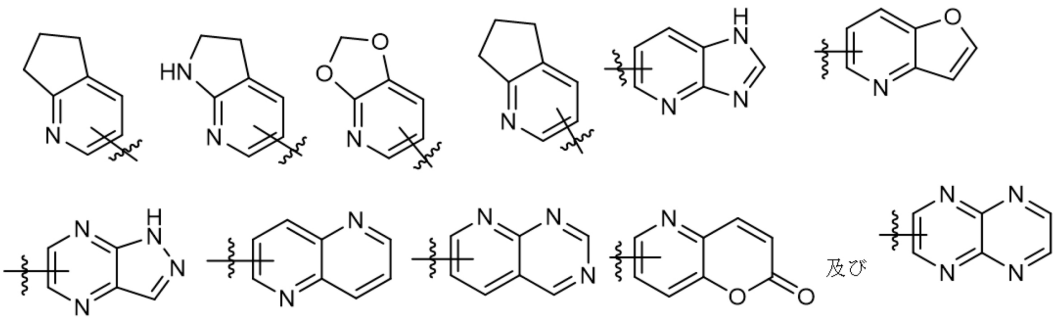
「アリール基」とは、１つ又は２つの環を含有する炭素環芳香系を指し、前記環は、縮合するように連結されていてもよい。「アリール基」という用語は、例えば、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基などの芳香族基を含む。アリール基は好ましくはＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール基、より好ましくはフェニル基及びナフチル基、最も好ましくはフェニル基である。アリール基は、置換若しくは非置換であってもよい。前記「アリール基」は、ヘテロアリール基、複素環基又はシクロアルキル基に縮合することができ、母体構造に連結するのはアリール環であり、非限定的な実施例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。



【００４４】

「ヘテロアリール基」とは、芳香族の５～６員単環又は９～１０員二環を指し、窒素、酸素及び／又は硫黄から選択される１～４個の原子を含んでもよい。「ヘテロアリール基

」の実施例は、フリル基、ピリジル基、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、１，２，３－チアジアゾリル基、ベンゾメタジオキセニル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、１，３－ジオキソ－イソインドリ基、キノリニル基、インダゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、及びベンゾイソオキサゾリル基を含むが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリール基は、任意に、置換若しくは非置換であってもよい。前記ヘテロアリール環は、アリール環、複素環基又はシクロアルキル環に縮合することができ、母体構造に連結する環はヘテロアリール環であり、非限定的な実施例には、以下が含まれるが、これらに限定されるものではない。



【００４５】
「アルコキシ基」とは（アルキル－Ｏ－）の基を意味する。ここで、アルキル基は本明細書の関連定義を参照する。C_1～C_6アルコキシ基が好ましい。その例としては、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔ－ブトキシ基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。
【００４６】
「ハロアルキ基」とは、１つ又は複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を意味し、ここで、アルキル基は、本発明に記載されたような意味を有する。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、パーフルオロエチル基、１，１－ジクロロエチル基、１，２－ジクロロプロピル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。
【００４７】
「ヒドロキシ基」とは－ＯＨ基を指す。
【００４８】
「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指し、フッ素、塩素及び臭素が好ましい。
【００４９】
「アミノ基」とは－NH_2を指す。
【００５０】
「シアノ基」とは－ＣＮを指す。
【００５１】
「ニトロ基」とは－NO_2を指す。
【００５２】
「ベンジル基」とは－CH_2－フェニルを指す。
【００５３】
「カルボキシル基」とは－Ｃ（Ｏ）ＯＨを指す。
【００５４】
「アセチル基」とは－Ｃ（Ｏ）CH_3又はＡｃを指す。

【００５５】
「カルボン酸エステル基」とは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル基）又は（シクロアルキル基）を指し、アルキル基、シクロアルキル基は上記のように定義される。
【００５６】
「任意に」とは、それによって説明されるイベントが発生してもよいが、発生する必要はないことを意味し、例えば、「AR^1は、任意に１～複数のR^cで置換されてもよい」の説明には、AR^1基は１～複数のR^cで置換される場合と、置換されていない場合とが含まれる。
【００５７】
「置換の」とは、基中の１つ又は複数の水素原子、好ましくは５つまで、より好ましくは１～３個の水素原子が、それぞれ独立して、対応する数の置換基で置換されていることを意味する。言うまでもなく、置換基はその可能な化学的位置にのみ存在し、当業者は、（実験又は理論によって）可能又は不可能な置換を、あまり努力することなく決定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノ基やヒドロキシ基が、不飽和結合（エチレン性など）を有する炭素原子と結合すると不安定になることがある。
【００５８】
本明細書に記載されている「置換」又は「置換の」は、特に断らない限り、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン基、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、アミノ基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、＝Ｏ、$-C(O)R^b$、$-OC(O)R^b$、$-NR^bR^b$、$-C(O)NR^bR^b$、$-NR^bC(O)R^b$、$-S(O)NR^bR^b$又は$-S(O)_2NR^bR^b$から選択される１つ又は複数の基で置換され、ここで、R^bは下記一般式（Ｉ）のように定義される。
【００５９】
本発明における立体化学の定義及び慣例の使用は、通常、以下の文献を参照する。
Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－ＨｉｌｌＢｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；ａｎｄ Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，“Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４．
【００６０】
本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含んでもよく、したがって、異なる立体異性体が存在する。本発明の化合物の全ての立体異性体の形態はジアステレオマー、エナンチオマー、アトロプ異性体、及びラセミ混合物のようなそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではなく、本発明の一部を構成する。ジアステレオマーは、その物理化学的差異に基づいて、クロマトグラフィー、結晶化、蒸留又は昇華等の方法により個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸塩化物のようなキラル補助剤）と反応させてジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換するような分離によって、キラル異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換することができる。本発明の中間体及び化合物はまた、異なる互変異性体の形態で存在してもよく、このような形態の全ては本発明の範囲内に含まれる。多くの有機化合物は光学活性な形態で存在しており、すなわち、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述する際には、プレフィックスＤ、Ｌ又はＲ、Ｓを用いて分子のキラル中心の絶対配置を表す。プレフィックスｄ、ｌ又は（＋）、（－）は、化合物の平面偏光回転を命名するために使用される記号であり、（－）又はｌは化合物が左旋性であることを意味し、プレフィックス（＋）又はｄは化合物が右旋性であることを意味する。これらの立体異性体の原子や原子団は互いに接続する順序は同じであるが、その立体構造は異なって

いる。特定の立体異性体はエナンチオマーであってもよく、その混合物は一般にエナンチオマー混合物と呼ばれる。５０：５０のエナンチオマー混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応の過程で立体選択性や立体特異性がなくなる可能性がある。

【００６１】

「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は等モルの２つの鏡像異性体の混合物を指し、光学活性を欠く。

【００６２】

「互変異性体」又は「互変異性体の形態」とは、エネルギーの異なる構造の異性体が低エネルギー障壁を介して相互に転化できることを意味する。例えば、プロトン互変異性体（すなわち、プロトンシフト互変異性体）は、ケトン－エノール式及びイミン－エナミンの異性化作用のようなプロトン移動による互変を含む。原子価（ｖａｌｅｎｃｅ）互変異性体は、再結合される結合電子の互変を含む。特に断りのない限り、本発明に記載された構造式は、非対称中心を含むＲ、Ｓ配置、二重結合の（Ｚ）、（Ｅ）異性体、及び（Ｚ）、（Ｅ）のコンフォーマーなど、全ての異性体の形態（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何異性体など）を含む。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、又は幾何異性体の混合物は全て本発明の範囲に属する。

【００６３】

「薬学的に許容される塩」とは、ヒト又は動物の体内に使用した場合に安全性及び有効性を有する化合物の塩を指す。化合物の塩は、十分な量の塩基又は酸を純粋な溶液又は適当な不活性溶液中に使用することにより、対応する付加塩を得ることができる。薬学的に許容されるアルカリ付加塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アンモニアやマグネシウム塩等が含まれ、薬学的に許容される酸付加塩としては、無機酸塩及び有機酸塩が含まれ、前記無機酸及び有機酸としては、塩酸、臭化水素酸、炭酸、重炭酸イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イオン、硫酸、硫酸一水素イオン、酢酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、クエン酸やメタンスルホン酸等が含まれる（Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ６６：１－１９（１９７７）参照）。

【００６４】

本発明によるＣＤＫ９阻害剤としての多環式アミド系誘導体は、従来技術と比較して、次のような有益な効果を有する。

【００６５】

本発明は、新規な構造のＣＤＫ９阻害剤を提供し、試験の結果、この多環式アミド系誘導体は、優れたＣＤＫ９酵素阻害活性を示し、癌、特に、血液癌、例えば、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫など；固形腫瘍、例えば、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、肝細胞癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、結腸直腸癌及び肺癌などの治療薬の調製に有用である。

【図面の簡単な説明】

【００６６】

【図１】本発明に係る化合物７－１、１２、２２－１－１及びＡＺＤ４５７３によるＭｖ４－１１細胞ＲＮＡ ｐｏｌ ＩＩｓｅｒ２のリン酸化の阻害作用のＳＤＳ－ＰＡＧＥ電気泳動検出図である。

【発明を実施するための形態】

【００６７】

以下、本発明の技術的解決策をより理解しやすく、把握しやすくするために、本発明の方法を具体的な実施例を用いて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。下記の実施例では、^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルはＢｒｕｋｅｒ装置（４００ＭＨｚ）で測定し、ケミカルシフトはｐｐｍで表される。テトラメチルシランの内部標準（０．００ｐｐ

m）を使用する。^{1}Ｈ　ＮＭＲの表現方法は、ｓ＝シングレット、ｄ＝ダブレット、ｔ＝トリプレット、ｑ＝ カルテット、ｍ＝マルチプレット、ｂｒ＝ブロード、ｄｄ＝ダブレットのダブレット、ｄｔ＝トリプレットのダブレットである。カップリング定数を与える場合、その単位はＨｚである。

【００６８】

質量スペクトルはＬＣ／ＭＳ装置で測定し、イオン化方式はＥＳＩとする。

【００６９】

高速液体クロマトグラフ型番：アジレント１２６０、サーモフィッシャーＵ３０００；カラム型番：Ｗａｔｅｒｓ　ｘｂｒｉｇｅ　Ｃ１８（４．６＊１５０　ｍｍ、３．５μｍ）；移動相：Ａ：ＡＣＮ、Ｂ：Ｗａｔｅｒ（０．１％H_3PO_4）；流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：５％Ａ　ｆｏｒ　１ｍｉｎ、ｉｎｃｒｅａｓｅ　ｔｏ　２０％Ａ　ｗｉｔｈｉｎ　４ｍｉｎ、ｉｎｃｒｅａｓｅ　ｔｏ　８０％Ａ　ｗｉｔｈｉｎ　８　ｍｉｎ、８０％Ａ　ｆｏｒ　２ｍｉｎ、ｂａｃｋ　ｔｏ　５％Ａ　ｗｉｔｈｉｎ　０．１ｍｉｎ、波長：２２０ｎｍ、カラム温度：３５℃。

【００７０】

薄層クロマトグラフィー用シリカゲルプレートは煙台黄海ＨＳＧＦ２５４又は青島ＧＦ２５４シリカゲルプレートを使用し、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）用シリカゲルプレートは０．２ｍｍ～０．３ｍｍの規格を採用し、薄層クロマトグラフィーによる製品の分離精製は０．４ｍｍ～０．５ｍｍの規格を採用する。

【００７１】

カラムクロマトグラフィーは煙台黄海シリカゲル２００～３００メッシュのシリカゲルをキャリヤーとする。

【００７２】

次の例では、別段の指示がない限り、全ての温度は摂氏温度で、別段の指示がない限り、様々な出発原料及び試薬が市販又は既知の方法に基づいて合成されたものであり、市販の原料及び試薬は、別段の指定がない限り、さらに精製されずに直接使用され、市販のメーカーには、国薬集団、百霊威科技有限公司、梯希愛（上海）化成工業発展有限公司、上海畢得医薬科技有限公司や上海マイレル化学科技有限公司などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【００７３】

CD_3OD：重水素化メタノール

$CDCl_3$：重水素化クロロホルム

ＤＭＳＯ－d_6：重水素化ジメチルスルホキシド

Pd_2（ｄｂａ）$_3$：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム

Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム

ＸａｎｔＰｈｏｓ：４，５－ビスジフェニルホスフィノ－９，９－ジメチルオキサンテン

ＸＰｈｏｓ：２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリイソプロピルビフェニル

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー

ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー

ｐｕｒｉｔｙ：純度

＆：及び

水素雰囲気とは、反応フラスコに約１Ｌ容積の水素風船を接続したものを意味する。

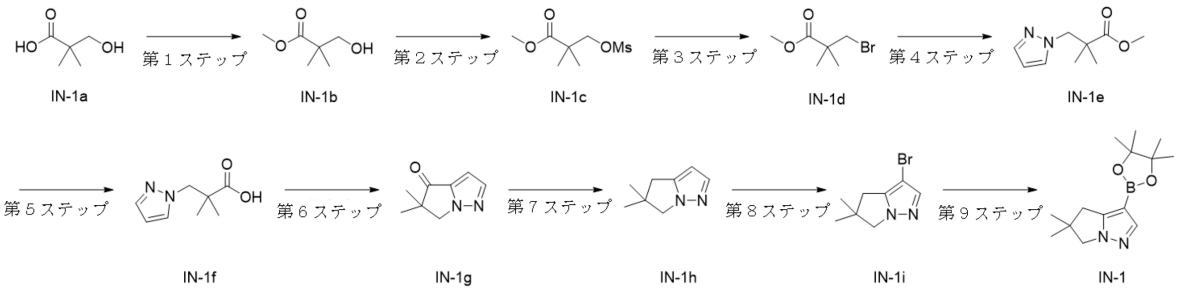
【００７４】

実施例では、特に断らない限り、反応中の溶液は水溶液を意味する。

【００７５】

実施例では、特に断らない限り、反応の温度は室温であり、２０℃～３０℃である。

【００７６】
実施例における反応の進行のモニタリングには、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）が用いられ、反応に使用される展開剤、化合物の精製に用いられるカラムクロマトグラフィーの溶離剤系、又は薄層クロマトグラフィーの展開剤系は、以下を含む。Ａ：石油エーテル・酢酸エチル系、Ｂ：ジクロロメタン・メタノール系、Ｃ：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル、溶媒の体積比は化合物の極性によって異なり、酢酸やトリエチルアミンなどの酸性又はアルカリ性の試薬を少量添加して調整することもできる。
【００７７】
中間体の調製
中間体１
５，５－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボリナン－２－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール　ＩＮ－１



【００７８】
第１ステップ　ヒドロキシトリメチル酢酸メチル　ＩＮ－１ｂ
２，２－ジメチル－３－ヒドロキシプロピオン酸ＩＮ－１ａ（１００．０ｇ、０．８５ｍｏｌ）をメタノール（１Ｌ）に溶解し、室温で濃硫酸（９１．１ｇ、０．３６ｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、７５℃に昇温して４時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えてｐＨを弱アルカリに調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色透明液体の表題化合物ＩＮ－１ｂ（９３．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
【００７９】
第２ステップ　２，２－ジメチル－３－（（メチルスルホニル）オキシ）プロピオン酸メチル　ＩＮ－１ｃ
化合物ＩＮ－１ｂ（９３．０ｇ、粗生成物）をジクロロメタン（５００ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（８５．９ｇ、０．８５ｍｏｌ）を加え、－５℃に温度を下げて、窒素保護下、塩化メチルスルホニル（８８．２ｇ、０．７７ｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を水に入れて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色透明液体の表題化合物ＩＮ－１ｃ（１２１．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
【００８０】
第３ステップ　３－ブロモ－２，２－ジメチルプロピオン酸メチル　ＩＮ－１ｄ
化合物ＩＮ－１ｃ（１２１．０ｇ、粗生成物）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８００ｍＬ）に溶解し、臭化リチウム（１０１．０ｇ、１．１６ｍｏｌ）を室温で加え、１００℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成

物を分離精製し、淡黄色透明液体の表題化合物ＩＮ－１ｄ（８５．０ｇ、３段収率５１％）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），１．２９（ｓ，６Ｈ）．
【００８１】
第４ステップ ２，２－ジメチル－３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピオン酸メチル ＩＮ－１ｅ
化合物ＩＮ－１ｄ（８５．０ｇ、０．４４ｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（１７３．０ｇ、０．５３ｍｏｌ）及びイミダゾール（３２．６ｇ、０．４８ｍｏｌ）を室温で加え、８５℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色透明液体の表題化合物ＩＮ－１ｅ（４１．０ｇ、収率５２％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝１８３．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【００８２】
第５ステップ ２，２－ジメチル－３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピオン酸ＩＮ－１ｆ
化合物ＩＮ－１ｅ（４１．０ｇ、０．２２ｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）及びメタノール（１００ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム（１８．０ｇ、０．４５ｍｏｌ）の水（１００ｍＬ）溶液を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮してテトラヒドロフラン及びメタノールを除去し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、白色固体の表題化合物ＩＮ－１ｆ（３３．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．４４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），１．０６（ｓ，６Ｈ）．
【００８３】
第６ステップ ５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－４－オン ＩＮ－１ｇ
化合物ＩＮ－１ｆ（３３．０ｇ、粗生成物）を無水テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、－６５℃に温度を下げて、ｎ－ブチルリチウム（１６０ｍＬ、０．４ｍｏｌ、２．５Ｍテトラヒドロフラン溶液）をゆっくりと滴下し、滴下終了後、－４５℃に昇温して１時間反応させ、さらに室温に昇温して一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を水にゆっくりと注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－１ｇ（１８．１ｇ、２段収率５５％）を得た。
【００８４】
第７ステップ ５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール ＩＮ－１ｈ
化合物ＩＮ－１ｇ（１８．１ｇ、０．１２ｍｏｌ）をジグリコール（３００ｍＬ）に溶解し、ヒドラジン水和物（３０ｍＬ、０．６ｍｏｌ、８５％）を室温で加え、１８０℃（内温で１５６℃）に昇温して２時間反応させ、１５０℃に温度を下げて、水酸化カリウム（２３．６ｇ、０．４２ｍｏｌ）をゆっくりと加え、滴下終了後、１８０℃に昇温して５時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、塩酸（３Ｍ）溶液を加えてｐＨ＝６～７に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－１ｈ

（７．８ｇ、収率４８％）を得た。

【００８５】

第８ステップ　３－ブロモ－５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール　ＩＮ－１ｉ

化合物ＩＮ－１ｈ（７．１ｇ、５２．１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６０ｍＬ）に溶解し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（９．３ｇ、５２．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、黄色液体の表題化合物ＩＮ－１ｉ（７．８ｇ、収率４８％）を得た。

【００８６】

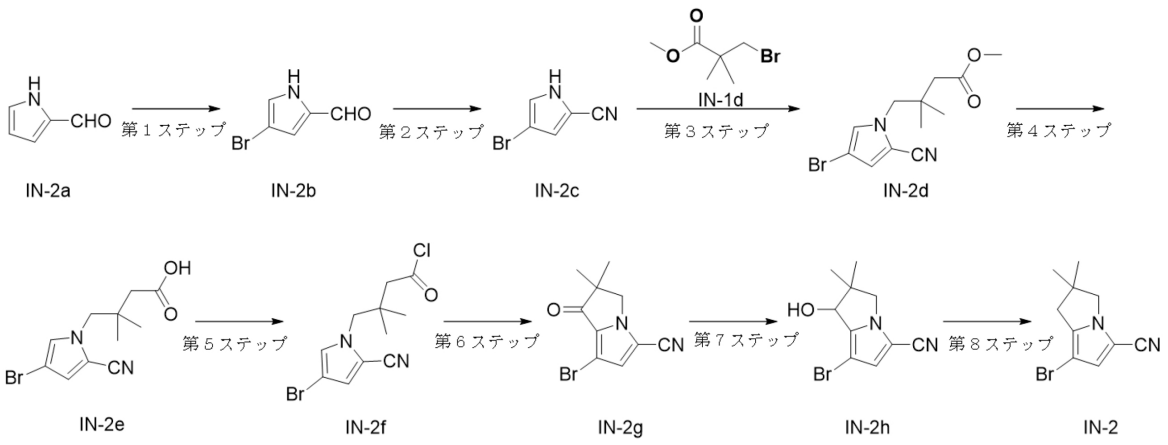
第９ステップ　５，５－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボリナン－２－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール　ＩＮ－１

化合物ＩＮ－１ｉ（５．５ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）に溶解し、ビス（ピナコラート）ジボロン（９．７ｇ、３８．２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５．０ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2ジクロロメタン錯体（２４４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、窒素保護下、８５℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－１（２．４ｇ、収率３６％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７７（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．

中間体２

７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル　ＩＮ－２



【００８７】

第１ステップ　４－ブロモ－１Ｈ－ピロール－２－ホルムアルデヒド　ＩＮ－２ｂ

１Ｈ－ピロール－２－ホルムアルデヒドＩＮ－１ａ（１０．０ｇ、１０５．３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、０℃に冷却し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１９．７ｇ、１１０．５ｍｍｏｌ）を加え、０℃で保温して３０分間反応させ、ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を濃縮して有機溶媒を除去し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物ＩＮ－２ｂ（１２．６ｇ、収率６９％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝１７４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００８８】

第２ステップ ４－ブロモ－１Ｈ－ピロール－２－ホルモニトリル ＩＮ－２ｃ

化合物ＩＮ－２ｂ（５．０ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）を水（１５０ｍＬ）に溶解し、Ｏ－ヒドロキシルアミンスルホン酸（１１．４ｇ、１００．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した（原料と製品をアルデヒド・ケトン発色剤で区別した）。反応液を０℃に冷却し、水酸化カリウム溶液（４Ｎ）でｐＨ＝１３～１４に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物ＩＮ－２ｃ（４．２ｇ、収率８５．０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝１６８．９［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

【００８９】

第３ステップ ４－（４－ブロモ－２－シアノ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，３－ジメチル酪酸メチル ＩＮ－２ｄ

化合物ＩＮ－２ｃ（１．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）に分散させ、炭酸カリウム（１．６ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）及び化合物ＩＮ－１ｄ（１．７ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を室温で加え、８５℃に昇温して一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色液体の表題化合物ＩＮ－２ｄ（１．７ｇ、収率９７％）を得た。

【００９０】

第４ステップ ４－（４－ブロモ－２－シアノ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，３－ジメチル酪酸 ＩＮ－２ｅ

化合物ＩＮ－２ｄ（１．７ｇ、５．７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）及びメタノール（１５ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４Ｍ）を加え、室温にゆっくりと昇温して３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して有機溶媒を除去し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨを酸性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色油状の表題化合物ＩＮ－２ｅ（１．４ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【００９１】

第５ステップ ４－（４－ブロモ－２－シアノ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，３－ジメチルブチリルクロリド ＩＮ－２ｆ

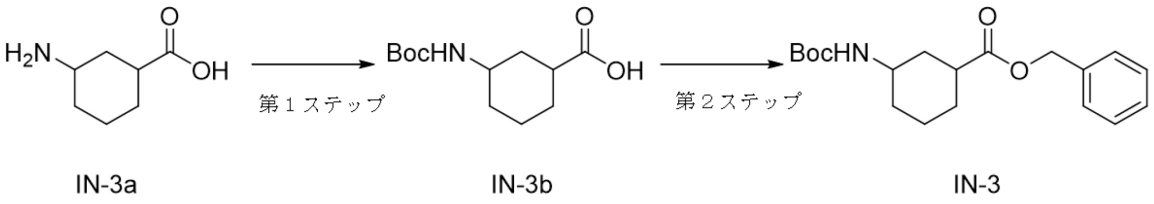
化合物ＩＮ－２ｅ（１．４ｇ、粗生成物）をジクロロメタン（３０ｍＬ）に分散させ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）を室温で加え、０℃に冷却し、塩化オキサリル（９８０ｍｇ、７．７ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温にゆっくりと昇温して３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した（メタノールでクエンチングして薄層クロマトグラフィーにかけた）。反応液を濃縮して黄色油状の表題化合物ＩＮ－２ｆ（１．５ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【００９２】

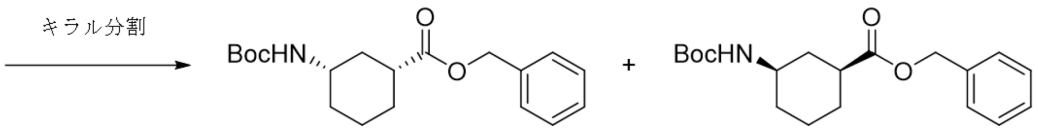
第６ステップ ７－ブロモ－２，２－ジメチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル ＩＮ－２ｇ

三塩化アルミニウム（１．４ｇ、５．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１５ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、窒素保護下、化合物ＩＮ－２ｆ（１．５ｇ、粗生成物）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液を滴下し、滴下終了後、室温に自然昇温させて一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に氷水を注入してクエンチングし、塩酸（１Ｎ）を加えてｐＨを酸性に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物ＩＮ－２ｇ（９００ｍｇ、３段収率６２％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．００（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）．
【００９３】
第７ステップ　７－ブロモ－１－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル　ＩＮ－２ｈ
化合物ＩＮ－２ｇ（８７０ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）をメタノール（１５ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（３３０ｍｇ、８．７ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物ＩＮ－２ｈ（１．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
【００９４】
第８ステップ　７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル　ＩＮ－２
化合物ＩＮ－２ｈ（１．０ｇ、粗生成物）をトリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、窒素置換を行い、トリエチルシラン（１．４ｇ、１２ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色液体の表題化合物ＩＮ－２（３７０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２３９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
中間体３
（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサン－１－ギ酸ベンジル（仮定）　ＩＮ－３－１
（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサン－１－ギ酸ベンジル（仮定）　ＩＮ－３－２



IN-3a　　IN-3b　　IN-3



IN-3-1　　IN-3-2

【００９５】
第１ステップ　３－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサン－１－ギ酸ＩＮ－３ｂ
３－アミノシクロヘキサンギ酸ＩＮ－３ａ（１０．０ｇ、６９．８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（４．２ｇ、１０５ｍｍｏｌ）の水（１００ｍＬ）溶液を加え、固体が全て溶解すると、炭酸ジ－ｔ－ブチル（１９．８

ｇ、９０．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に塩酸（３Ｍ）を加えてｐＨ＝３～４に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、白色固体の表題化合物ＩＮ－３ｂ（１６．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【００９６】

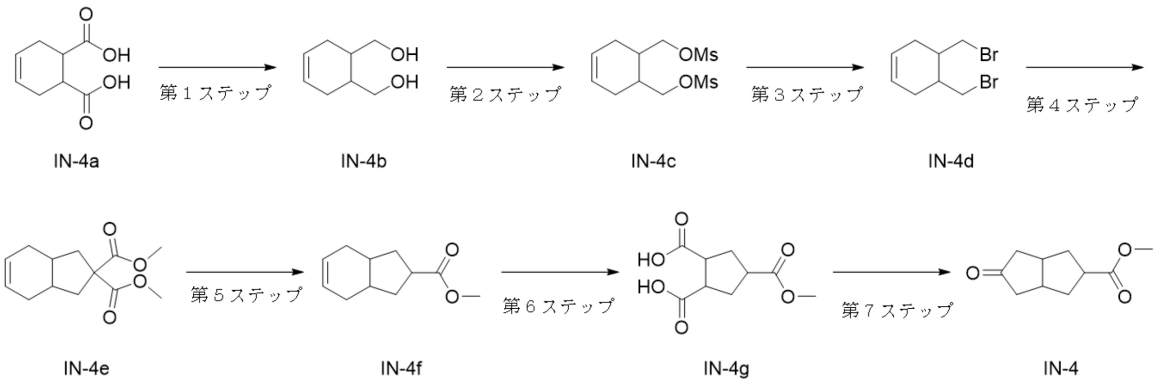
第２ステップ （１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサン－１－ギ酸ベンジル（仮定） ＩＮ－３－１ ＆ （１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキサン－１－ギ酸ベンジル（仮定） ＩＮ－３－２

化合物ＩＮ－３ｂ（２０．２ｇ、粗生成物）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）に溶解し、０℃に温度を下げて、炭酸セシウム（４０．３ｇ、１２３．７ｍｍｏｌ）を加え、窒素保護下、臭化ベンジル（１４．８ｇ、８６．５ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、滴下終了後、ゆっくりと室温に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体化合物ＩＮ－３（２４．９ｇ、２段収率８２％）を得た。５．９ｇについてキラル分割（ＤＡＩＣＥＬ ＡＤ－Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝５：９５）を行って、化合物ＩＮ－３－１（ピーク１，ＲＴ ２１．２ｍｉｎ） （２．７ｇ、収率４６％）及び化合物ＩＮ－３－２（ピーク２，ＲＴ ２９．１ｍｉｎ） （１．５ｇ、＋２７．１°，ｅｅ＝１００％，収率２５％）を得た。文献ＲＴデータによれば、化合物ＩＮ－３－２は所望配置の中間体であった。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝２３４．１ ［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$

中間体４

５－オキソオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル ＩＮ－４



【００９７】

第１ステップ シクロヘキサ－４－エン１，２－ジイルジメタノール ＩＮ－４ｂ

４－シクロヘキセン－１，２－ジカルボン酸ＩＮ－４ａ（２０．０ｇ、１１７．５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４００ｍＬ）に溶解し、０℃に温度を下げて、水素化リチウムアルミニウム（１７．９ｇ、４７１．７ｍｍｏｌ）をバッチ式で加え、滴下終了後、８０℃に昇温して２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液０℃に温度を下げて、水（１８ｍＬ）、水酸化ナトリウム水溶液（１８ｍＬ、１．５Ｎ）を順次加え、１０分間撹拌し、水（５０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌し、ろ過して、ろ過ケーキをテトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を濃縮し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－４ｂ（１６．５ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ５．５７（ｓ，２Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，６Ｈ）．

【００９８】
第２ステップ シクロヘキサ－４－エン１，２－ジイルビス（メチレン）ジメタンスルホン酸エステル ＩＮ－４ｃ
化合物ＩＮ－４ｂ（１６．５ｇ、粗生成物）をジクロロメタン（２００ｍＬ）に溶解し、０℃に温度を下げて、トリエチルアミン（３１．７ｇ、３１３．３ｍｍｏｌ）及び塩化メチルスルホニル（３３．０ｇ、２８８．１ｍｍｏｌ）を順次加え、室温に昇温して２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物ＩＮ－４ｃ（３３．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【００９９】
第３ステップ ４，５－ビス（ブロモメチル）シクロヘキサ－１－エン ＩＮ－４ｄ
化合物ＩＮ－４ｃ（３３．０ｇ、粗生成物）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）に溶解し、臭化リチウム（２８．５ｇ、３２８．２ｍｍｏｌ）を室温で加え、１００℃に昇温して２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を熱ろ過し、酢酸エチルでろ過ケーキを洗浄し、ろ液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－４ｄ（１６．０ｇ、３段収率５１％）を得た。

【０１００】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．６３（ｓ，２Ｈ），３．４２－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，２Ｈ）．

【０１０１】
第４ステップ １，３，３ａ，４，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－インデン－２，２－ジギ酸ジメチル ＩＮ－４ｅ
化合物ＩＮ－４ｄ（１５．０ｇ、５６．０ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）に溶解し、マロン酸ジメチル（１５ｇ、１１３．５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３１．２ｇ、２２５．７ｍｍｏｌ）を室温で加え、１１０℃に昇温して一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－４ｅ（７．５ｇ、収率５６％）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．６３（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，６Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，２Ｈ）．

【０１０２】
第５ステップ ２，３，３ａ，４，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン－２－ギ酸メチル ＩＮ－４ｆ
化合物ＩＮ－４ｅ（７．５ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解し、塩化ナトリウム（３．７５ｇ、６４．２ｍｍｏｌ）を室温で加え、１７０℃に昇温して一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に下げて、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－４ｆ（４．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップの反応にそのまま用いた。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．６６－５．６０（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ），３．０２－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．６８（ｍ，２Ｈ）．

【０１０３】
第６ステップ ４－（メトキシカルボニル）シクロペンタン－１，２－ジギ酸 ＩＮ－４ｇ
化合物ＩＮ－４ｆ（５．３ｇ、粗生成物）をアセトニトリル／酢酸エチル（５０ｍＬ／

５０ｍＬ）に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム（２７．３ｇ、１２７．６ｍｏｌ）の水溶液（１００ｍＬ）及び三塩化ルテニウム（１２２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液をろ過し、ろ液を塩酸（１Ｎ）でｐＨ１～２に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色固体粗生成物を石油エーテル／ジクロロメタンでスラリー化し、ろ過して白色固体の表題化合物ＩＮ－４ｇ（６．２ｇ、粗生成物）を得て、次のステップの反応にそのまま用いた。

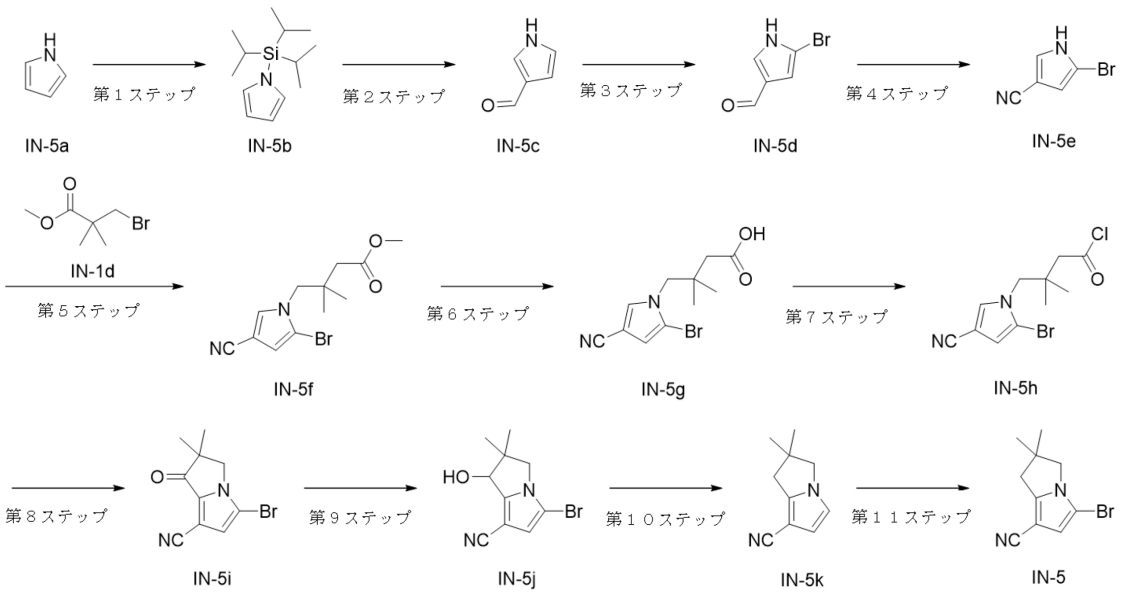
【０１０４】

第７ステップ　５－オキソオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　ＩＮ－４

化合物ＩＮ－４ｇ（２．７ｇ、粗生成物）を酢酸無水物（１６ｍＬ）に溶解し、１３０℃に昇温して２時間反応させ、無水酢酸ナトリウム（８１６ｍｇ、９．９５ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で一晩反応させた。反応液を０℃に冷却し、メタノールを加えてクエンチングして、次に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてｐＨを８～９に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物ＩＮ－４（１．３ｇ、３段収率２３％）を得た。

中間体５

５－ブロモ－７－イソシアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン　ＩＮ－５



【０１０５】

第１ステップ　１－（トリイソプロピルシリル）ピロール　ＩＮ－５ｂ

水素化ナトリウム（１３．７ｇ、３４２ｍｍｏｌ、６０％）をテトラヒドロフラン（４００ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、窒素保護下、ピロールＩＮ－５ａ（１７．４ｇ、２５９ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温に昇温して１時間撹拌し、再度０℃に冷却し、トリイソプロピルクロロシラン（５０．０ｇ、２５９ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温に昇温して２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。氷水に反応液をゆっくりと注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物ＩＮ－５ｂ（６３．０ｇ、粗生成物）を次のステップでそのまま用いた。

【０１０６】

第２ステップ　ピロール－３－ホルムアルデヒド　ＩＮ－５ｃ

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１８．６ｇ、２５６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５

００ｍＬ）に溶解し、室温で塩化オキサリル（３２．５３ｇ、２５６ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で２時間撹拌し、白色固体を生成した。化合物ＩＮ－５ｂ（５２．０ｇ、２３３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、上記反応に滴下し、滴下終了後、２時間加熱還流し、室温に温度を下げて一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮してジクロロメタンを除去し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、褐色液体の表題化合物ＩＮ－５ｃ（７．０ｇ、２段収率３４％）を得た。

【０１０７】

第３ステップ　５－ブロモピロール－３－ホルムアルデヒド　ＩＮ－５ｄ

化合物ＩＮ－５ｃ（７．０ｇ、７３．６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、－６５℃に冷却し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１３．７ｇ、７７．０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）溶液を滴下し、ＴＬＣモニタリングにより完全に反応するまで－６５℃で保温した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物ＩＮ－５ｄ（３．６ｇ、収率２８％）を得た。

【０１０８】

第４ステップ　２－ブロモ－４－イソシアノ－１Ｈ－ピロール　ＩＮ－５ｅ

ヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸（９．３ｇ、８２．２ｍｍｏｌ）を水（４０ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、化合物ＩＮ－５ｄ（３．６ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）を加え、室温に自然昇温させて一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液をろ過し、ろ過ケーキを水洗し、ろ液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨを中性に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、淡黄色固体の表題化合物ＩＮ－５ｅ（３．０ｇ、収率８５％）を得た。

【０１０９】

第５ステップ　４－（２－ブロモ－４－イソシアノ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，３－ジメチル酪酸メチル　ＩＮ－５ｆ

化合物ＩＮ－５ｅ（４．０ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）に分散させ、化合物ＩＮ－１ｄ（７．４ｇ、３５．３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６．５ｇ、４７．０ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、８０℃に昇温して一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色油表題化合物ＩＮ－５ｆ（４．２ｇ、収率５７％）を得た。

【０１１０】

第６ステップ　４－（２－ブロモ－４－イソシアノ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，３－ジメチル酪酸　ＩＮ－５ｇ

化合物ＩＮ－５ｆ（４．１ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）及びメタノール（２０ｍＬ）に分散させ、水酸化ナトリウム水溶液（７ｍＬ、２８ｍｍｏｌ、４Ｍ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して溶媒を除去し、水（５０ｍＬ）を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ約１に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色固体の表題化合物ＩＮ－５ｇ（３．５ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．４９（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，２Ｈ），１．１１（ｓ，６Ｈ）．

【０１１１】

第７ステップ　４－（２－ブロモ－４－イソシアノ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３，３－ジメチルブチリルクロリドＩＮ－５ｈ
化合物ＩＮ－５ｇ（３．５ｇ、粗生成物）をジクロロメタン（８０ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、窒素保護下、塩化オキサリル（２．５ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して、表題化合物ＩＮ－５ｈ（４．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１１２】

第８ステップ　５－ブロモ－７－イソシアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－１－オン　ＩＮ－５ｉ
塩化アルミニウム（３．７ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（８０ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、窒素保護下、化合物ＩＮ－５ｈ（４．０ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８０ｍＬ）溶液を滴下し、滴下終了後、室温に自然昇温させて一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色固体の表題化合物ＩＮ－５ｉ（２．５ｇ、３段収率７６％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．８１（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）．

【０１１３】

第９ステップ　５－ブロモ７－イソシアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－１－オール　ＩＮ－５ｊ
化合物ＩＮ－５ｉ（２．５ｇ、９．９ｍｍｏｌ）をメタノール（５０ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（９４０ｍｇ、２４．８ｍｍｏｌ）をバッチ式で加え、滴下終了後、室温に昇温して１時間撹拌すると、ＬＣＭＳによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物ＩＮ－５ｊ（２．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２３７．１［Ｍ－Ｈ$_{2}$Ｏ］$^{+}$

【０１１４】

第１０ステップ　７－イソシアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン　ＩＮ－５ｋ
化合物ＩＮ－５ｊ（２．０ｇ、粗生成物）をトリフルオロ酢酸（３０ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、窒素保護下、トリエチルシラン（２．７ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して溶媒を除去し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色固体の表題化合物ＩＮ－５ｋ（１．２ｇ、２段収率７６％）を得た。

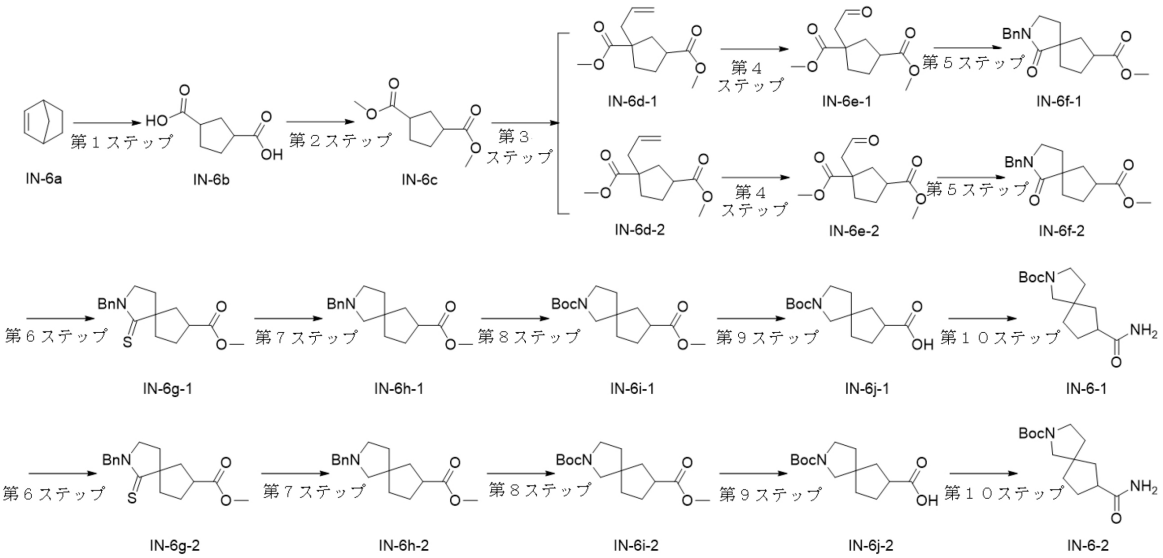
【０１１５】

第１１ステップ　５－ブロモ－７－イソシアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン　ＩＮ－５
化合物ＩＮ－５ｋ（１．２ｇ、７．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に分散させ、０℃に冷却し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．２ｇ、６．７ｍｍｏｌ）をバッチ式で加え、添加終了後、０℃で２０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えて希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色液体の表題化合物ＩＮ－５（１．６ｇ、収率８９％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．３４（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ

），２．８４（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）．

中間体６

７－カルバモイル－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－ギ酸ｔ－ブチル　ＩＮ－６－１，２



【０１１６】

第１ステップ　シクロペンタン－１，３－ジギ酸　ＩＮ－６ｂ

ノルボルネンＩＮ－６ａ（２０．０ｇ、０．２１ｍｏｌ）をアセトニトリル／酢酸エチル（４００ｍＬ／４００ｍＬ）に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム（１８１．８ｇ、０．８５ｍｏｌ）の水溶液（６００ｍＬ）及び三塩化ルテニウム（９６９ｍｇ、４．６７ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液をろ過し、ろ液を水酸化ナトリウム（５Ｎ）溶液でｐＨ１１～１２に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ１～２に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色固体の表題化合物ＩＮ－６ｂ（１８．５ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１１７】

第２ステップ　１，３－ジギ酸ジシクロペンタニル　ＩＮ－６ｃ

化合物ＩＮ－６ｂ（１８．５ｇ、粗生成物）をメタノール（２００ｍＬ）に溶解し、濃硫酸（５ｍＬ）を室温で加え、７０℃に昇温して一晩反応させた。反応液を濃縮して、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、淡黄色液体の表題化合物ＩＮ－６ｃ（１８．６ｇ、２段収率４７％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．３６（ｓ，６Ｈ），２．８７－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，４Ｈ）．

【０１１８】

第３ステップ　１－アリルシクロペンタン－１，３－ジギ酸ジメチル　ＩＮ－６ｄ－１，２

化合物ＩＮ－６ｃ（４０．０ｇ、２１５ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（５００ｍＬ）に分散させ、－６０℃に温度を下げて、窒素保護下、リチウムジイソプロピルアミド（１２０ｍＬ、２４０ｍｍｏｌ、２Ｍテトラヒドロフラン溶液）を滴下し、滴下終了後、－６０℃で３０分間撹拌し、臭化プロピレン（５．８ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を滴下し、滴下終了後、－６０℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチン

グし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、低極性無色液体の表題化合物ＩＮ－６ｄ－１（１２．０ｇ、収率２５％）及び高極性の表題化合物ＩＮ－６ｄ－２（１５．０ｇ、収率３１％）を得た。

化合物ＩＮ－６ｄ－１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．７４－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．０７－５．０２（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，６Ｈ），２．９４－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，２Ｈ）．

化合物ＩＮ－６ｄ－２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．６５－５．５８（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｓ，６Ｈ），２．８２－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．４９（ｍ，１Ｈ）．

【０１１９】

第４ステップ １－（２－オキソエチル）シクロペンタン－１，３－ジギ酸ジメチル ＩＮ－６ｅ－１，２

化合物ＩＮ－６ｄ－１（３．３ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）に溶解し、三塩化ルテニウム（１３８ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（５．６６ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して有機相を除去し、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物ＩＮ－６ｅ－１（１．２ｇ、収率３６％）を得た。

化合物ＩＮ－６ｄ－２（１５．０ｇ、６６．３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）及び水（２００ｍＬ）に溶解し、三塩化ルテニウム（６９０ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（２８．３ｇ、１３２．３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して有機相を除去し、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物ＩＮ－６ｅ－２（７．５ｇ、収率４９％）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．７１（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，６Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．５５－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．５９（ｍ，１Ｈ）．

【０１２０】

第５ステップ ２－ベンジル－１－オキソ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ギ酸メチル ＩＮ－６ｆ－１，２

化合物ＩＮ－６ｅ－１（１．２ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）をメタノール（１５ｍＬ）に溶解し、ベンジルアミン（０．８５ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．０ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物ＩＮ－６ｆ－１（１．１ｇ、収率７３％）を得た。

化合物ＩＮ－６ｅ－２（７．５ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）をメタノール（８０ｍＬ）に溶解し、ベンジルアミン（５．３ｇ、４９．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６．２ｇ、９８．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチルで希釈し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物ＩＮ－６ｆ－２（７．０ｇ、収率７４％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝２８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０１２１】
第６ステップ ２－ベンジル－１－チオ－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ギ酸メチル ＩＮ－６ｇ－１，２
化合物ＩＮ－６ｆ－１（１．２ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）をトルエン（６ｍＬ）に溶解し、ローソン試薬（２．５３ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）を室温で加え、１００℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより無色油状の表題化合物ＩＮ－６ｇ－１（９３２ｍｇ、収率７３％）を得た。
化合物ＩＮ－６ｆ－２（２．０ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）をトルエン（６ｍＬ）に溶解し、ローソン試薬（４．２２ｇ、１０．４３ｍｍｏｌ）を室温で加え、１００℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより無色油状物の表題化合物ＩＮ－６ｇ－２（１．６ｇ、収率７６％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝３０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０１２２】
第７ステップ ２－ベンジル－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ギ酸メチル ＩＮ－６ｈ－１，２
化合物ＩＮ－６ｇ－１（９３２ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６ｍＬ）に溶解し、ラネーニッケルを室温で加え、６５℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、無色油状の表題化合物ＩＮ－６ｈ－１（７５５ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
化合物ＩＮ－６ｇ－２（１．６ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６ｍＬ）に溶解し、ラネーニッケルを室温で加え、６５℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、無色油状の表題化合物ＩＮ－６ｈ－２（１．２ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝２７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０１２３】
第８ステップ ７－メチル２－アザスピロ［４．４］ノナン－２，７－ジギ酸ｔ－ブチル ＩＮ－６ｉ－１，２
化合物ＩＮ－６ｈ－１（７５５ｍｇ、粗生成物）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、炭酸ジ－ｔ－ブチル（０．７１ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）及びパラジウム／炭素（１００ｍｇ、１０％）を加え、水素雰囲気中、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を珪藻土でろ過して、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物ＩＮ－６ｉ－１（７４７ｍｇ、２段収率８６％）を得た。
化合物ＩＮ－６ｈ－２（１．２ｇ、粗生成物）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、炭酸ジ－ｔ－ブチル（１．１５ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）及びパラジウム／炭素（２００ｍｇ、１０％）を加え、水素雰囲気中、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を珪藻土でろ過して、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物ＩＮ－６ｉ－２（１．１ｇ、２段収率７４％）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．６８（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８６（ｍ，１Ｈ），２

．０６－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５６－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４６　（ｓ，９Ｈ）．

【０１２４】

第９ステップ　２－（ｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ギ酸　ＩＮ－６ｊ－１，２

化合物ＩＮ－６ｉ－１（７４７ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）をメタノール／テトラヒドロフラン／水（８ｍＬ／３ｍＬ／３ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（１５８ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ約４に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、無色油状液体の表題化合物ＩＮ－６ｊ－１（７２５ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

化合物ＩＮ－６ｉ－２（１．１ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）をメタノール／テトラヒドロフラン／水（１２ｍＬ／６ｍＬ／６ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（２３３ｍｇ、５．８３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ約４に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、無色油状液体の表題化合物ＩＮ－６ｊ－２（８３０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１２５】

第１０ステップ　７－カルバモイル－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－ギ酸ｔ－ブチル　ＩＮ－６－１，２

化合物ＩＮ－６ｊ－１（３００ｍｇ、粗生成物）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（８３８ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４７５ｍｇ、３．６８ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（１４９ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物ＩＮ－６－１（２６０ｍｇ、２段収率８６％）を得た。

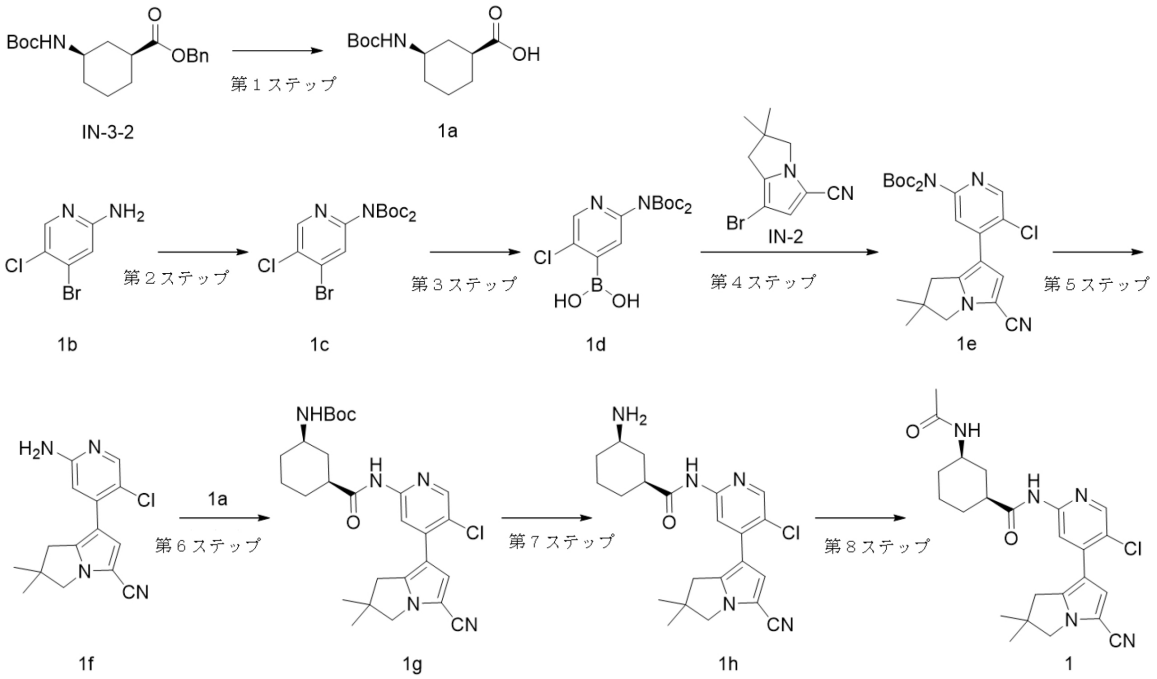
化合物ＩＮ－６ｊ－２（８３０ｍｇ、粗生成物）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（１．４ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７９３ｍｇ、６．１４ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（２４９ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物ＩＮ－６－２（７６０ｍｇ、２段収率７３％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．４０（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．８１－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．

【０１２６】

＜実施例１＞

（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　１



【０１２７】

第１ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－３－ｔ－ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサンギ酸１ａ

中間体ＩＮ－３－２（１．５ｇ、４．５ｍｍｏｌ）をメタノール（２５ｍＬ）に溶解し、パラジウム／炭素（１５０ｍｇ、１０％）を加え、水素雰囲気中、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、白色固体の表題化合物１ａ（１．１ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１２８】

第２ステップ　（４－ブロモ－５－クロロピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート　１ｃ

４－ブロモ－５－クロロピリジン－２－アミノ１ｂ（３．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）をｔ－ブタノール／アセトン（１：１）の混合溶媒（１００ｍＬ）に分散させ、トリエチルアミン（６．２ｇ、６１．３ｍｍｏｌ）、炭酸ジ－ｔ－ブチル（１２．７ｇ、５８．２ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（触媒量）を加え、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して有機溶媒を除去し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１ｃ（７．５ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），１．４１（ｓ，１８Ｈ）．

【０１２９】

第３ステップ　（２－（（ジ－ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－クロロピリジン－４－イル）ホウ酸　１ｄ

化合物１ｃ（１．０ｇ、粗生成物）を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）に分散させ、ビス（ピナコラート）ジボロン（９５０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７３０ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ジクロロメタン錯体（触媒量）を順次加え、窒素保護下、９０℃に昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を室温に冷却し、ろ過し、酢酸エチルでろ過ケーキを洗浄し、ろ液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、濃縮し、褐色油状物の表題化合物１ｄ（２．５ｇ、粗生成物）を次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝３７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１３０】

第４ステップ （５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート １ｅ

化合物１ｄ（２５０ｍｇ、粗生成物）及び中間体ＩＮ－２（１．２ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に分散させ、炭酸ナトリウム（２２０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（触媒量）を順次加え、窒素保護下、１００℃に昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、ろ過し、酢酸エチルでろ過ケーキを洗浄し、ろ液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１ｅ（３００ｍｇ、３段収率２６％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝３８７．２［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$

【０１３１】

第５ステップ ７－（２－アミノ－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル １ｆ

化合物１ｅ（３００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に分散させ、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色固体の表題化合物１ｆ（２５０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝２８７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１３２】

第６ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシルｔ－ブチルカーバメート １ｇ

化合物１ｆ（２５０ｍｇ、粗生成物）及び化合物１ａ（３１７ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に分散させ、ピリジン（４１３ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）及び１－プロピルリン酸無水物（２．２ｇ、６．９ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を室温で順次加え、８５℃に昇温して一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてｐＨをアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１ｇ（２１０ｍｇ、２段収率６７％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝５１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１３３】

第７ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １ｈ

化合物１ｇ（２１０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４ｍＬ）に分散させ、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色固体の表題化合物１ｈ（２２０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１３４】

第８ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル） シクロヘキサン－１－ホルムアミド １

化合物１ｈ（２２０ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（４ｍＬ）に分散させ、トリエチルアミン（１０８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（８２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で１５分間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール５０：１～３０：１）により粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１（１６０ｍｇ、２段収率８６％）を得た。

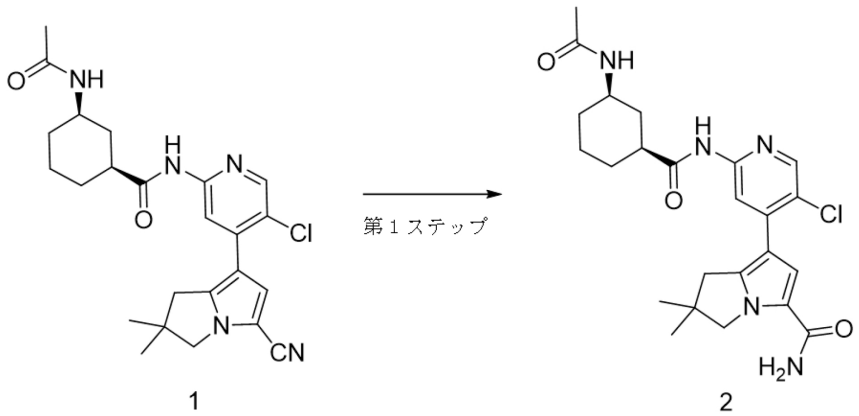
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．３０－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，７Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，１Ｈ）． （９６．４９％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１３５】

＜実施例２＞

７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド ２



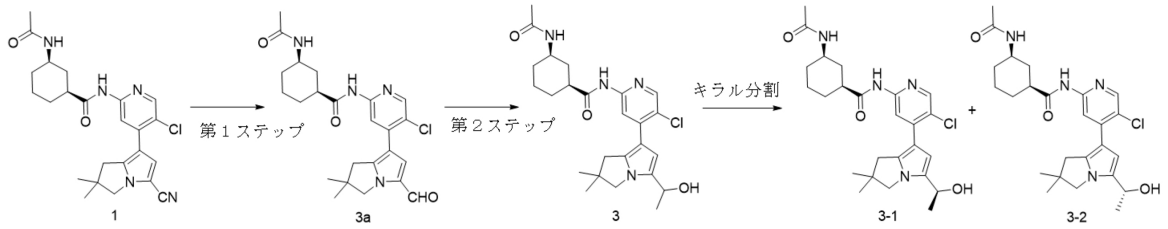
1 2

化合物１（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（１ｍＬ）に分散させ、炭酸カリウム（３０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（１ｍＬ、３０％）を順次加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物２（３５．４ｍｇ、収率６８％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝ ４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｂｒ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｂｒ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ， ６Ｈ），１．２８－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ），１．１０－１．０５（ｍ，１Ｈ）．（９９．３３％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１３６】
＜実施例３＞
（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　３－１
（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　３－２



【０１３７】
第１ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－ホルミル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　３ａ
化合物１（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、－６０℃に冷却し、ジイソブチルアルミニウムハイドライド（０．３５ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ、１．５Ｍテトラヒドロフラン溶液）を滴下し、滴下終了後、－６０℃で４時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。氷水に反応液を注入して、希塩酸（１Ｎ）を加えてｐＨを酸性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、表題化合物３ａ（７６ｍｇ、収率７６％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０１３８】
第２ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　３－１　＆　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　３－２
化合物３ａ（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）に溶解し、室温で臭化メチルマグネシウム（０．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ、３Ｍテトラヒドロフラン溶液）を滴下し、滴下終了後、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を注入してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、中性アルミナカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色固体の表題化合物３（４６ｍｇ、収率６１％）を得た。キラル分割（ナノマイクロテクノロジー　ＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＥｔＯＨ：Ｈｅｘａｎｅ＝５：９５）を行って、淡黄色固体化合物３－１（ピーク１、ＲＴ　１０．３ｍｉｎ）　（１９．３ｍｇ、収率４２％）及び淡黄色固体化合物３－２（ピーク２、ＲＴ　２０．４ｍｉｎ）　（１２．９ｍｇ、収率２８％）を得た。
【０１３９】
化合物３－１
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝　４７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．０６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｓ，５Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，６Ｈ）．（９７．７９％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

化合物３－２

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝ ４７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

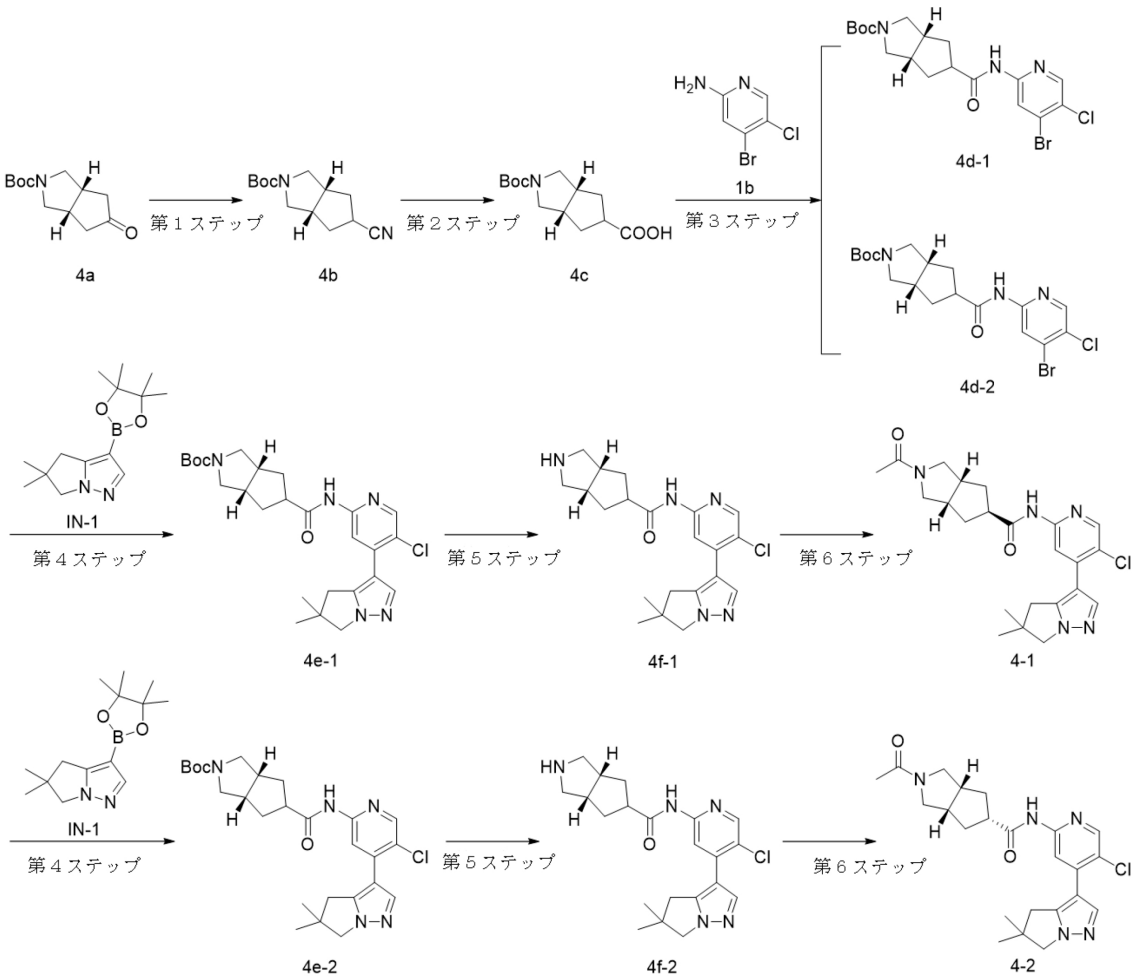
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．４５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｓ，５Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，４Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，６Ｈ）．（９８．３３％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１４０】

＜実施例４＞

（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ４－１

（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ４－２



【０１４１】

第１ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－５－シアノヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－ギ酸ｔ－ブチル　４ｂ

（３ａＲ，６ａＳ）－５－オキソヘキサヒドロペンタレン［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－ギ酸ｔ－ブチル４ａ（３．０ｇ、１３．３２ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホニルメチルイソシアニド（９９２ｍｇ、３３．２９ｍｍｏｌ）をエチレングリコールジメチルエーテル（２０ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、０℃に冷却し、エタノール（１．５３ｇ、３３．２９ｍｍｏｌ）及びカリウムｔ－ブトキシド（４．８８ｇ、４３．５３ｍｍｏｌ）を順次加え、６０℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣ検出の結果、完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物４ｂ（１．２２ｇ、収率３９％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．５４－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０１４２】

第２ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－２－（ｔ－ブトキシカルボニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ギ酸　４ｃ

化合物４ｂ（５９０ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）をエチレングリコール（６ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）に溶解し、水酸化カリウム（４２１ｍｇ、７．５０ｍｍｏｌ）を室温で加え、１１５℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣ検出の結果、完全に反応した。反応液

を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ＝３程度に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色油状液体の表題化合物４ｃ（６０２ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝２５６．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１４３】

第３ステップ （３ａＲ，６ａＳ）－５－（（４－ブロモ－５－クロロピリジン－２－イル）カルバモイル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－ギ酸ｔ－ブチル ４ｄ－１，２

化合物４ｃ（４７０ｍｇ、粗生成物）及び４－ブロモ－５－クロロ－２アミノピリジン１ｂ（３１８ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１４ｍＬ）に溶解し、ピリジン（７２６ｍｇ、９．１８ｍｍｏｌ）を室温で加え、１－プロピルリン酸無水物（３．９ｇ、６．１２ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を滴下し、反応液を室温で撹拌しながら一晩反応させた。ＴＬＣ検出の結果、完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、低極性の表題化合物４ｄ－１（４５４ｍｇ、収率６６％）及び高極性の表題化合物４ｄ－２（３０９ｍｇ、収率４５％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１４４】

第４ステップ （３ａＲ，６ａＳ）－５－（（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－ギ酸ｔ－ブチル ４ｅ－１，２

化合物４ｄ－１（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び中間体ＩＮ－１（１７１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１２５ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2ジクロロメタン錯体（触媒量）を室温で順次加え、窒素保護下、９０℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物４ｅ－１（１０９ｍｇ、収率４８％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝５００．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物４ｄ－２（３０９ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及び中間体ＩＮ－１（２７６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１９４ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2ジクロロメタン錯体（触媒量）を室温で順次加え、窒素保護下、９０℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物４ｅ－２（７２ｍｇ、収率３２％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝５００．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１４５】

第５ステップ （３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド ４ｆ－１，２

化合物４ｅ－１（１０９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を滴下し、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を濃縮して、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色固体の表題化

合物４ｆ－１（８０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４００．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物４ｅ－２（７２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を滴下し、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を濃縮して、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色固体の表題化合物４ｆ－２（５６ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４００．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１４６】

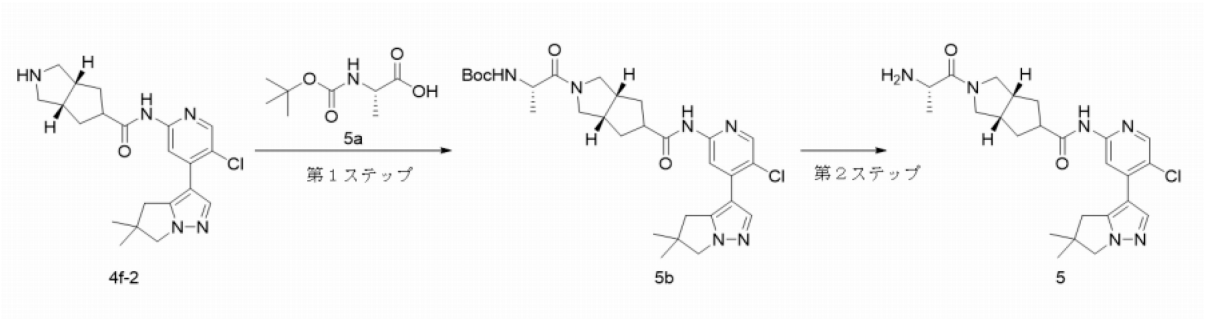
第６ステップ （３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ４－１ ＆ （３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ４－２
化合物４ｆ－１（３０ｍｇ、粗生成物）及びトリエチルアミン（１６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４ｍＬ）に溶解し、酢酸無水物（１２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で半時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｅｒｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物４－１（２７ｍｇ、２段収率７５％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｓ，２Ｈ），２．８６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）． （９７．３４％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１４７】

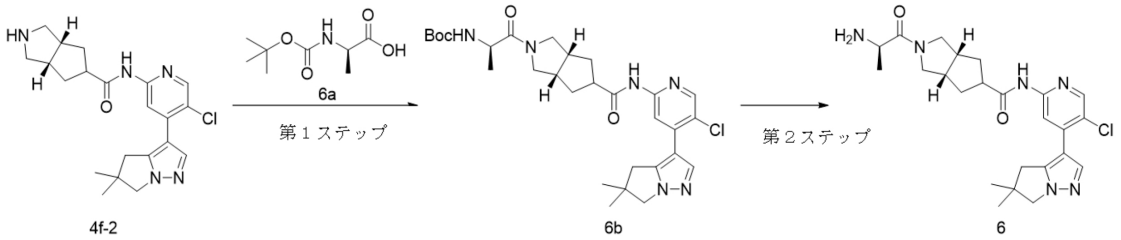
化合物４ｆ－２（５６ｍｇ、粗生成物）及びトリエチルアミン（２８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４ｍＬ）に溶解し、酢酸無水物（２１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で半時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｅｒｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物４－２（４０ｍｇ、２段収率６３％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．６２－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）． （９６．９５％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１４８】

＜実施例５＞
（３ａＲ，６ａＳ）－２－（Ｌ－アラニル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド ５



【０１４９】
第１ステップ （（２Ｓ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）ｔ－ブチルカーバメート ５ｂ
化合物４ｆ－２（７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ－Ｌ－アラニン５ａ（６６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（８ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物５ｂ（１００ｍｇ、収率１００％）を得た。
【０１５０】
第２ステップ （３ａＲ，６ａＳ）－２－（Ｌ－アラニル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド ５
化合物５ｂ（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物５（４０ｍｇ、収率４８％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．３９（ｍ，７Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．７２－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ），１．１０（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１０．４Ｈｚ，３Ｈ）． （９８．９７％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）
【０１５１】
＜実施例６＞
（３ａＲ，６ａＳ）－２－（Ｄ－アラニル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド ６



【０１５２】

第１ステップ　（（２Ｒ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）ｔ－ブチルカーバメート　６ｂ

化合物４ｆ－２（７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ－Ｄ－アラニン６ａ（６６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（８ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。

反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物６ｂ（９０ｍｇ、収率９０％）を得た。

【０１５３】

第２ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－２－（Ｄ－アラニル）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド　６

化合物６ｂ（９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物６（４０ｍｇ、収率５４％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４７１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

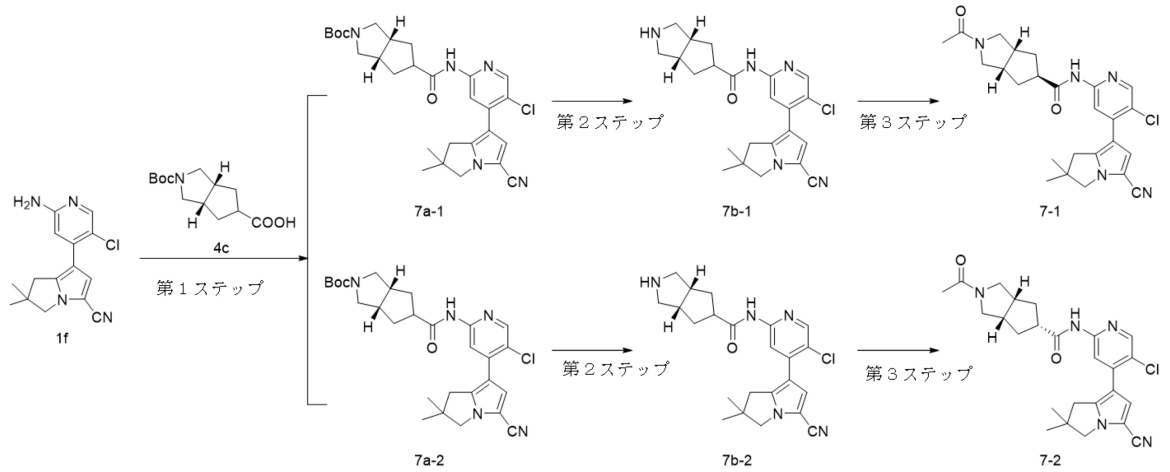
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$＋Ｄ$_{2}$Ｏ）δ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．８２（ｍ，０．５Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，０．５Ｈ），３．５１－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．１６－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．７４－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．２２（ｍ，９Ｈ）．　（９７．１８％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０１５４】

＜実施例７＞

（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）　７－１

（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）　７－２



【０１５５】

第１ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－ギ酸ｔ－ブチル　７ａ－１，２

化合物４ｃ（４２０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）及び化合物１ｆ（３９３ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、ピリジン（６５１ｍｇ、８．２３ｍｍｏｌ）及び１－プロピルリン酸無水物（３．５ｇ、５．５０ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ検出の結果、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、低極性白色固体化合物７ａ－１（１１０ｍｇ、収率１５％）及び高極性白色固体化合物７ａ－２（１０５ｍｇ、収率１５％）を得た。

【０１５６】

第２ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド　７ｂ－１，２

化合物７ａ－１（１１０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、表題化合物７ｂ－１（粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

化合物７ａ－２（１０５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、表題化合物７ｂ－２（粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１５７】

第３ステップ　（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）　７－１　＆　（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）　７－２

化合物７ｂ－１（粗生成物）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２ｍＬ）及び酢酸無水物（２８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、酢酸エチルで溶解

し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物７－１（７５ｍｇ、２段収率７７％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４６６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，５Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．　（９８．７３％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０１５８】

化合物７ｂ－２（粗生成物）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２ｍＬ）及び酢酸無水物（２６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、酢酸エチルで溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物７－２（６７ｍｇ、２段収率７２％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４６６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

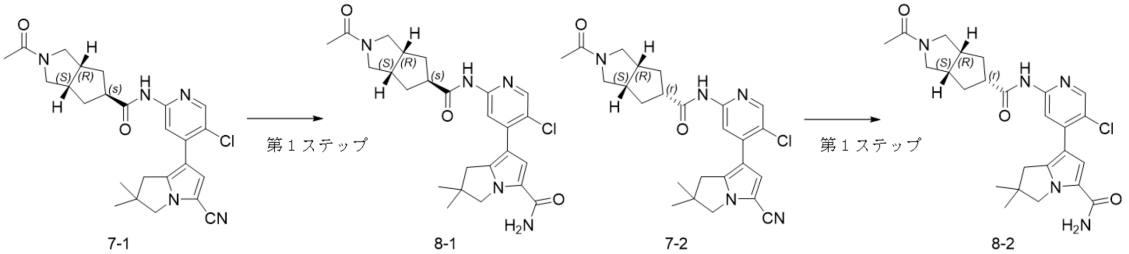
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．　（９６．６６％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０１５９】

＜実施例８＞

（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）　８－１

（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定）　８－２



【０１６０】

化合物７－１（１５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（２ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（８９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（２ｍＬ、３０％）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物８－１（７８ｍｇ、収率５０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｂｒ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｂｒ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．６７－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ）．（９７．１６％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０１６１】

化合物７－２（２３０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（３ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１５０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（３ｍＬ、３０％）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物８－２（１３２ｍｇ、収率５６％）を得た。

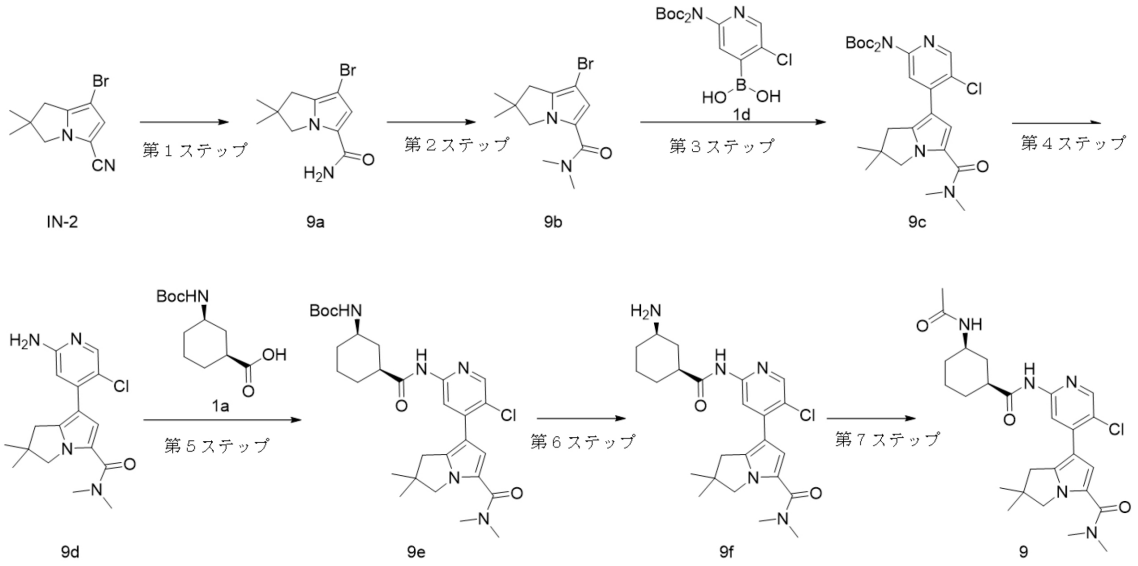
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｂｒ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｂｒ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ）．（９７．８８％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０１６２】

＜実施例９＞

７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド　９



【０１６３】

第１ステップ　７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド　９ａ

中間体ＩＮ－２（１．５０ｇ、６．２７ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（０．５０ｇ、１２．５０ｍｍｏｌ）を室温で加え、８０℃に昇温して３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液

を室温に冷却し、濃縮し、水を加えて、固体を析出させ、ろ過して、ろ過ケーキを洗浄して乾燥し、白色固体の表題化合物９ａ（１．２ｇ、収率７４％）を得た。

【０１６４】

第２ステップ　７－ブロモ－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド　９ｂ

化合物９ａ（５５０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、水素化ナトリウム（１５４ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で加え、１０分間撹拌し、ヨードメタン（１．２ｇ、８．４５ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、黄色固体の表題化合物９ｂ（５００ｍｇ、収率８３％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．５８（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｓ，６Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），１．１７（ｓ，６Ｈ）．

【０１６５】

第３ステップ　（５－クロロ－４－（５－（ジメチルカルバモイル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート　９ｃ

化合物９ｂ（３００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）をジオキサン（１０ｍＬ）及び水（３ｍＬ）に溶解し、化合物１ｄ（５２５ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２２３ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を室温で順次加え、窒素保護下、１００℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物９ｃ（３００ｍｇ、収率５４％）を得た。

【０１６６】

第４ステップ　７－（２－アミノ－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５ホルムアミド　９ｄ

化合物９ｃ（３００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で３時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は残っていた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えてアルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物９ｄ（８０ｍｇ、収率４３％）を得た。

【０１６７】

第５ステップ　（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（５－クロロ－４－（５－（ジメチルカルバモイル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート　９ｅ

化合物９ｄ（７８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び化合物１ａ（６８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（２９３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）及びピリジン（７３ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を室温で加え、８０℃に昇温して３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物９ｅ（１７７ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１６８】

第６ステップ　７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド　９ｆ

化合物９ｅ（１７７ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物９ｆ（１３０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１６９】

第７ステップ　７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド　９

化合物９ｆ（１３０ｍｇ、粗生成物）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解し、酢酸無水物（３４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（４２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物９（７０ｍｇ、３段収率６１％）を得た。

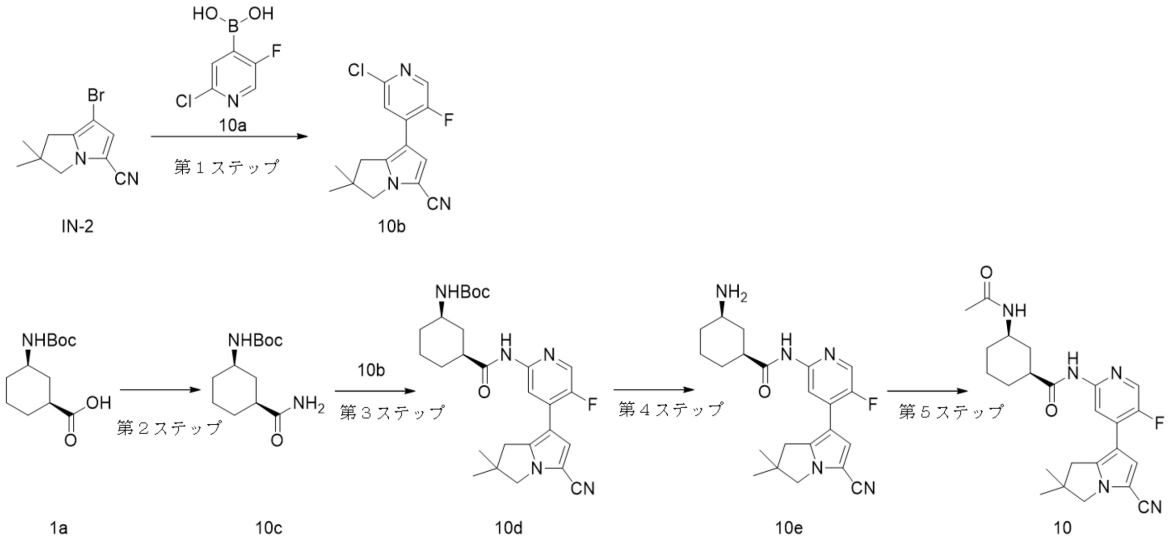
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝５００．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｓ，６Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，６Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ），１．１２－１．０５（ｍ，１Ｈ）．（９６．７２％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１７０】

＜実施例１０＞

（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　１０



【０１７１】

第１ステップ　７－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル　１０ｂ

中間体ＩＮ－２（５００ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５－フルオロピリ

ジン－４－ホウ酸１０ａ（５５０ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム（３３２ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、９０℃に昇温して３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、表題化合物１０ｂ（１２０ｍｇ、収率２０％）を得た。

【０１７２】

第２ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－カルバモイルシクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート １０ｃ

化合物１ａ（４００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（９５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１３ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を加え、１５分間撹拌し、次に、塩化アンモニウム（１０１ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完了した。反応液を水に入れて、固体を析出させ、ろ過して、ろ過ケーキを洗浄して乾燥し、略白色固体の表題化合物１０ｃ（３３０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１７３】

第３ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート １０ｄ

化合物１０ｂ（１２０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び化合物１０ｃ（１４９ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びカリウムｔ－ブトキシド（９２ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、１００℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、表題化合物１０ｄ（１２０ｍｇ、収率５９％）を得た。

【０１７４】

第４ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １０ｅ

化合物１０ｄ（１２０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物１０ｅ（１００ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１７５】

第５ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １０

化合物１０ｅ（１００ｍｇ、粗生成物）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解し、酢酸無水物（３１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、表題化合物１０（５８ｍｇ、２段収率５５％）を得た。

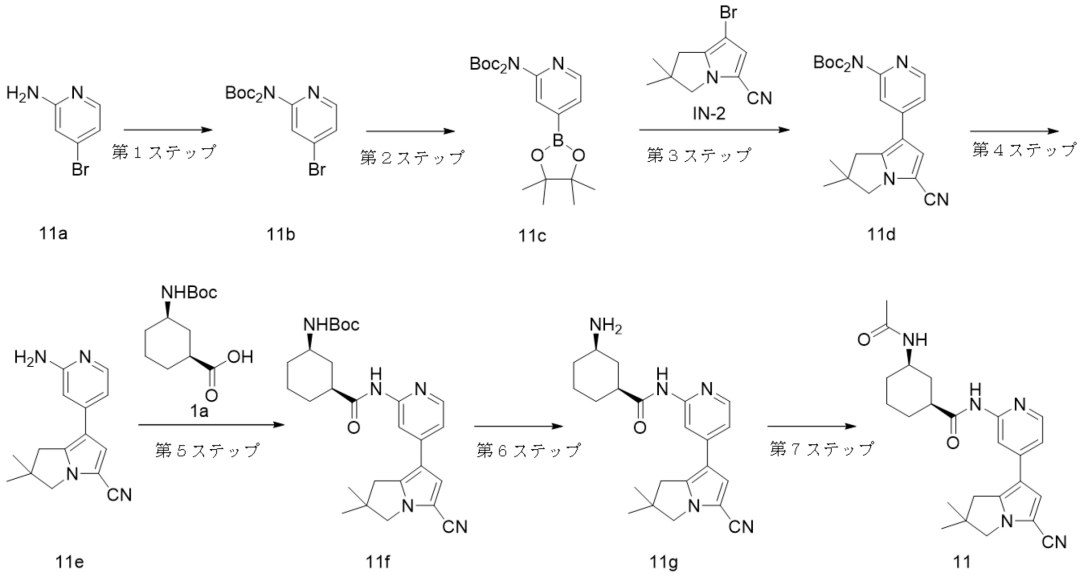
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４３８．２ $[M+H]^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２８（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，２Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｓ，６Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，９Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，１Ｈ）．（９９．６２％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０１７６】

＜実施例１１＞

（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　１１



【０１７７】

第１ステップ　（４－ブロモピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート　１１ｂ

２－アミノ－４－ブロモピリジン１１ａ（２．０ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）及び炭酸ジ－ｔ－ブチル（６．５ｇ、２９．７８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、４－ジメチルアミノピリジン（１２２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物１１ｂ（３．５ｇ、収率８１％）を得た。

【０１７８】

第２ステップ　（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボリナン－２－イル）ピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート　１１ｃ

窒素保護下、化合物１１ｂ（３．５ｇ、９．３８ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（３．５７ｇ、１４．０６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）に溶解し、酢酸カリウム（２．３０ｇ、２３．４４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３４３ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を室温で加え、９０℃に昇温して一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１１ｃ（２．７ｇ、収率６８％）を得た。

【０１７９】
第３ステップ （４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート １１ｄ
窒素保護下、化合物１１ｃ（５００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及び中間体ＩＮ－２（３４０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解し、炭酸ナトリウム（２５４ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を室温で加え、９０℃に昇温して３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１１ｄ（３８０ｍｇ、収率７０％）を得た。
【０１８０】
第４ステップ ７－（２－アミノピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル １１ｅ
化合物１１ｄ（３８０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（９ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、室温で３０分間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１１ｅ（２２０ｍｇ、収率７９％）を得た。
【０１８１】
第５ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート １１ｆ
化合物１１ｅ（２２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、化合物１ａ（２３３ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びピリジン（２０６ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（１．１１ｇ、１．７４ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を加え、４０℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色表題化合物１１ｆ（２３４ｍｇ、収率５６％）を得た。
【０１８２】
第６ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １１ｇ
化合物１１ｆ（２３４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（９ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、室温で３０分間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体化合物１１ｇ（１２１ｍｇ、収率６５％）を得た。
【０１８３】
第７ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １１
化合物１１ｇ（１２１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（６６ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（４０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムク

ロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体化合物１１（７５ｍｇ、収率５６％）を得た。

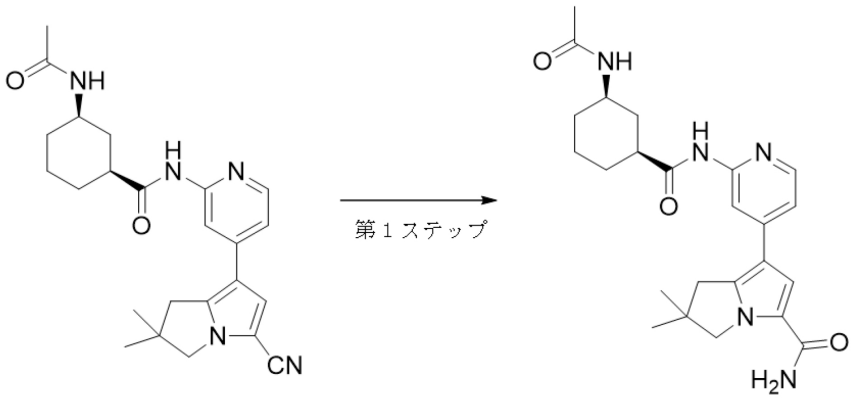
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４２（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），２．６４－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７６（ｍ，６Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，９Ｈ），１．１０－１．０５（ｍ，１Ｈ）． （９５．４２％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１８４】

＜実施例１２＞

７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）ピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド １２



11 12

【０１８５】

化合物１１（７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（５ｍＬ）に溶解し、過酸化水素（６０ｍｇ、３０％）を加え、室温で２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１２（１５ｍｇ、収率１９％）を得た。

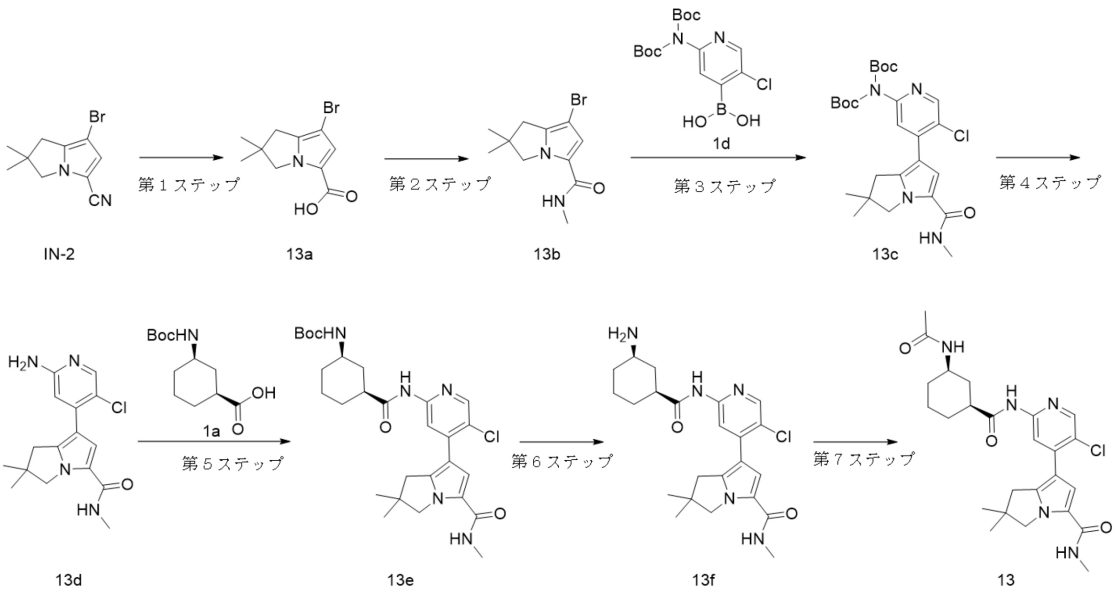
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４３８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９１（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．６６－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｓ，６Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，９Ｈ）． （９７．４２％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１８６】

＜実施例１３＞

７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，２，２－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド １３



【０１８７】

第１ステップ　７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ギ酸　１３ａ

中間体ＩＮ－２（２．０ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）をエタノール（４０ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（３．３４ｇ、８３．５２ｍｍｏｌ）を室温で加え、８０℃に昇温して４８時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、希塩酸（１Ｎ）を加えて酸性に調整し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物１３ａ（１．５０ｇ、収率７０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１８８】

第２ステップ　７－ブロモ－Ｎ，２，２－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド　１３ｂ

化合物１３ａ（１．０ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）及びメチルアミン塩酸塩（３９２ｍｇ、５．８０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（２．２１ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１３ｂ（１．１ｇ、収率１００％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１８９】

第３ステップ　（５－クロロ－４－（２，２－ジメチル－５－（メチルカルバモイル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート　１３ｃ

化合物１３ｂ（１．１ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）、化合物１ｄ（２．２２ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（８６０ｍｇ、８．１１ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）の混合溶媒に分散させ、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、８５℃に昇温して３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエ

ンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１３ｃ（２５０ｍｇ、収率１５％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４１９．２［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$

【０１９０】

第４ステップ ７－（２－アミノ－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，２，２－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド １３ｄ

化合物１３ｃ（２５０ｍｇ、０．４８ ｍｍｏｌ ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えてアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１３ｄ（１７０ｍｇ、収率８９％）を得た。

【０１９１】

第５ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（５－クロロ－４－（２，２－ジメチル－５－（メチルカルバモイル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート １３ｅ

化合物１３ｄ（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、化合物１ａ（９０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（３９４ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、５０％Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液）及びピリジン（１４７ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を室温で加え、８０℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１３ｅ（６０ｍｇ、収率３６％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝５４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９２】

第６ステップ ７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，２，２－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド １３ｆ

化合物１３ｅ（６０ｍｇ、０．１１ ｍｍｏｌ ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えてアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体の表題化合物１３ｆ（４７ｍｇ、収率９６％）を得た。

【０１９３】

第７ステップ ７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ，２，２－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド １３

化合物１３ｆ（４７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、酢酸無水物（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１３（３５ｍｇ、収率６５％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２

．６３－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１８７（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，６Ｈ），１．２８－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ），１．０９－１．０６（ｍ，１Ｈ）．（９８．６８％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０１９４】

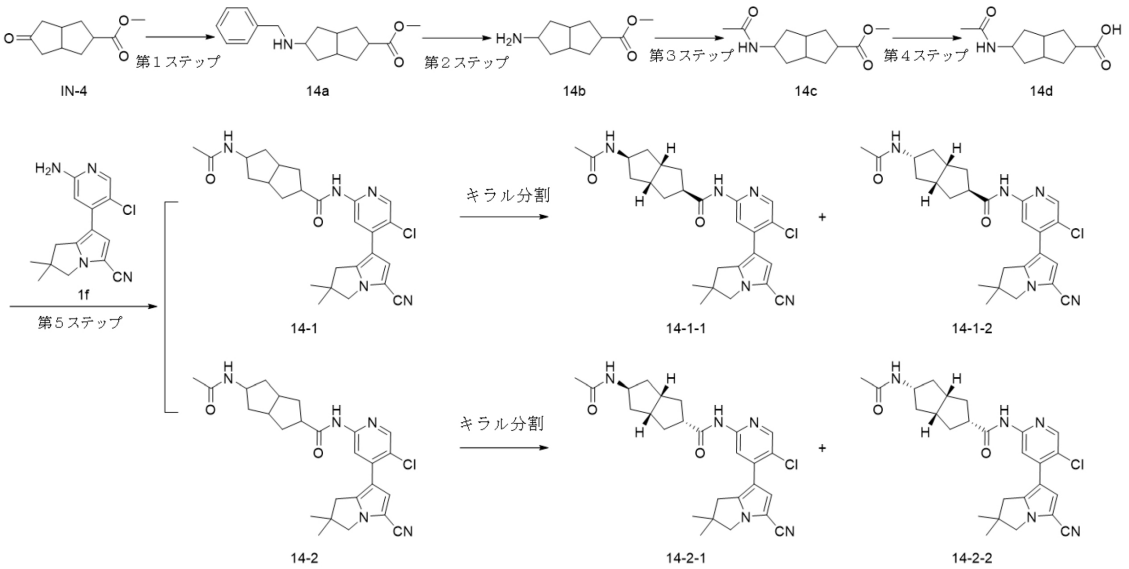
＜実施例１４＞

（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）　１４－１－１

（２ｒ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）　１４－１－２

（２ｓ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）　１４－２－１

（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定）　１４－２－２



【０１９５】

第１ステップ　５－（ベンジルアミノ）オクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　１４ａ

中間体ＩＮ－４（５００ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）及びベンジルアミン（３５３ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（１５ｍＬ）に分散させ、室温で３０分間撹拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８７５ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）及び酢酸（１６５ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１４ａ（６１０ｍｇ、収率８３％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２７４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９６】

第２ステップ　５－アミノオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　１４ｂ

化合物１４ａ（６１０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）をメタノール（１２ｍＬ）に分散させ、パラジウム／炭素（２００ｍｇ、１０％）を加え、水素雰囲気中、室温で一晩撹拌した

。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、油状液体の表題化合物１４ｂ（３９０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝１８４．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９７】

第３ステップ ５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル １４ｃ

化合物１４ｂ（３９０ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（４３４ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（３２６ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、黄色油状の表題化合物１４ｃ（４００ｍｇ、２段収率８０％）を得た。

【０１９８】

第４ステップ ５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸 １４ｄ

化合物１４ｃ（３００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（０．８ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ、５Ｎ）水溶液を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ２～３に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、白色固体の表題化合物１４ｄ（２２０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０１９９】

第５ステップ （２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定） １４－１－１ ＆ （２ｒ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定） １４－１－２ ＆ （２ｓ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定） １４－２－１ ＆ （２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド（仮定） １４－２－２

化合物１４ｄ（２２０ｍｇ、粗生成物）及び化合物１ｆ（２５０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に分散させ、ピリジン（０．４ｍＬ、４．９７ｍｍｏｌ）及び１－プロピルリン酸無水物（２．２２ｇ、３．４９ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を室温で順次加え、８５℃に昇温して２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の低極性化合物１４－１（９０ｍｇ、収率１９％）及び高極性化合物１４－２（９６ｍｇ、収率２０％）を得た。化合物１４－１についてキラル分割を行って（ナノマイクロテクノロジー ＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝２０：８０）、化合物１４－１－１（ピーク１，ＲＴ １７．２ｍｉｎ） （６０ｍｇ、収率６７％）、化合物１４－１－２（ピーク２，ＲＴ ２４．１ｍｉｎ） （１５ｍｇ、収率１６％）を得た。化合物１４－２についてキラル分割を行って（ナノマイクロテクノロジー ＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝２０：８０）、化合物１４－２－１（ピーク１，ＲＴ ３０．０ｍｉｎ） （１５ｍｇ、収率１７％）、化合物１４－２－２（

ピーク２，ＲＴ　４２．０ｍｉｎ）　（６０ｍｇ、収率６７％）を得た。

【０２００】

化合物１４－１－１

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．５４－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ），１．１８－１．１３（ｍ，２Ｈ）．　（９８．６５％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

化合物１４－２－２

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．７３（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７５（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．６３（ｓ，２Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ），１．０４－０．９５（ｍ，２Ｈ）．　（９８．９０％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

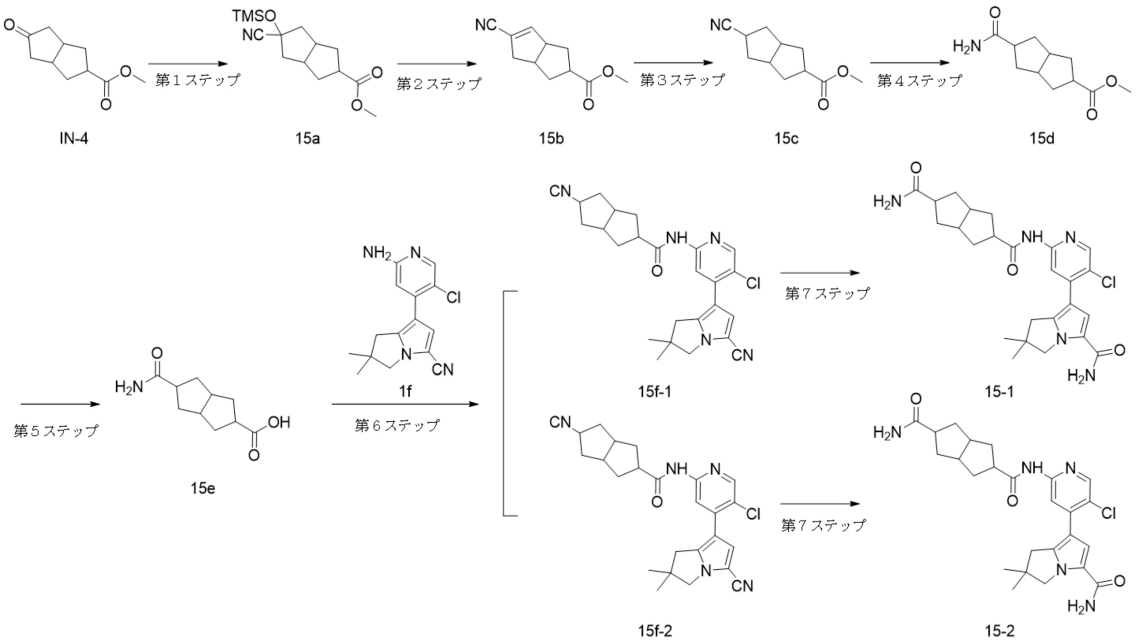
化合物１４－１－２及び化合物１４－２－１は極めて少量であるので、^{1}Ｈ　ＮＭＲに供しなかった。

【０２０１】

＜実施例１５＞

（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）　１５－１

（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）　１５－２



【０２０２】
第１ステップ　５－シアノ－５－（（トリメチルシリル）オキシ）オクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　１５ａ
中間体ＩＮ－４（６００ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）をクロロホルム（４ｍＬ）に分散させ、ヨウ化亜鉛（触媒量）及びトリメチルシアノシラン（２７２ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、原料はすべて消費されていた。飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を注入してクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、無色油状の表題化合物１５ａ（８２０ｍｇ、収率８９％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ３．６７－３．６６（ｍ，３Ｈ），２．９１－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，１Ｈ），０．２４－０．２２（ｍ，９Ｈ）．
【０２０３】
第２ステップ　５－シアノ－１，２，３，３ａ，４，６ａ－ヘキサヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　１５ｂ
化合物１５ａ（８２０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）をピリジン（４ｍＬ）に分散させ、塩化ホスホリル（０．６ｍＬ、６．４４ｍｍｏｌ）を室温で加え、１１０℃に昇温して３時間還流した。ＴＬＣによれば、原料はすべて消費されていた。反応液を室温に冷却し、水をゆっくりと加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、透明油状液体の表題化合物１５ｂ（４００ｍｇ、収率７２％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ６．５０－６．４０（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６６（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．００－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．４２－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．５４（ｍ，２Ｈ）．
【０２０４】
第３ステップ　５－シアノオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　１５ｃ
化合物１５ｂ（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）をメタノール（２ｍＬ）に分散させ、パラジウム／炭素（４０ｍｇ、１０％）を加え、室温で２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、透明油状液体の表題化合物１５ｃ（３０ｍｇ、収率３０％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ３．６７－３．６６（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１６（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．６１（ｍ，４Ｈ）．
【０２０５】
第４ステップ　５－カルバモイルオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　１５ｄ
化合物１５ｃ（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（０．５ｍＬ）に分散させ、炭酸カリウム（１４５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（１ｍＬ、３０％）を順次加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料はすべて消費されていた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物１５ｄ（９５ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２１２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０２０６】
第５ステップ　５－カルバモイルオクタヒドロペンタレン－２－ギ酸　１５ｅ
化合物１５ｄ（１５０ｍｇ、粗生成物）をテトラヒドロフラン（３ｍＬ）に分散させ、水酸化ナトリウム（５７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を

捨てて、水相を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ＝３に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物１５ｅ（１２０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝１９８．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２０７】

第６ステップ Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）－５－シアノオクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド １５ｆ－１，２

化合物１５ｅ（１２０ｍｇ、粗生成物）及び化合物１ｆ（８９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に分散させ、ピリジン（０．４ｍＬ、４．９７ｍｍｏｌ）及び１－プロピルリン酸無水物（２．２２ｇ、３．４９ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を室温で順次加え、８５℃に昇温して２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）により粗生成物を精製し、白色固体の低極性の表題化合物１５ｆ－１（３０ｍｇ、収率２１％）及び高極性の表題化合物１５ｆ－２（６０ｍｇ、収率４２％）を得た。

化合物１５ｆ－１

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４４８．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６９ （ｍ，３Ｈ），１４０－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）． （９２．５１％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

化合物１５ｆ－２

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４４８．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．０３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）． （９２．９８％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２０８】

第７ステップ （２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定） １５－１ ＆（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定） １５－２

化合物１５ｆ－１（２０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（０．５ｍＬ）に分散させ、炭酸カリウム（２５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（０．７５ｍＬ、３０％）を加え、室温で２日間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１５－１（３．５ｍｇ、収率１６％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４８４．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ

，１Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ）．（９４．５３％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２０９】

化合物１５ｆ－２（４０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（１ｍＬ）に分散させ、炭酸カリウム（５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（１．５ｍＬ、３０％）を加え、室温で２日間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１５－２（１５ｍｇ、収率３４％）を得た。

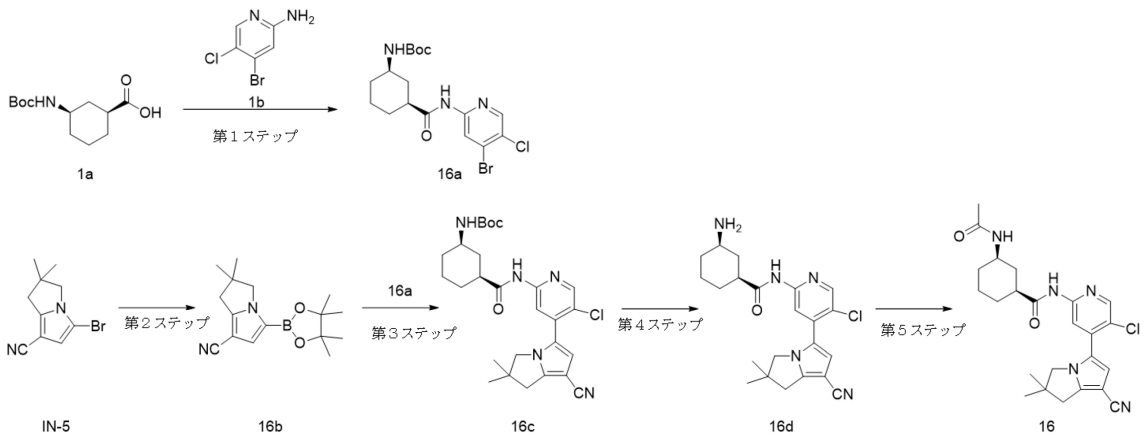
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．０７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．６９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ）．（９８．１９％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２１０】

＜実施例１６＞

（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １６



【０２１１】

第１ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－ブロモ－５－クロロピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート １６ａ

４－ブロモ－５－クロロピリジン－２－アミノ１ｂ（２００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、化合物１ａ（２４６ｍｇ、粗生成物）及びピリジン（３０４ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（８ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（１．２ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を加え、室温で４時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料はほとんど残っていた。６０℃に昇温して一晩反応させたが、ＴＬＣによれば、原料はまだ、ほとんど残っていた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、飽和炭酸ナトリウム溶液を加えてｐＨを９に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、白色固体の表題化合物１６ａ（１１４ｍｇ、収率２６％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４３１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２１２】

第２ステップ ２，２－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボリナン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－ホルモニトリル １６ｂ

化合物ＩＮ－５（１１２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、ビス（ピナコラート）ジボロン（２３８ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2のジクロロメタン錯体（１９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（１３８ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を室温で順次加え、窒素保護下、１００℃に加熱して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、無色液体の表題化合物１６ｂ（１１８ｍｇ、収率８８％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝２８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２１３】

第３ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（５－クロロ－４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキサニル）ｔ－ブチルカーバメート １６ｃ

化合物１６ａ（５９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、化合物１６ｂ（８９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、テトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（８７ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び水（０．５ｍＬ）を室温で順次加え、窒素保護下、９５℃に加熱して一晩反応させた。ＬＣ－ＭＳによれば、少量の原料が残っていた。反応液を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１６ｃ（２４ｍｇ、収率２３．４％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝５１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２１４】

第４ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（５－クロロ－４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １６ｄ

化合物１７ｃ（２４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、表題化合物１６ｄ（１９ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２１５】

第５ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド １６

化合物１６ｄ（１９ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、淡黄色固体の表題化合物１６（１６ｍｇ、２段収率７５％）を得た。

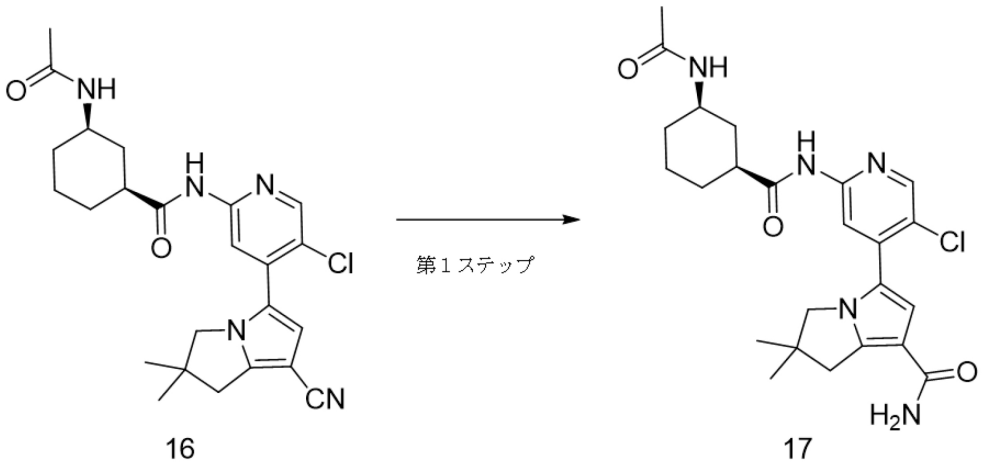
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ．２５（ｓ，１Ｈ）， ８．１３（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．６３－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．５０－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８０（ｍ，７Ｈ），１．３７－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．０７（ｓ，６Ｈ）． （９９．１５％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２１６】

＜実施例１７＞

５－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－ホルムアミド　１７



16　　17

【０２１７】

化合物１６（７０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（１ｍＬ）に分散させ、過酸化水素（１ｍＬ、３０％）及び炭酸カリウム（４７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を順次加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール１０：１）により粗生成物を精製し、ジクロロメタンでスラリー化し、白色固体の表題化合物１７（５５ｍｇ、収率７８％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝　４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

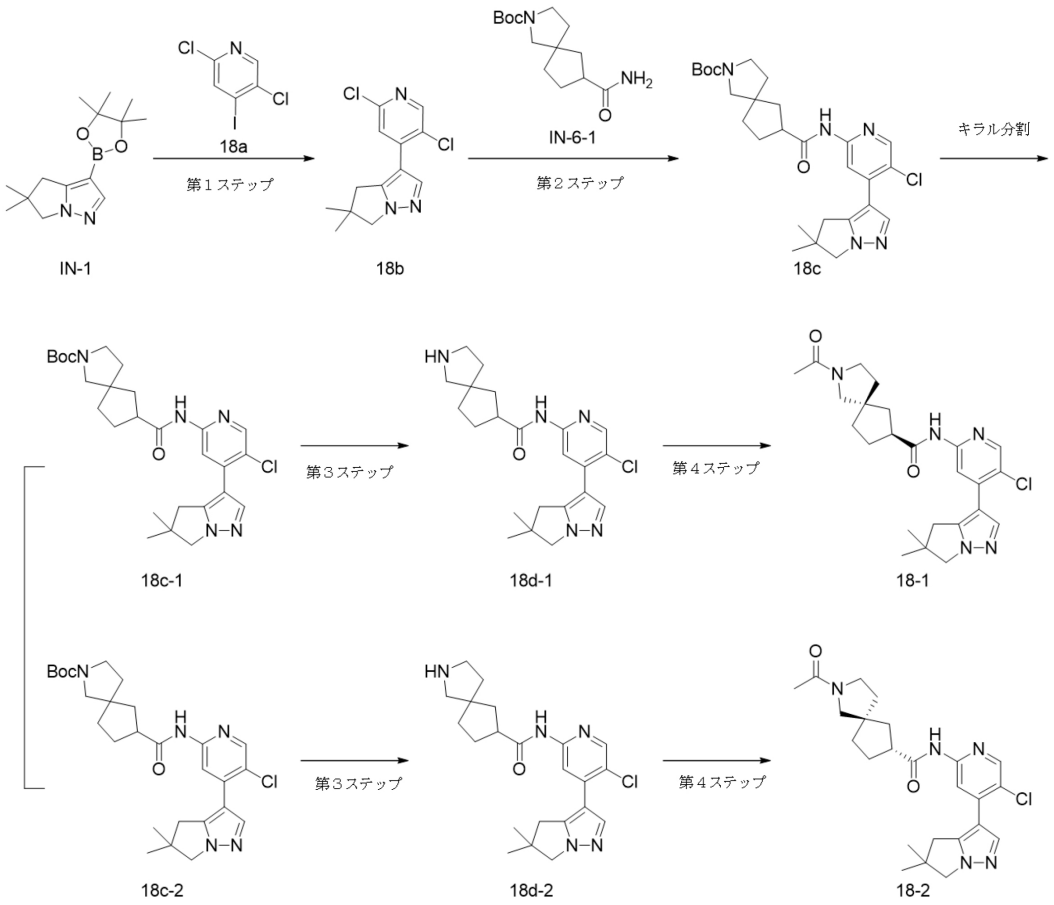
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１０．６３（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｂｒ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｂｒ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．２９－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｓ，７Ｈ），１．１２－１．０３（ｍ，１Ｈ）．（９８．９１％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０２１８】

＜実施例１８＞

（５Ｓ，７Ｓ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）　１８－１

（５Ｒ，７Ｒ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）　１８－２



【０２１９】

第１ステップ　３－（２，５－ジクロロピリジン－４－イル）－５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール　１８ｂ

中間体ＩＮ－１（２３０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及び２，５－ジクロロ－４－ヨードピリジン１８ａ（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（２０２ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2ジクロロメタン錯体（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加え、窒素置換を３回行い、８５℃に昇温して３時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、淡黄色固体の表題化合物１８ｂ（１０８ｍｇ、収率５２％）を得た。

【０２２０】

第２ステップ　７－（（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－ギ酸ｔ－ブチル　１８ｃ－１，２

中間体ＩＮ－６－１（１３３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及び化合物１８ｂ（１５８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（４９８ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、テトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム（１１８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（３１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、窒素置換を３回行い、１１０℃に昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、淡黄色固体化合物１８ｃ（１７６ｍｇ、収率６８％）を得た。キラル分割（ＤＡＩＣＥＬ　ＡＤ－Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝３０：７０）を行って、表題化合物１８ｃ－１（ピーク１，ＲＴ　１６．０ｍｉｎ）　（４６ｍｇ、収率２６％）及び表題化合物１８ｃ－２（ピーク２，ＲＴ　２２．３ｍｉｎ）　（５４ｍｇ、収率３１％）を得た。

【０２２１】

第３ステップ　Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド　１８ｄ－１，２

化合物１８ｃ－１（４６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物１８ｄ－１（粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

化合物１８ｃ－２（５４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物１８ｄ－２（粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２２２】

第４ステップ　（５Ｓ，７Ｓ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）　１８－１　＆　（５Ｒ，７Ｒ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）　１８－２

化合物１８ｄ－１（３７ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１８－１（３３ｍｇ、２段収率８０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ９．２９（ｂｒ，０．５Ｈ），８．６８（ｂｒ，０．５Ｈ），８．３６－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１１（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．７０（ｍ，１１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ）．　（９８．５８％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０２２３】

化合物１８ｄ－２（４３ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（３０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（２５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１８－２（３６ｍｇ、２段収率７２％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．８６（ｂｒ，０．５Ｈ），８．５５（

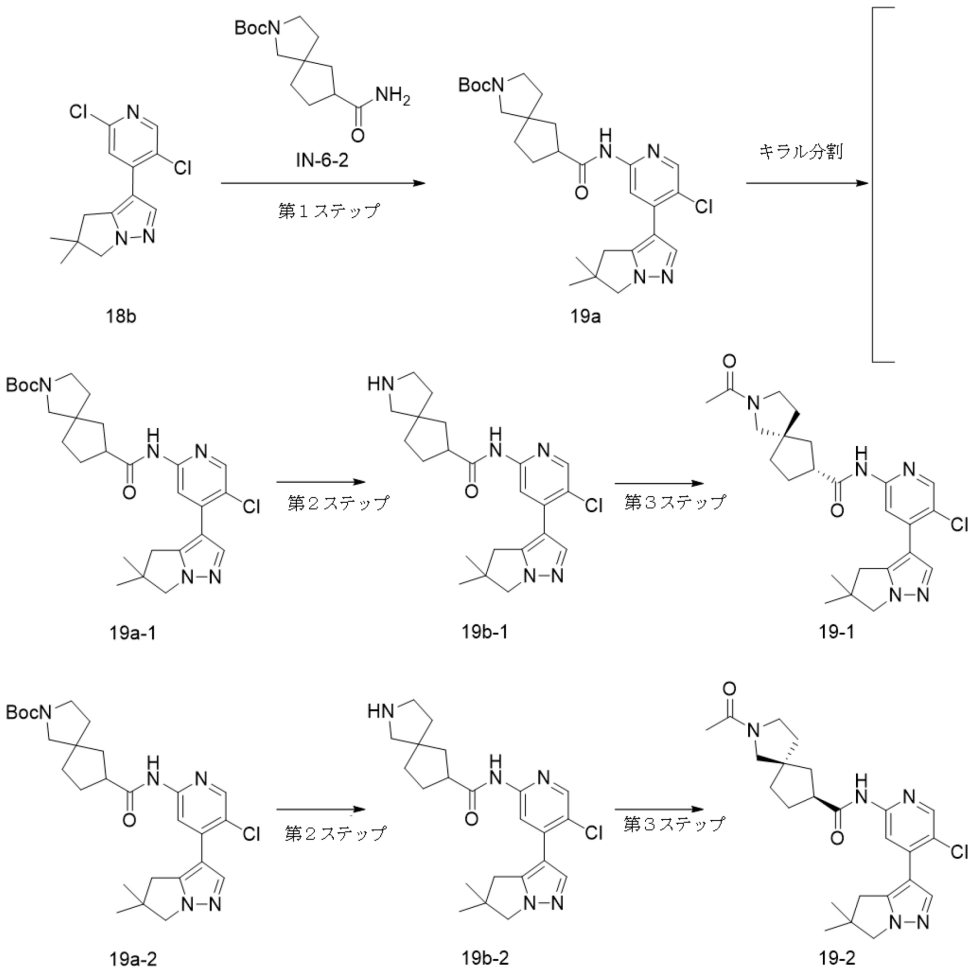
ｂｒ，０．５Ｈ），８．３２－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１３－８．０９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．７１（ｍ，１１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，６Ｈ）．（９９．２４％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２２４】

＜実施例１９＞

（５Ｓ，７Ｒ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定） １９－１

（５Ｒ，７Ｓ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定） １９－２



【０２２５】

第１ステップ ７－（（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－２－ギ酸ｔ－ブチル １９ａ－１，２

化合物１８ｂ（７０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及び中間体ＩＮ－６－２（８３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（２６２ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、テトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム（６２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔｐｈｏｓ（１６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加え、窒素置

換を３回行い、１１０℃に昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、淡黄色固体化合物１９ａ（１００ｍｇ、収率７８％）を得た。キラル分割（ＤＡＩＣＥＬ　ＡＤ－Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝３０：７０）を行って、表題化合物１９ａ－１（ピーク１，ＲＴ　２６．０ｍｉｎ）　（２２ｍｇ、収率２２％）及び表題化合物１９ａ－２（ピーク２，ＲＴ　３２．０ｍｉｎ）　（３０ｍｇ、収率３０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝５１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２６】

第２ステップ　Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド　１９ｂ－１，２

化合物１９ａ－１（２２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物１９ｂ－１（粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

化合物１９ａ－２（３２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨをアルカリ性に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物１９ｂ－２（粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２７】

第３ステップ　（５Ｓ，７Ｒ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）　１９－１　＆　（５Ｒ，７Ｓ）－２－アセチル－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－７－ホルムアミド（仮定）　１９－２

化合物１９ｂ－１（１８ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１９－１（１１ｍｇ、２段収率６０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ９．０５（ｂｒ，０．５Ｈ），８．６１（ｂｒ，０．５Ｈ），８．３４－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１２（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．５４－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．１６－１．６３（ｍ，１１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．　（９９．４４％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０２２８】

化合物１９ｂ－２（２６ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（１２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物１９－２（１６ｍｇ、２段収率５８％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ９．２２（ｂｒ，０．５Ｈ），８．７１（ｂｒ，０．５Ｈ），８．３８－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１３（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．５５－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．０３－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．６３（ｍ，１１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ）．（９８．１９％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ） （９９．７４％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２２９】

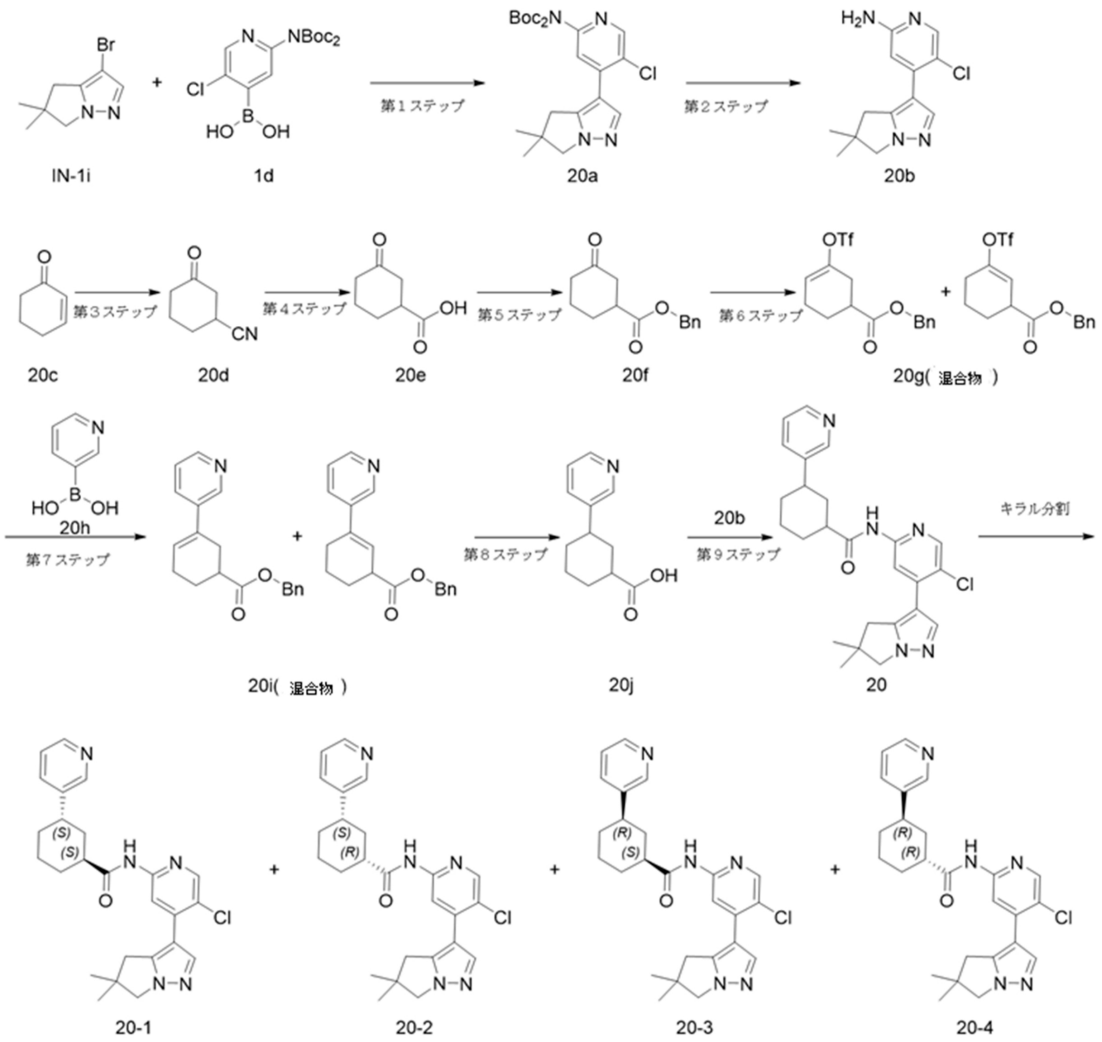
＜実施例２０＞

（１Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－１

（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－２

（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－３

（１Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－４



【０２３０】

第１ステップ （５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）ジ－ｔ－ブチルイミノジカーボネート ２０ａ

化合物ＩＮ－１ｉ（２１５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及び化合物１ｄ（７４６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）に分散させ、炭酸ナトリウム（２１２ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（触媒量）を室温で順次加え、添加終了後、窒素保護下、１００℃に昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、ろ過し、酢酸エチルでろ過ケーキを複数回洗浄し、ろ液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、白色固体の表題化合物２０ａ（３９８ｍｇ、収率８６％）を得た。

【０２３１】

第２ステップ ５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン ２０ｂ

化合物２０ａ（３９８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色固体の表題化

合物２０ｂ（２１５ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２３２】

第３ステップ　３－オキソシクロヘキサン－１－ホルモニトリル　２０ｄ

２－シクロヘキセン－１－オン２０ｃ（８０．０ｇ、３６５ｍｍｏｌ）をメタノール（８００ｍＬ）に溶解し、トリメチルシアノシラン（９９．２ｇ、１．０ｍｏｌ）及びテトラブチルアンモニウムフルオライド（２６１ｇ、１．０ｍｏｌ）を室温で加え、６０℃に昇温して１６時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、無色液体の表題化合物２０ｄ（１９．０ｇ、収率４２％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝１２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２３３】

第４ステップ　３－オキソシクロヘキサン－１－ギ酸　２０ｅ

化合物２０ｄ（１４．０ｇ、１１３．７ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１４０ｍＬ）に溶解し、濃塩酸（７０ｍＬ）を室温で加え、８０℃に昇温して１６時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物２０ｅ（１５．０ｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝１４１．２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

【０２３４】

第５ステップ　３－オキソシクロヘキサン－１－ギ酸ベンジル　２０ｆ

化合物２０ｅ（１５．０ｇ、粗生成物）及び臭化ベンジル（１９．８ｇ、１１５．８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３００ｍＬ）に溶解し、１，８－ジアザビシクロウンデカ－７－エン（１６．８ｇ、１１０．４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより粗生成物を分離精製し、表題化合物２０ｆ（８．０ｇ、２段収率３３％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３９－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ）．

【０２３５】

第６ステップ　３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ベンジルシクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジルと３－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ベンジルシクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジルの混合物　２０ｇ

化合物２０ｆ（２．６６ｇ、５．７３ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）に溶解し、－７０℃に温度を下げて、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（６．９ｍＬ、６．９ｍｍｏｌ、１Ｍテトラヒドロフラン溶液）をゆっくりと加え、添加終了後、－７０℃で１時間反応させ、Ｎ－フェニル基ビス（トリフルオロメタンスルホニル）イミド（５．７４ｇ、１６．０６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温にゆっくりと昇温して、一晩放置した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物２０ｇ（３．９ｇ、収率９４％）を得た。

【０２３６】

第７ステップ　３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジ

ルと３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジルの混合物２０ｉ

化合物２０ｇ（１．９ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）及び３－ピリジンホウ酸２０ｈ（６４５ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$（３８３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（９７６ｍｇ、９．２１ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素置換を３回行い、窒素保護下、１００℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物２０ｉ（５６０ｍｇ、収率３７％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝２９４．２ $[Ｍ＋Ｈ]^+$

【０２３７】

第８ステップ ３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ギ酸 ２０ｊ

化合物２０ｉ（５６０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、パラジウム／炭素（１５０ｍｇ、１０％）を加え、水素雰囲気中、室温で４時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を珪藻土でろ過して、ろ液を濃縮し、白色固体の表題化合物２０ｊ（３２０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２３８】

第９ステップ （１Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－１ ＆ （１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－２ ＆ （１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－３ ＆ （１Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２０－４

化合物２０ｊ（３２０ｍｇ、粗生成物）及び化合物２０ｂ（４１２ｍｇ、粗生成物）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（２．３ｇ、３．６１ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）及びピリジン（４５７ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ）を室温で加え、４０℃に昇温して２時間反応させた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、白色固体化合物２０（４００ｍｇ、２段収率７４％）を得た。キラル分割（ＤＡＩＣＥＬ ＡＤ－Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝４０：６０）を行って、表題化合物２０－１（ピーク１，ＲＴ ３４ｍｉｎ） （１２．９ｍｇ、収率３％）、表題化合物２０－２（ピーク２，ＲＴ ４８ｍｉｎ） （７．９ｍｇ、収率２％）、表題化合物２０－３（ピーク３， ＲＴ ９４ｍｉｎ） （６３．２ｍｇ、収率１６％）、表題化合物２０－４（ピーク４， ＲＴ １３０ｍｉｎ） （５８．１ｍｇ、収率１４％）を得た。

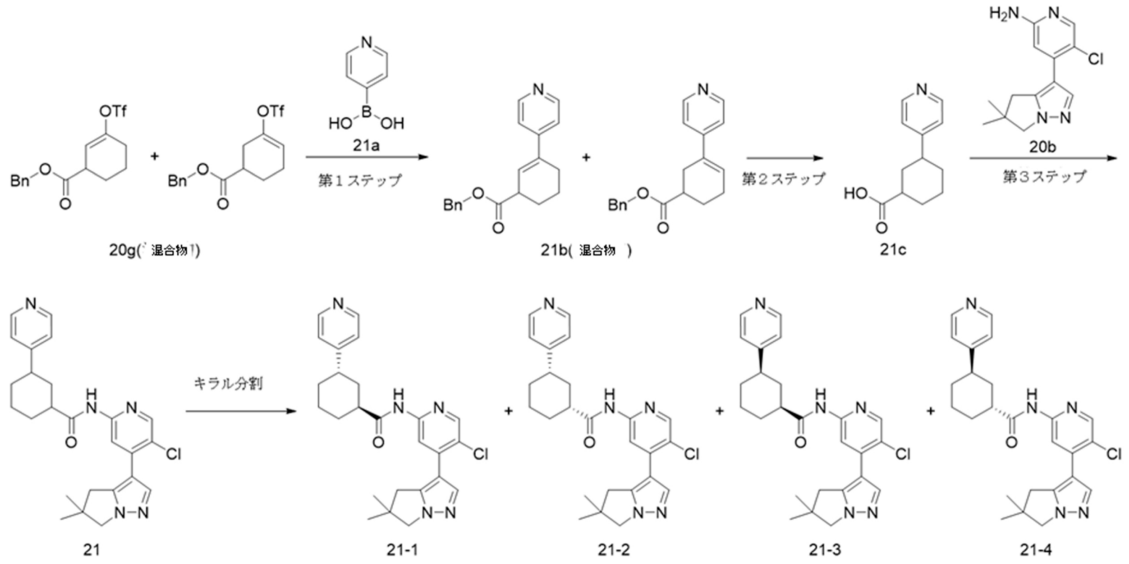
【０２３９】

化合物２０－１

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５０．２ $[Ｍ＋Ｈ]^+$

$^1Ｈ$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．２６（ｍ，４Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．９５－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．０８－１．５９（ｍ，８Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）． （９８．８７％ ｐｕｒｉ

ｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）
化合物２０－２
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５０．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．２７（ｍ，４Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．１０（ｓ，１Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．５９（ｍ，８Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ）．（９９．３４％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）
化合物２０－３
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５０．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６０（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７６－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．（９９．９６％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）
化合物２０－４
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５０．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６０（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．（９７．７９％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）
【０２４０】
＜実施例２１＞
（１Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２１－１
（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２１－２
（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２１－３
（１Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２１－４



【０２４１】

第１ステップ　３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジルと３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジルの混合物　２１ｂ

混合化合物２０ｇ（２．１ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）及び３－ピリジンホウ酸２１ａ（７１０ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（１．２２ｇ、１１．５１ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、１００℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物２１ｂ（６９０ｍｇ、収率４１％）を得た。

【０２４２】

第２ステップ　３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ギ酸　２１ｃ

混合化合物２１ｂ（６９０ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、パラジウム／炭素（２００ｍｇ、１０％）を加え、水素雰囲気中、室温で一晩反応させた。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、表題化合物２１ｃ（３６０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２４３】

第３ステップ　（１Ｓ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２１－１　＆　（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２１－２　＆　（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２１－３　＆　（１Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２１－４

化合物２１ｃ（３６０ｍｇ、粗生成物）及び化合物２０ｂ（４６６ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（４．４５ｇ、６

．９９ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）及びピリジン（８２９ｍｇ、１０．４８ｍｍｏｌ）を室温で加え、４０℃に昇温して２時間反応させた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体化合物２１（３６０ｍｇ、収率４５％）を得た。キラル分割（ＤＡＩＣＥＬ　ＡＤ－Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝４０：６０）を行って、表題化合物２１－１（ピーク１，ＲＴ　１９．５ｍｉｎ）　（１０．１ｍｇ、収率３％）、表題化合物２１－２（ピーク２，ＲＴ　３５．０ｍｉｎ）　（５．８ｍｇ、収率２％）、表題化合物２１－３（ピーク３，　ＲＴ　４４．０ｍｉｎ）　（５１．１ｍｇ、収率１４％）、表題化合物２１－４（ピーク４，ＲＴ　５６．５ｍｉｎ）　（６２．１ｍｇ、収率１７％）を得た。

【０２４４】

化合物２１－１

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．１０－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．（９７．９１％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

化合物２１－２

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．０８－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．５３（ｍ，５Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．（９８．２５％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

化合物２１－３

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６０（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７４－２．５８（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．２（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．（９９．１２％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

化合物２１－４

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７２－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．（９８．８１％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

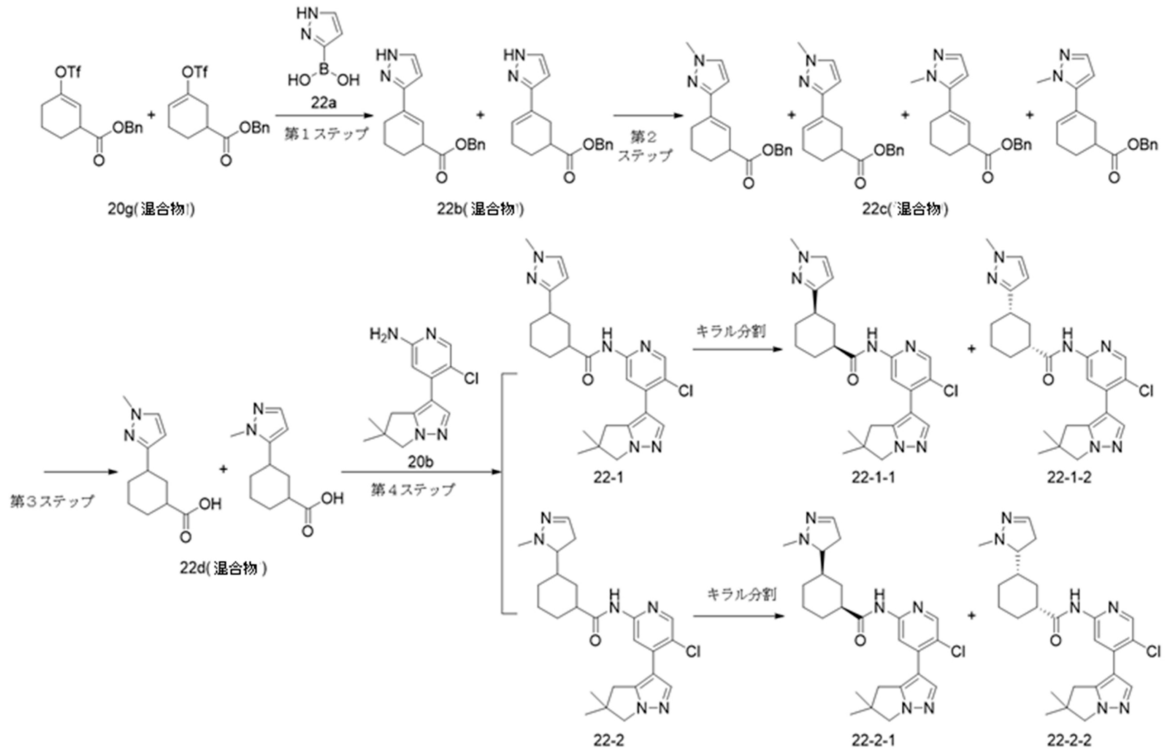
【０２４５】

＜実施例２２＞

（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－１－１

（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４

Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－１－２
（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－２－１
（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－２－２



【０２４６】
第１ステップ　３－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジルと３－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジルの混合物　２２ｂ
混合化合物２０ｇ（２．６ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－ピラゾール－３－ホウ酸２２ａ（８００ｍｇ、７．１５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（１．５ｇ、１４．１５ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、１００℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２２ｂ（１．６ｇ、収率８０％）を得た。
【０２４７】
第２ステップ　３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジル、３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジル、３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジル及び３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５

－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジルの混合物　２２ｃ
　混合化合物２２ｂ（１．６ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（２．７６ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）を加え、ヨードメタン（０．８１ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を室温で滴下し、滴下終了後、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２２ｃ（９００ｍｇ、収率５４％）を得た。
【０２４８】
　第３ステップ　３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサン－１－ギ酸と３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサン－１－ギ酸の混合物　２２ｄ
　混合化合物２２ｃ（９００ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）をメタノール（２０ｍＬ）に溶解し、パラジウム／炭素（２００ｍｇ、１０％）を室温で加え、水素雰囲気中、４０℃で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、白色固体混合物の表題化合物２２ｄ（５１０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。
【０２４９】
　第４ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－１－１　＆　（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－１－２　＆　（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－２－１　＆　（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２２－２－２
　混合化合物２２ｄ（５１０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及び化合物２０ｂ（６４２ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（６．２ｇ、９．７４ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）及びピリジン（１．１６ｇ、１４．６６ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、低極性化合物２２－１（１４０ｍｇ、収率１３％）及び高極性化合物２２－２（５８ｍｇ、収率４．２％）を得た。化合物２２－１についてキラル分割（ナノマイクロテクノロジー　ＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝４０：６０）を行って、表題化合物２２－１－１（ピーク１，ＲＴ　３０．６ｍｉｎ）　（３２ｍｇ、収率２３％）及び表題化合物２２－１－２（ピーク２，ＲＴ　９２．１ｍｉｎ）　（３０ｍｇ、収率２１％）を得た。化合物２２－２についてキラル分割（ナノマイクロテクノロジー　ＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝４０：６０）を行って、表題化合物２２－２－１（ピーク１，ＲＴ　３０．０ｍｉｎ）　（７ｍｇ、収率１２％）及び表題化合物２２－２－２（ピーク２，ＲＴ　３８．０ｍｉｎ）　（９ｍｇ、収率１６　％）を得た。
【０２５０】
　化合物２２－１－１
　ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，７Ｈ）．（９７．２５％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

化合物２２－１－２

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，７Ｈ）．（９９．７８％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

化合物２２－２－１

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｍ，３Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，７Ｈ）．（９６．２７％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

化合物２２－１－２

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

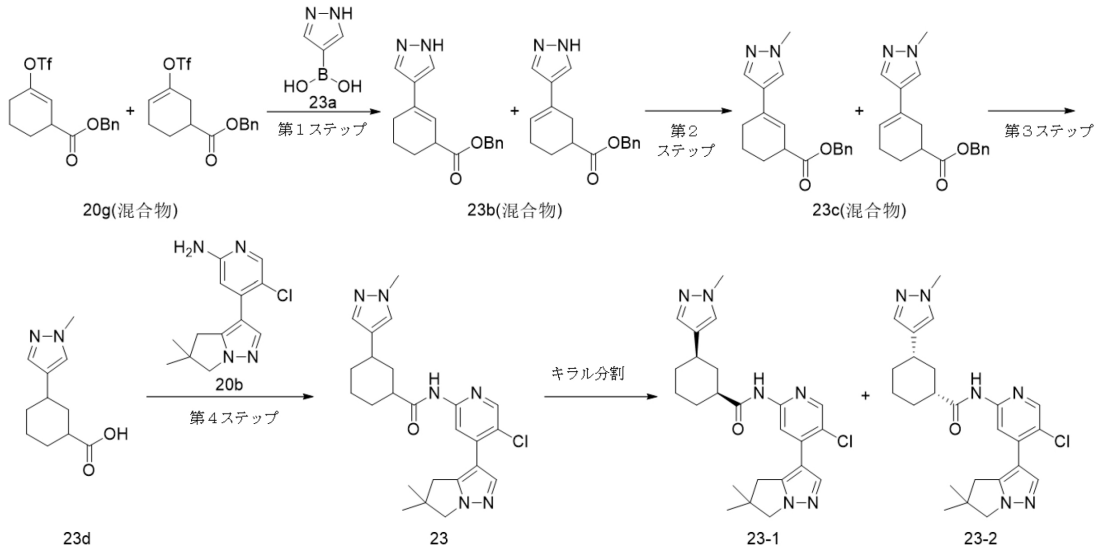
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．２（ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｍ，３Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，７Ｈ）．（９９．５３％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２５１】

＜実施例２３＞

（１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２３－１

（１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定）　２３－２



【０２５２】

第１ステップ　３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジルと３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジルの混合物　２３ｂ

混合化合物２０ｇ（２．６ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－ピラゾール－４－ホウ酸２３ａ（８００ｍｇ、７．１５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（１．５ｇ、１４．１５ｍｍｏｌ）を加え、窒素保護下、１００℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２３ｂ（５９０ｍｇ、収率２９．５％）を得た。

【０２５３】

第２ステップ　３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサ－２－エン－１－ギ酸ベンジルと３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－ギ酸ベンジルの混合物　２３ｃ

混合化合物２３ｂ（５９０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（１．０２ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）を加え、室温でヨードメタン（２９７ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２３ｃ（３８０ｍｇ、収率６１．３％）を得た。

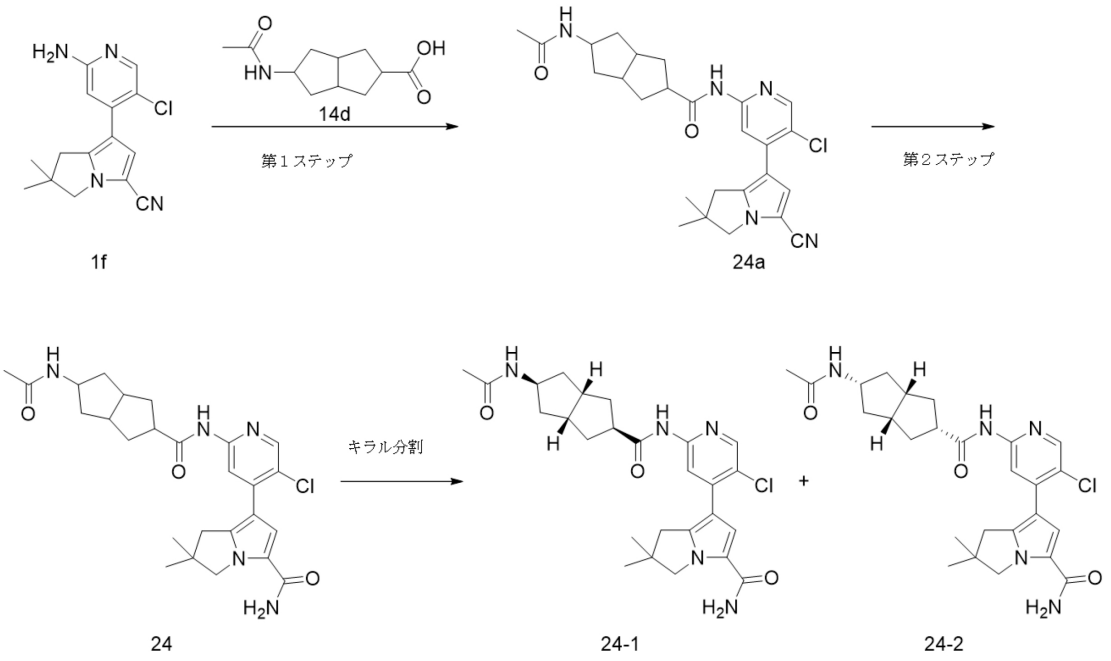
【０２５４】

第３ステップ　３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－ギ酸　２３ｄ

混合化合物２３ｃ（３２０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）をエタノール（１５ｍＬ）に溶解し、パラジウム／炭素（１００ｍｇ、１０％）を加え、水素雰囲気中、室温で一晩反応させた。ＬＣ－ＭＳによれば、反応は完全に行われた。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮し、白色固体の表題化合物２３ｄ（２９０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝２０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５５】
第４ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２３－１ ＆ （１Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（５－クロロ－４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド（仮定） ２３－２
化合物２３ｄ（２００ｍｇ、粗生成物）及び化合物２０ｂ（２５２ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（２．４ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）及びピリジン（４５５ｍｇ、５．７５ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、化合物２３（１７０ｍｇ、２段収率３５％）を得て、キラル分割（ナノマイクロテクノロジー ＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝４０：６０）を行って、表題化合物２３－１（ピーク１，ＲＴ ４２．５ｍｉｎ） （３２ｍｇ、収率１９％）及び表題化合物２３－２（ピーク２，ＲＴ ５０．０ｍｉｎ） （３０ｍｇ、収率１８％）を得た。
【０２５６】
化合物２３－１
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．７１－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，７Ｈ）． （９９．５１％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）
化合物２３－２
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．６９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｓ，７Ｈ）． （９８．２２％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）
【０２５７】
＜実施例２４＞
７－（２－（（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定） ２４－１
７－（２－（（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定） ２４－２



【０２５８】
第１ステップ　５－アセトアミド－Ｎ－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド　２４ａ
化合物１４ｄ（２７２ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及び化合物１ｆ（２４１ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（１．２ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、５０％Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液）及びピリジン（３００ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）を室温で加え、４０℃に昇温して３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２４ａ（２２０ｍｇ、収率４８％）を得た。
【０２５９】
第２ステップ　７－（２－（（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定）　２４－１　＆　７－（２－（（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド）－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定）　２４－２
化合物２４ａ（２２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（６ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１２７ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及び過酸化水素（２ｍＬ、３０％）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、白色固体を析出させ、ろ過して、ろ過ケーキを洗浄して乾燥し、白色固体化合物２４の粗生成物について、キラル分割（ナノマイクロテクノロジーＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝３０：７０）を行って、白色固体の表題化合物２４－１（ピーク３，ＲＴ　５３．０ｍｉｎ）（５５ｍｇ、収率３１％）及び表題化合物２４－２（ピーク４，ＲＴ　６０．０ｍｉｎ）（３３ｍｇ、収率１８．７％）を得た。
【０２６０】
化合物２４－１

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｂｒ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｂｒ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１７（ｍ，８Ｈ）．（９８．８６％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

化合物２４－２

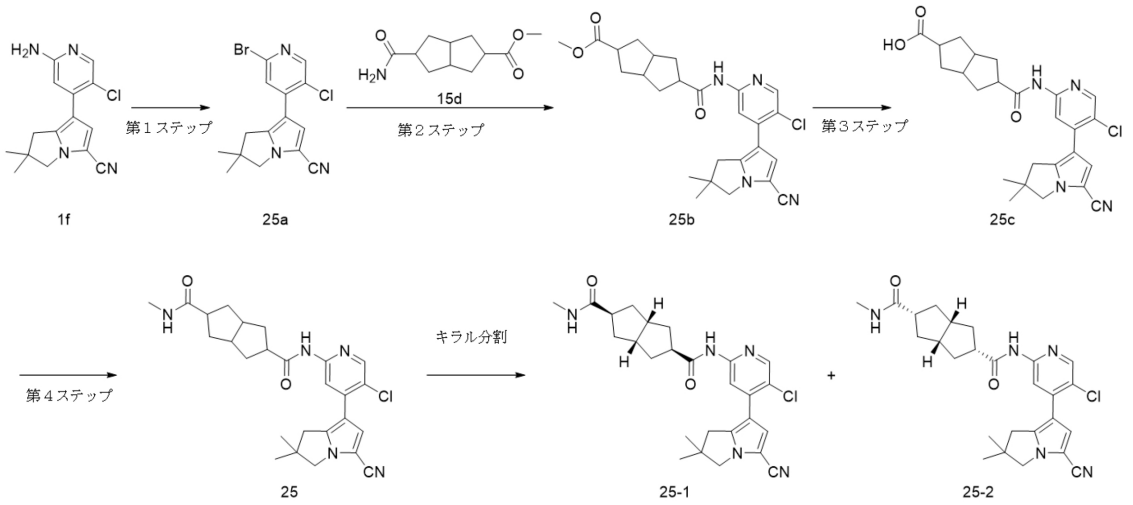
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｂｒ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｂｒ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．４９－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７８（ｍ，５Ｈ），１．７３－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．２０（ｍ，８Ｈ）．（９０．７６％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２６１】

＜実施例２５＞

（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－Ｎ^{2}－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ^{5}－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定） ２５－１

（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－Ｎ^{2}－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ^{5}－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定） ２５－２



【０２６２】

第１ステップ ７－（２－ブロモ－５－クロロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル ２５ａ

化合物１ｆ（１．０ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）をジブロモメタン（２０ｍＬ）に溶解し、臭化銅（８００ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）及び亜硝酸イソペンチル（８２０ｍｇ、７．００ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、６０℃に昇温して３時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、黄色固体の表題化合物２５ａ（７００ｍｇ、収率５９％）を得た。

【０２６３】

第２ステップ　５－（（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）オクタヒドロペンタレン－２－ギ酸メチル　２５ｂ

化合物２５ａ（８５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び化合物１５ｄ（６１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（２４０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びテトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム（２８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、１２０℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、黄色固体の表題化合物２５ｂ（３０ｍｇ、収率２６％）を得た。

【０２６４】

第３ステップ　５－（（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）オクタヒドロペンタレン－２－ギ酸　２５ｃ

化合物２５ｂ（４００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（３ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（１４０ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）を加え、室温で７２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮してテトラヒドロフランを除去し、希塩酸（１Ｎ）で溶液を酸性に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、白色固体の表題化合物２５ｃ（３５０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２６５】

第４ステップ　（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－N^2－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）－N^5－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）　２５－１　＆　（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－N^2－（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）－N^5－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）　２５－２

化合物２５ｃ（４００ｍｇ、粗生成物）及びメチルアミン塩酸塩（１４７ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、ＨＡＴＵ（８３０ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１８８ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えてクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体化合物２５（４００ｍｇ、２段収率８８％）を得て、キラル分割（ナノマイクロテクノロジー　ＯＤ－５Ｈ，３０＊２５０ｍｍ，５ｕｍ，３０ｍＬ／ｍｉｎ，ＥｔＯＨ：Ｈｅｘａｎｅ＝２０：８０）を行って、表題化合物２５－１（ピーク１，ＲＴ３６．０ｍｉｎ）　（７６ｍｇ、収率１９％）及び表題化合物２５－２（ピーク２，ＲＴ４３．０ｍｉｎ）　（２００ｍｇ、収率５０％）を得た。

【０２６６】

化合物２５－１

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．０７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ）

，２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４３－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．　（９５．３８％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

化合物２５－２

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

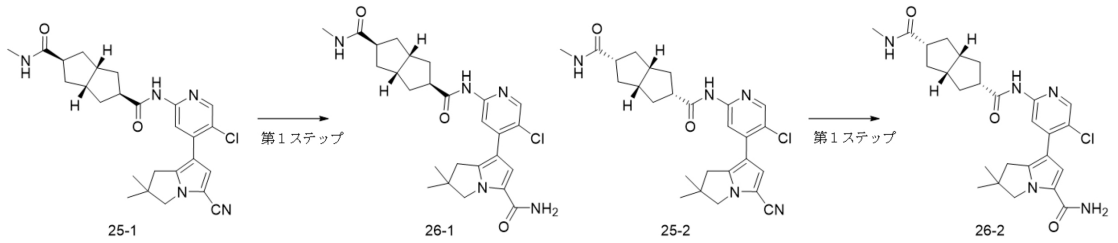
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４５－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．　（９４．４１％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０２６７】

＜実施例２６＞

（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－Ｎ^{2}－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{5}－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）　２６－１

（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－Ｎ^{2}－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{5}－メチルオクタヒドロペンタレン－２，５－ジホルムアミド（仮定）　２６－２



25-1　26-1　25-2　26-2

【０２６８】

化合物２５－１（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（６ｍＬ）に溶解し、過酸化水素（１．１ｇ、３０％）及び炭酸カリウム（２７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、固体を析出させ、ろ過して、ろ過ケーキを洗浄して乾燥し、白色固体の表題化合物２６－１（３５ｍｇ、収率６７％）を得た。

【０２６９】

化合物２５－２（１００ｍｇ、０．２１　ｍｍｏｌ　）をジメチルスルホキシド（６ｍＬ）に溶解し、過酸化水素（２．２ｇ、３０％）及び炭酸カリウム（５８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、固体を析出させ、ろ過して、ろ過ケーキを洗浄して乾燥し、白色固体の表題化合物２６－２（３５ｍｇ、収率３４％）を得た。

【０２７０】

化合物２６－１

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４９８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｂｒ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｂｒ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，５Ｈ），２．１３－２．０６（

ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ）．（９８．２４％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

化合物２６－２

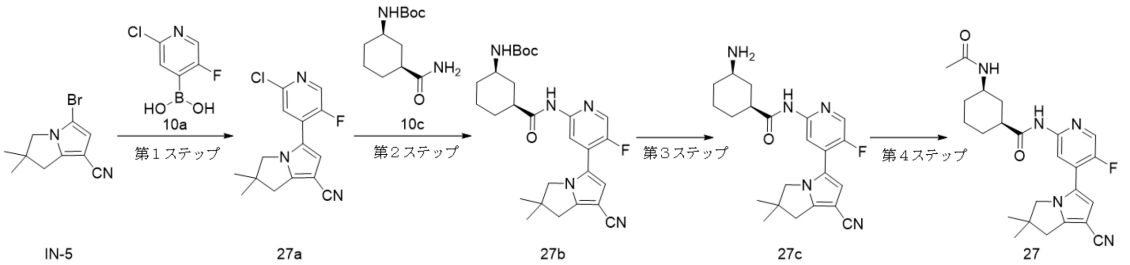
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９８．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｂｒ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１５８－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ）．（９８．３１％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２７１】

＜実施例２７＞

（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド ２７



【０２７２】

第１ステップ ５－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－ホルモニトリル ２７ａ

中間体ＩＮ－５（５００ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５－フルオロピリジン－４－ホウ酸１０ａ（５５０ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム（３３２ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１４５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、９０℃に昇温して３時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２７ａ（２５０ｍｇ、収率４１％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２９０．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２７３】

第２ステップ （（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート ２７ｂ

化合物２７ａ（２５０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３ｍｌ）に溶解し、化合物１０ｃ（３１３ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（７９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ（８２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びカリウムｔ－ブトキシド（１９３ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、１００℃に昇温して一晩反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、

水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２７ｂ（８７ｍｇ、収率２０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４９６．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２７４】

第３ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド ２７ｃ

化合物２７ｂ（８７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を室温で加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てて、水相を飽和炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝９に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、白色固体の表題化合物２７ｃ（４３ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２７５】

第４ステップ （１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（７－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド ２７

化合物２７ｃ（４３ｍｇ、粗生成物）をテトラヒドロフラン（２ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及び無水酢酸無水物（１１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を室温で加え、５０℃に昇温して１時間反応させた。ＴＬＣによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２７（２５ｍｇ、２段収率３２％）を得た。

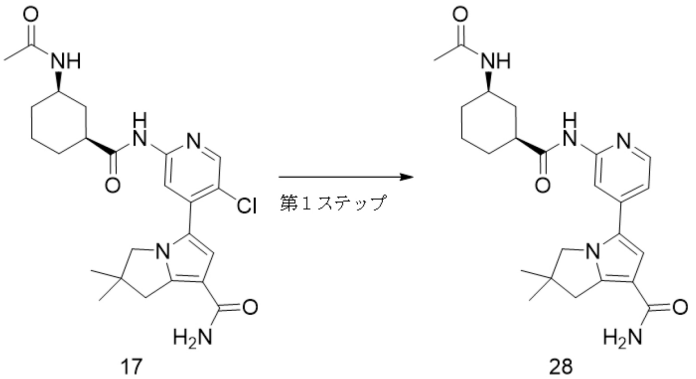
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４３８．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５４（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，７Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，３Ｈ），１．２２（ｓ，７Ｈ）．（９９．５３％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２７６】

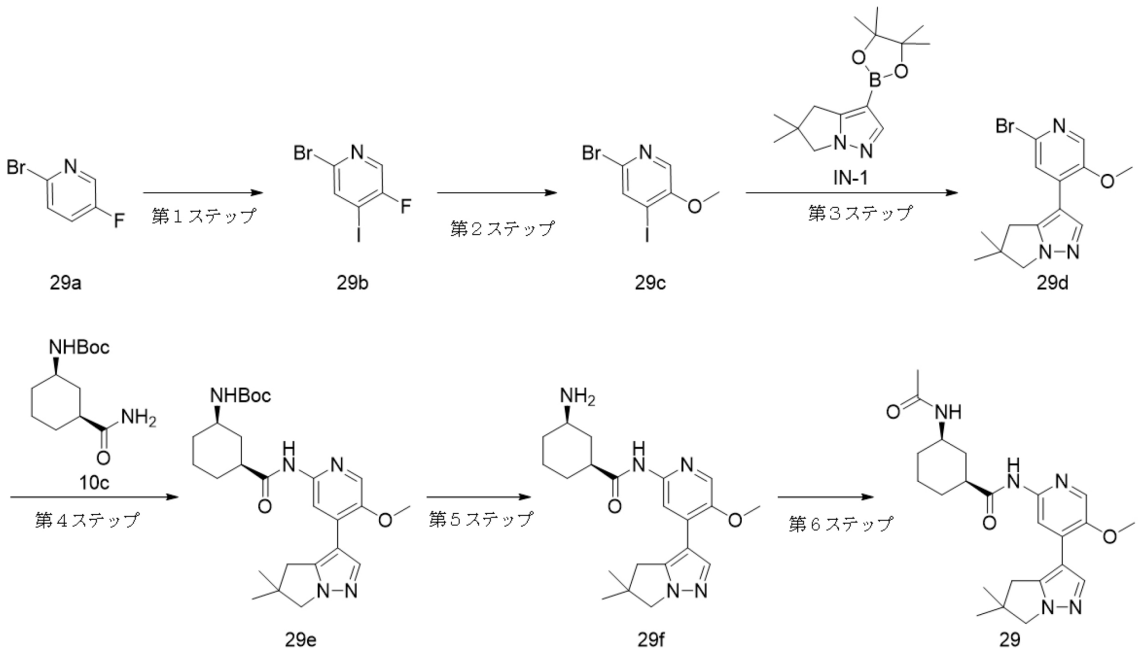
＜実施例２８＞

５－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）ピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－ホルムアミド ２８



【０２７７】
化合物１７（６２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を無水メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、パラジウム／炭素（５ｍｇ、１０％）を室温で加え、水素雰囲気中、５０℃に昇温して１時間反応させた。ＬＣ－ＭＳによれば、原料は完全に反応した。反応液を室温に自然冷却し、珪藻土でろ過して、ろ過ケーキを無水エタノールで洗浄し、ろ液を濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物２８（３５ｍｇ、収率６２％）を得た。
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４３８．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｂｒ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｓ，６Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）．（９８．９０％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２７８】
＜実施例２９＞
（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド ２９



【０２７９】
第１ステップ ２－ブロモ－５－フルオロ－４－ヨードピリジン ２９ｂ
２－ブロモ－５－フルオロピリジン２９ａ（５．０ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）を乾燥テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、－６５℃に温度を下げて、５分間撹拌した後、リチウムジイソプロピルアミド（１８．５ｍＬ、３６．９ｍｍｏｌ、２Ｍテトラヒドロフラン溶液）を加え、－６５℃で１時間撹拌し、次に、単体ヨウ素（７．９ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加え、－６５℃で１５分間撹拌し、室温にゆっくりと昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を水に入れて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、黄色固体の表題化合物２９ｂ（６．５ｇ、収率７６％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２８０】

第２ステップ　２－ブロモ－４－ヨード－５－メトキシピリジン　２９ｃ

化合物２９ｂ（１．０ｇ、３．３ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、カリウムｔ－ブトキシド（７４０ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）を室温で加え、２時間加熱還流し反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完了した。反応液を水に入れて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、黄色固体の表題化合物２９ｃ（１．１ｇ、収率１０６％）を得た。

【０２８１】

第３ステップ　３－（２－ブロモ－５－メトキシピリジン－４－イル）－５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール　２９ｄ

化合物２９ｃ（２００ｍｇ、０．６４ｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム（２０１ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、中間体ＩＮ－１（２００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及びテトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム（７０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、９０℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色固体の表題化合物２９ｄ（１１０ｍｇ、収率５４％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝３２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２８２】

第４ステップ　（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）ｔ－ブチルカーバメート　２９ｅ

化合物２９ｄ（１１０ｍｇ、０．３４ｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（３３２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、化合物１０ｃ（９９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、テトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム（３５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ（１７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、９０℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色固体の表題化合物２９ｅ（１０５ｍｇ、収率６４％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２８３】

第５ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　２９ｆ

化合物２９ｅ（６５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨを弱アルカリに調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色固体の表題化合物２９ｆ（５５ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２８４】

第６ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリジン－２　－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　２９

化合物２９ｆ（５５ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（１８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液を水に入れて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、黄色固体の表題化合物２９（２１ｍｇ、２段収率３７％）を得た。

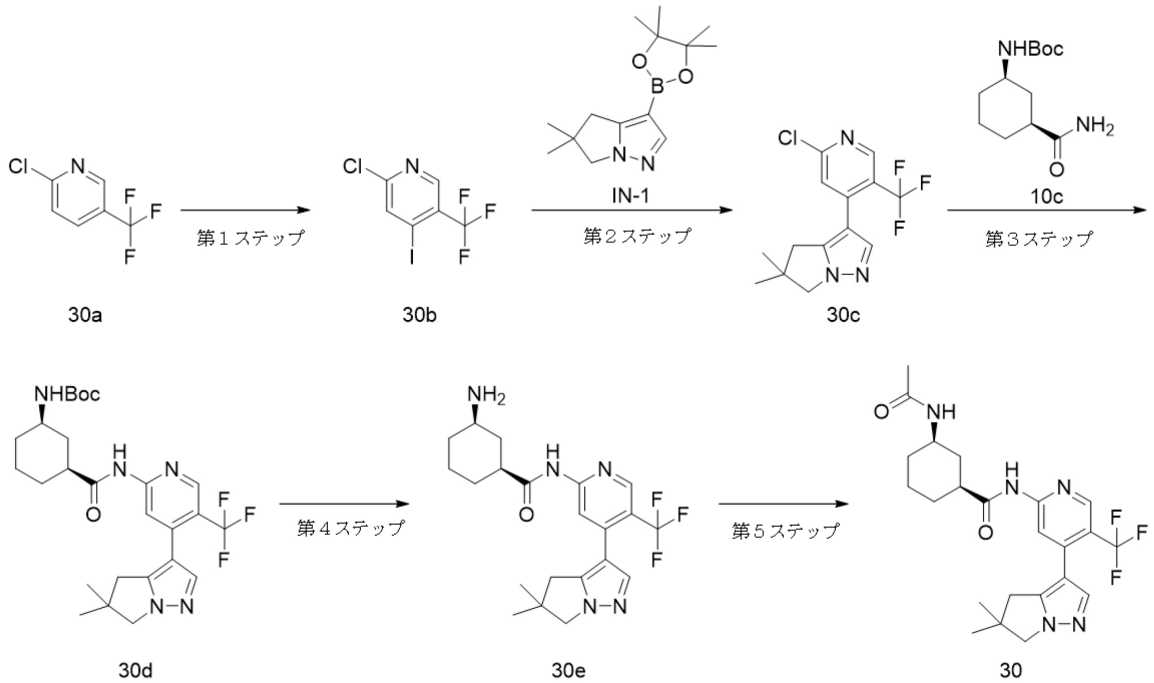
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．６４－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，６Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，９Ｈ），１．０９－１．０６（ｍ，１Ｈ）． （９７．２８％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２８５】

＜実施例３０＞

（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド ３０



【０２８６】

第１ステップ ２－クロロ－４－ヨード－５－（トリフルオロメチル）ピリジン ３０ｂ

２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン３０ａ（１０．０ｇ、５５．１ｍｍｏｌ）を乾燥テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、－６５℃に温度を下げて、５分間撹拌した後、リチウムジイソプロピルアミド（３６ｍＬ、７２ｍｍｏｌ、２Ｍテトラヒドロフラン溶液）を加え、－６５℃で２時間撹拌し、次に、単体ヨウ素（１５．４ｇ、６０．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加え、－６５℃で１５分間撹拌し、室温にゆっくりと昇温して１時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を水に入れて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、黄色固体の表題化合物３０ｂ（４．０ｇ、収率２４％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ）．

【０２８７】

第２ステップ　３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール　３０ｃ

化合物３０ｂ（３００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）に溶解し、炭酸ナトリウム（３１８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、中間体ＩＮ－１（２８８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びテトラキス－トリフェニルホスホニウムパラジウム（１１６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、１００℃に昇温して１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物３０ｃ（１７１ｍｇ、収率５６％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝３１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），１．３４（ｓ，６Ｈ）．

【０２８８】

第３ステップ　ｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）カーバメート　３０ｄ

化合物３０ｃ（１３０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、炭酸セシウム（４０６ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、化合物１０ｃ（８３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、テトラキス－トリフェニルホスフィンパラジウム（２４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びＸｐｈｏｓ（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を室温で加え、窒素保護下、９０℃に昇温して２時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を分離精製し、淡黄色固体の表題化合物３０ｄ（１１０ｍｇ、収率６２％）を得た。

【０２８９】

第４ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　３０ｅ

化合物３０ｄ（１１０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～９に調整し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物３０ｅ（１０５ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２９０】

第５ステップ　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミド－Ｎ－（４－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド　３０

化合物３０ｅ（５０ｍｇ、粗生成物）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び酢酸無水物（１８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液を水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、黄色固体の表題化合物３０（２１．５ｍｇ、２段収率４６％）を得た。

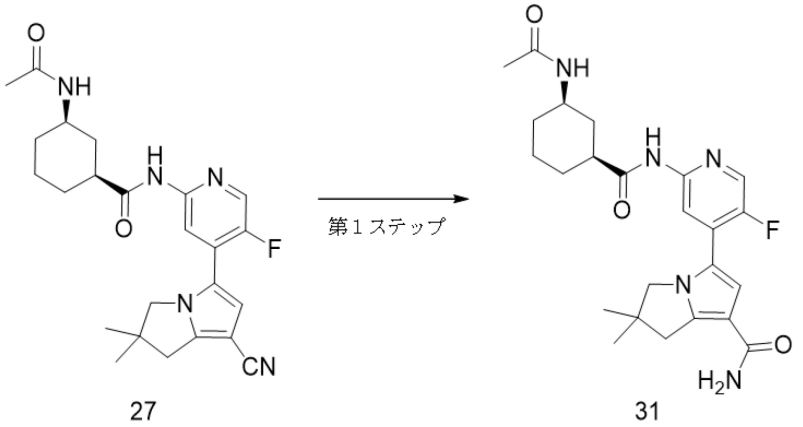
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．６３（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，９Ｈ），１．１２－１．０７（ｍ，１Ｈ）．（９８．５９％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２９１】

＜実施例３１＞

５－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－ホルムアミド ３１



27 31

【０２９２】

化合物２７（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（５ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（３１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及び過酸化水素水溶液（２ｍＬ、３０％）を室温で加え、室温で３０分間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を分離精製し、白色固体の表題化合物３１（２６ｍｇ、収率５０％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５６．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

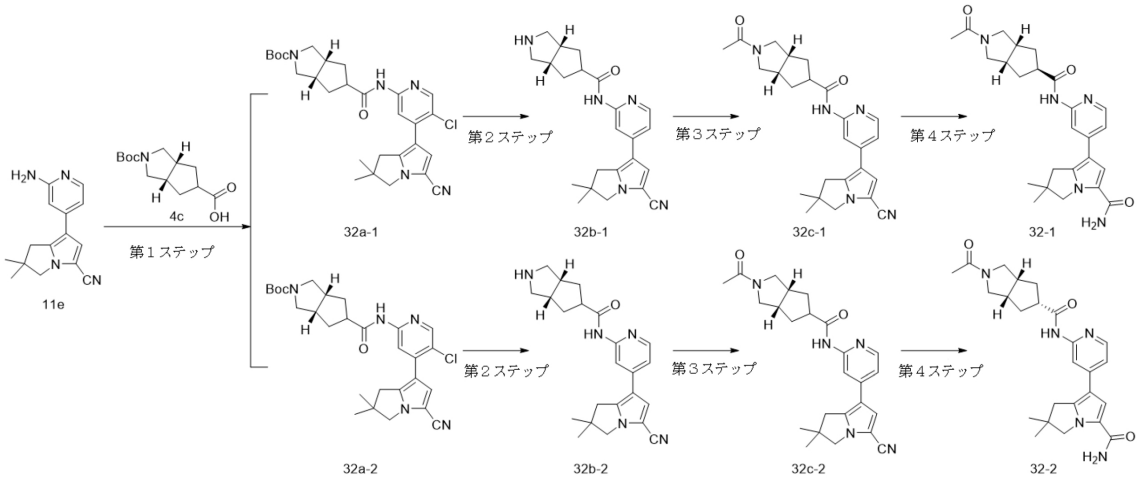
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，７Ｈ），１．３７－１．２８（ｍ，３Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，１Ｈ）．（９４．８３％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２９３】

＜実施例３２＞

（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ３２－１

（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ３２－２



【０２９４】

第１ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（５－クロロ－４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－ギ酸ｔ－ブチル　３２ａ－１，２

化合物１１ｅ（９００ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）及び化合物４ｃ（１．０１ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、１－プロピルリン酸無水物（９．０ｇ、１４．１４ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）及びピリジン（１．６７ｇ、２１．１１ｍｍｏｌ）を室温で加え、８０℃に昇温して一晩反応させると、ＴＬＣによりモニタリングした結果、原料は少量残った。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、低極性の表題化合物３２ａ－１（４７０ｍｇ、収率２７％）、高極性の化合物表題化合物３２ａ－２（５００ｍｇ、収率２９％）を得た。

【０２９５】

第２ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド　３２ｂ－１，２

化合物３２ａ－１（１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させると、ＴＬＣによりモニタリングした結果、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えてアルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物３２ｂ－１（９０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

化合物３２ａ－２（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させると、ＴＬＣによりモニタリングした結果、反応は完全に行われた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えてアルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物３２ｂ－２（１２０ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２９６】

第３ステップ　（３ａＲ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド　３２ｃ－１，２

化合物３２ｂ－１（９０ｍｇ、粗生成物）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解し、

酢酸無水物（３１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間反応させると、ＴＬＣによりモニタリングした結果、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、表題化合物３２ｃ－１（５０ｍｇ、２段収率５０％）を得た。

化合物３２ｂ－２（１２０ｍｇ、粗生成物）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解し、酢酸無水物（４１ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間反応させると、ＴＬＣによりモニタリングした結果、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物３２ｃ－２（１００ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０２９７】

第４ステップ （３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ３２－１ ＆ （３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－アセチル－Ｎ－（４－（５－カルバモイル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－ホルムアミド（仮定） ３２－２

化合物３２ｃ－１（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（６ｍＬ）に溶解し、例えば、過酸化水素（１ｍＬ、３０％）及び炭酸カリウム（３３ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させると、ＴＬＣによりモニタリングした結果、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、表題化合物３２－１（２５ｍｇ、収率４８％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５０．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，３Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．８５－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，５Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ）． （９２．０６％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２９８】

化合物３２ｃ－２（１００ｍｇ、粗生成物）をジメチルスルホキシド（８ｍＬ）に溶解し、過酸化水素（１ｍＬ、３０％）及び炭酸カリウム（６４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させると、ＴＬＣによりモニタリングした結果、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、表題化合物３２－２（５５ｍｇ、３段収率４０％）を得た。

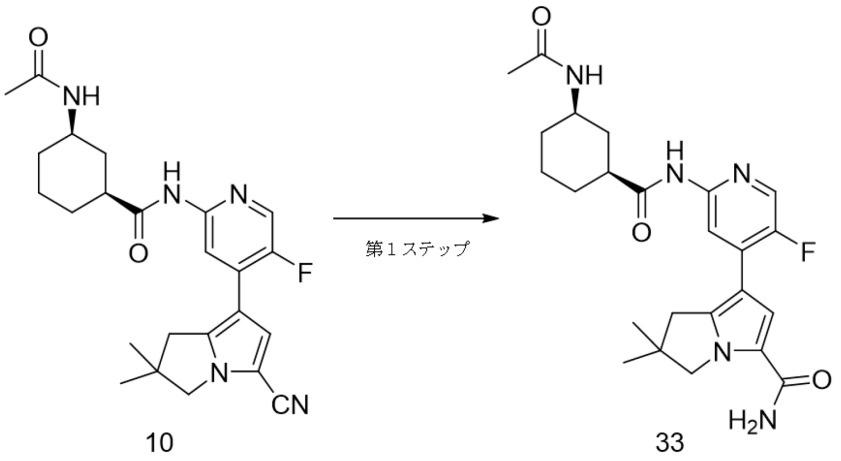
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ＝４５０．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３６（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，６Ｈ）． （９１．２９％ ｐｕｒｉｔｙ ｂｙ ＨＰＬＣ）

【０２９９】

＜実施例３３＞

７－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アセトアミドシクロヘキサン－１－ホルムアミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド　３３



10　　33

【０３００】

化合物１０（５８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（１ｍＬ）に溶解し、過酸化水素（０．５ｍＬ、３０％）及び炭酸カリウム（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、表題化合物３３（２６ｍｇ、収率４４％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

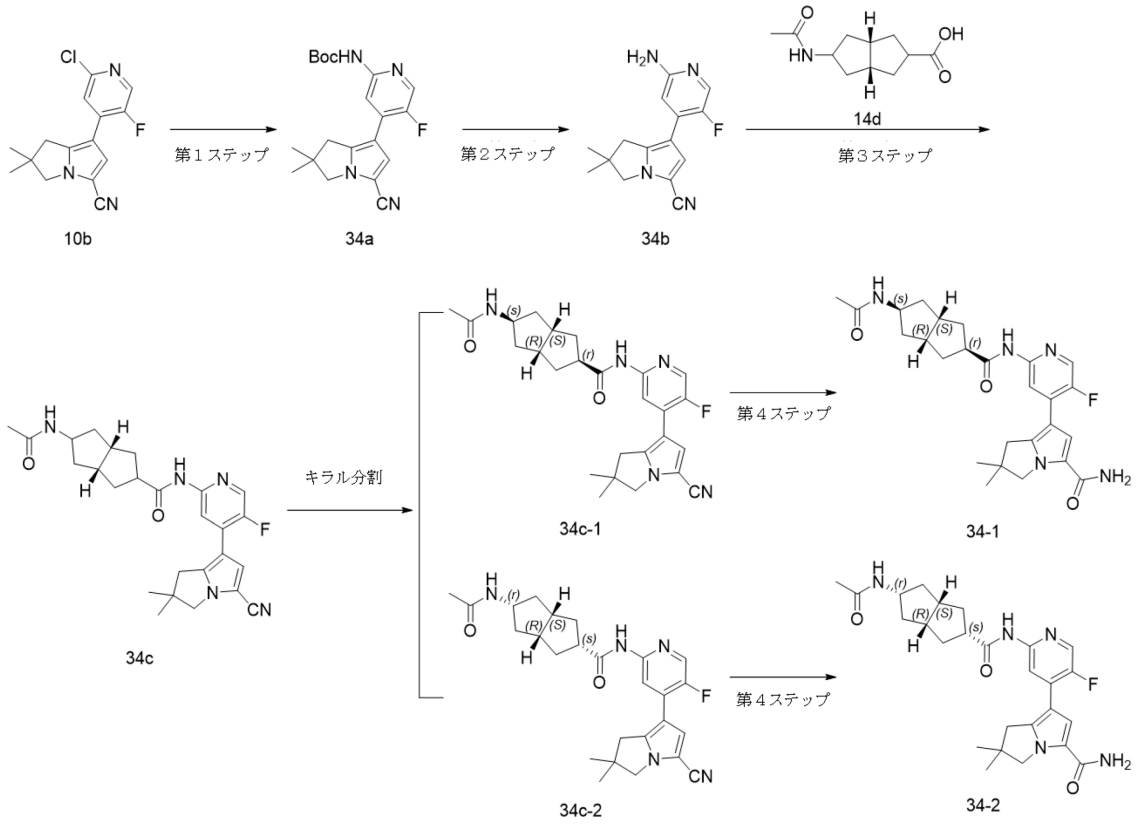
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｂｒ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｂｒ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｓ，６Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，９Ｈ），１．１０－１．０７（ｍ，１Ｈ）．　（９５．９４％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）

【０３０１】

＜実施例３４＞

７－（２－（（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－カルボキサミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン５－ホルムアミド（仮定）　３４－１

７－（２－（（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－カルボキサミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン５－ホルムアミド（仮定）　３４－２



10b　34a　34b　34c　34c-1　34-1　34c-2　34-2

【０３０２】

第１ステップ　ｔ－ブチル（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カーバメート　３４ａ

窒素保護下、化合物１０ｂ（１．１２ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）に溶解し、ｔ－ブチルカーバメート（１．１３ｇ、９．６８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．５１ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２８４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ（３６５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を室温で加え、１００℃に昇温して４時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を室温に冷却し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物３４ａ（１．０２ｇ、収率７１％）を得た。

【０３０３】

第２ステップ　７－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルモニトリル　３４ｂ

化合物３４ａ（１．０２ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液を濃縮してトリフルオロ酢酸を除去し、飽和重炭酸ナトリウムを加えてｐＨをアルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物３４ｂ（７５６ｍｇ、粗生成物）を得て、次のステップでそのまま用いた。

【０３０４】

第３ステップ　（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド　３４ｃ－１　＆　（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミド－Ｎ－（４－（５－シアノ－２

，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）オクタヒドロペンタレン－２－ホルムアミド　３４ｃ－２
　化合物１４ｄ（１６０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及び化合物３４ｂ（２００ｍｇ、粗生成物）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（３００ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）及び１－プロピルリン酸無水物（２．８ｇ、４．１０ｍｍｏｌ、５０％酢酸エチル溶液）を室温で順次加え、６０℃に昇温して２時間撹拌した。ＴＬＣによれば、原料は消失した。反応液を室温に冷却し、水を加えてクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物３４ｃ（１８０ｍｇ、粗生成物）を得た。キラル分割（ダイセル社　ＡＤ－Ｈ，　２０＊２５０ｍｍ，　５ｕｍ，　３０ｍＬ／ｍｉｎ，　ＩＰＡ：Ｈｅｘａｎｅ＝２０：８０）を行って、化合物３４ｃ－１（ＲＴ　２６．８３ｍｉｎ）　（７５ｍｇ、収率４２％）、化合物３４ｃ－２（ＲＴ　３２．４７ｍｉｎ）　（３０ｍｇ、収率１７％）を得た。
【０３０５】
　第４ステップ　７－（２－（（２ｒ，３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－カルボキサミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定）　３４－１　＆　７－（２－（（２ｓ，３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－アセトアミドオクタヒドロペンタレン－２－カルボキサミド）－５－フルオロピリジン－４－イル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－ホルムアミド（仮定）　３４－２
　化合物３４ｃ－１（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（６ｍＬ）に溶解し、過酸化水素（１ｍＬ、３０％）及び炭酸カリウム（４５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、表題化合物３４－１（８．０ｍｇ、収率１０．３％）を得た。
　ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８２．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．０６－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．４３－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．２２－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．０８（ｍ，６Ｈ）．　（９８．９８％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）
【０３０６】
　化合物３４ｃ－２（３０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（６ｍＬ）に溶解し、過酸化水素（１ｍＬ、３０％）及び炭酸カリウム（２１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。ＴＬＣによれば、反応は完全に行われた。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣにより粗生成物を精製し、精製得表題化合物３４－２（４．０ｍｇ、収率１２．８％）を得た。
　ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ＝４８２．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６２－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ），１．０７－０．９４（ｍ，２Ｈ）．　（９８．８７％　ｐｕｒｉｔｙ　ｂｙ　ＨＰＬＣ）
【０３０７】

テスト例１　化合物によるＣＤＫ９インビトロ酵素活性の阻害作用のテスト

本発明の化合物によるインビトロＣＤＫ９キナーゼ活性の阻害作用の検出は以下の方法で行った。

【０３０８】

化合物の調製：化合物を精密に秤量し、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ、Ｄ２６５０）で溶解して濃度１００ｕＭとしておく。化合物を所望の最高濃度の５倍まで希釈し、６つの濃度勾配に４倍希釈し、反応系中の化合物の終濃度を１００、２５、６．２５、１．５６、０．３９、０．０９８ｎＭとした。５μｌを３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、４５１２）に移した。

【０３０９】

キナーゼ反応：化合物を含有する３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、４５１２）に１０μＬ　ＣＤＫ９キナーゼ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、１４－６８５Ｍ）溶液を加え、室温で１０ｍｉｎ静置し、１０μＬ　ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ、Ａ７６９９）と０．２μｇ／μＬＣＴＤ３基質ポリペプチド（ＧＬ　Ｂｉｏｃｈｅｍ、ＳＹ３５６８８５）の混合溶液を加え、２８℃でしばらく静置し、ウェルあたり２５μＬ停止液を加えて反応を停止した。

【０３１０】

検出：Ｃａｌｉｐｅｒを用いてデータを収集した。

【０３１１】

計算：Ｇｒａｐｈｐａｄ　ｐｒｉｓｍ　５．０ソフトウェアを用いて化合物濃度と対応する信号値からＩＣ５０値を算出した。試験結果を表１に示す。

【０３１２】

結論：本発明の実施例の化合物はＣＤＫ９キナーゼ活性に対して顕著な阻害作用を有する。

【０３１３】

テスト例２　化合物によるＭｖ４－１１細胞増殖への阻害

本発明の化合物によるインビトロＭｖ４－１１細胞（ＡＴＣＣ：ＣＲＬ－９５９１^{TM}）増殖への阻害作用は以下の方法で測定した。

【０３１４】

細胞接種：対数成長状態が良好なＭｖ４－１１細胞を２００００個／ウェルで９６ウェルプレートに５０μＬ接種し、３７℃、５％CO_2条件で２～４ｈ培養した。

【０３１５】

投与：１０％ＦＢＳ、１％ＰＳを含有する１６４０培地で化合物希釈し、すなわち、初期濃度１ｍＭの化合物０．４μＬを希釈板に取り、上記培地を１９９．６μＬずつ加え、４倍勾配希釈を行い、添加される細胞中の終濃度を１０００、２５０、６２．５、１５．６２５、３．９１、０．９８、０．２４、０．０６ｎＭとした。化合物含有培地を５０μＬ順次加え、３７℃、５％CO_2細胞インキュベータに入れて４８時間培養した。

【０３１６】

検出：ウェルあたりＣＣＫ８（日本同仁製、ＣＫ０４）溶液１０μＬを加え、３７℃、５％CO_2細胞インキュベータで２時間インキュベートした後、Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｈ１（ＢｉｏＴｅｋ）多機能マイクロプレートリーダを用いてＯＤ４５０値を読み取った。

【０３１７】

計算：Ｇｒａｐｈｐａｄ　ｐｒｉｓｍ　５．０ソフトウェアを用いて化合物濃度と対応する信号値からＩＣ５０値を算出した。試験結果を表１に示す。

【０３１８】

また、本発明の実施例による化合物のＣＤＫ９酵素への阻害活性をよりよく示すために、本発明はまた、テスト例１及び２の方法によってＣＤＫ９阻害剤ＡＺＤ４５７３のＩＣ５０をテストし、結果を表１に示す。

表１　本発明の化合物によるＣＤＫ９酵素活性阻害ＩＣ５０（ｎＭ）

化合物の番号	ＣＤＫ９	Ｍｖ４－１１	化合物の番号	ＣＤＫ９	Ｍｖ４－１１
ＡＺＤ４５７３	２．８	４．２	１７	４．９	３６．１
１	２．１	１．６	１８－１	３．２	１．４
２	２．８	２７．６	２０－２	７．０	１５．０
４－１	－	１４．８	２０－３	＞１００	＞１０００
４－２	２．９	６．８	２０－４	２．８	０．５
５	２．８	７．６	２１－１	－	６８．５
６	３．７	５．４	２１－２	－	１６．２
７－１	３．２	１７．５	２１－３	２．８	６．３
７－２	－	８．６	２１－４	－	７１．９
８－１	３．５	７．７	２２－１－１	３．２	２．８
８－２	３．１	０．４	２３－１	３．８	７．９
１０	－	２６．９	２４－１	３．８	５．９
１１	－	２．２	２６－１	２．９	４．１
１２	２．９	２６．０	２６－２	３．５	５．１
１４－１－１	－	２３．９	２７	２．２	３．５
１４－１－２	－	１１．１	２８	－	３６．５
１４－２－１	４．３	１０．６	３０	６．３	１５．３
１４－２－２	１０．４	４４．６	３１	４．８	９．２
１５－１	１０．１	７．９	３２－１	４．８	３．５
１５－２	３．７	１４．３	３２－２	２．８	０．９
１６	２．９		３３	～	１．３
１９－１	５．５	１２．２	３４－１	４．９	２．３
１９－２	－	８４．２	３４－２	～	９．０
２０－１	２８．６	３５２			

結論：本発明の化合物はＣＤＫ９に対して明らかな阻害作用を有し、一部の化合物の阻害活性はＡＺＤ４５７３よりも明らかに優れた。

【０３１９】

テスト例３　化合物によるＭｖ４－１１細胞中のＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩ　Ｓｅｒ２のリン酸化阻害活性の測定

本発明の化合物によるインビトロＭｖ４－１１細胞ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩ　Ｓｅｒ２の阻害作用は以下の方法で測定した。

【０３２０】

細胞接種：対数成長状態が良好なＭｖ４－１１細胞を２＊１０^{5}個／ウェルで６ウェルプレートに接種し、３７℃、５％CO_2条件下で一晩培養した。

【０３２１】

投与：１０％ＦＢＳ、１％ＰＳ　２ｍＬ　１６４０を含有する培地で化合物を希釈した。一晩培養した細胞に化合物含有培地２μＬを加え、３７℃、５％CO_2細胞インキュベータに入れて６時間培養した。

【０３２２】

タンパク質の抽出、定量化：細胞懸濁液を回収し、１０００ｇで５ｍｉｎ遠心分離し、細胞培地を捨てて、ＰＢＳを加えて再懸濁させ、遠心分離し、３回を繰り返し、残留液体を全て吸い捨て、ウェルあたり細胞分解液８０μＬを加えて氷上に置き、シェーカーで１０分間振とうさせ、１２０００ｇで５ｍｉｎ遠心分離し、上清を回収して全タンパク質溶液を得、ＢＣＡ法によりタンパク質濃度を測定した。

【０３２３】

１２％　ＳＤＳ－ＰＡＧＥ電気泳動検出後、１００Ｖ電圧で３ｈトランスファーし、ブロック液（Ｂｅｙｏｔｉｍｅ：Ｐ０２３５）で１５ｍｉｎブロックし、ＴＢＳＴ（Ｓａｎ

ｇｏｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ：Ｃ５２０００２）で３回洗浄し、一次抗体（目的タンパク質ＣＳＴ：１３４９９；内部参照Ｂｅｙｏｔｉｍｅ： ＡＦ１１８６）を４℃で一晩インキュベートし、ＴＢＳＴで３回洗浄し、二次抗体（Ｂｅｙｏｔｉｍｅ：Ａ０２０８）を室温で１時間インキュベートし、ＴＢＳＴで３回洗浄し、ＥＣＬ（Ｔａｎｏｎ：１８０－５０１）で露光して発色させ、各濃度の化合物７－１、１２、２２－１－１及びＡＺＤ４５７３によるＭｖ４－１１細胞中のＲＮＡ ｐｏｌ ＩＩ Ｓｅｒ２のリン酸化阻害作用の結果を図１に示す。

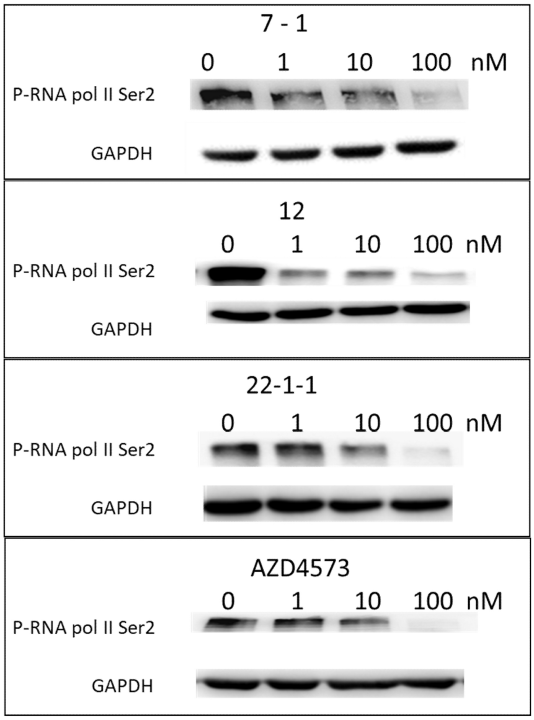
【０３２４】

図１からは、本発明の化合物７－１、１２及び２２－１－１は、Ｍｖ４－１１細胞中のＲＮＡ ｐｏｌ ＩＩ Ｓｅｒ２のリン酸化に対して明らかな阻害作用を有し、しかも、一部の化合物の阻害活性はＡＺＤ４５７３よりも明らかに優れることが分かった。

【０３２５】

以上は本発明の実施形態に過ぎず、具体的かつ詳しく説明したが、本発明の特許範囲を制限するものとして理解すべきではない。なお、当業者であれば、本発明の構想を逸脱することなく、いくつかの変形や改良を行うこともでき、これらは全て本発明の保護範囲に属することに留意すべきである。

【図面】
【図１】



GAPDH：グリセルアルデヒドー３－リン酸デヒドロゲナーゼ

フロントページの続き

(51)国際特許分類
Ａ６１Ｐ　13/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｐ　15/00
Ａ６１Ｐ　13/08
Ａ６１Ｐ　1/16
Ａ６１Ｐ　1/18
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　11/00

(74)代理人　110002262
ＴＲＹ国際弁理士法人
(72)発明者　鄭 蘇欣
中国江蘇省蘇州市蘇州工業園区裕新路１０８号
(72)発明者　謝 成英
中国上海市浦東新区祖冲之路５５５号
(72)発明者　鄭 明月
中国上海市浦東新区祖冲之路５５５号
(72)発明者　陸 暁杰
中国江蘇省蘇州市蘇州工業園区裕新路１０８号
(72)発明者　喬 剛
中国江蘇省蘇州市蘇州工業園区裕新路１０８号

審査官　松澤 優子

(56)参考文献　国際公開第２０１８／０９０８６９（WO，Ａ１）
国際公開第２０１６／０１０１０８（WO，Ａ１）
特表２０１３－５２１３２４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５２２８６９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）