

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6641373号
(P6641373)

(45) 発行日 令和2年2月5日 (2020. 2. 5)

(24) 登録日 令和2年1月7日 (2020. 1. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 1

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/00 (2006. 01)

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 55 (全 278 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-529681 (P2017-529681)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月4日 (2015. 12. 4)
 (65) 公表番号 特表2018-507167 (P2018-507167A)
 (43) 公表日 平成30年3月15日 (2018. 3. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/064062
 (87) 国際公開番号 W02016/090285
 (87) 国際公開日 平成28年6月9日 (2016. 6. 9)
 審査請求日 平成30年11月30日 (2018. 11. 30)
 (31) 優先権主張番号 62/088, 068
 (32) 優先日 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 504344509
 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 80301 コロラド、
 ボールダー、 ウォールナット ストリ
 ト 3200
 (73) 特許権者 509307635
 セルジーン コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 901, サミット, モリス アベニュー
 86
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

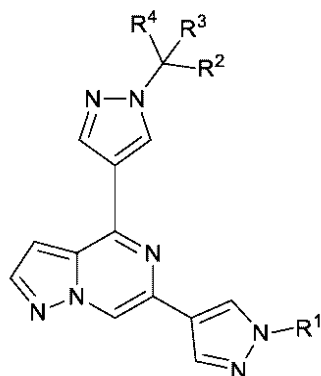
(54) 【発明の名称】 ヤヌスキナーゼ阻害薬としての4, 6-置換-ピラゾロ [1, 5-A] ピラジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物

【化 2 3 3】



I

またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

【式中、

R¹ は、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、H O C H₂ (シクロプロピリデン) C H₂

-、(1~4Cアルコキシ)(1~6C)ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1~6C)アルキル、ジヒドロキシ(2~6C)アルキル、 H_2N (3~6C)ヒドロキシアルキル、(1~3Cアルキル) NH (3~6C)ヒドロキシアルキル、(1~3Cアルキル) $_2N$ (3~6C)ヒドロキシアルキル、 H_2N (1~4Cアルコキシ)(3~6C)アルキル、 $Cyc^1(CH_2)_m-$ 、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2-$ 、 $R^aR^bNC(=O)CH_2-$ 、 $hetCyc^3a$ (1~3C)アルキル、 $hetCyc^3b$ (2~3C)ヒドロキシアルキル、 R^cR^dN (2~3C)アルキル、(1~3Cアルキル) $_2NSO_2$ (2~3C)アルキル、 $hetCyc^4$ 、(1~6C)アルキル、または CH_3SO_2 (1~6C)アルキルであり；

Cyc^1 は、 HO 、 $HOCH_2-$ 、(1~3C)アルキル、 $H_2NHC(=O)-$ 、(1~3Cアルキル) $_2NC(=O)-$ 、及び $HOCH_2CH_2NHC(=O)-$ からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換されている4~6員シクロアルキルであり；

m は、0または1であり；

$hetCyc^1$ は、 N 、 O 、及び S から選択される環ヘテロ原子を有し、前記 S が必要に応じて SO_2 に酸化されている4~6員複素環式環であり、前記複素環式環は、 OH 、(1~3Cアルキル) $C(=O)-$ 、(1~3Cアルキル) SO_2- 、(1~3Cアルキル) $NHC(=O)-$ 、及び $NH_2CH_2C(=O)-$ からなる群から選択される1個の置換基で必要に応じて置換されており；

$hetCyc^2$ は、環 S 原子を有し、前記 S が SO_2 に酸化されている4~6員複素環式環であり；

R^a 及び R^b は独立に、 H または(1~3C)アルキルであるか、または

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、必要に応じて環酸素原子を有する4~6員環を形成しており；

$hetCyc^3a$ 及び $hetCyc^3b$ は独立に、 N 及び O から独立に選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する4~6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、 OH 、(1~4C)アルコキシ、 $HOCH_2-$ 、(1~3Cアルキル) $C(=O)-$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される1~2個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^c は、 H または(1~3C)アルキルであり；

R^d は、必要に応じて $HOCH_2-$ で置換されている(1~3C)アルキル、(1~3Cアルキル) SO_2- 、 $hetCyc^a$ 、または(3~6C)シクロアルキルであり；

$hetCyc^a$ は、環窒素原子を含み、オキソ及び(1~3C)アルキルから独立に選択される1~2個の置換基で必要に応じて置換されている5~6員複素環式環であり；

$hetCyc^4$ は、 $((CH_3)_2N)_2P(=O)-$ 、または $Y-C(=O)-$ で置換されているアゼチジニルであり；

Y は、 $R^eR^fN(CH_2)_n-$ 、 $hetCyc^bCH_2-$ 、 Cyc^2 、ヒドロキシ(1~3C)アルキル、(1~3Cアルキル) $_2NC(=O)-$ 、(1~3C)アルキル SO_2- または(1~3C)アルキルであり；

n は、0または1であり；

R^e 及び R^f は独立に、 H または(1~3C)アルキルであり；

$hetCyc^b$ は、環窒素原子を含み、必要に応じて OH で置換されている4~5員複素環式環であり；

Cyc^2 は、必要に応じて OH で置換されている(3~6C)シクロアルキルであり；

R^2 は、(1~6C)アルキル、トリフルオロ(1~6C)アルキル、ジフルオロ(1~6C)アルキル、フルオロ(1~6C)アルキル、ヒドロキシ(1~6C)アルキル、(1~6C)アルコキシ、(3~6C)シクロアルキル(1個または2個のハロゲンで必要に応じて置換されている)、(3~6C)シクロアルキル CH_2- 、 $HOC(=O)-$ 、またはフェニルであり、

R^3 は、(1~6C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルであるか、または

R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、OH、(1～6C)アルキル、及びヒドロキシ(1～6C)アルキルから独立に選択される1個または2個の置換基で必要に応じて置換されている3～7員シクロアルキル環を形成しているか、または

R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、環窒素原子を含み、 SO_2 CF_3 で置換されている4員飽和複素環式環を形成しており；

R^4 は、水素または(1～6C)アルキルである]。

【請求項2】

R^1 が、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1～4Cアルコキシ)(1～6C)ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1～6C)アルキル、ジヒドロキシ(2～6C)アルキル、 H_2N (3～6C)ヒ
10
ドロキシアルキル、(1～3Cアルキル) NH (3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル) $_2N$ (3～6C)ヒドロキシアルキル、 H_2N (1～4Cアルコキシ)(3～6C)アルキル、 $Cyc^1(CH_2)_m$ -、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2$ -、 $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -、 $hetCyc^3^a$ (1～3Cアルキル)-、 $hetCyc^3^b$ (2～3C)ヒドロキシアルキル、 R^cR^dN (2～3C)アルキル、(1～3Cアルキル) $_2NSO_2$ (2～3C)アルキル、または $hetCyc^4$ であり；

Cyc^1 が、HO、 $HOCH_2$ -、(1～3C)アルキル、 $H_2NHC(=O)$ -、(1～3Cアルキル) $_2NC(=O)$ -、及び $HOCH_2CH_2NHC(=O)$ -からなる群から独立に選択される1～2個の置換基で置換されている4～6員シクロアルキルであ
20
り；

m が、0または1であり；

$hetCyc^1$ が、N、O、及びSから選択される環ヘテロ原子を有し、前記Sが必要に応じて SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり、前記複素環式環が、OH、(1～3Cアルキル) $C(=O)$ -、(1～3Cアルキル) SO_2 -、(1～3Cアルキル) $NHC(=O)$ -、及び $H_2NCH_2C(=O)$ -からなる群から選択される1個の置
換基で置換されており；

$hetCyc^2$ が、環S原子を有し、前記Sが SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり；

R^a 及び R^b が独立に、Hまたは(1～3C)アルキルであるか、または

R^a 及び R^b が、それらが結合している窒素原子と一緒に、必要に応じて環酸素原子を有する4～6員環を形成しており；

$hetCyc^3^a$ が、N及びOから独立に選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、OH、(1～4C)アルコキシ、 $HOCH_2$ -、(1～3Cアルキル) $C(=O)$ -、及びオキソからなる群から独立に選択される1～2個の置換基で置換されており；

$hetCyc^3^b$ が、N及びOから独立に選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環がハロゲン、OH、(1～4C)アルコキシ、 $HOCH_2$ -、(1～3Cアルキル) $C(=O)$ -、及びオキソからなる群から独立に選択される1～2個の置換基で必要に応じて置換されており；

R^c が、Hまたは(1～3C)アルキルであり；

R^d が、必要に応じて $HOCH_2$ -で置換されている(1～3C)アルキル、(1～3Cアルキル) SO_2 -、 $hetCyc^a$ 、または(3～6C)シクロアルキルであり；

$hetCyc^a$ が、環窒素原子を含み、オキソ及び(1～3C)アルキルから独立に選択される1～2個の置換基で必要に応じて置換されている5～6員複素環式環であり；

$hetCyc^4$ が、 $((CH_3)_2N)_2P(=O)$ -または $Y-C(=O)$ -で置換されているアゼチジニルであり；

Yが、 $R^eR^fN(CH_2)_n$ -、 $hetCyc^bCH_2$ -、 Cyc^2 、ヒドロキシ(1～3C)アルキル、または(1～3Cアルキル) $_2NC(=O)$ -であり；

n が、0または1であり；

10

20

30

40

50

R^e 及び R^f が独立に、H または (1 ~ 3 C) アルキルであり；

$hetCyc^b$ が、環窒素原子を含み、必要に応じてOHで置換されている4 ~ 5員複素環式環であり；

Cyc^2 が、必要に応じてOHで置換されている(3 ~ 6 C)シクロアルキルであり；

R^2 が、(1 ~ 6 C) アルキル、トリフルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、ジフルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、フルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、ヒドロキシ(1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C) アルコキシ、(3 ~ 6 C) シクロアルキル(1個または2個のハロゲンで必要に応じて置換されている)、(3 ~ 6 C) シクロアルキル CH_2- 、 $HOC(=O)-$ 、またはフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、ヒドロキシ(1 ~ 6 C) アルキル、 $H O C H_2$ (シクロプロピリデン) CH_2- 、(1 ~ 4 C アルコキシ)(1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ(2 ~ 6 C) アルキル、 $H_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、 $H_2 N$ (1 ~ 4 C アルコキシ)(3 ~ 6 C) アルキル、 $Cyc^1(CH_2)_m-$ 、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2-$ 、 $R^a R^b N C(=O)CH_2-$ 、 $hetCyc^3^a$ (1 ~ 3 C) アルキル、 $hetCyc^3^b$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシアルキル、 $R^c R^d N$ (2 ~ 3 C アルキル) -、(1 ~ 3 C アルキル) $_2 N S O_2$ (2 ~ 3 C アルキル) -、または $hetCyc^4$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、ヒドロキシ(1 ~ 6 C) アルキル、 $H O C H_2$ (シクロプロピリデン) CH_2- 、(1 ~ 4 C アルコキシ)(1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ(2 ~ 6 C) アルキル、 $H_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または $H_2 N$ (1 ~ 4 C アルコキシ)(3 ~ 6 C) アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、ジヒドロキシ(2 ~ 6 C) アルキル、 $H_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または(1 ~ 3 C アルキル) $_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が、ジヒドロキシ(2 ~ 6 C) アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 が、 $H_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または(1 ~ 3 C アルキル) $_2 N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 が、(1 ~ 6 C) アルキル、トリフルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、ジフルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、フルオロ(1 ~ 6 C) アルキル、ヒドロキシ(1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C) アルコキシ、(3 ~ 6 C) シクロアルキル(1個または2個のハロゲンで必要に応じて置換されている)、(3 ~ 6 C) シクロアルキル CH_2- 、 $HOC(=O)-$ 、またはフェニルであり；

R^3 が、(1 ~ 6 C) アルキルまたは(3 ~ 6 C) シクロアルキルであり；

R^4 が、水素または(1 ~ 6 C) アルキルである、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が、(1 ~ 6 C) アルキルであり；

R^3 が、(1 ~ 6 C) アルキルであり；

R^4 が、水素である、請求項8に記載の化合物。

【請求項 10】

R² 及び R³ が、それらが結合している炭素原子と一緒に、OH、(1～6C)アルキル、及びヒドロキシ(1～6C)アルキルから独立に選択される1個または2個の基によって必要に応じて置換されている3～7員シクロアルキル環を形成しており；

R⁴ が、水素または(1～6C)アルキルである、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 11】

R² 及び R³ が、それらが結合している炭素原子と一緒に、環窒素原子を含み、SO₂CF₃で置換されている4員飽和複素環式環を形成しており；

R⁴ が、水素または(1～6C)アルキルである、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 12】

4 - (1 - (1 - エトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン；

4 - (1 - シクロヘプチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン；

4 - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)モルホリン；

4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン；

N, N - ジメチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド；

1 - モルホリノ - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エタノン；

6 - (1 - (3 - (メチルスルホニル)プロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン；

5 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メチル)オキサゾリジン - 2 - オン；

N - メチル - N - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)メタンスルホンアミド；

N, N - ジメチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エタンアミン；

4 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)メチル)テトラヒドロ - 2H - チオピラン 1, 1 - ジオキシド；

N, N - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 1 - アミン；

3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)チエタン 1, 1 - ジオキシド；

(R) - 2 - メチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール

10

20

30

40

50

- ル - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール ;
- (S) - 2 - メチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール ;
- (3 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) オキセタン - 3 - イル) メタノール ;
- (S) - 5 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン ;
- (R) - 5 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン ;
- 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール ;
- 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール ;
- (R) - 4 - (4 - (4 - (1 - (s e c - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド ;
- 6 - (1 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
- N , N - ジメチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタンスルホンアミド ;
- 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタンスルホンアミド ;
- 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
- 4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
- (R) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
- (S) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
- (R) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
- (S) - 3 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) モルホリン ;
- 1 - (4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン ;

10

20

30

40

50

6 - (1 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;

2 - メトキシ - 1 - (4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン ;

N - メチル - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

N , N - ジメチル - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 - アミノ - 1 - (4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン ;

6 - (1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;

1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン ;

N - メチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド ;

N , N - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド ;

ビス - N , N - ジメチル - P - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ホスホン酸アミド ;

2 - メチル - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

シクロプロピル (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン ;

2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸 ;

2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 1 - オール ;

2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール ;

3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 1 - オール ;

4 - (1 - (3 - エチル - 1 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1 - メチルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (3 - メチルペンタン -

10

20

30

40

50

- 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
 (2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a]
] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンチル) メタノール ;
 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (2 - メチルシクロヘプ
 チル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン ;
 2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a]
] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタノール ;
 (R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパ
 ン - 1 , 2 - ジオール ; 10
 (S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパ
 ン - 1 , 2 - ジオール ;
 (S) - 3 - メチル - 1 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 -
 イル) ブタン - 2 , 3 - ジオール ;
 (R) - 3 - メチル - 1 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 -
 イル) ブタン - 2 , 3 - ジオール ;
 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾ
 ロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 ,
 2 - ジオール ; 20
 (2 R , 3 R) - 1 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) ブタン - 2 , 3 - ジオール ;
 2 - メチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プ
 ロパン - 1 , 2 - ジオール ;
 2 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラ
 ズロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) プロ 30
 パン - 1 , 3 - ジオール ;
 (S) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン
 - 1 , 2 - ジオール ;
 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾ
 ロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 1 , 3
 - ジオール ;
 (R) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン
 - 1 , 2 - ジオール ; 40
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) ブタン - 2 , 3 - ジオール ;
 (2 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (1 - フェニルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プ
 ロパン - 1 , 2 - ジオール ;
 (2 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (s e c - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン
 - 1 , 2 - ジオール ;
 (R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((S) - s e c - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - 50

(S) - 2 - (4 - (4 - (1 - (sec - ブチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール ;

50

(S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラ

50

10

20

30

40

50

イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール;

cis-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタノール;

(1s,3s)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール;

cis-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール;

10

((1s,3s)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブチル)メタノール;

((1r,3r)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブチル)メタノール;

2-メチル-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;

20

(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;

(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;

(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)モルホリン;

(R)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)モルホリン;

30

(S)-2-(ジメチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;

(R)-2-アミノ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;

(R)-2-(ジメチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;

40

(1R,2S,4s)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタン-1,2-ジオール;

(1R,2S,4r)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタン-1,2-ジオール;

N-(2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)シクロプロパンアミン;

50

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾ

50

- ール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール ;
 (S) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H
 - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾ
 ール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール ;
 (1 R , 2 R) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) シクロペンタノール ;
 (1 S , 2 S) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) シクロペンタノール ; 10
 (2 S , 3 S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) ブタン - 2 - オール ;
 (2 R , 3 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) ブタン - 2 - オール ;
 (2 R , 3 S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) ブタン - 2 - オール ;
 (2 S , 3 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 20
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) ブタン - 2 - オール ;
 (3 S , 4 R) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) テトラヒドロフラン - 3 - オール ;
 (3 R , 4 S) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) テトラヒドロフラン - 3 - オール ;
 t r a n s - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シ 30
 クロブタノール ;
 (1 s , 3 s) - 1 - メチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾ
 ール - 1 - イル) シクロブタノール ;
 (1 s , 3 s) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 -
 イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) -
 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタノール ;
 (1 r , 3 r) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 -
 イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) -
 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタノール ; 40
 (t r a n s - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
 シクロブチル) メタノール ;
 (c i s - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
 ル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シク
 ロブチル) メタノール ;
 (1 r , 3 r) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) シクロブタンカルボキサミド ;
 (1 s , 3 s) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 50

4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド ;
 (1 r , 3 r) - N , N - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド ;
 (1 s , 3 s) - N , N - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド ;
 (1 r , 3 r) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド ;
 (1 s , 3 s) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド ;
 (S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;
 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン ;
 (R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;
 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;
 (1 - ヒドロキシシクロプロピル) (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン ;
 (c i s - 3 - ヒドロキシシクロブチル) (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン ;
 (t r a n s - 3 - ヒドロキシシクロブチル) (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) メタノン ;
 2 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン ;
 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン ;
 N , N - ジメチル - 2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) アセトアミド ;
 (S) - 3 - アミノ - 2 - メチル - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール ;
 4 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - オール ;

1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン ;

2 - アミノ - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン ;

2 - (メチルアミノ) - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン ;

(3 R , 4 R) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 3 - オール ;

(1 S , 2 R) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタノール ;

(1 R , 2 S) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタノール ;

2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール ;

(1 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) シクロプロピル) メタノール ;

(2 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((S) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 - シクロブチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((S) - 1 - シクロブチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((S) - 2 , 2 - ジフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 2 , 2 - ジフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(S) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジオール ;

(R) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン

10

20

30

40

50

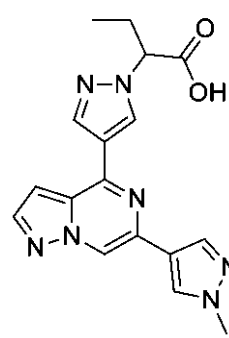
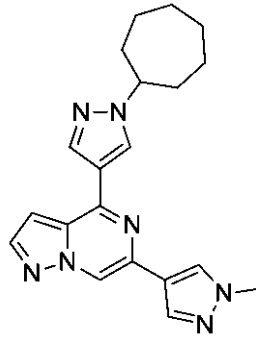
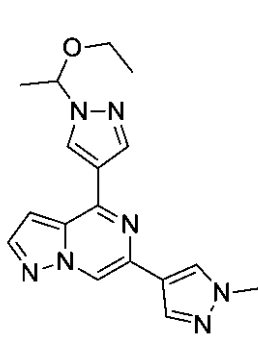
50

ゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

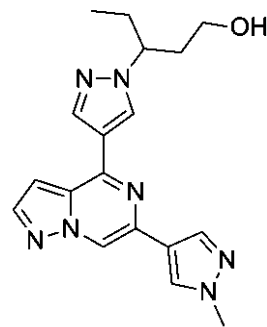
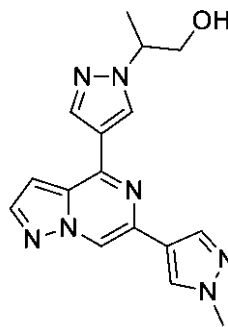
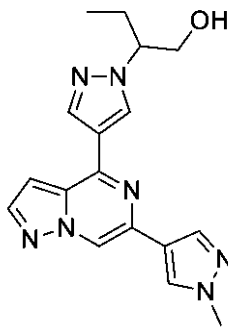
並びにその薬学的に許容される塩から選択される、化合物。

【請求項 13】

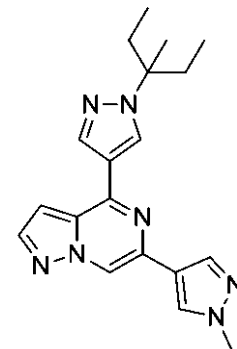
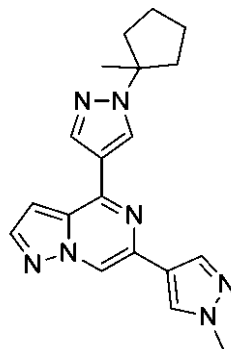
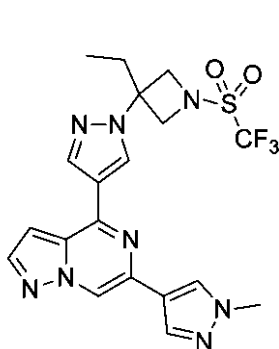
【化 253】



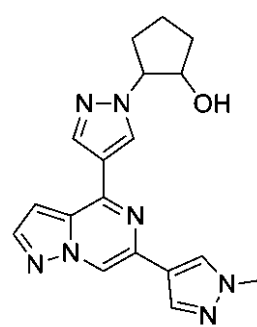
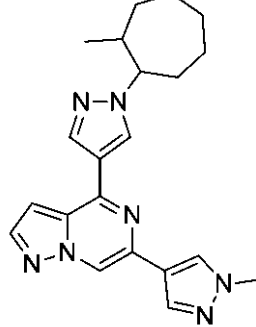
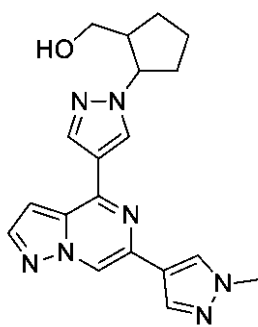
10



20



30



40

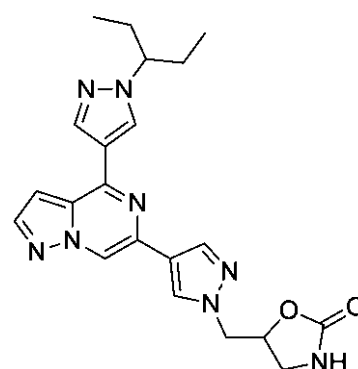
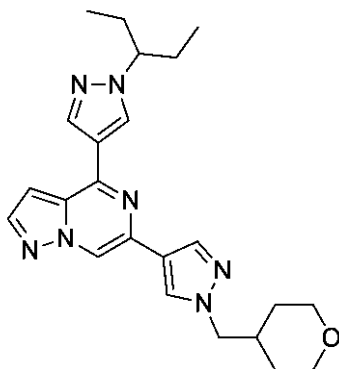
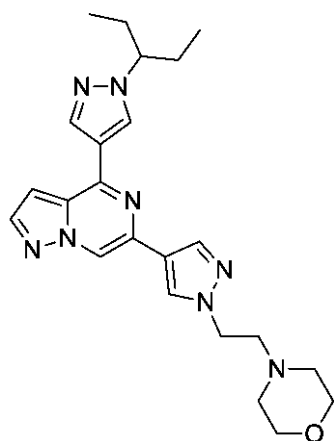
及び

50

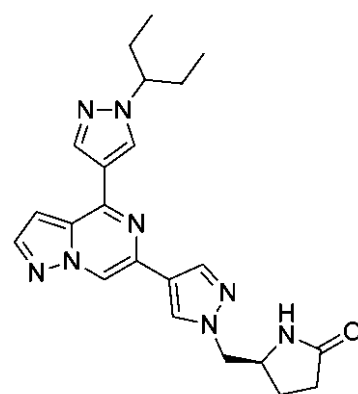
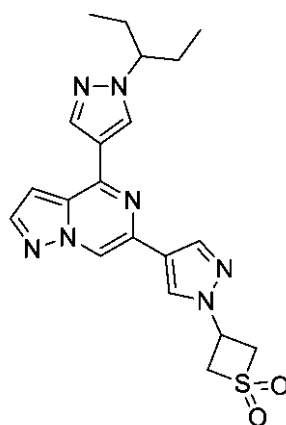
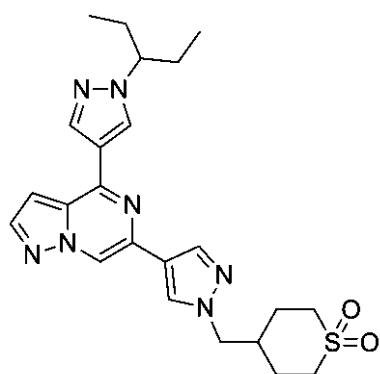
並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

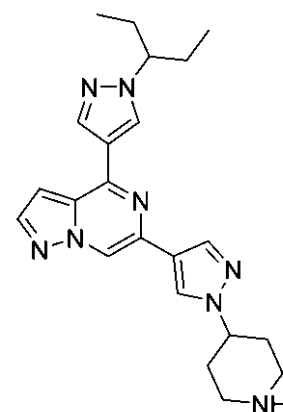
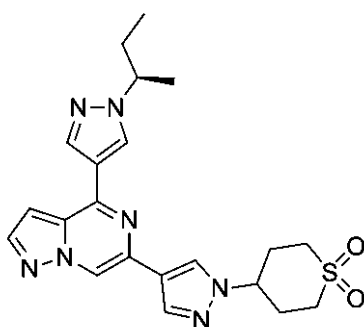
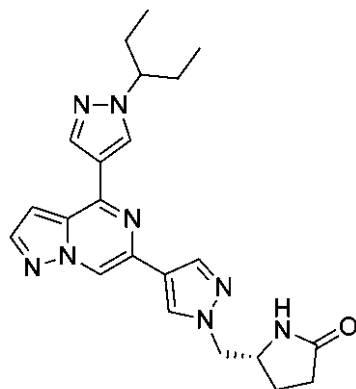
【化 2 5 4 - 1】



10



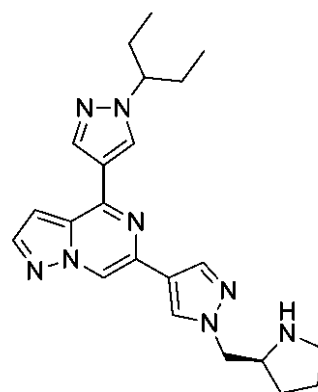
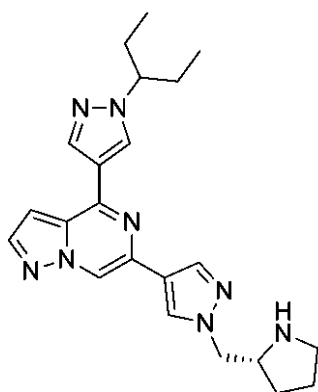
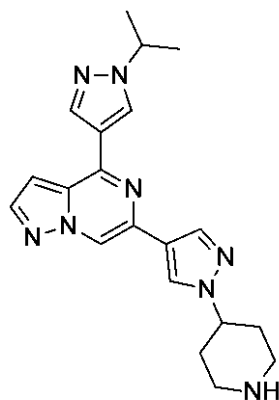
20



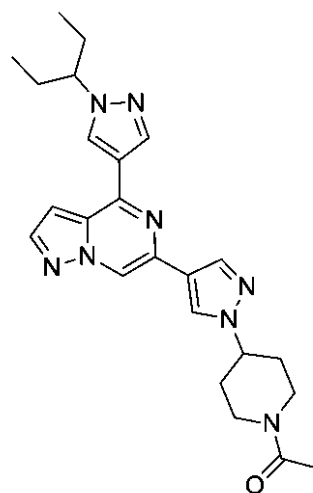
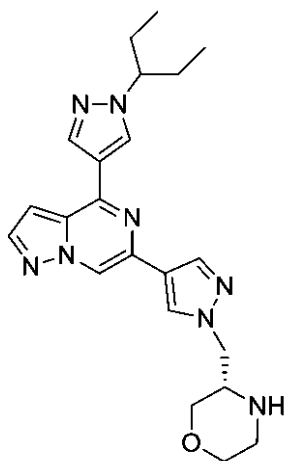
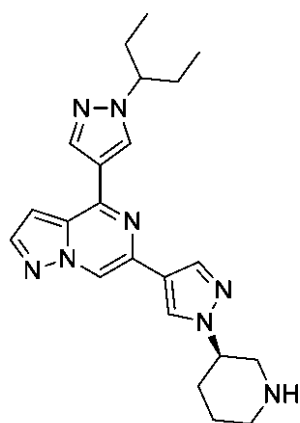
30

40

【化 2 5 4 - 2】

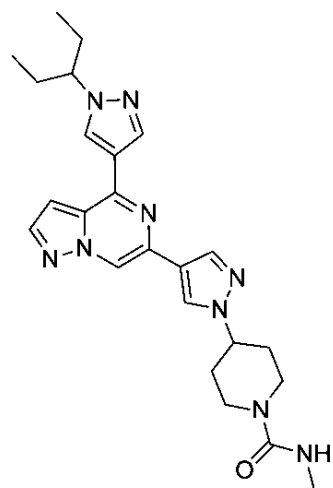
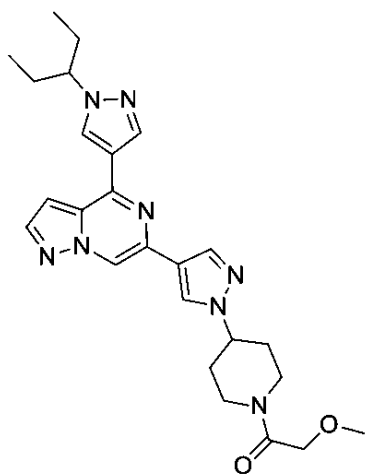
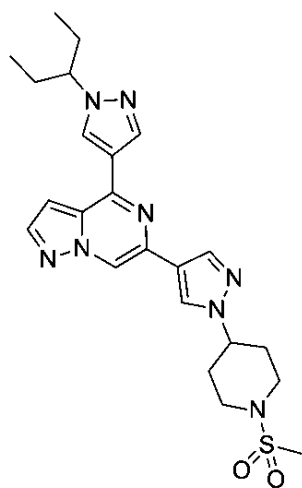


10

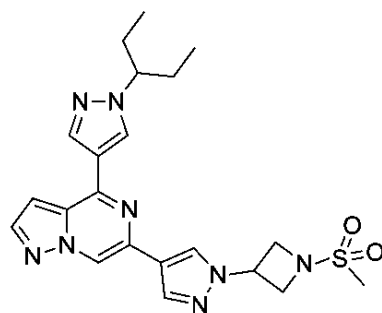
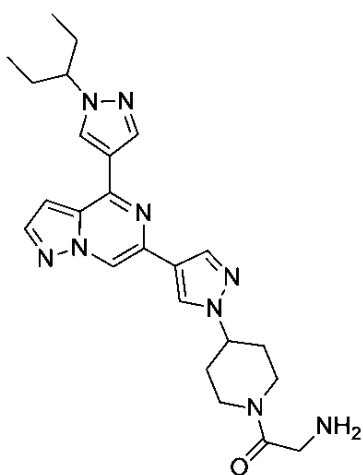
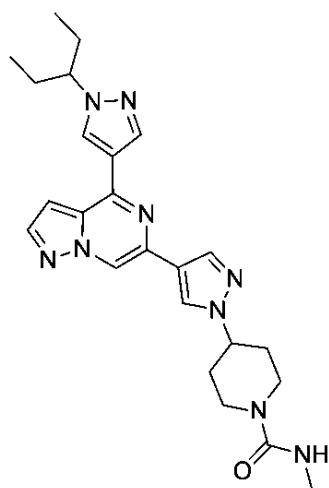


20

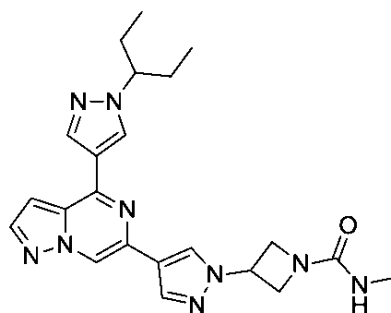
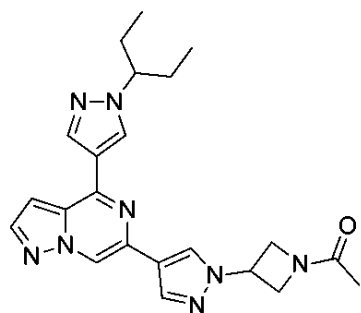
【化 2 5 4 - 3】



10

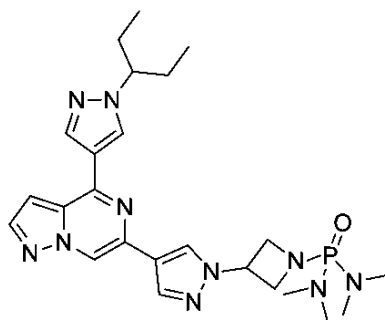
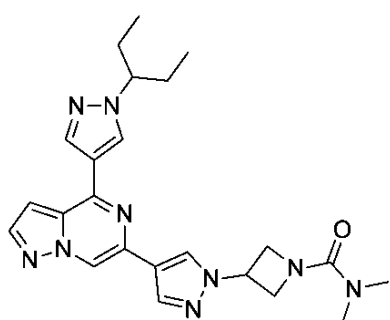


20

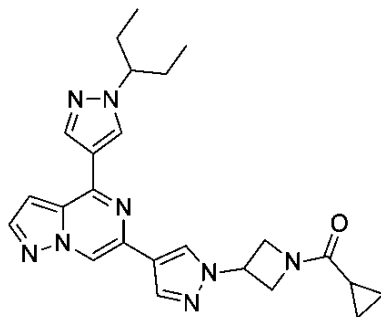
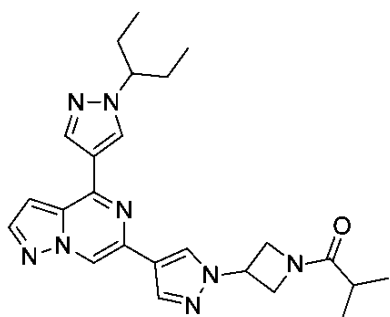


30

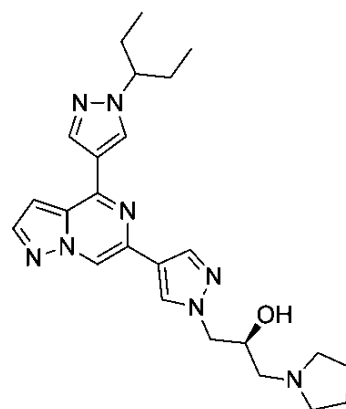
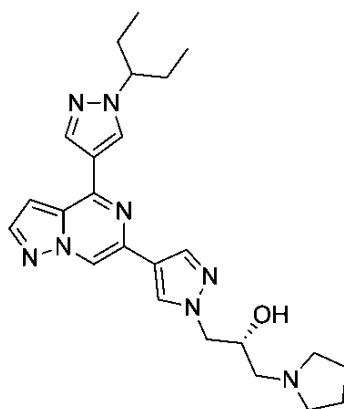
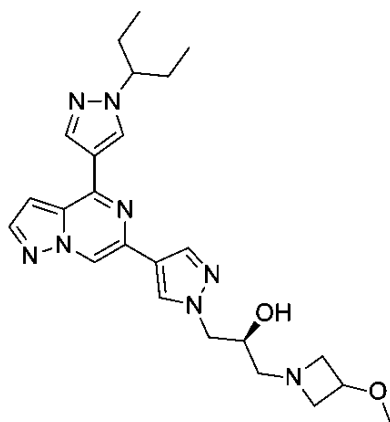
【化 2 5 4 - 4】



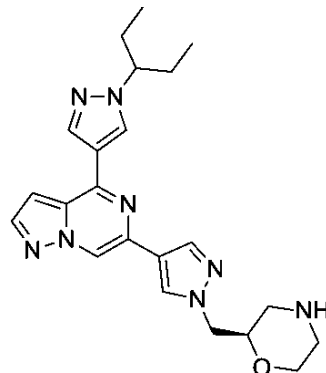
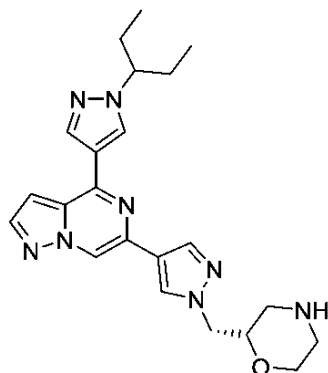
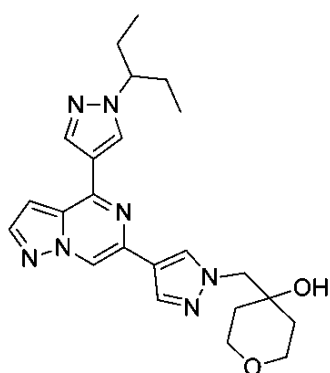
10



20

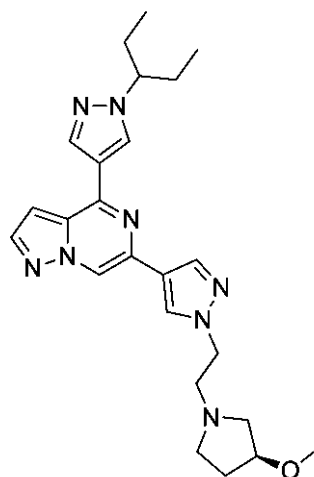
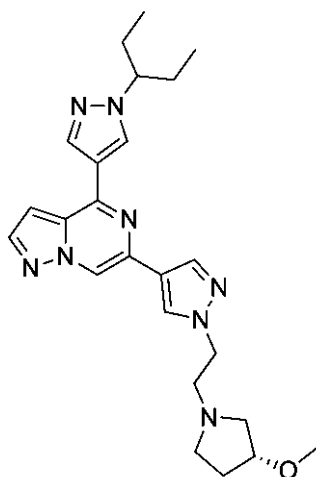
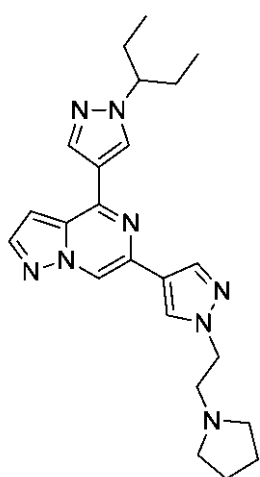


30

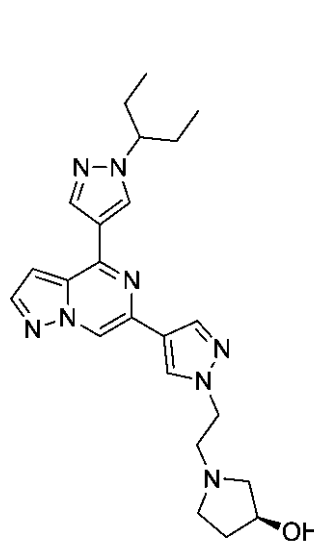
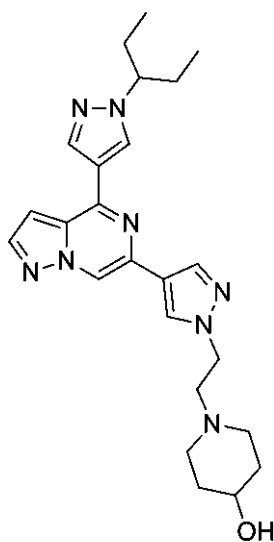
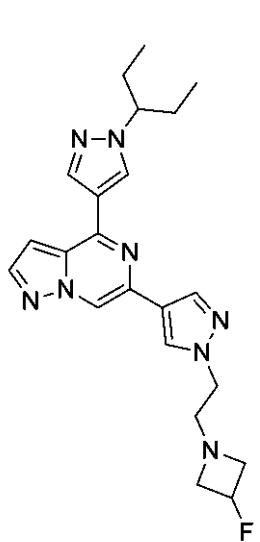


40

【化 2 5 4 - 5】

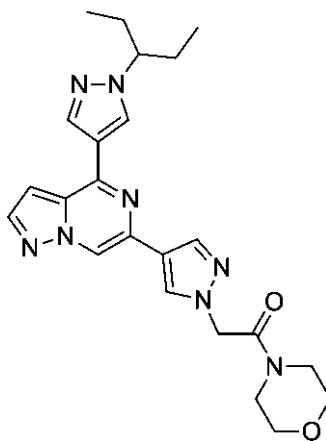
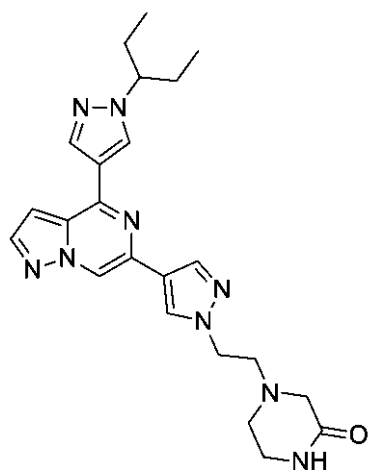


10



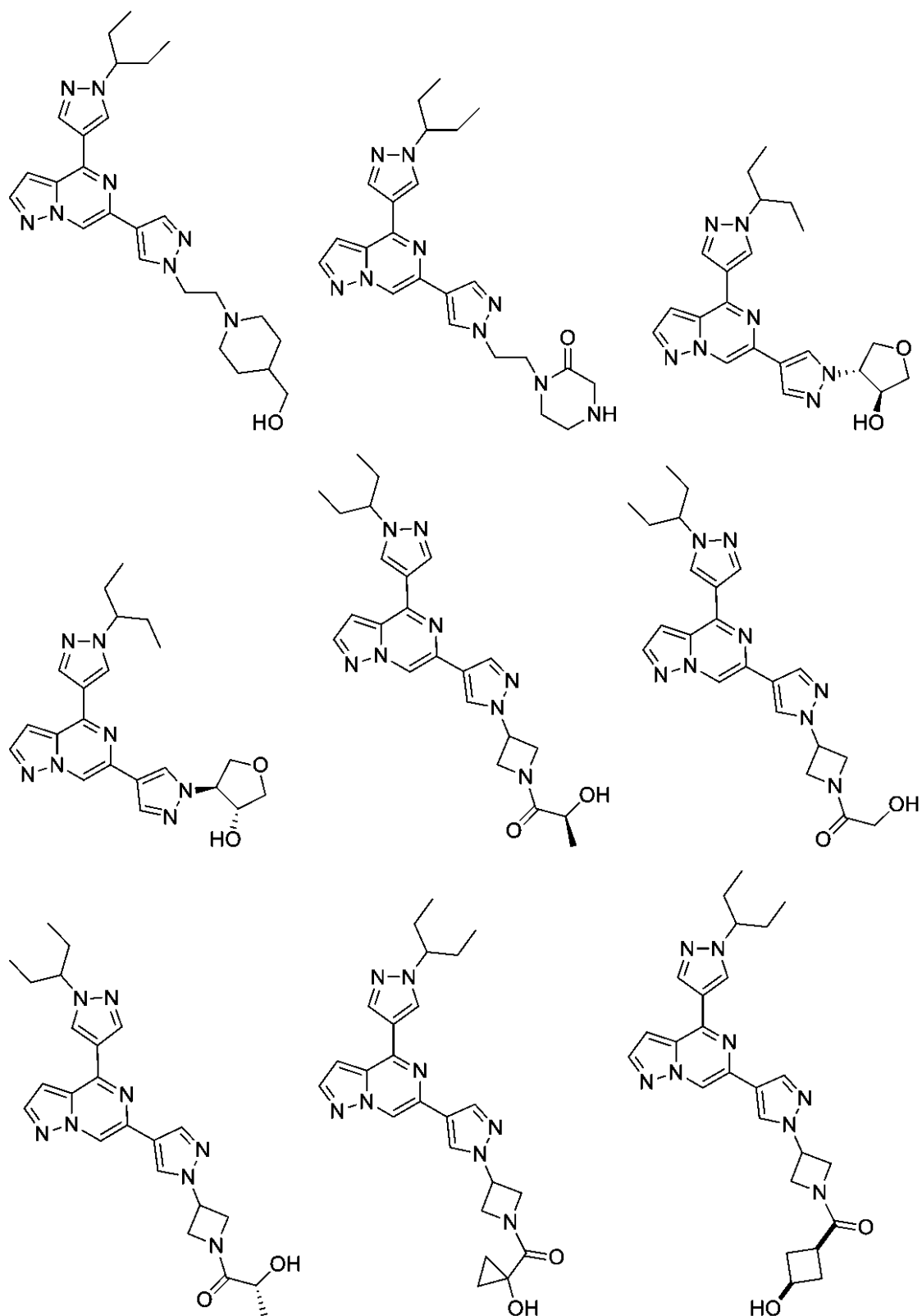
20

30

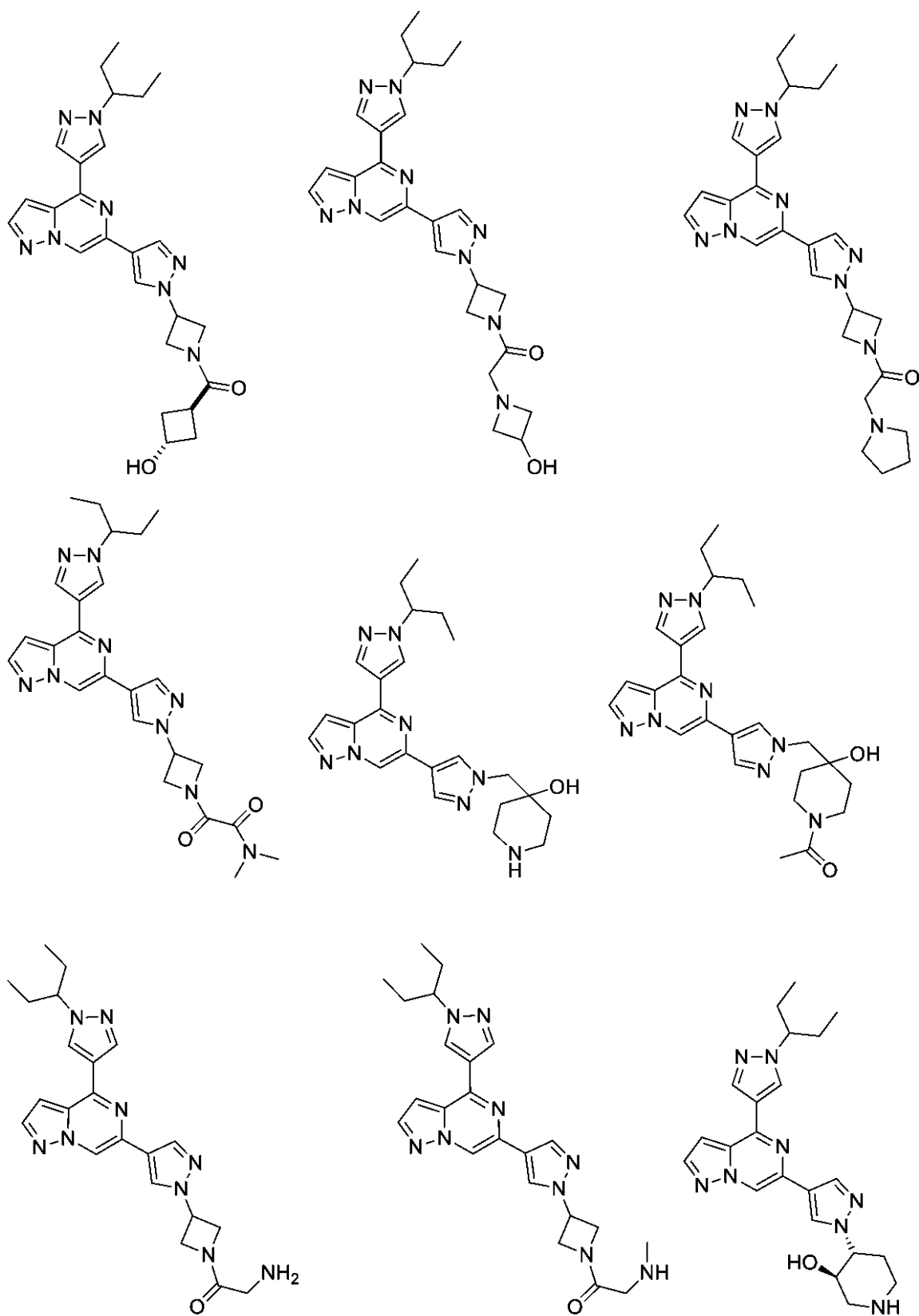


40

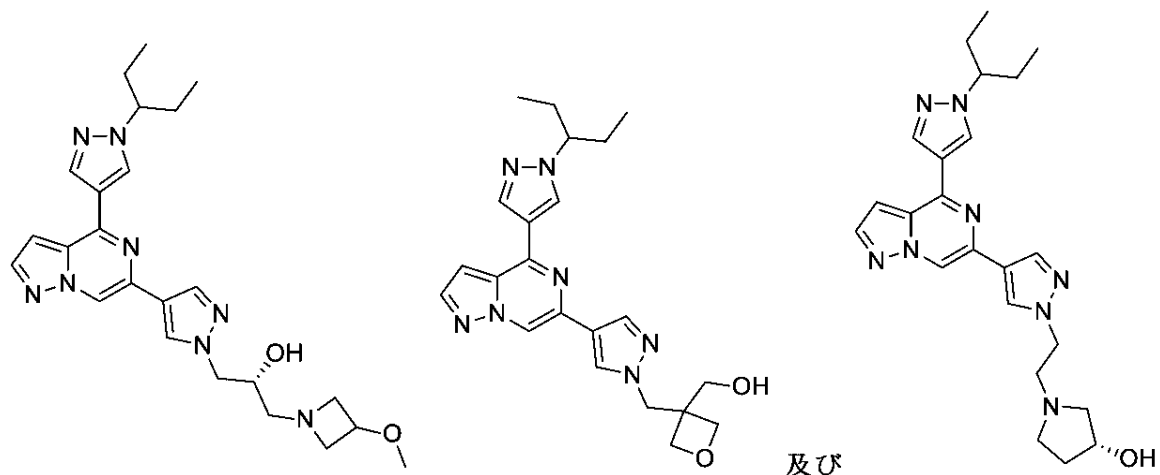
【化 2 5 4 - 6】



【化 2 5 4 - 7】



【化 2 5 4 - 8】

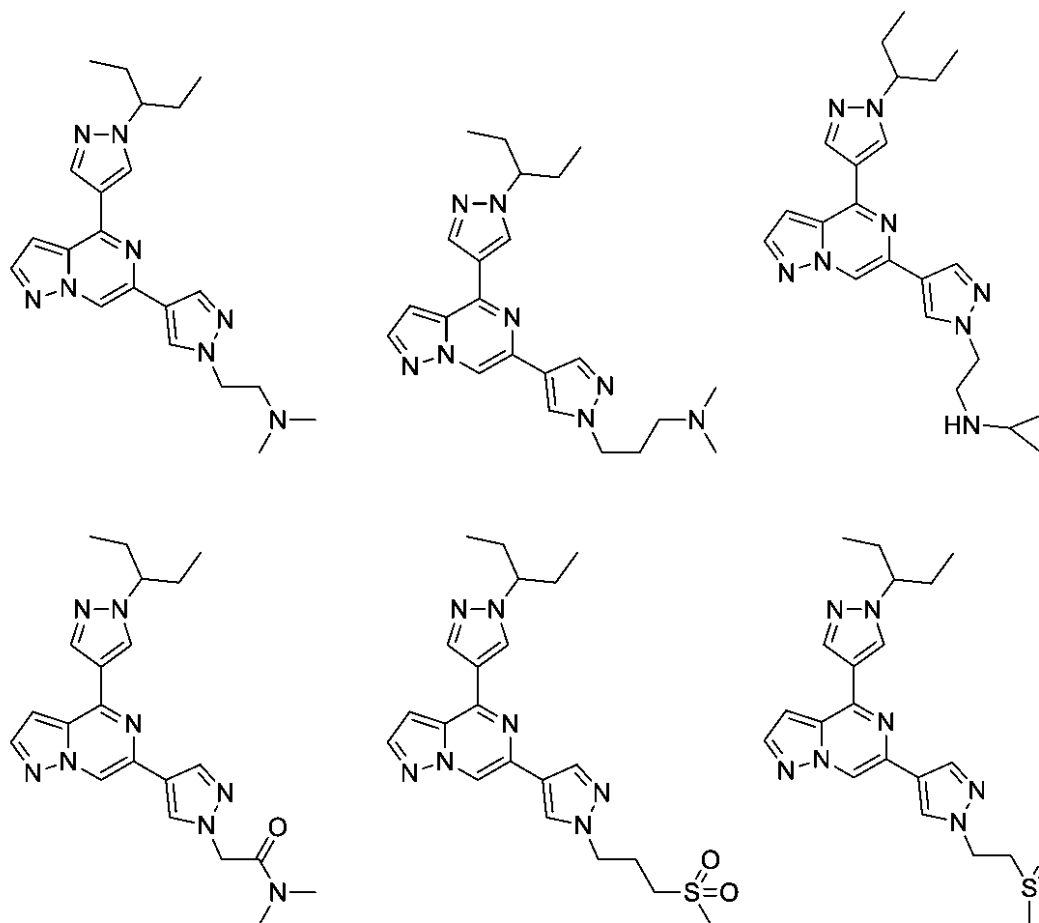


及び

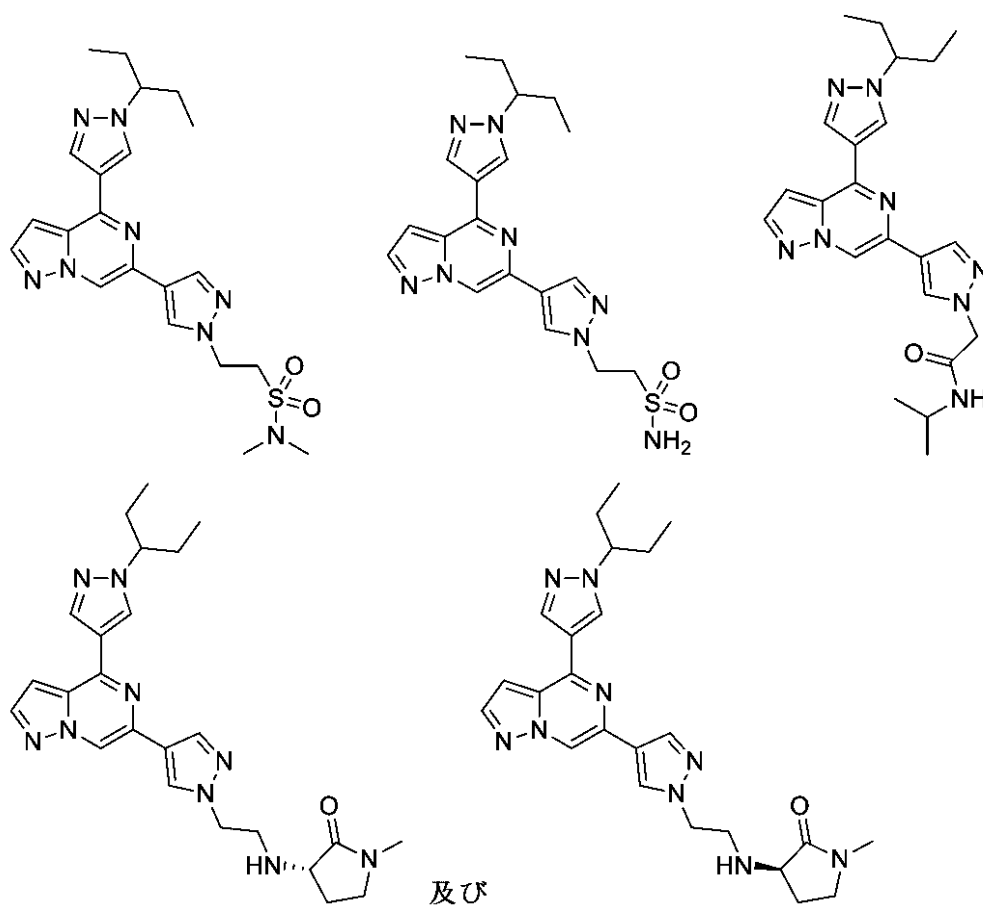
並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

【化 2 5 5 - 1】



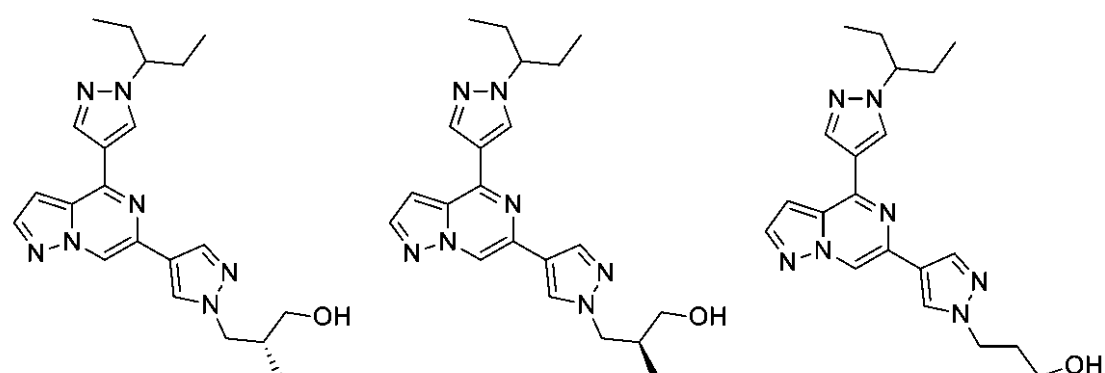
【化 2 5 5 - 2】



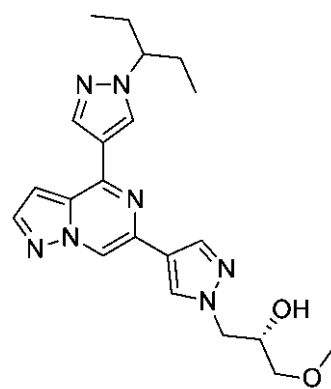
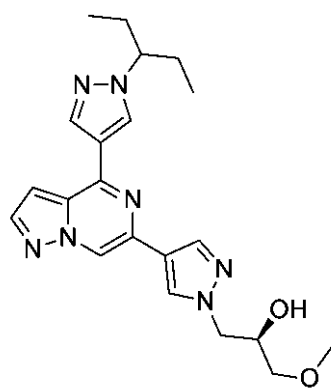
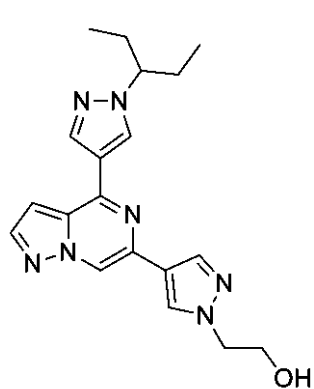
並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

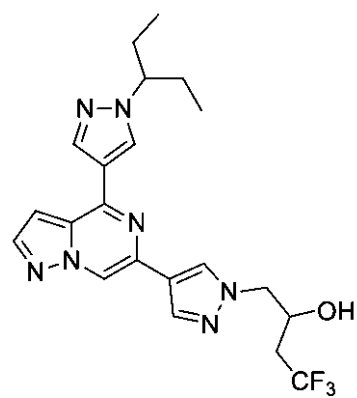
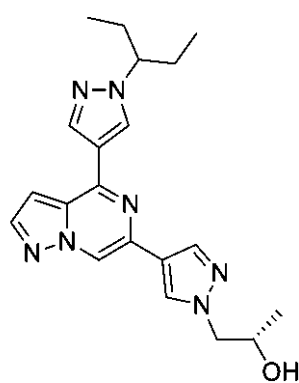
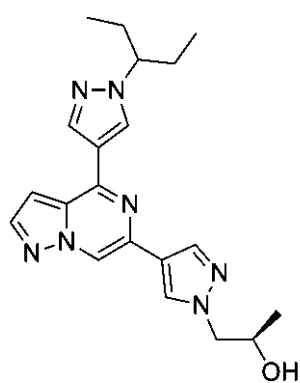
【化 2 5 6 - 1】



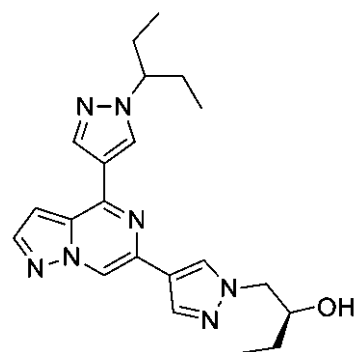
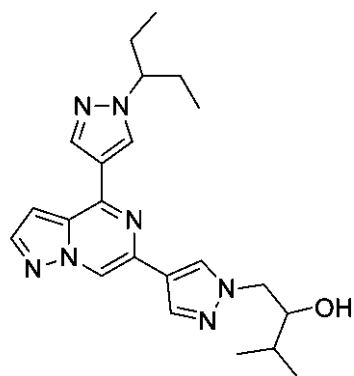
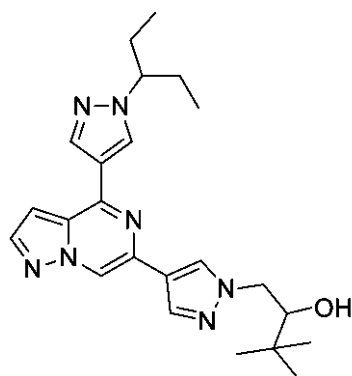
【化 2 5 6 - 2】



10

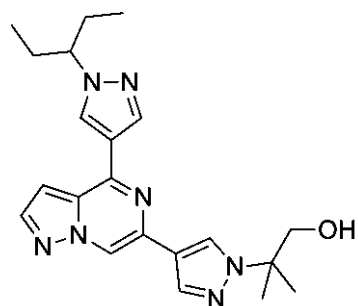
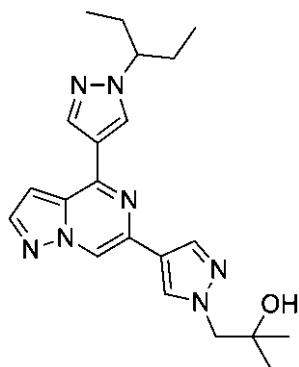
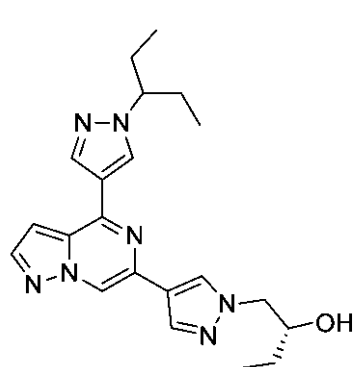


20

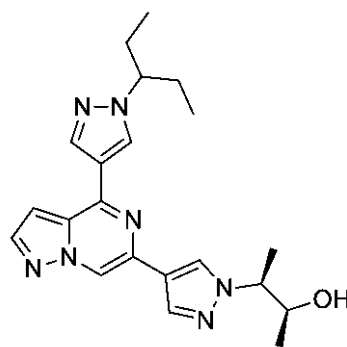
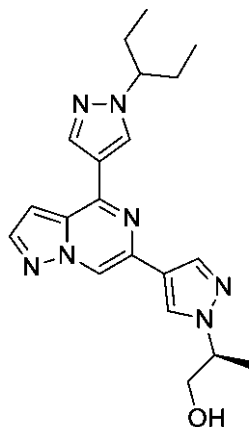
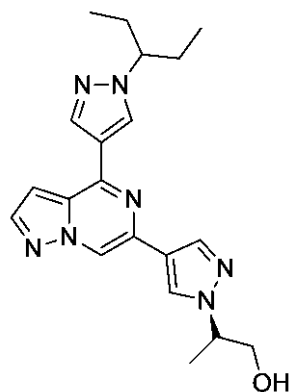


30

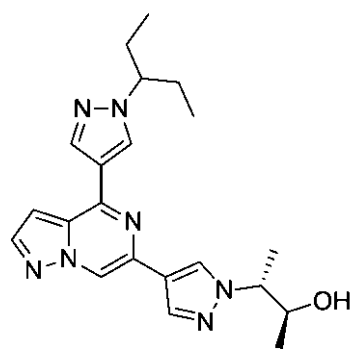
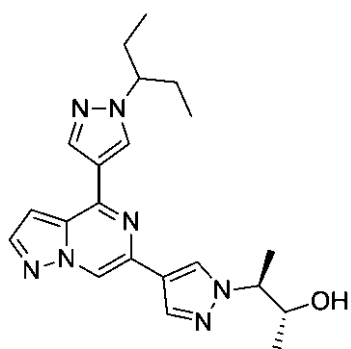
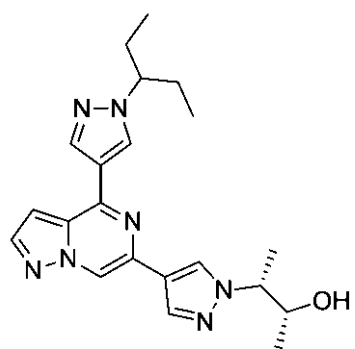
【化 2 5 6 - 3】



10

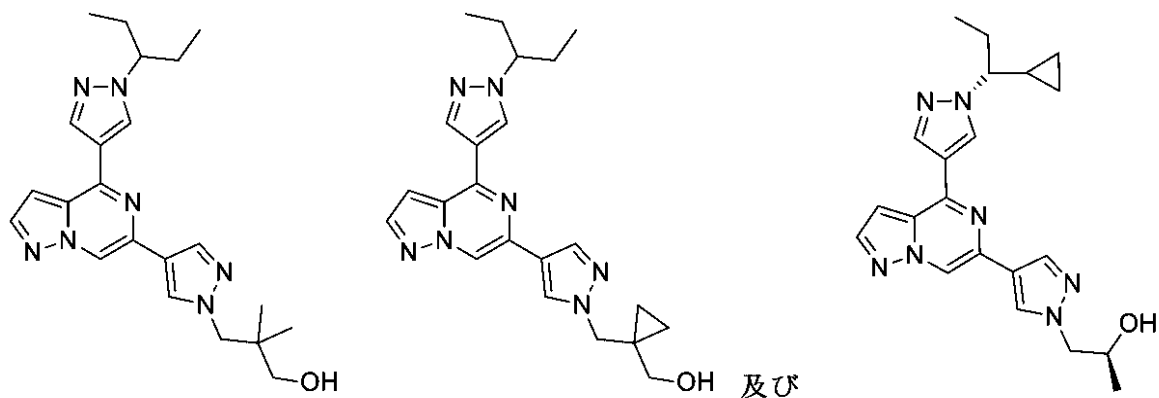


20



30

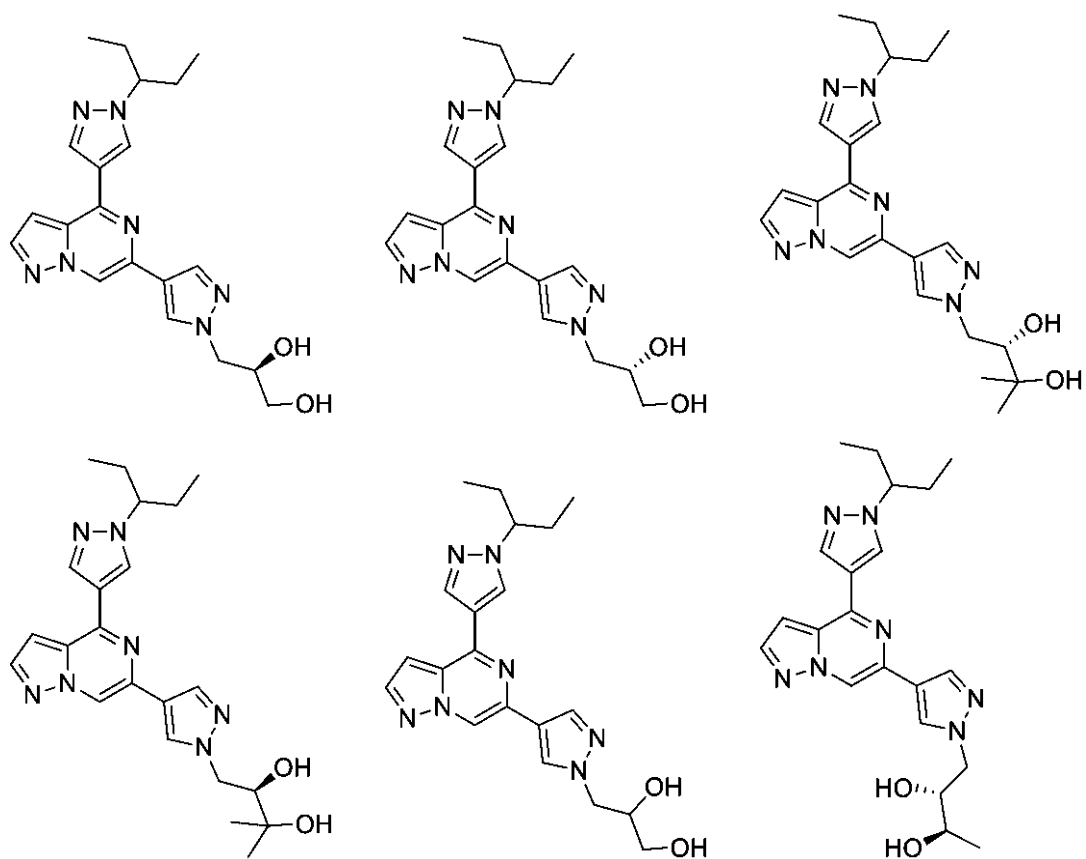
【化 2 5 6 - 4】



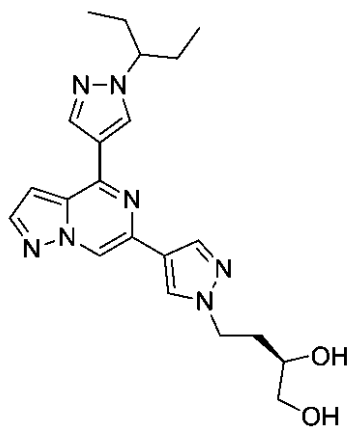
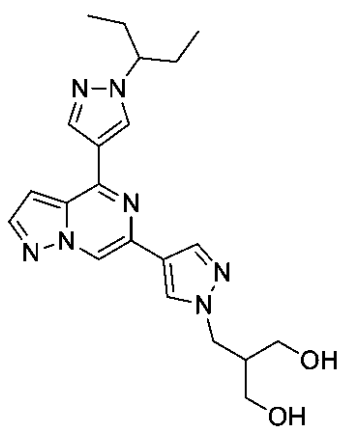
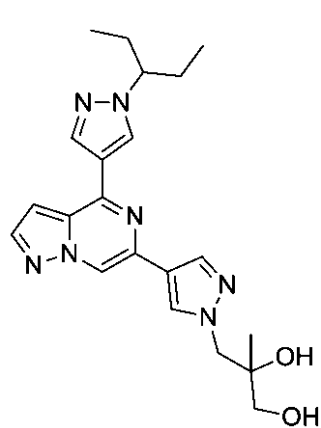
並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

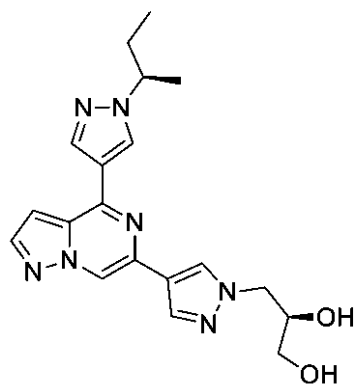
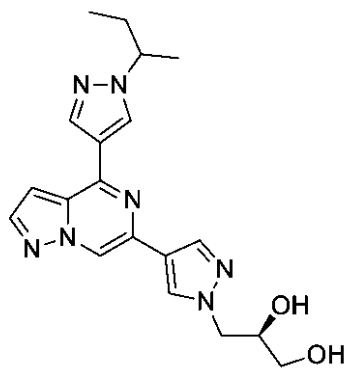
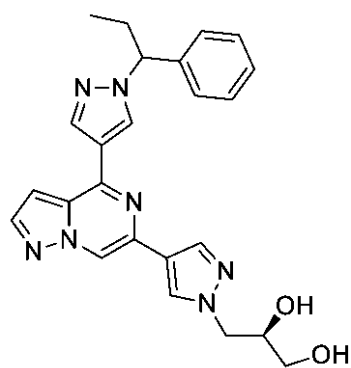
【化 2 5 7 - 1】



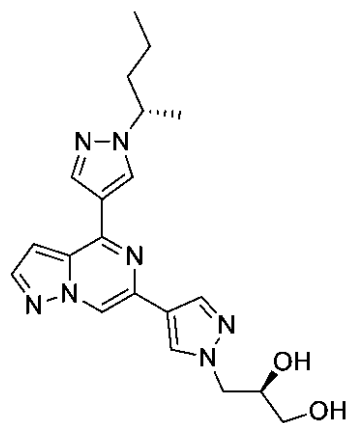
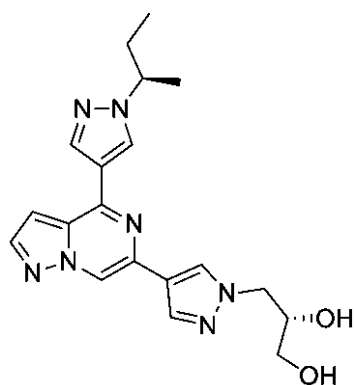
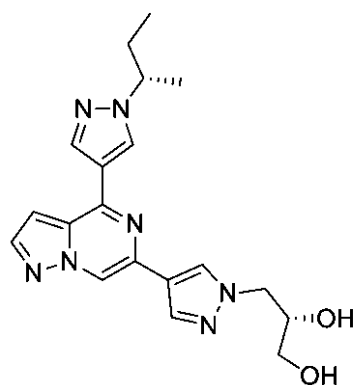
【化 2 5 7 - 2】



10



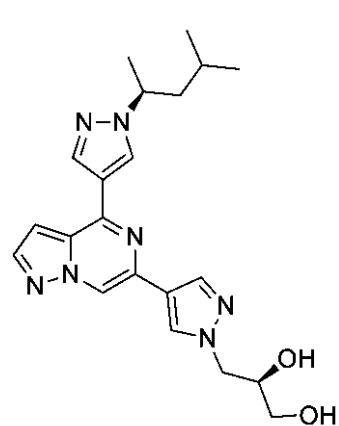
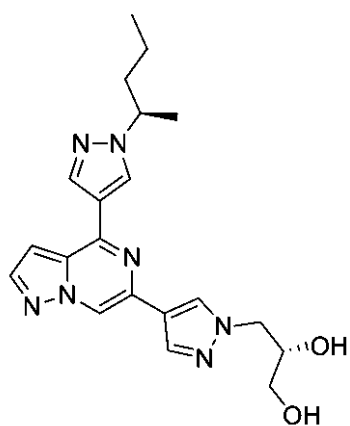
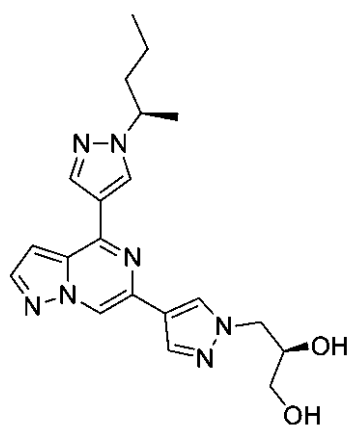
20



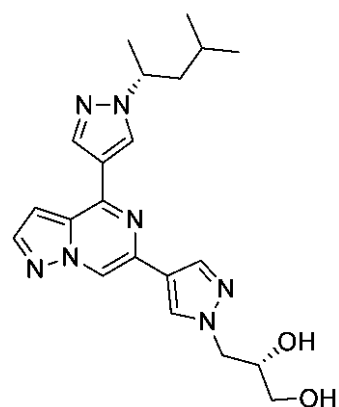
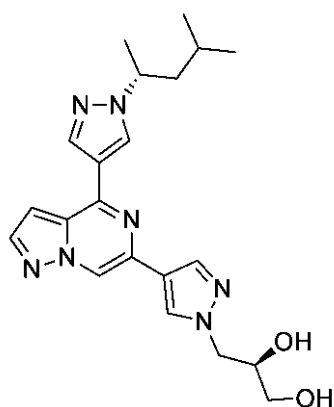
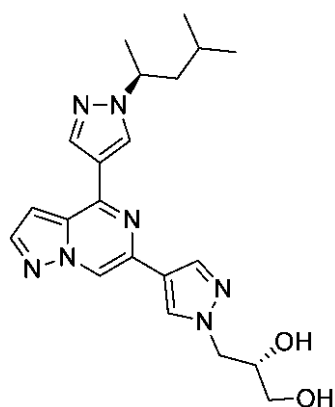
30

40

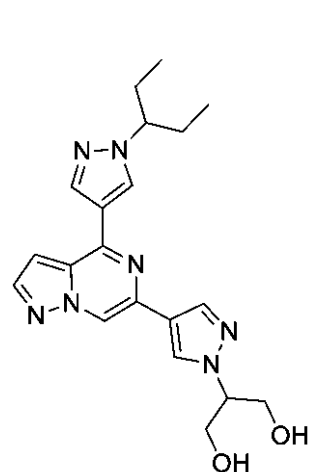
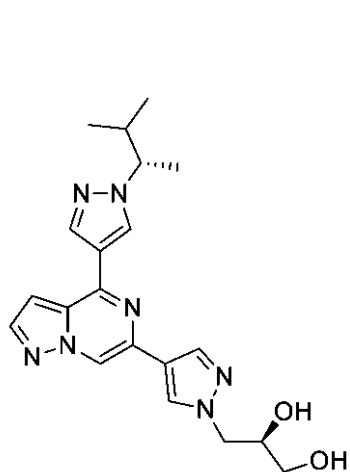
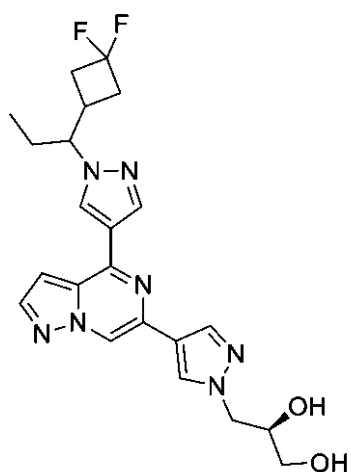
【化 2 5 7 - 3】



10



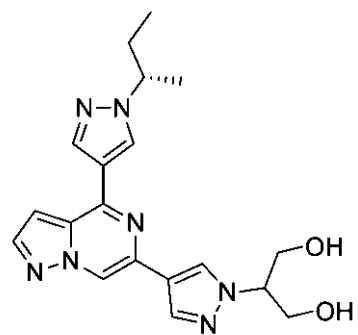
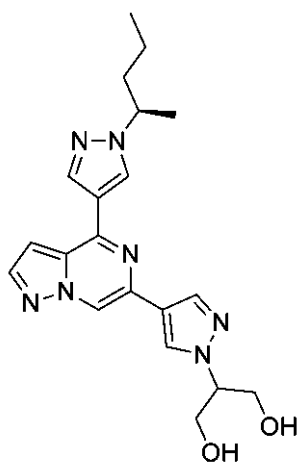
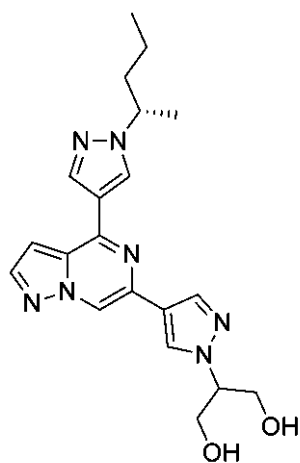
20



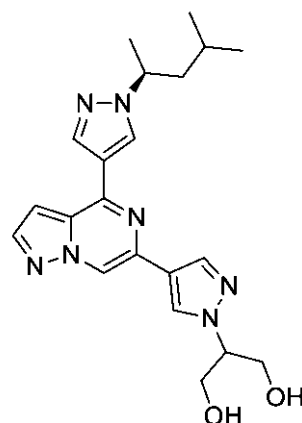
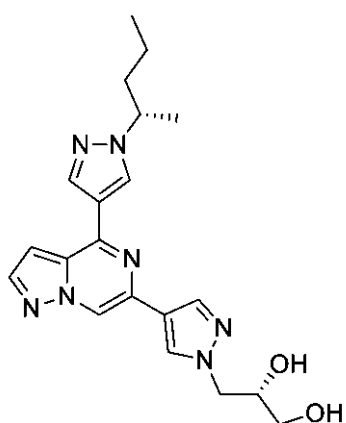
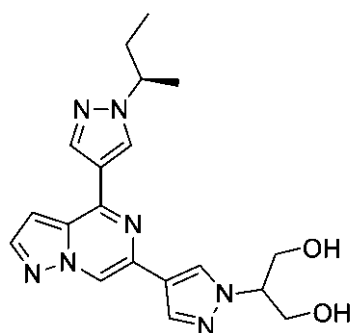
30

40

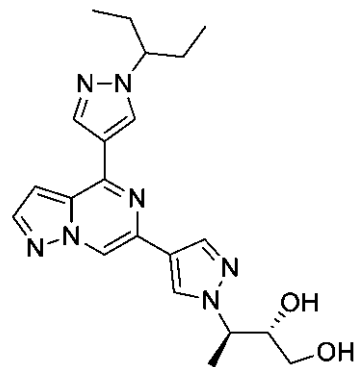
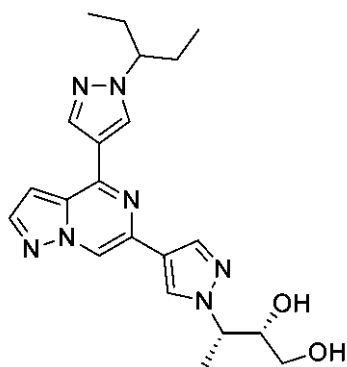
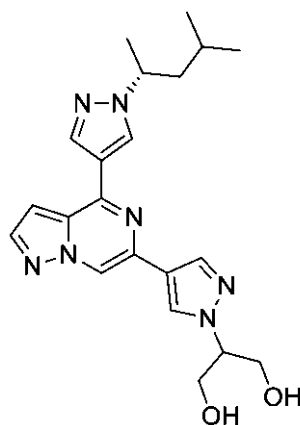
【化 2 5 7 - 4】



10



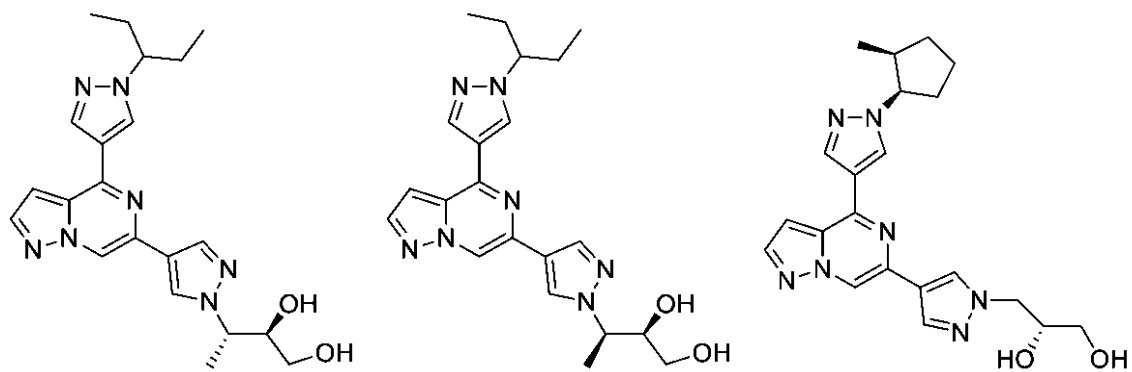
20



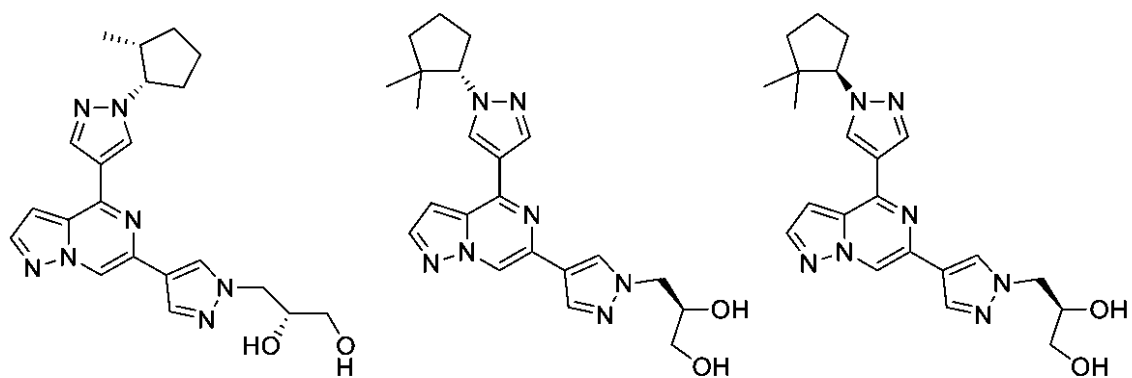
30

40

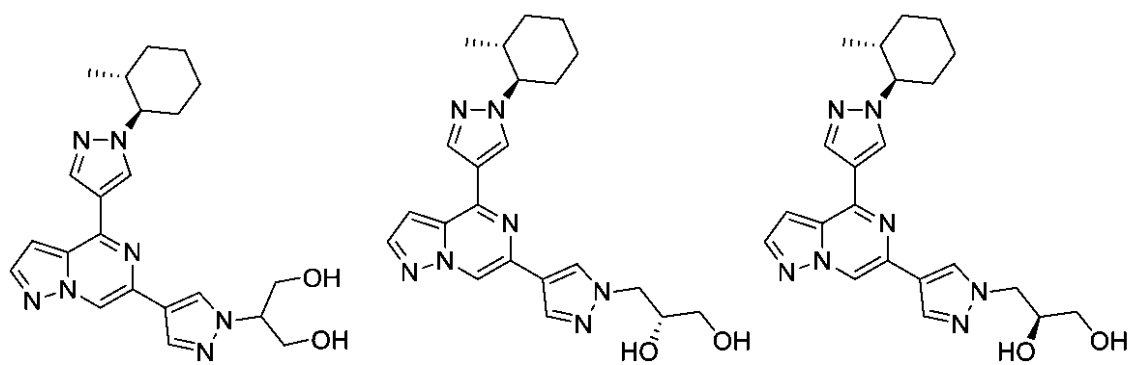
【化 2 5 7 - 5】



10

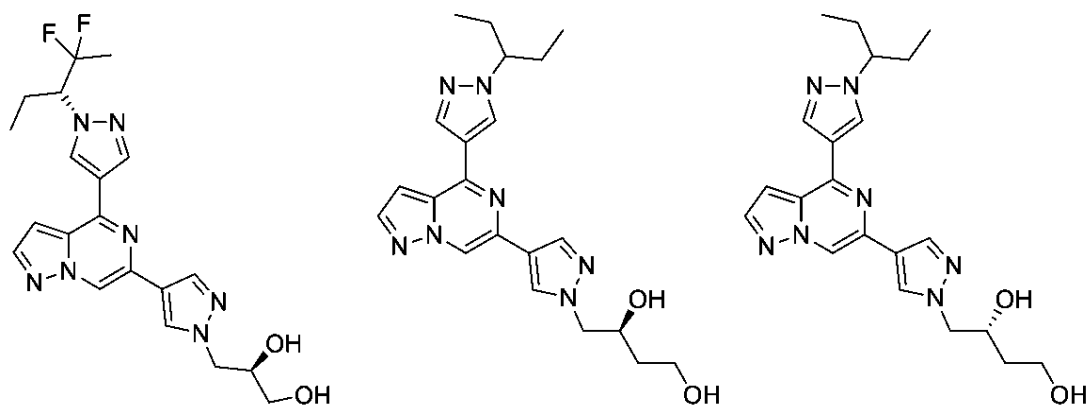
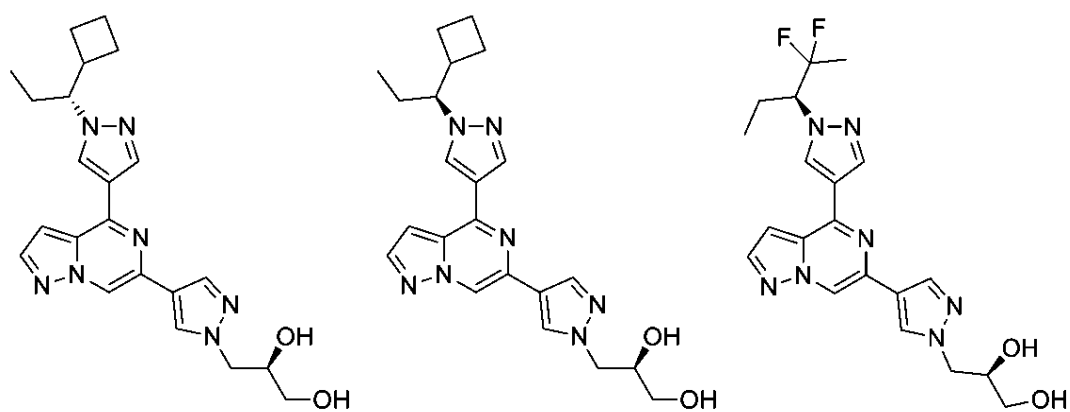
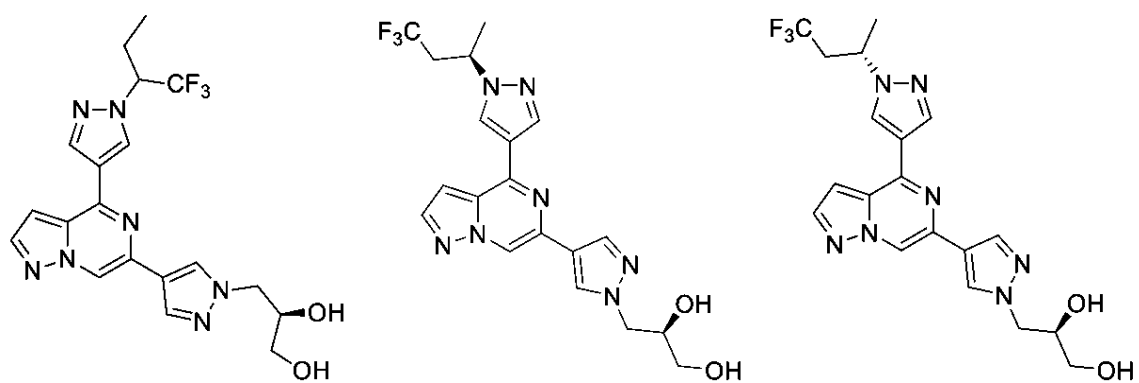


20

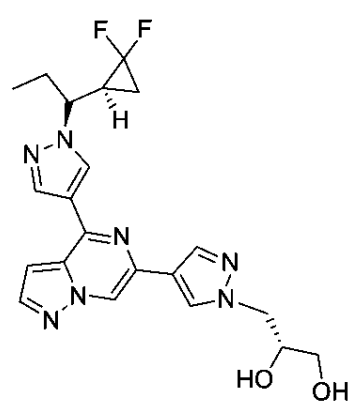
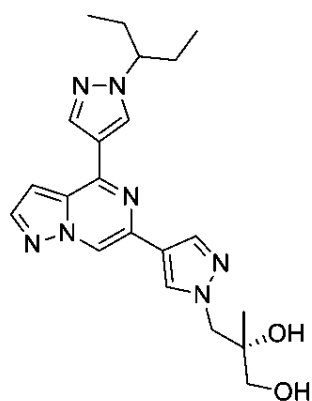
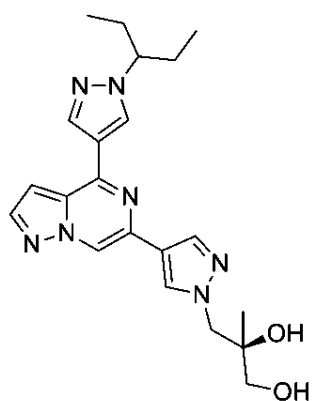


30

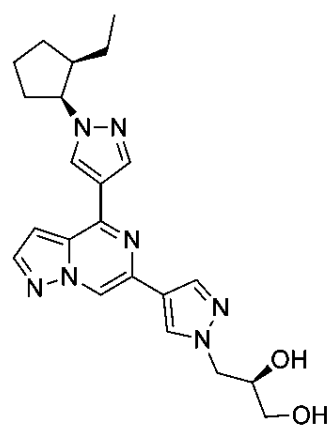
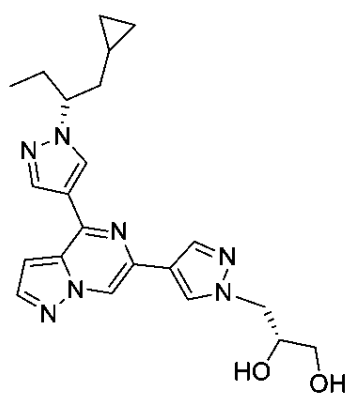
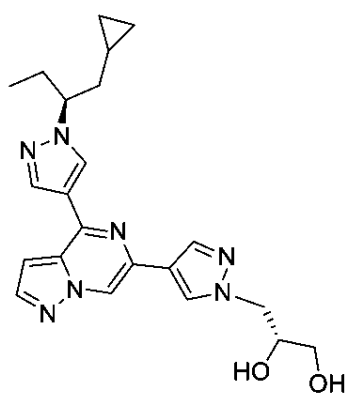
【化 2 5 7 - 6】



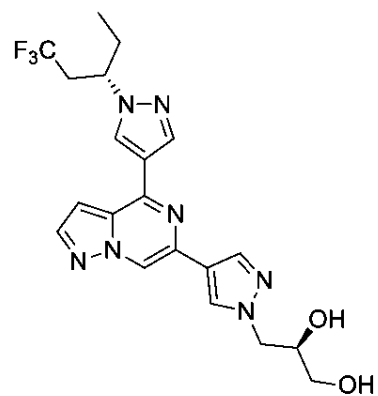
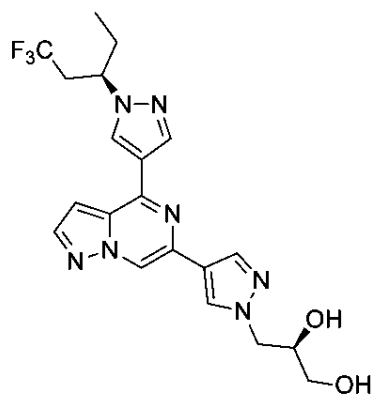
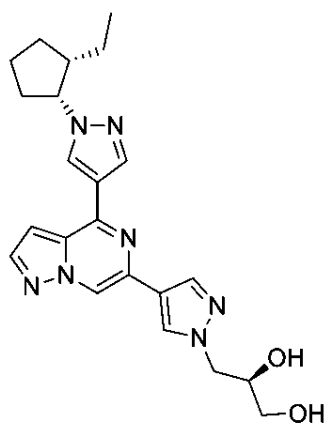
【化 2 5 7 - 7】



10



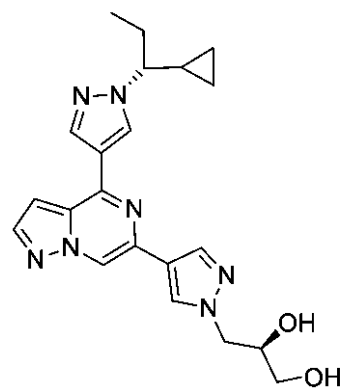
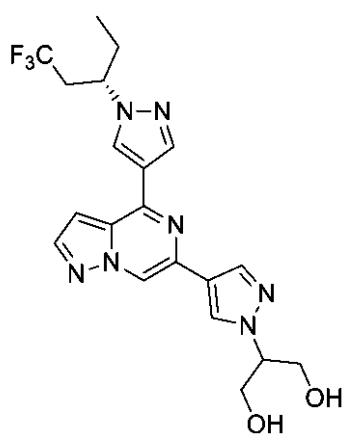
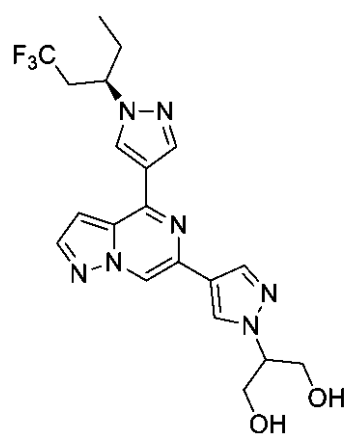
20



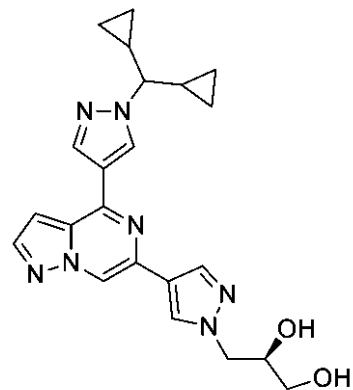
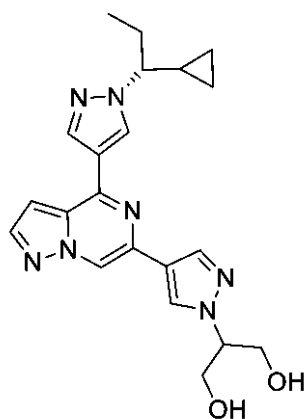
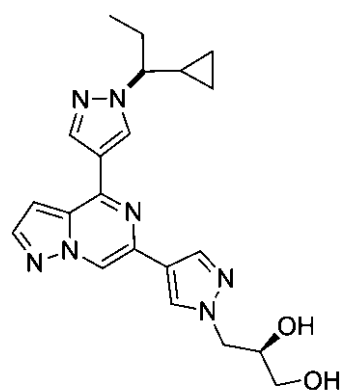
30

40

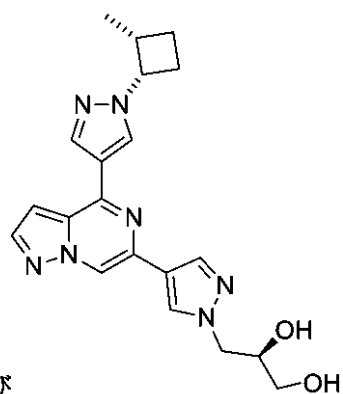
【化 2 5 7 - 8】



10



20



30

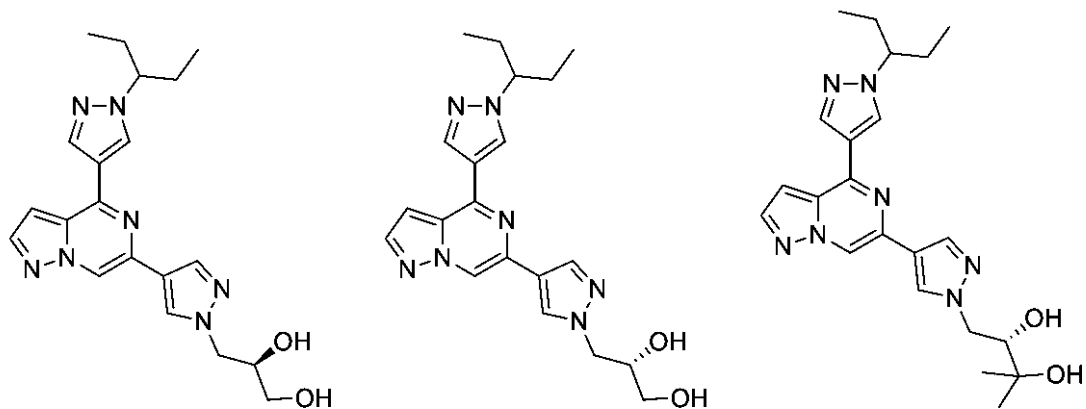
及び

40

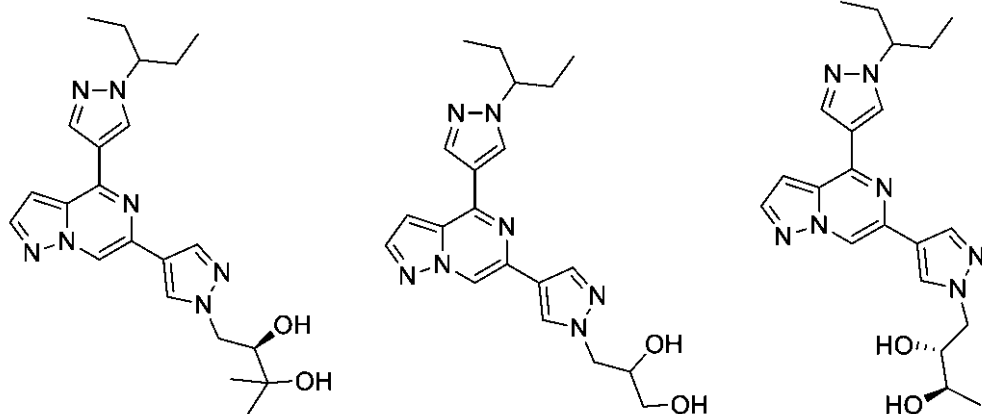
並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

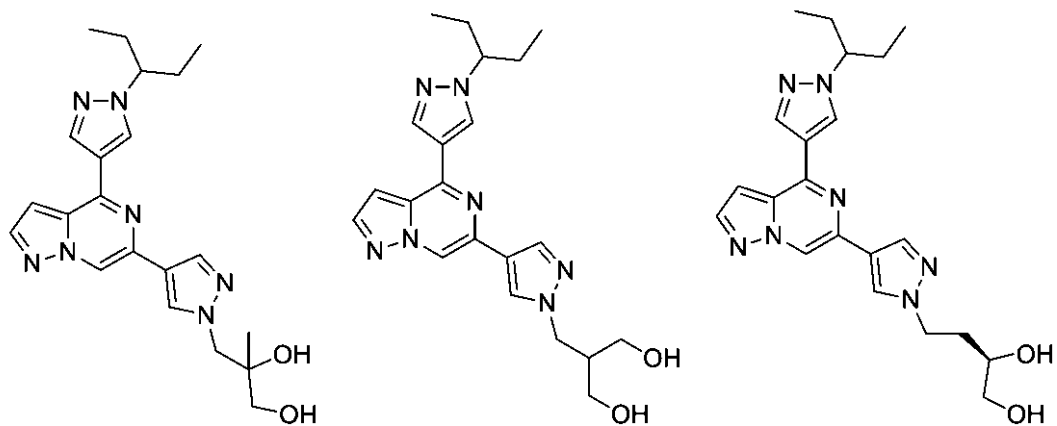
【化 2 5 8 - 1】



10

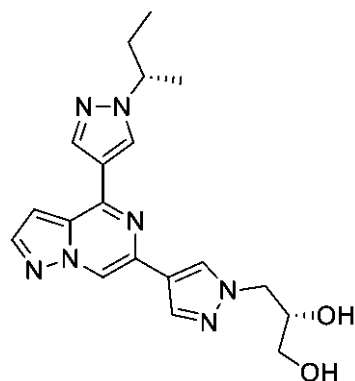
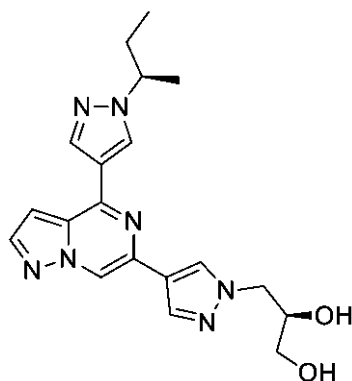
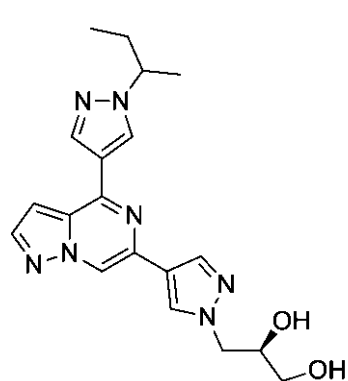


20

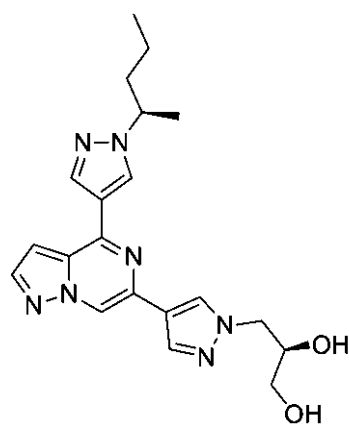
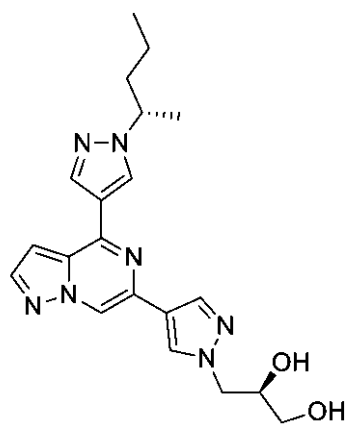
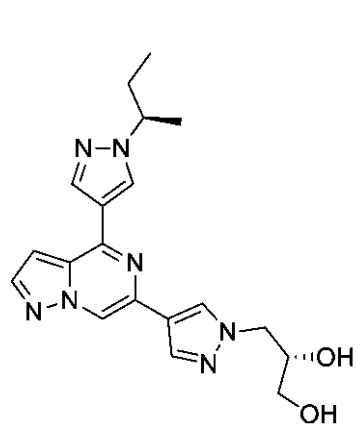


30

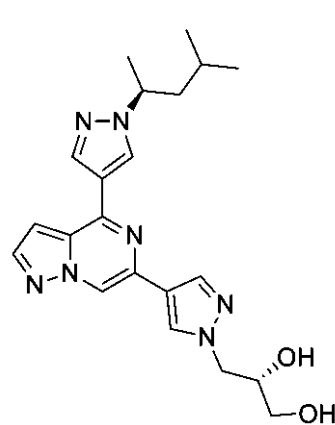
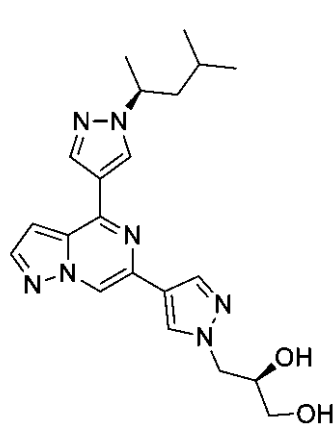
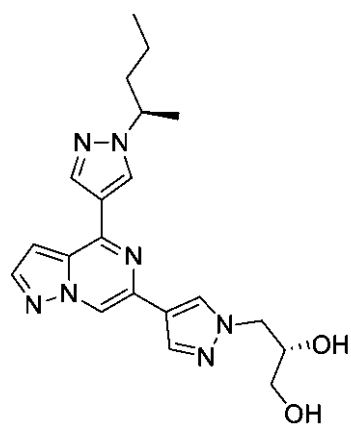
【化 2 5 8 - 2】



10



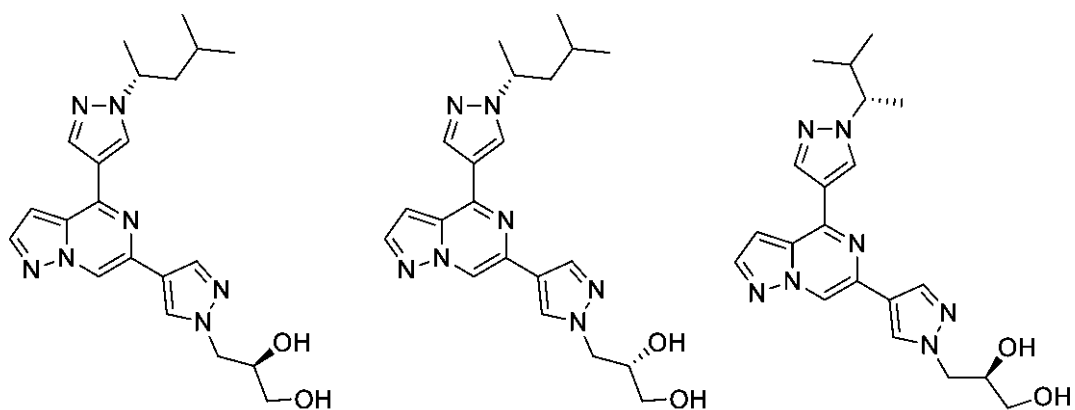
20



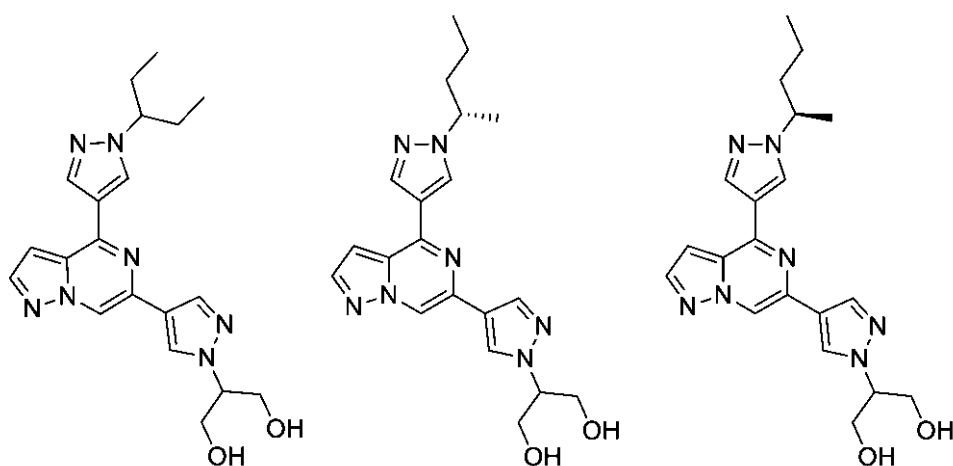
30

40

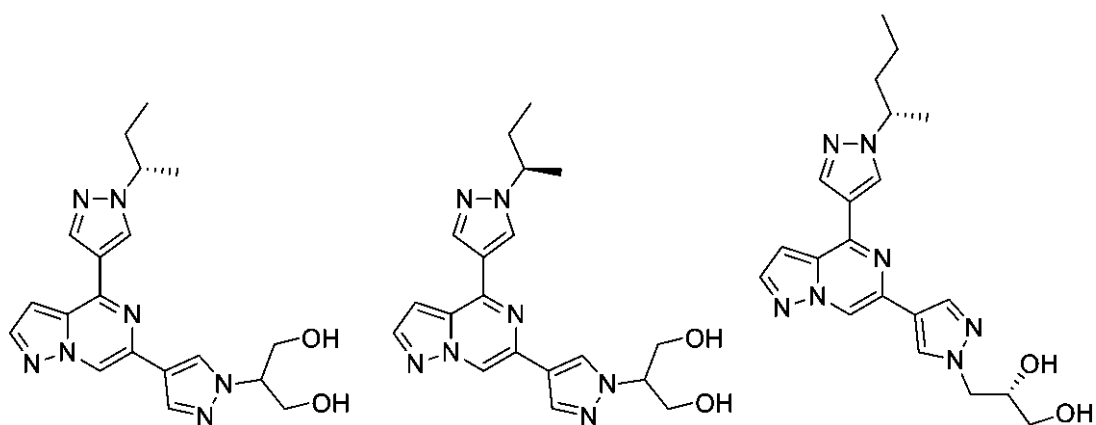
【化 2 5 8 - 3】



10



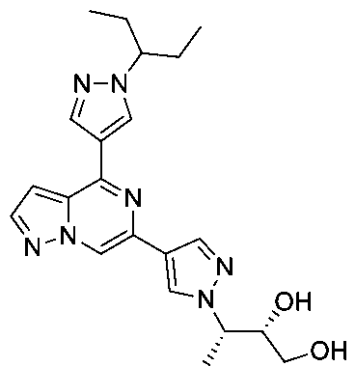
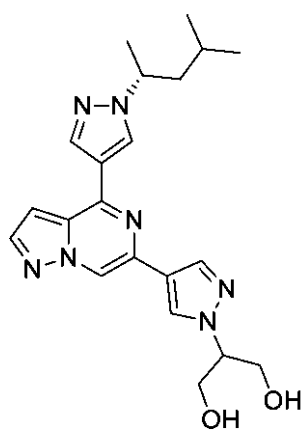
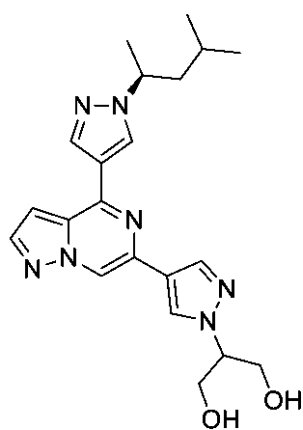
20



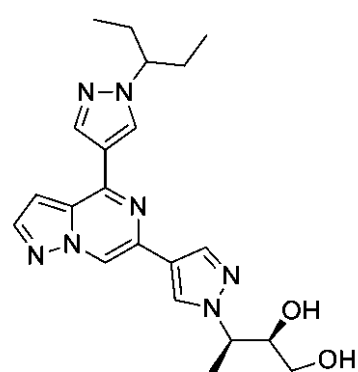
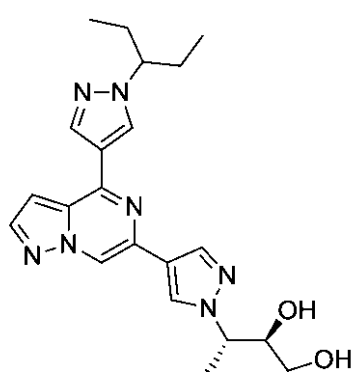
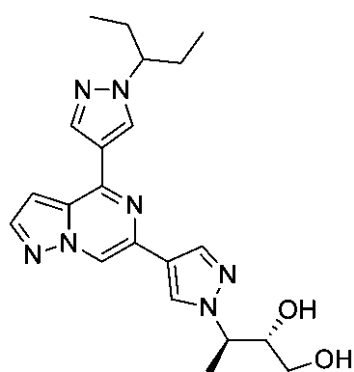
30

40

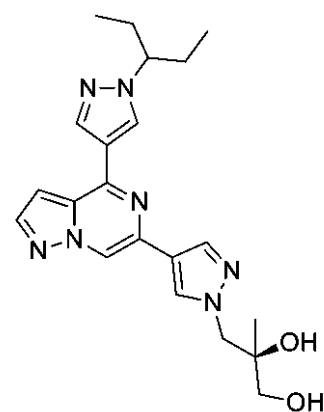
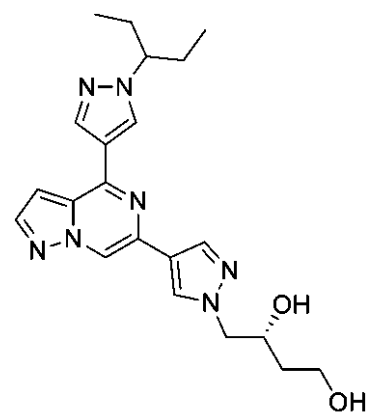
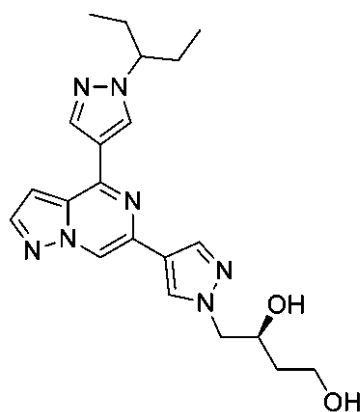
【化 2 5 8 - 4】



10



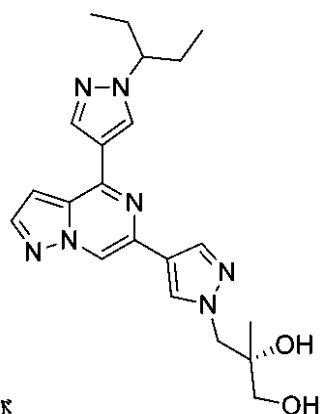
20



30

40

【化 2 5 8 - 5】



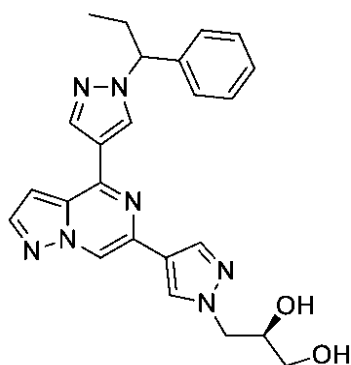
10

及び

並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

【化 2 5 9】



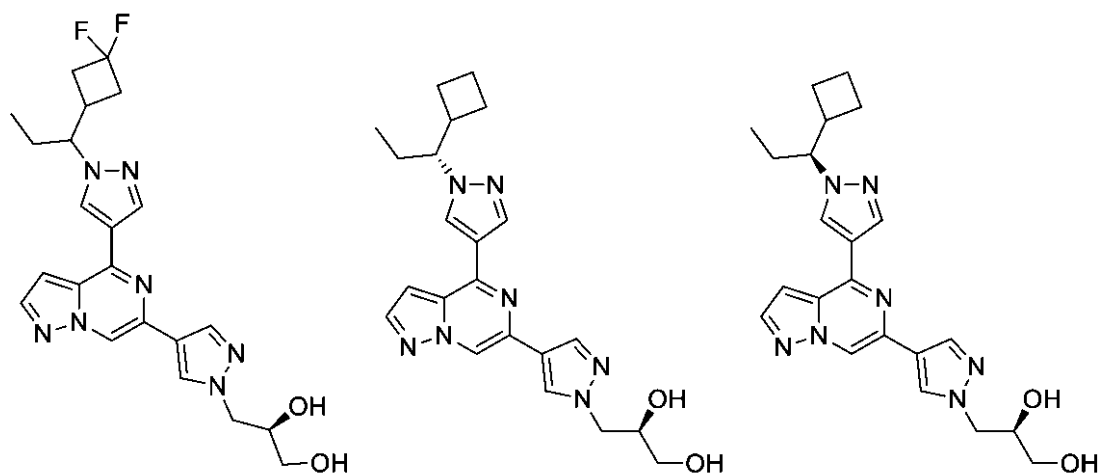
20

及びその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

30

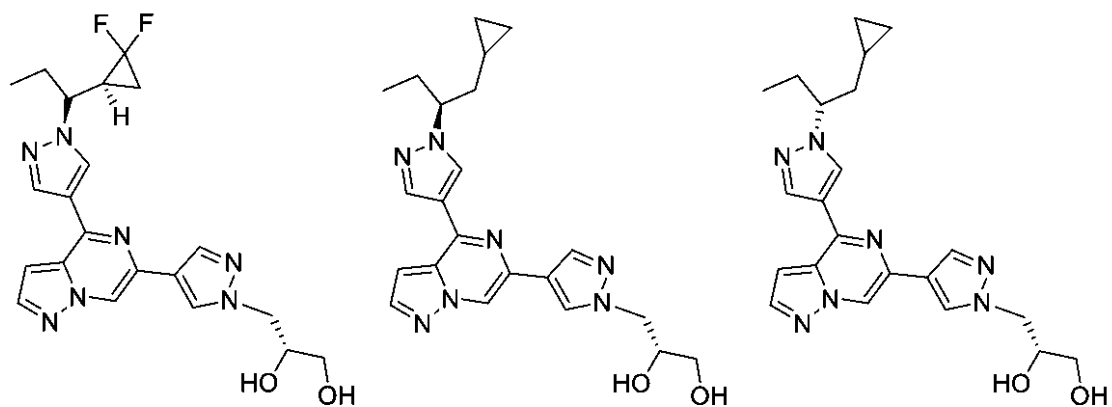
【請求項 20】

【化 2 6 0 - 1】

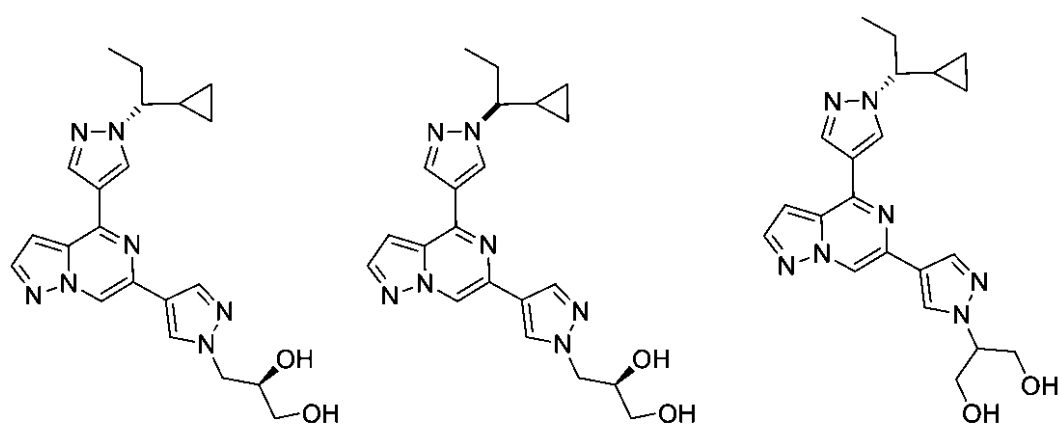


40

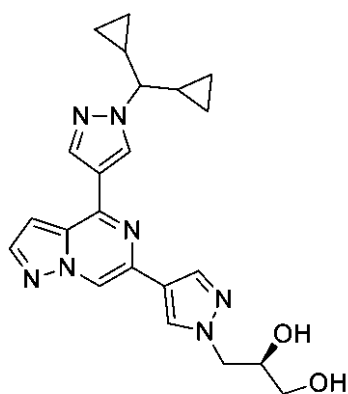
【化 2 6 0 - 2】



10



20



30

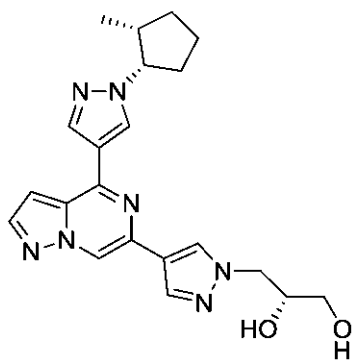
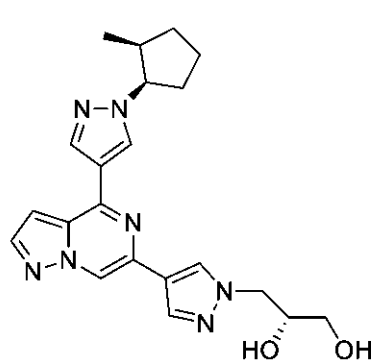
及び

並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 7 に記載の化合物。

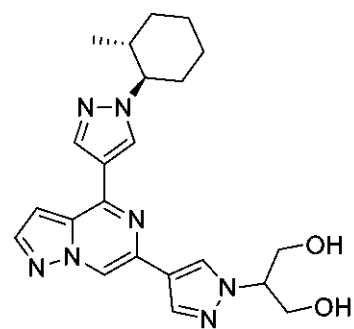
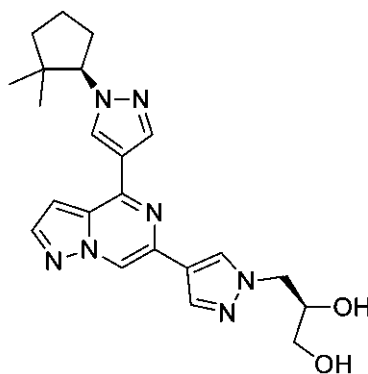
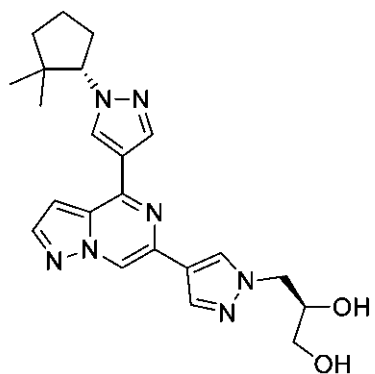
40

【請求項 2 1】

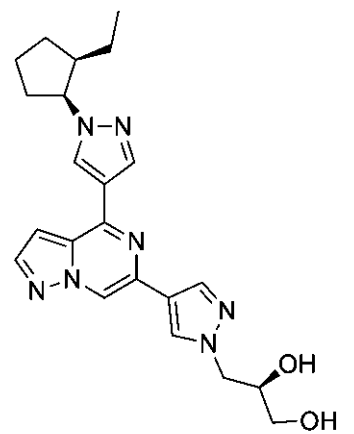
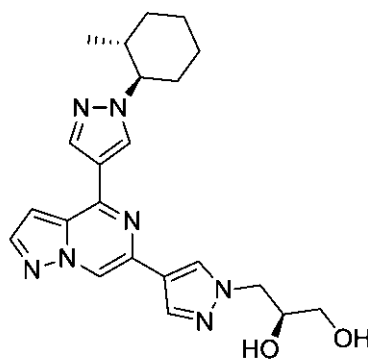
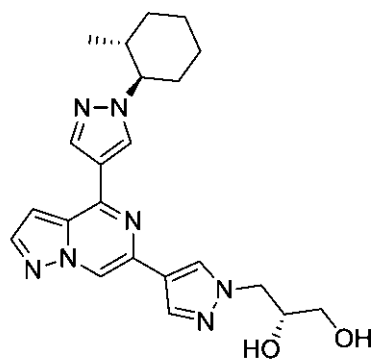
【化 2 6 1 - 1】



10

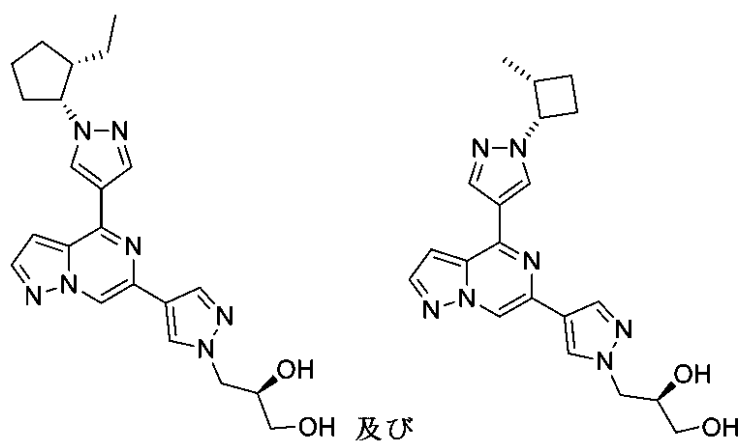


20



30

【化 2 6 1 - 2】

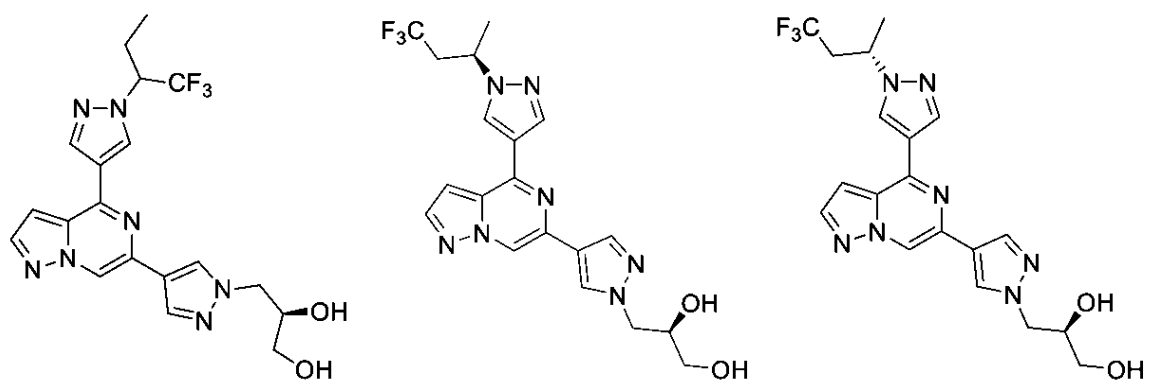


10

並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

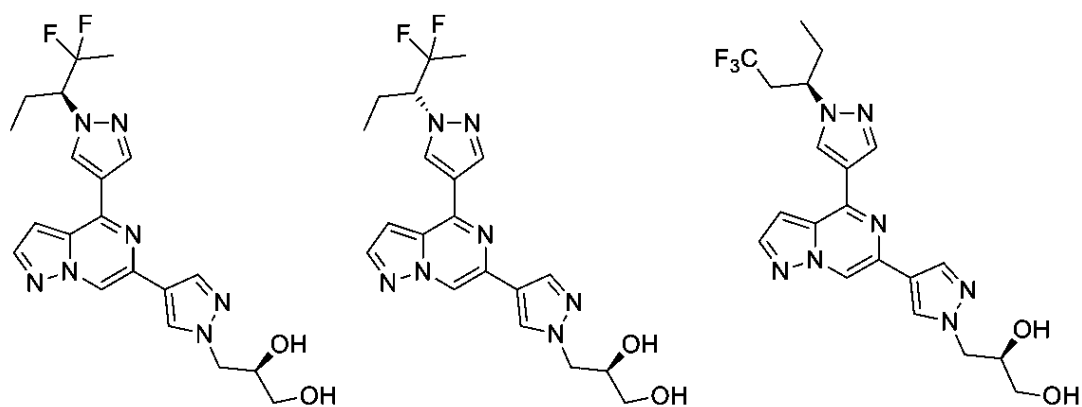
【請求項 22】

【化 2 6 2 - 1】



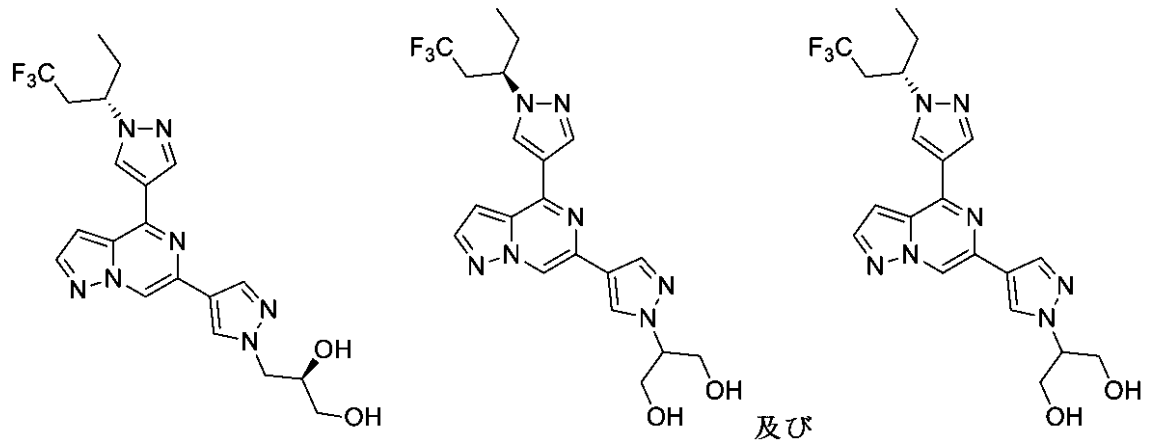
20

30



40

【化 2 6 2 - 2】

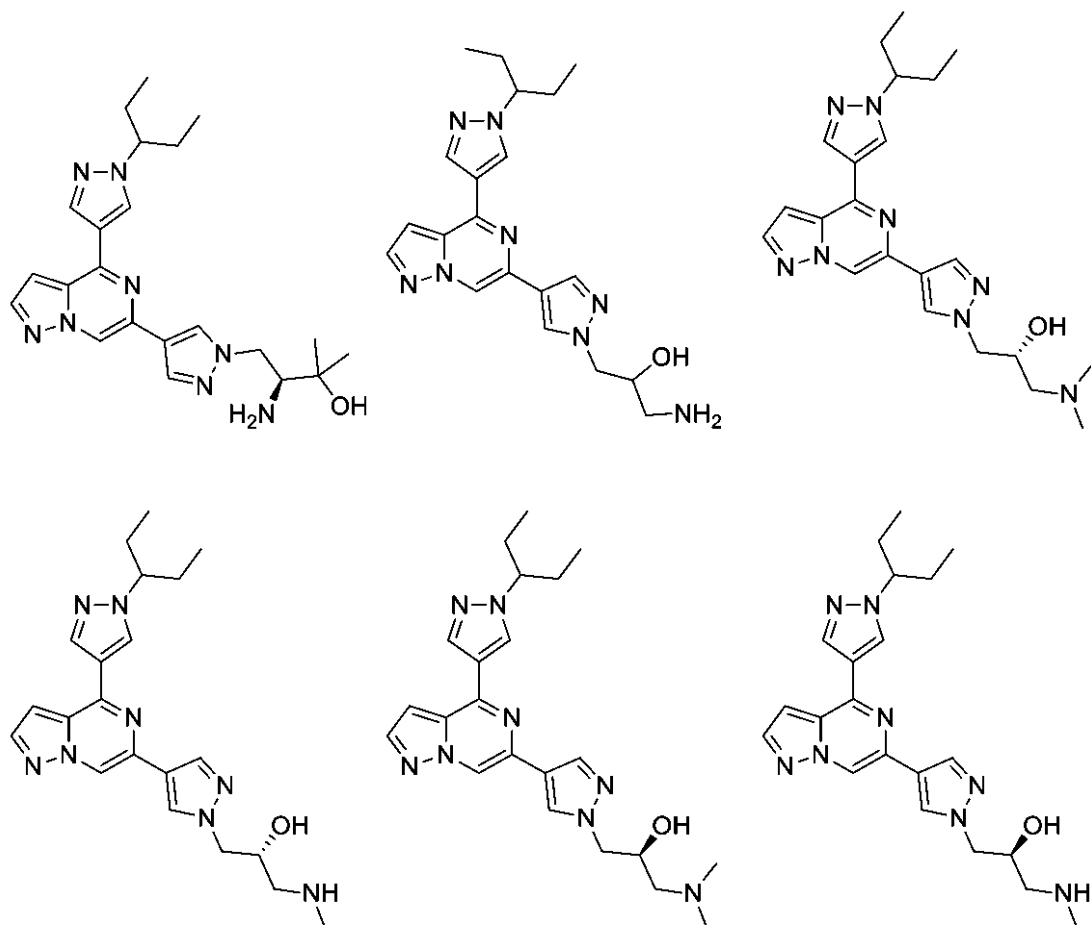


10

並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 23】

【化 2 6 3 - 1】

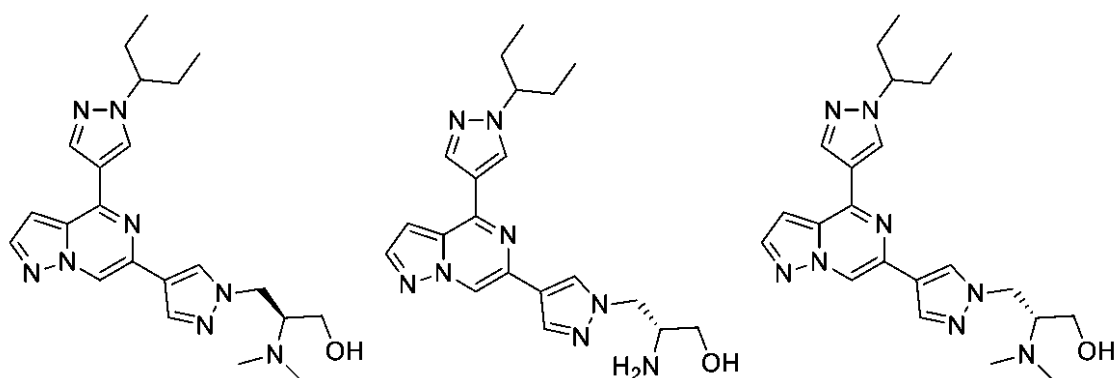


20

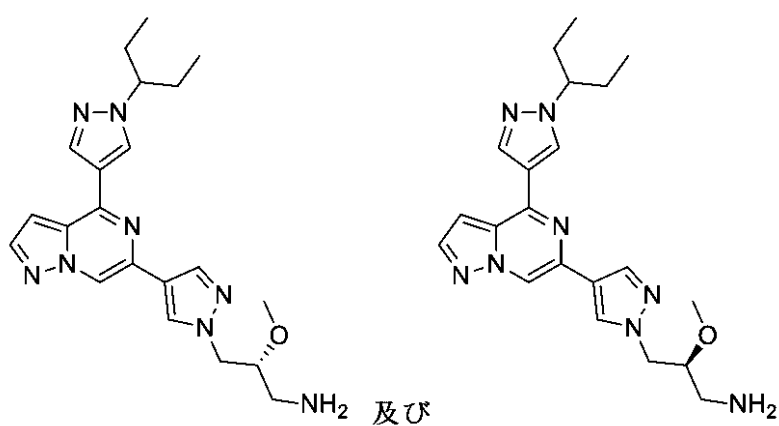
30

40

【化 2 6 3 - 2】



10



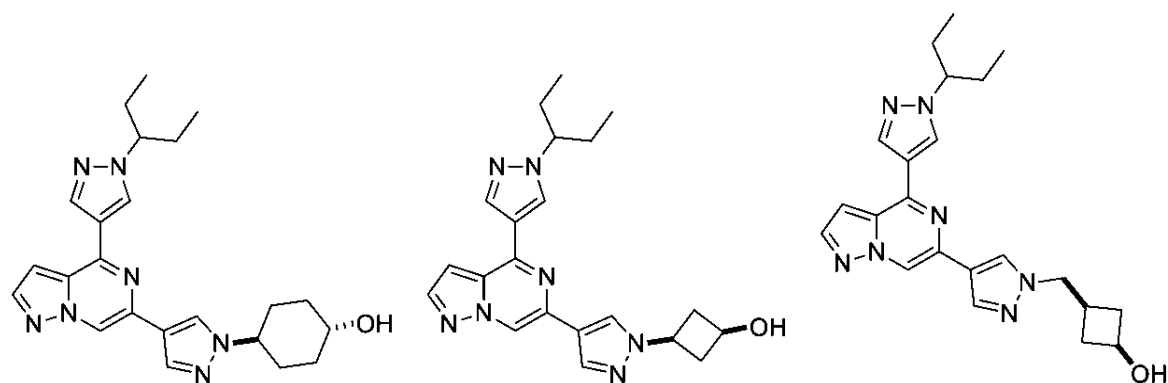
20

並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

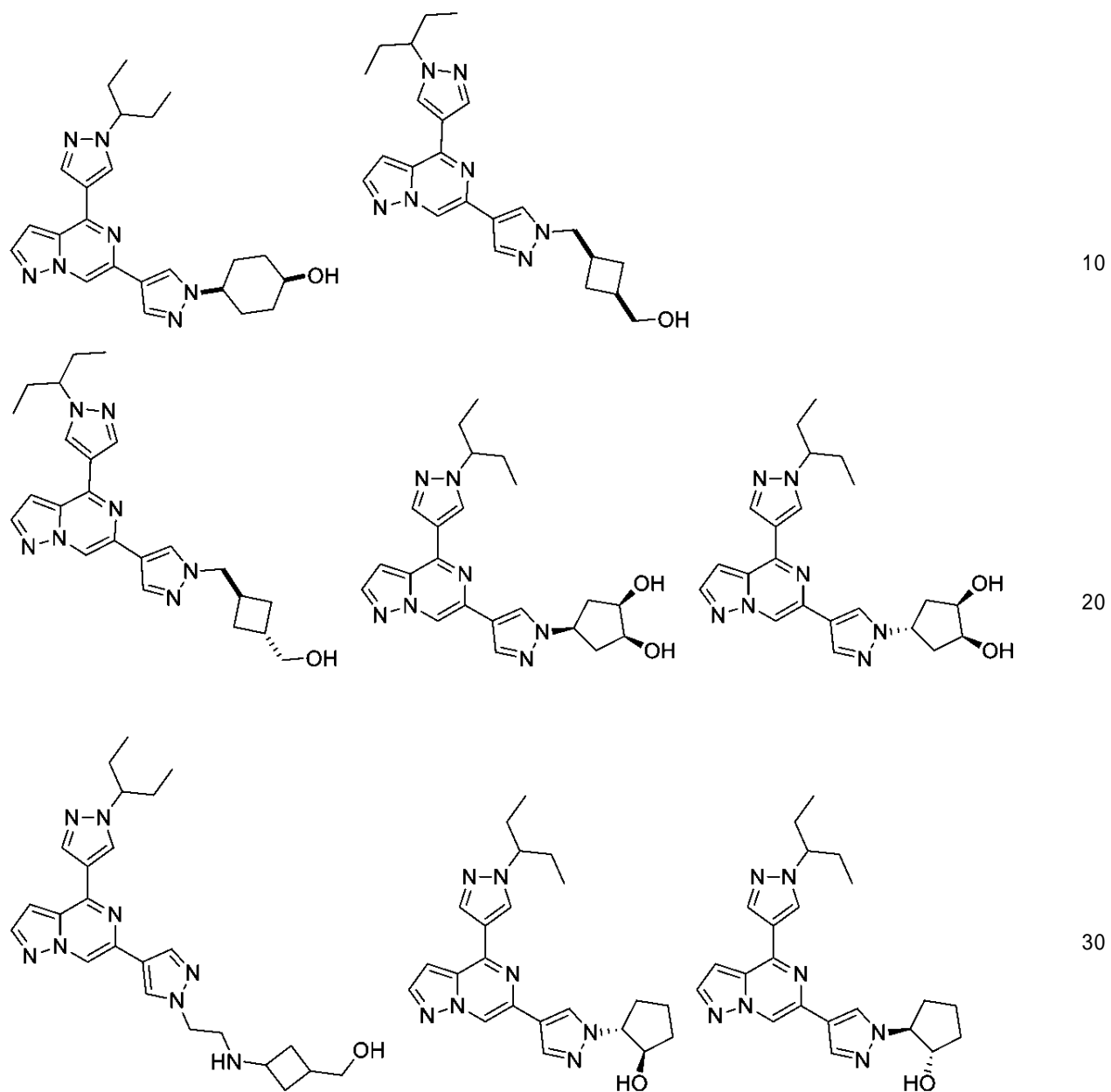
【化 2 6 4 - 1】

30

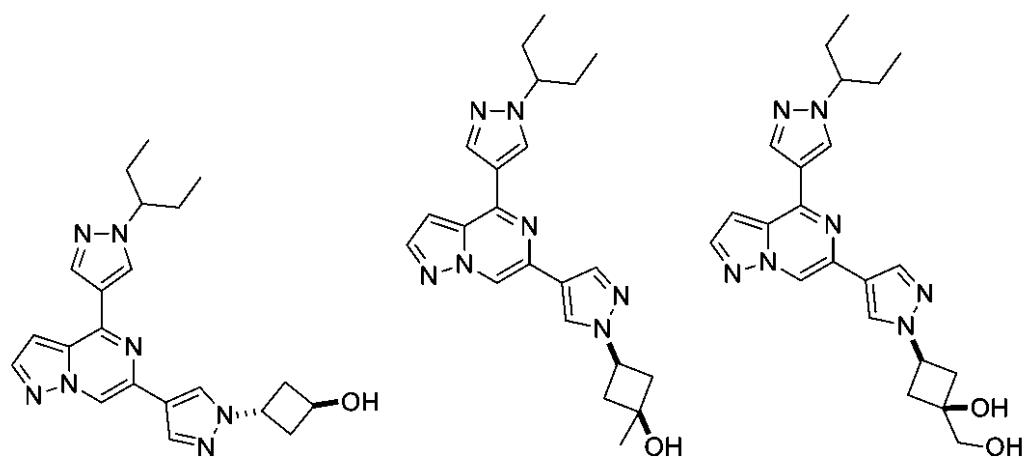


40

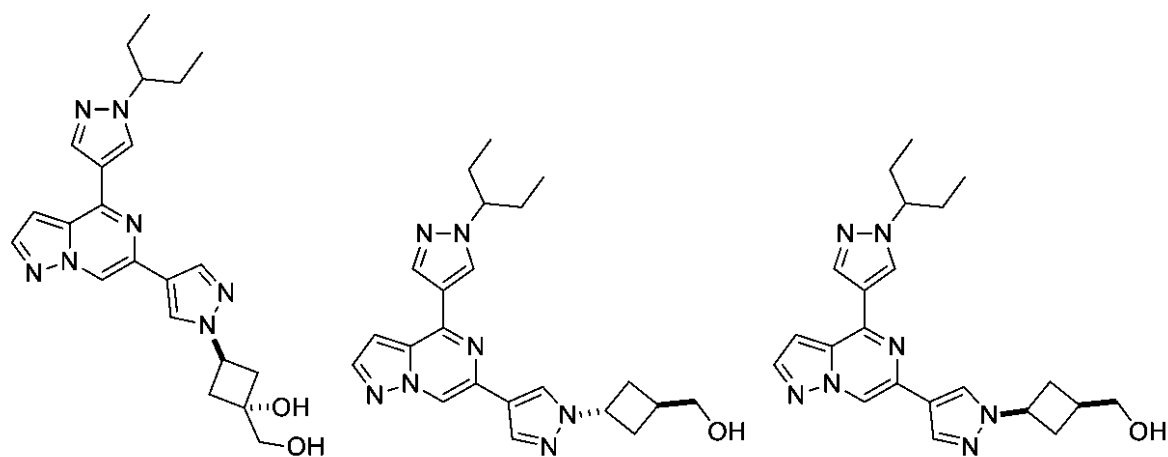
【化 2 6 4 - 2】



【化 2 6 4 - 3】



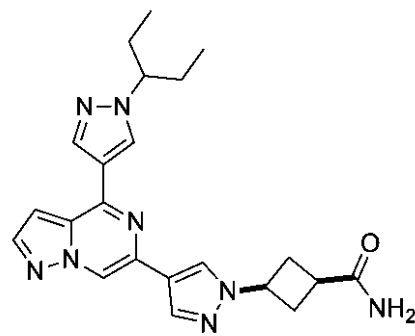
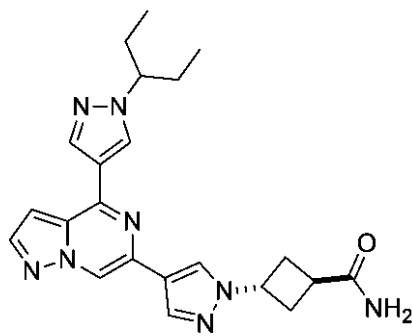
10



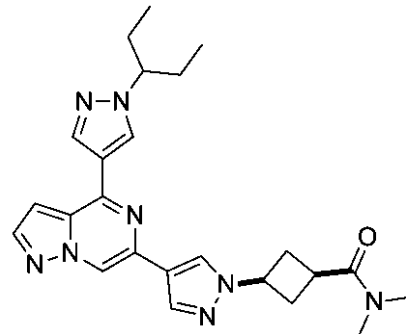
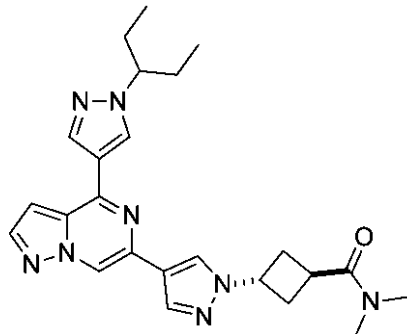
20

30

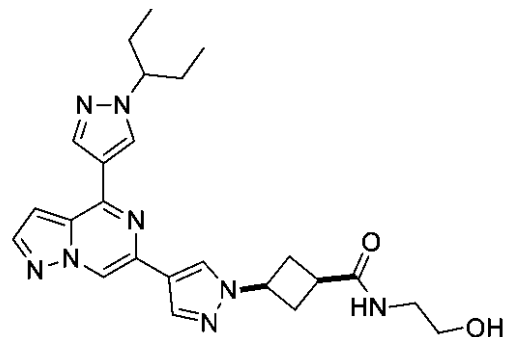
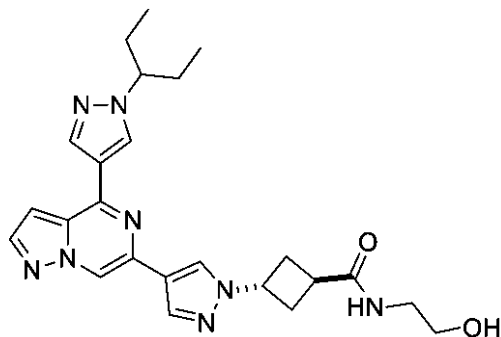
【化 2 6 4 - 4】



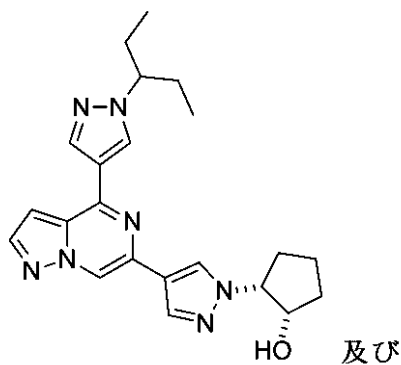
10



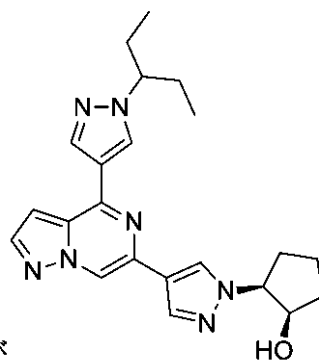
20



30



及び



40

並びにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

トリフルオロ酢酸塩または塩酸塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 7】

必要とする対象において J A K キナーゼ関連疾患または障害を処置するための、治療有

50

効量の請求項 1 から 25 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物であって、前記 J A K キナーゼ関連疾患または障害が、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植臓器の拒絶、移植組織の拒絶、移植細胞の拒絶、血液障害、血液悪性疾患、およびそれらの共存症からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 28】

必要とする対象において自己免疫疾患または炎症性疾患を処置するための、治療有効量の請求項 1 から 25 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 29】

前記疾患または障害が、

- (i) 関節炎；
 - (i i) 腸管炎症；
 - (i i i) 気道疾患；
 - (i v) アレルギー反応；
 - (v) 眼疾患、障害、または状態；
 - (v i) 皮膚疾患、状態、または障害；
 - (v i i) 敗血症、全身性炎症反応症候群、及び好中球減少性発熱；
 - (v i i i) 線維症；
 - (i x) 通風；
 - (x) 狼瘡及び狼瘡の症状発現；
 - (x i) 神経変性疾患；
 - (x i i) 糖尿病及び糖尿病に由来する合併症、代謝症候群、ならびに肥満；
 - (x i i i) 軸性脊椎関節症（軸性 S p A ）；ならびに
 - (x i v) インターフェロン 1 型活性化障害
- から選択される、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記疾患または障害が、

- (i) 関節炎；
- (i i) 腸管炎症；
- (v i) 皮膚疾患；ならびに
- (x) 狼瘡及び狼瘡の症状発現

から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

必要とする対象において臓器、組織、または細胞移植拒絶を処置するための、治療有効量の請求項 1 から 25 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 32】

必要とする対象において悪性疾患を処置するための、治療有効量の請求項 1 から 25 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物であって、前記悪性疾患が、充実性腫瘍、皮膚癌、および血液悪性疾患からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 33】

前記医薬組成物が、経口投与のために製剤化されている、請求項 27 から 32 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記医薬組成物が、錠剤またはカプセル剤として製剤化されている、請求項 33 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

追加の治療または治療薬がさらに投与されることを特徴とする、請求項 27 から 34 の

いずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記追加の治療薬が、シクロスポリン A、ラバマイシン、タクロリムス、レフルノミド、デオキシスベルグアリン、ミコフェノール酸、ダクリズマブ、O K T 3、A t G a m、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、抗炎症性ステロイド、メトトレキサート、スタチン、抗 T N F 薬、アパタセプト、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、及びメトホルミンからなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記追加の治療薬が、有糸分裂阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、アンチセンス D N A または R N A、インターカレート抗生物質、成長因子阻害薬、シグナル伝達阻害薬、細胞周期阻害薬、酵素阻害薬、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬、生物学的応答調整薬、抗ホルモン薬、血管新生阻害薬、細胞増殖抑制薬、抗アンドロゲン薬、標的抗体、H M G - C o A レダクターゼ阻害薬、及びプレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害薬からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

J A K キナーゼ関連疾患または障害の処置において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物であって、前記 J A K キナーゼ関連疾患または障害が、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植臓器の拒絶、移植組織の拒絶、移植細胞の拒絶、血液障害、血液悪性疾患、およびそれらの共存症からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 3 9】

細胞において J A K キナーゼ活性を阻害するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物であって、前記細胞と接触させられることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記接触が *i n v i t r o* である、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記接触が *i n v i v o* である、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

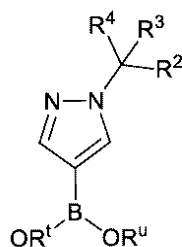
前記細胞が哺乳類細胞である、請求項 3 9 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

パラジウム触媒及び塩基の存在下で、かつ必要に応じてリガンドの存在下で、式 I I を有する対応する化合物を：

【化 2 3 4】

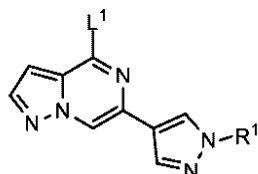


I I

[式中、R²、R³、及び R⁴ は、式 I について定義したとおりであり、R^t 及び R^u は

、Hまたは(1～6C)アルキルであるか、または R^t 及び R^u は、それらが連結している原子と一緒に、(1～3Cアルキル)から選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されている5～6員環を形成している]、式IIIを有する対応する化合物と反応させること

【化235】



III

10

[式中、 R^1 は、式Iについて定義したとおりであり、 L^1 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、アリールスルホナート基、またはトリフラート基である]；ならびに

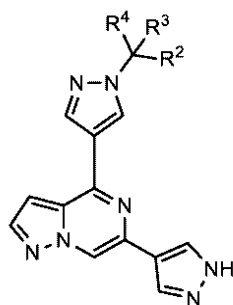
必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項44】

R^1 が(1～6C)アルキル、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2-$ 、 $R^aR^bNC(=O)CH_2-$ 、 $hetCyc^3a$ (1～3Cアルキル)-、 R^cR^dN (2～3Cアルキル)-、(1～3Cアルキル)₂ NSO_2 (2～3Cアルキル)-、または CH_3SO_2 (1～6C)アルキルである、請求項1に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、塩基の存在下で、式IVを有する対応する化合物を

20

【化236】



IV

30

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式Iについて定義したとおりである]、(1～6C)アルキル- L^2 、ヒドロキシ(1～6C)アルキル- L^2 、 $hetCyc^1-L^2$ 、 $hetCyc^2CH_2-L^2$ 、 $R^aR^bNC(=O)CH_2-L^2$ 、 $hetCyc^3a$ (1～3Cアルキル)- L^2 、 R^cR^dN (2～3Cアルキル)- L^2 、(1～3Cアルキル)₂ NSO_2 (2～3Cアルキル)- L^2 、または CH_3SO_2 (1～6C)アルキル- L^2 (L^2 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基であり、 $hetCyc^1$ 、 R^a 、 R^b 、 $hetCyc^3a$ 、 R^c 、及び R^d は、式Iについて定義したとおりである)と反応させること；ならびに

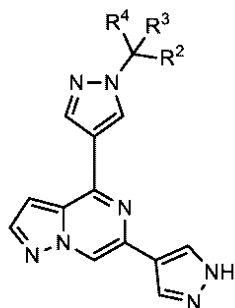
必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項45】

R^1 がジヒドロキシ(2～6C)アルキルである、請求項1に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、塩基の存在下で、式IVを有する対応する化合物を

40

【化 2 3 7】

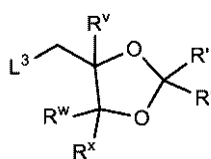


I V

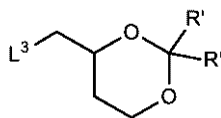
10

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、式 V、V I、
または V I I を有する化合物

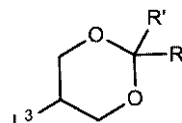
【化 2 3 8】



V



V I



V I I

20

[式中、各 R' は、メチルであり、 R^v 、 R^w 、及び R^x は独立に、Hまたはメチルであり、 L^3 は、ハロゲン原子、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基である] と反応させ、続いて、塩酸で処理すること ; ならびに

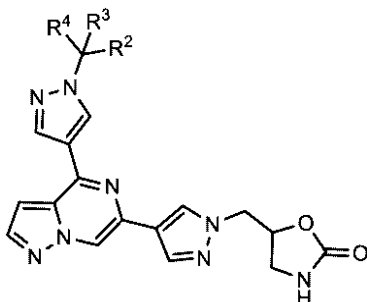
必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項 4 6】

R^1 が、 $H_2NCH_2CH(OH)CH_2-$ である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式 V I I I を有する対応する化合物を

30

【化 2 3 9】



V I I I

40

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、塩基と反応させること ; ならびに

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

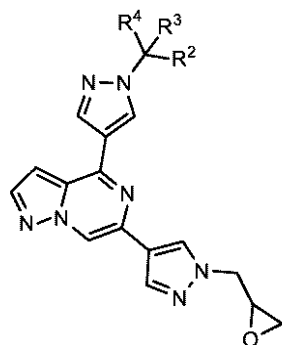
【請求項 4 7】

R^1 が (1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキ

50

ル)₂N(3~6C)ヒドロキシアルキル、またはhetCyc^{3b}(2~3C)ヒドロキシアルキル-であり、hetCyc^{3b}が、環窒素原子を有する4~6員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲンまたは(1~4C)アルコキシからなる群から独立に選択される1~2個の置換基で必要に応じて置換されている、請求項1に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式IXを有する対応する化合物を

【化240】

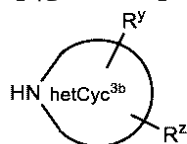


IX

10

[式中、R²、R³、及びR⁴は、式Iについて定義したとおりである]、式(1~3Cアルキル)NH₂、(1~3Cアルキル)₂NH、または

【化241】



[式中、R^y及びR^zは、ハロゲンまたは(1~4C)アルコキシからなる群から独立に選択され、hetCyc^{3b}は、環窒素原子を有する4~6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲンまたは(1~4C)アルコキシからなる群から独立に選択される1~2個の置換基で必要に応じて置換されている]を有する試薬と反応させること；ならびに

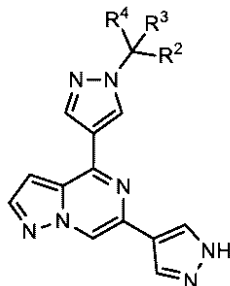
30

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項48】

R¹が、ヒドロキシ(1~6C)アルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1~6C)アルキル、または(1~4Cアルコキシ)(1~6C)ヒドロキシアルキルである、請求項1に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式Xを有する対応する化合物を

【化242】



X

40

50

【式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式Iについて定義したとおりである】、式
【化243】



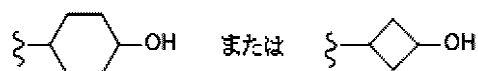
【式中、Gは、(1～4C)アルキル、トリフルオロ(1～4C)アルキル、または(1～4Cアルコキシ)(1～4C)アルキルである】を有する試薬と反応させること；なら
びに

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容さ
れる塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項49】

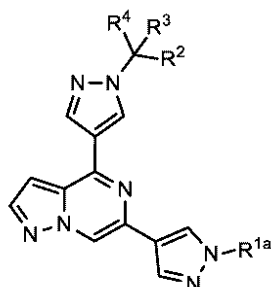
R^1 が

【化244】



である、請求項1に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するた
めのプロセスであって、式XIを有する対応する化合物を

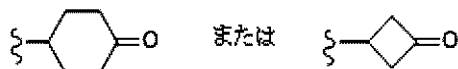
【化245】



X I

【式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式Iについて定義したとおりであり、 R^{1a} は、それ
ぞれ

【化246】



である】、還元剤と反応させること；ならびに

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容さ
れる塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項50】

R^1 がヒドロキシ(1～6C)アルキルである、請求項1に記載の式Iの化合物または
その薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、ヒドロキシ(1～6C)
アルキルがアルキルエステルとして保護されている対応する化合物を塩基と反応させるこ
と；ならびに

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容さ
れる塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項51】

R^1 が $R^c R^d N(CH_2CH_2)_3$ - または $hetCyc^3a(CH_2CH_2)_3$ - であ

10

20

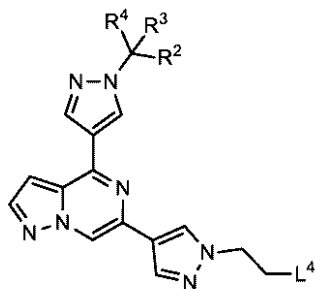
30

40

50

り、 R^c 、 R^d 、 $hetCyc^{3a}$ が式 I について定義したとおりである、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式 X I I を有する対応する化合物を

【化 2 4 7】

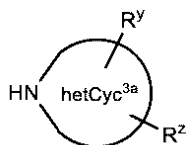


10

X I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりであり、 L^4 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基である]、式 $R^c R^d NH$ または

【化 2 4 8】



20

[式中、 $hetCyc^{3a}$ は、式 I について定義したとおりである] を有する試薬と反応させること；ならびに

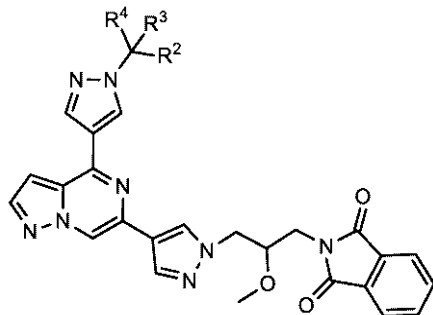
必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項 5 2】

R^1 が $H_2NCH_2CH(OCH_3)CH_2-$ である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式 X I I I を有する対応する化合物を

30

【化 2 4 9】



40

X I I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、ヒドラジンと反応させること；ならびに

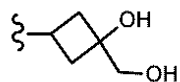
必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項 5 3】

R^1 が、

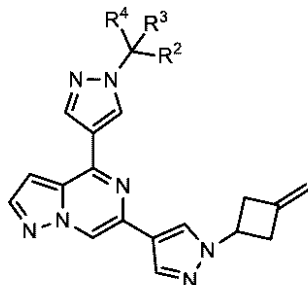
50

【化 2 5 0】



である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式 X I V を有する対応する化合物を

【化 2 5 1】



X I V

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、酸化剤と反応させること；ならびに

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項 5 4】

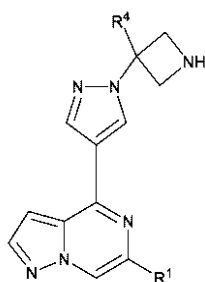
R^1 が、 $Cyc^1(CH_2)_m-$ であり、 Cyc^1 が、 $H_2NHC(=O)-$ または $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})_2NC(=O)-$ で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり、 m が、0 である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、 R^1 が、 $Cyc^1(CH_2)_m-$ であり、 Cyc^1 が、 $CH_3C(=O)O-$ で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり、 m が、0 である対応する式 I の化合物を、アンモニアまたは $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})NH-$ と反応させること；ならびに

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【請求項 5 5】

R^2 及び R^3 が、環窒素原子を含む 4 員複素環式環を形成しており、前記環は、 SO_2 、 CF_3 で置換されており、 R^1 及び R^4 が、式 I で定義したとおりである、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、塩基の存在下で、式 X I V を有する化合物を

【化 2 5 2】



X I V

[式中、 R^1 及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させること；ならびに

必要に応じていずれかの保護基を除去すること、及び必要に応じてその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の化合物、当該化合物を含む医薬組成物、当該化合物を作製するためのプロセス、及び治療における当該化合物の使用に関する。より詳細には、本発明は、JAKキナーゼの阻害薬である4,6-置換-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン化合物に関する。詳細には、当該化合物は、Tyk2、JAK1、JAK2、及び/またはJAK3の阻害薬であり、自己免疫疾患、炎症性疾患、臓器、組織、及び細胞移植拒絶、ならびに血液障害及び悪性疾患などのJAKキナーゼ関連疾患の処置において有用である。

10

【背景技術】

【0002】

非受容体型細胞内チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーのメンバーは、サイトカインシグナル伝達の構成要素である。4種のファミリーメンバーが同定されている: JAK1、JAK2、JAK3、及びTyk2。JAKは、I型及びII型サイトカイン受容体を介して媒介される細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たす。特異的なサイトカイン受容体鎖が、特定のJAKキナーゼと関連している(O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623において総説されている)。サイトカインがそれらの受容体に結合すると、JAKは活性化され、受容体をリン酸化して、他のシグナル伝達分子、特に、シグナル伝達性転写因子(STAT)ファミリーのメンバーのためのドッキング部位を作成する。リン酸化すると、STATは二量化し、核に転座し、様々な細胞種の発生、成長、分化、及び維持に関係する遺伝子の発現を活性化する。JAKキナーゼによって媒介されるサイトカイン誘導性応答は、宿主防御において重要であり、調節不全になると、免疫または炎症性疾患、免疫不全、及び悪性疾患の病因において役割を果たす(O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497)。JAK/STATを利用するサイトカインのレベルの上昇または低下は、いくつかの病態に関連している。加えて、I型及びII型サイトカイン受容体、JAKキナーゼ、STATタンパク質、ならびにホスホチロシンホスファターゼなどのJAK/STAT調節タンパク質、SOCSTANパク質、PIASタンパク質の変異または多形性が、様々な疾患において報告されている。調節不全になると、JAK媒介性応答は、細胞に、それぞれ過活性化ならびに悪性疾患または免疫及び造血不全につながるプラスか、またはマイナスの影響を及ぼし得、JAKキナーゼの阻害薬の使用についての有用性を示唆している。JAK/STATシグナル伝達経路は、免疫系の細胞周期進行、アポトーシス、血管新生、侵襲、転移、及び回避を含む様々な過剰増殖及び癌関連プロセスに関係する(Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434)。加えて、JAK/STATシグナル伝達経路は、造血細胞の発生及び分化、ならびに炎症促進性及び抗炎症性応答の両方ならびに免疫応答の調節において重要である(O'Sullivan et al., Molecular Immunology 2007, 44:2497)。サイトカインは、JAKキナーゼの種々のパターンを利用するので(O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623)、特定のサイトカインと関連する疾患、またはJAK/STAT経路における変異もしくは多形性と関連する疾患において、異なるファミリー内選択性プロファイルを有するJAKキナーゼのアンタゴニストについての有用性が存在し得る。

20

30

40

【0003】

50

JAK3 欠損マウスは、重症複合免疫不全症候群 (scid) を示す。その他の点では健康な動物におけるリンパ球分化の失敗は、リンパ球活性化と関連する疾患についての標的 JAK3 の有用性を裏付ける。

【0004】

JAK3 欠損マウスの scid 表現型に加えて、炎症性応答及び免疫応答における JAK3 関連ガンマ共通鎖を介してシグナル伝達するサイトカインの発現の上昇は、JAK3 の阻害薬が T 細胞活性化を妨害し、かつ移植手術後の移植片拒絶を予防するか、または自己免疫または炎症性障害に罹患している患者に対して治療効果をもたらし得ることを示唆している (O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623 において総説されている)。

10

【0005】

チロシンキナーゼ JAK3 の阻害薬は、免疫抑制薬として有用であることが記載されている (例えば、米国特許第 6,313,129 号; Borie et al., Curr. Opin. Investigational Drugs, 2003, 4:1297 を参照されたい)。JAK3 はまた、マスト細胞媒介性アレルギー反応及び炎症性疾患において役割を果たすことが示されている。

【0006】

JAK1 欠損及び/または JAK2 欠損動物は、生存不可能である。研究によって、真性多血症、本態性血小板血症、及び特発性骨髄線維症などの骨髄増殖性障害において、かつ、より低い規模ではあるが、いくつかの他の疾患において、後天性活性化 JAK2 変異 (JAK2 V617F) の高率発生が同定されている。変異 JAK2 タンパク質は、サイトカイン刺激の非存在下で、下流シグナル伝達を活性化することができ、その結果、自律成長及び/またはサイトカインに対する過敏性が生じ、これらの疾患を駆動する役割を果たすと考えられる (Percy, M.J. and McMullin, M.F., Hematological Oncology, 2005, 23(3-4), 91-93)。JAK2 機能の調節不全をもたらす追加の変異または転座が、他の悪性疾患において記載されている (Ihle J.N. and Gilliland D.G., Curr. Opin. Genet. Dev., 2007, 17:8; Sayyah J. and Sayeski P.P., Curr. Oncol. Rep., 2009, 11:117)。JAK2 の阻害薬は、骨髄増殖性疾患において有用であることが記載されている (Santos et al., Blood, 2010, 115:1131; Barosi G. and Rosti V., Curr. Opin. Hematol., 2009, 16:129, Atallah E. and Versotvsek S., 2009 Exp. Rev. Anticancer Ther. 9:663)。かなりまれではあるが、JAK1 及び JAK3 における変異が、血液悪性疾患において報告されている (Vaincheker et al., Semin. Cell Dev. Biol., 2008, Aug. 1; 9(4):385-93)。JAK ファミリーキナーゼ阻害薬は、これらの状況において有用であり得る (Sayyah J. and Sayeski P.P., Curr. Oncol. Rep., 2009, 11:117)。加えて、シグナル伝達のために JAK2 を利用するサイトカインの過発現は、病態に関係している (JAK2 を利用するサイトカインは、O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623 において総説されている)。

20

30

40

【0007】

JAK1 は、他の JAK1 分子と共に、またはサイトカイン入力に依存する JAK2 または JAK3 と協力して、シグナル伝達することが報告されている (JAK1 を利用するサイトカインは、O'Sullivan 2007, Murray 2007 において総説されている)。JAK1 を介してシグナル伝達するサイトカインレベルの上昇は、い

50

くつかの免疫及び炎症性疾患と関連している。JAK1またはJAKファミリーキナーゼアンタゴニストは、そのような疾患を調節または処置するために有用であり得る。

【0008】

Tyk2欠損動物は、いくつかの種類の病原体に対して鈍い免疫応答を示し、一部の自己免疫疾患に罹患しにくい。この表現型は、特定の疾患状況においてTyk2を阻害することの有用性を裏付けている。特に、Tyk2を標的とすることは、IL-12-、IL-23-、または1型IFN-媒介性疾患または疾患を処置するための有望な戦略であると考えられる。これらには、これらだけに限定されないが、関節リウマチ、多発性硬化症、狼瘡、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、及びサルコイドーシスが含まれる(Shaw, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 11594-11599; Ortmann, R.A., and Shevach, E.M., Clin. Immunol., 2001, 98, 109-118; Watford et al., Immunol. Rev., 2004, 202:139)。

10

国際公開WO2011/130146(Array BioPharma Inc.)及びWO2013/055645(Array BioPharma Inc.)は、5,7-置換イミダゾ[1,2-c]ピリミジンを、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植臓器、組織、及び細胞の拒絶、さらには、血液障害及び悪性疾患、ならびにそれらの共存症の処置において有用な、1種または複数種のJAKキナーゼの阻害薬として開示している。

自己免疫疾患、炎症性疾患、臓器、組織、及び細胞移植拒絶、ならびに血液障害及び悪性疾患を処置するための化合物及び方法が依然として必要とされている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2011/130146号

【特許文献2】国際公開第2013/055645号

【特許文献3】米国特許第6,313,129号明細書

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497

30

【非特許文献2】Murray J., Immunol., 2007, 178:2623

【非特許文献3】Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324;

【非特許文献4】Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434

【非特許文献5】Borie et al., Curr. Opin. Investigational Drugs, 2003, 4:1297

【非特許文献6】Percy, M.J. and McMullin, M.F., Hematological Oncology, 2005, 23(3-4), 91-93

40

【非特許文献7】Ihle J.N. and Gilliland D.G., Curr. Opin. Genet. Dev., 2007, 17:8;

【非特許文献8】Sayyah J. and Sayeski P.P., Curr. Oncol. Rep., 2009, 11:117

【非特許文献9】Santos et al., Blood, 2010, 115:1131;

【非特許文献10】Barosi G. and Rosti V., Curr. Opin. Hematol., 2009, 16:129,

50

【非特許文献11】Atallah E. and Versotvsek S., 2009 Exp. Rev. Anticancer Ther. 9:663

【非特許文献12】Vainchecker et al., Semin. Cell Dev. Biol., 2008, Aug. 1; 9(4):385-93

【非特許文献13】Shaw, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 11594-11599

【非特許文献14】Ortmann, R.A., and Shevach, E.M., Clin. Immunol., 2001, 98, 109-118

【非特許文献15】Watford et al., Immunol. Rev., 2004, 202:139

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

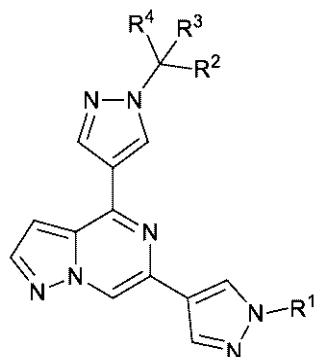
さて、4, 6-置換-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン化合物は、1種または複数種のJAKキナーゼの阻害薬であり、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植臓器、組織、及び細胞の拒絶、さらには、血液障害及び悪性疾患、ならびにそれらの共存症を含むJAKキナーゼ関連疾患及び障害を処置するために有用であることが見出された。

【0012】

より具体的には、一般式Iの化合物：

【化1】

20



30

I

ならびにその立体異性体及び薬学的に許容される塩及び溶媒和物を本明細書において提供する〔式中、R¹、R²、R³、及びR⁴は、本明細書において定義するとおりである〕。

【0013】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も本明細書において提供する。

【0014】

1種または複数種のJAKキナーゼによって調節される（すなわち、それらが関連する）疾患または障害を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、治療有効量の、本明細書において定義するとおりの一般式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法も本明細書において提供する。

40

【0015】

一実施形態では、自己免疫疾患または炎症性疾患を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、治療有効量の、本明細書において定義するとおりの一般式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。

【0016】

一実施形態では、自己免疫疾患または炎症性疾患を予防する方法であって、そのような

50

処置を必要とする対象に、治療有効量の、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。

【0017】

一実施形態では、臓器、組織、または細胞移植拒絶を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、治療有効量の、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。

【0018】

一実施形態では、臓器、組織、及び細胞移植拒絶を予防する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、治療有効量の、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。

10

【0019】

別の実施形態では、血液障害及び悪性疾患を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、治療有効量の、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。

【0020】

治療において使用するための、例えば、JAKキナーゼ関連疾患または障害の処置において使用するための、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物も本明細書において提供する。

20

【0021】

自己免疫疾患及び炎症性疾患の処置において使用するための、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物も本明細書において提供する。

【0022】

臓器、組織、及び細胞移植拒絶の処置において使用するための、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物も本明細書において提供する。

30

【0023】

血液障害及び悪性疾患の処置において使用するための、本明細書において定義するとおりの一般式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物も本明細書において提供する。

【0024】

自己免疫疾患、炎症性疾患、ならびに臓器、組織、及び細胞移植拒絶、ならびに血液障害及び悪性疾患などのJAKキナーゼ関連疾患または障害を処置するための医薬品の製造における、一般式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の使用も本明細書において提供する。

40

【0025】

血液障害及び悪性疾患を処置するための医薬品の製造における一般式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の使用も本明細書において提供する。

【0026】

細胞においてJAKキナーゼ活性を阻害するための方法であって、その細胞を、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物と接触させることを含み、前記接触が、*in vitro*または*in vivo*である方法も本明細書において提供する。一実施形態では、当該細胞は哺乳類細胞である。

【0027】

50

J A Kキナーゼ関連障害を処置するために同期で、別々に、または連続で使用するための (a) 一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、(b) 追加の治療薬、及び (c) 任意選択で少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む、それを必要とする対象において J A Kキナーゼ関連疾患または障害を処置するための医薬組合せであって、一般式 I の化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び追加の治療薬の量が一緒に、J A Kキナーゼ関連疾患または障害の処置において有効である医薬組合せも本明細書において提供する。そのような組み合わせを含む医薬組成物も本明細書において提供する。J A Kキナーゼ関連障害を処置するための医薬品を調製するためのそのような組み合わせの使用も本明細書において提供する。同期で、別々に、または連続で使用するためのそのような組み合わせを含む市販用パッケージまたは製品も本明細書

10

【0028】

一般式 I の化合物を調製するための中間体も本明細書において提供する。

【0029】

本発明の化合物を調製する方法、分離する方法、及び精製する方法も本明細書において提供する。

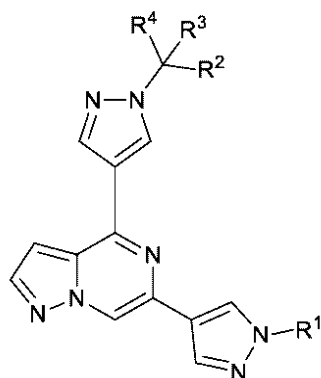
本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目 1)

一般式 I の化合物

【化 233】

20



30

I

またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

[式中、

R^1 は、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ) トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキル、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、 H_2N (1 ~ 4 C アルコキシ) (3 ~ 6 C) アルキル、 $Cyc^1 (CH_2)_m$ -、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2 CH_2$ -、 $R^a R^b NC(=O)CH_2$ -、 $hetCyc^3 R^c$ (1 ~ 3 C) アルキル、 $hetCyc^3 R^d$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシアルキル、 $R^c R^d N$ (2 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2NSO_2$ (2 ~ 3 C) アルキル、 $hetCyc^4$ 、(1 ~ 6 C) アルキル、または CH_3SO_2 (1 ~ 6 C) アルキルであり；

40

Cyc^1 は、 HO 、 $HOCH_2$ -、(1 ~ 3 C) アルキル、 $H_2NHC(=O)$ -、(1 ~ 3 C アルキル) $_2NC(=O)$ -、及び $HOCH_2CH_2NHC(=O)$ - からなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり；

m は、0 または 1 であり；

50

hetCyc^1 は、N、O、及びSから選択される環ヘテロ原子を有し、前記Sが任意選択で SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、OH、(1～3Cアルキル)C(=O)-、(1～3Cアルキル) SO_2 -、(1～3Cアルキル)NHC(=O)-、及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -からなる群から選択される1個の置換基で任意選択で置換されており；

hetCyc^2 は、環S原子を有し、前記Sが SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり；

R^a 及び R^b は独立に、Hまたは(1～3C)アルキルであるか、または

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有する4～6員環を形成しており；

hetCyc^{3a} 及び hetCyc^{3b} は独立に、N及びOから独立に選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、OH、(1～4C)アルコキシ、 HOCH_2 -、(1～3Cアルキル)C(=O)-、及びオキソからなる群から独立に選択される1～2個の置換基で任意選択で置換されており；

R^c は、Hまたは(1～3C)アルキルであり；

R^d は、任意選択で HOCH_2 -で置換されている(1～3C)アルキル、(1～3Cアルキル) SO_2 -、 hetCyc^a 、または(3～6C)シクロアルキルであり；

hetCyc^a は、オキソ及び(1～3C)アルキルから独立に選択される1～2個の置換基で任意選択で置換されている5～6員アザ環式環であり；

hetCyc^4 は、 $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{P}(=\text{O})$ -、または $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})$ -で置換されているアゼチジニルであり；

Yは、 $R^e R^f \text{N}(\text{CH}_2)_n$ -、 $\text{hetCyc}^b \text{CH}_2$ -、 Cyc^2 、ヒドロキシ(1～3C)アルキル、(1～3Cアルキル) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -、(1～3C)アルキル SO_2 -または(1～3C)アルキルであり；

nは、0または1であり；

R^e 及び R^f は独立に、Hまたは(1～3C)アルキルであり；

hetCyc^b は、任意選択でOHで置換されている4～5員アザ環式環であり；

Cyc^2 は、任意選択でOHで置換されている(3～6C)シクロアルキルであり；

R^2 は、(1～6C)アルキル、トリフルオロ(1～6C)アルキル、ジフルオロ(1～6C)アルキル、フルオロ(1～6C)アルキル、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、(3～6C)シクロアルキル(1個または2個のハロゲンで任意選択で置換されている)、(3～6C)シクロアルキル CH_2 -、 $\text{HOC}(=\text{O})$ -、またはフェニルであり、

R^3 は、(1～6C)アルキルまたは(3～6C)シクロアルキルであるか、または

R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、OH、(1～6C)アルキル、及びヒドロキシ(1～6C)アルキルから独立に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換されている3～7員シクロアルキル環を形成しているか、または

R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 SO_2CF_3 で置換されている4員飽和アザ環式環を形成しており；

R^4 は、水素または(1～6C)アルキルである]。

(項目2)

R^1 が、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、 HOCH_2 (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1～4Cアルコキシ)(1～6C)ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1～6C)アルキル、ジヒドロキシ(2～6C)アルキル、 H_2N (3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル)NH(3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル) $_2\text{N}$ (3～6C)ヒドロキシアルキル、 H_2N (1～4Cアルコキシ)(3～6C)アルキル、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ -、 hetCyc^1 、 $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -、 $R^a R^b \text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、 hetCyc^{3a} (1～3Cアルキル)-、 hetCyc^{3b} (2～3C)ヒドロキシアルキル、 $R^c R^d \text{N}$ (2～3C)アルキル、(1～

10

20

30

40

50

3 C アルキル) ₂ N S O ₂ (2 ~ 3 C) アルキル、または h e t C y c ⁴ であり；

C y c ¹ が、H O、H O C H ₂ -、(1 ~ 3 C) アルキル、H ₂ N H C (= O) -、(1 ~ 3 C アルキル) ₂ N C (= O) -、及び H O C H ₂ C H ₂ N H C (= O) - からなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり；

m が、0 または 1 であり；

h e t C y c ¹ が、N、O、及び S から選択される環ヘテロ原子を有し、前記 S が任意選択で S O ₂ に酸化されている 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環が、O H、(1 ~ 3 C アルキル) C (= O) -、(1 ~ 3 C アルキル) S O ₂ -、(1 ~ 3 C アルキル) N H C (= O) -、及び H ₂ N C H ₂ C (= O) - からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されており；

h e t C y c ² が、環 S 原子を有し、前記 S が S O ₂ に酸化されている 4 ~ 6 員複素環式環であり；

R ^a 及び R ^b が独立に、H または (1 ~ 3 C) アルキルであるか、または

R ^a 及び R ^b が、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有する 4 ~ 6 員環を形成しており；

h e t C y c ^{3 a} が、N 及び O から独立に選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、O H、(1 ~ 4 C) アルコキシ、H O C H ₂ -、(1 ~ 3 C アルキル) C (= O) -、及びオキソからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；

h e t C y c ^{3 b} が、N 及び O から独立に選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環がハロゲン、O H、(1 ~ 4 C) アルコキシ、H O C H ₂ -、(1 ~ 3 C アルキル) C (= O) -、及びオキソからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されており；

R ^c が、H または (1 ~ 3 C) アルキルであり；

R ^d が、任意選択で H O C H ₂ - で置換されている (1 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 3 C アルキル) S O ₂ -、h e t C y c ^a、または (3 ~ 6 C) シクロアルキルであり；

h e t C y c ^a が、オキソ及び (1 ~ 3 C) アルキルから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている 5 ~ 6 員アザ環式環であり；

h e t C y c ⁴ が、((C H ₃) ₂ N) ₂ P (= O) - または Y - C (= O) - で置換されているアゼチジニルであり；

Y が、R ^e R ^f N (C H ₂) _n -、h e t C y c ^b C H ₂ -、C y c ²、ヒドロキシ (1 ~ 3 C) アルキル、または (1 ~ 3 C アルキル) ₂ N C (= O) - であり；

n が、0 または 1 であり；

R ^e 及び R ^f が独立に、H または (1 ~ 3 C) アルキルであり；

h e t C y c ^b が、任意選択で O H で置換されている 4 ~ 5 員アザ環式環であり；

C y c ² が、任意選択で O H で置換されている (3 ~ 6 C) シクロアルキルであり；

R ² が、(1 ~ 6 C) アルキル、トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、フルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C) アルコキシ、(3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 個または 2 個のハロゲンで任意選択で置換されている)、(3 ~ 6 C) シクロアルキル C H ₂ -、H O C (= O) -、またはフェニルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R ¹ が、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、H O C H ₂ (シクロプロピリデン) C H ₂ -、(1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ) トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキル、H ₂ N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) N H (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) ₂ N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、H ₂ N (1 ~ 4 C アルコキシ) (3 ~ 6 C) アルキル、C y c ¹ (C H ₂) _m -、h e t C y c ¹、h e t C y c ² C H ₂ -、R ^a R ^b N C (= O) C H ₂ -、h e t C y c ^{3 a} (1 ~ 3 C) アルキル、h e t C

10

20

30

40

50

$y c^3 b$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシアルキル、 $R^c R^d N$ (2 ~ 3 C アルキル) -、(1 ~ 3 C アルキル)₂ NSO_2 (2 ~ 3 C アルキル) -、または $het Cy c^4$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 が、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキル、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル)₂ N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または H_2N (1 ~ 4 C アルコキシ) (3 ~ 6 C) アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 5)

R^1 が、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキル、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または (1 ~ 3 C アルキル)₂ N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

R^1 が、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R^1 が、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または (1 ~ 3 C アルキル)₂ N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキルである、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 8)

R^2 が、(1 ~ 6 C) アルキル、トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、フルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C) アルコキシ、(3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 個または 2 個のハロゲンで任意選択で置換されている)、(3 ~ 6 C) シクロアルキル CH_2 -、 $HOC(=O)$ -、またはフェニルであり；

R^3 が、(1 ~ 6 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルであり；

R^4 が、水素または (1 ~ 6 C) アルキルである、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

R^2 が、(1 ~ 6 C) アルキルであり；

R^3 が、(1 ~ 6 C) アルキルであり；

R^4 が、水素である、項目 8 に記載の化合物。

30

(項目 10)

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、 OH 、(1 ~ 6 C) アルキル、及びヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキルから独立に選択される 1 個または 2 個の基によって任意選択で置換されている 3 ~ 7 員シクロアルキル環を形成しており；

R^4 が、水素または (1 ~ 6 C) アルキルである、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、 SO_2CF_3 で置換されている 4 員飽和アザ環式環を形成しており；

R^4 が、水素または (1 ~ 6 C) アルキルである、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 12)

実施例 1 ~ 218 及びその薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

トリフルオロ酢酸塩または塩酸塩である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

50

項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

(項目 1 5)

それを必要とする対象において J A K キナーゼ関連疾患または障害を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 1 4 において定義したとおりの医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 1 6)

それを必要とする対象において自己免疫疾患または炎症性疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 1 4 において定義したとおりの医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 1 7)

前記疾患または障害が、

(i) 関節炎；

(i i) 腸管炎症；

(i i i) 気道疾患；

(i v) アレルギー反応；

(v) 眼疾患、障害、または状態；

(v i) 皮膚疾患、状態、または障害；

(v i i) 敗血症、全身性炎症反応症候群、及び好中球減少性発熱；

(v i i i) 線維症；

(i x) 通風；

(x) 狼瘡及び狼瘡の症状発現；

(x i) 神経変性疾患；

(x i i) 糖尿病及び糖尿病に由来する合併症、代謝症候群、ならびに肥満；

(x i i i) 軸性脊椎関節症（軸性 S p A ）；ならびに

(x i v) インターフェロン 1 型活性化障害

から選択される、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記疾患または障害が、

(i) 関節炎；

(i i) 腸管炎症；

(v i) 皮膚疾患；ならびに

(x) 狼瘡及び狼瘡の症状発現

から選択される、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

それを必要とする対象において臓器、組織、または細胞移植拒絶を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 1 4 において定義したとおりの医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 2 0)

それを必要とする対象において悪性疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 1 4 において定義したとおりの医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 2 1)

前記式 I の化合物が、経口投与のために製剤化されている、項目 1 5 から 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 2)

前記式 I の化合物が、錠剤またはカプセル剤として製剤化されている、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

追加の治療または治療薬を投与することをさらに含む、項目 1 5 から 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記追加の治療薬を、シクロスポリン A、ラパマイシン、タクロリムス、レフルノミド、デオキシスベルグアリン、ミコフェノール酸、ダクリズマブ、O K T 3、A t G a m、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、抗炎症性ステロイド、メトトレキサート、スタチン、抗 T N F 薬、アパタセプト、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸、ヒドロキシシクロロキシン、及びメトホルミンからなる群から選択する、項目 2 3 に記載の方法。

10

(項目 2 5)

前記追加の治療薬を、有糸分裂阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、アンチセンス D N A または R N A、インターカレート抗生物質、成長因子阻害薬、シグナル伝達阻害薬、細胞周期阻害薬、酵素阻害薬、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬、生物学的応答調整薬、抗ホルモン薬、血管新生阻害薬、細胞増殖抑制薬、抗アンドロゲン薬、標的抗体、H M G - C o A レダクターゼ阻害薬、及びプレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害薬からなる群から選択する、項目 2 3 に記載の方法。

20

(項目 2 6)

J A K キナーゼ関連疾患または障害の処置において使用するための、項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 1 4 において定義したとおりの医薬組成物。

(項目 2 7)

細胞において J A K キナーゼ活性を阻害するための方法であって、前記細胞を、項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項において定義したとおりの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは項目 1 4 において定義したとおりの医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

30

(項目 2 8)

前記接触が *i n v i t r o* である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記接触が *i n v i v o* である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記細胞が哺乳類細胞である、項目 2 7 から 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

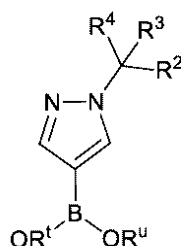
(項目 3 1)

項目 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

(a) パラジウム触媒及び塩基の存在下で、かつ任意選択でリガンドの存在下で、式 I I を有する対応する化合物を：

40

【化 2 3 4】

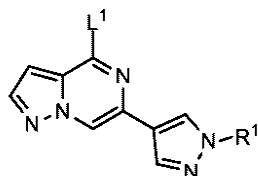


I I

50

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりであり、 R^t 及び R^u は、Hまたは(1～6C)アルキルであるか、または R^t 及び R^u は、それらが連結している原子と一緒に、(1～3Cアルキル)から選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されている5～6員環を形成している]、式 I I I を有する対応する化合物と反応させること

【化 2 3 5】



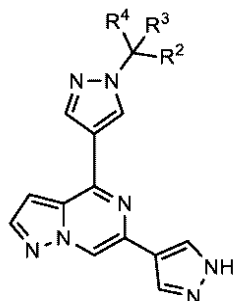
I I I

10

[式中、 R^1 は、式 I について定義したとおりであり、 L^1 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、アリールスルホナート基、またはトリフラート基である]；または
(b) R^1 が(1～6C)アルキル、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、hetCyc¹、hetCyc²CH₂-、 $R^a R^b NC(=O)CH_2$ -、hetCyc^{3 a}(1～3Cアルキル)-、 $R^c R^d N(2～3Cアルキル)$ -、(1～3Cアルキル)₂NSO₂(2～3Cアルキル)-、またはCH₃SO₂(1～6C)アルキルである式 I の化合物では、塩基の存在下で、式 I V を有する対応する化合物を

20

【化 2 3 6】



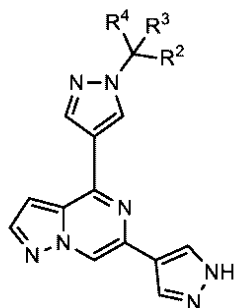
I V

30

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、(1～6C)アルキル- L^2 、ヒドロキシ(1～6C)アルキル- L^2 、hetCyc¹- L^2 、hetCyc²CH₂- L^2 、 $R^a R^b NC(=O)CH_2$ - L^2 、hetCyc^{3 a}(1～3Cアルキル)- L^2 、 $R^c R^d N(2～3Cアルキル)$ - L^2 、(1～3Cアルキル)₂NSO₂(2～3Cアルキル)- L^2 、またはCH₃SO₂(1～6C)アルキル- L^2 (L^2 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基であり、hetCyc¹、 R^a 、 R^b 、hetCyc^{3 a}、 R^c 、及び R^d は、式 I について定義したとおりである)と反応させること；または
(c) R^1 がジヒドロキシ(2～6C)アルキルである式 I の化合物では、塩基の存在下で、式 I V を有する対応する化合物を

40

【化 2 3 7】

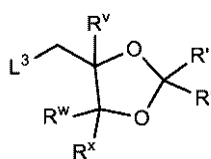


I V

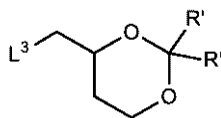
10

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、式 V、V I、
または V I I を有する化合物

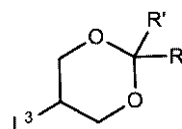
【化 2 3 8】



V



V I

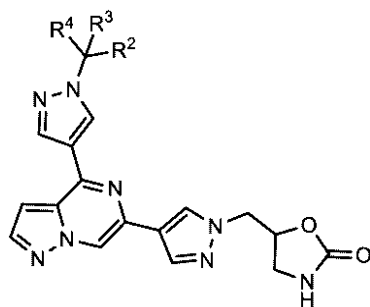


V I I

20

[式中、各 R' は、メチルであり、 R^v 、 R^w 、及び R^x は独立に、H またはメチルであり、 L^3 は、ハロゲン原子、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基である] と反応させ、続いて、塩酸で処理すること ; または
(d) R^1 が、 $H_2NCH_2CH(OH)CH_2-$ である式 I の化合物では、式 V I I I を有する対応する化合物を

【化 2 3 9】



V I I I

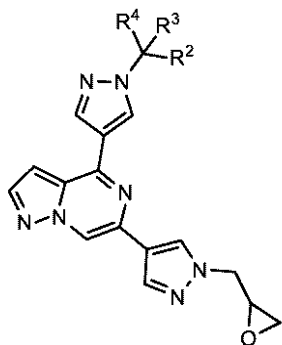
30

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、塩基と反応させること ; または

(e) R^1 が (1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル)₂ N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または $hetCyc^{3b}$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシアルキル - であり、 $hetCyc^{3b}$ が、環窒素原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲンまたは (1 ~ 4 C) アルコキシからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている式 I の化合物では、式 I X を有する対応する化合物を

40

【化 2 4 0】

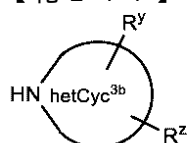


I X

10

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、式 (1 ~ 3 C アルキル) NH_2 、(1 ~ 3 C アルキル) $_2NH$ 、または

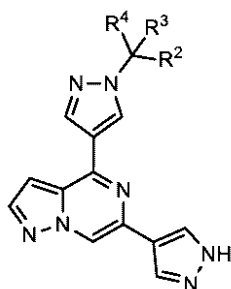
【化 2 4 1】



20

[式中、 R^Y 及び R^Z は、ハロゲンまたは (1 ~ 4 C) アルコキシからなる群から独立に選択され、hetCyc^{3b}は、環窒素原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲンまたは (1 ~ 4 C) アルコキシからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている] を有する試薬と反応させること ; または (f) R^1 が、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、(ヒドロキシ) トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、または (1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキルである式 I の化合物では、式 X を有する対応する化合物を

【化 2 4 2】



X

30

40

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、式

【化 2 4 3】

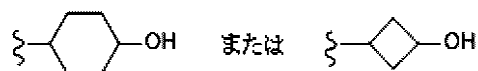


[式中、G は、(1 ~ 4 C) アルキル、トリフルオロ (1 ~ 4 C) アルキル、または (1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 4 C) アルキルである] を有する試薬と反応させること ; または

(g) R^1 が

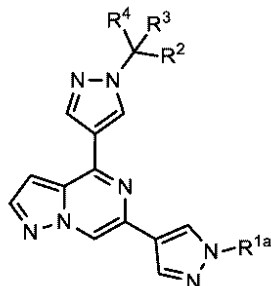
50

【化 2 4 4】



である式 I の化合物では、式 X I を有する対応する化合物を

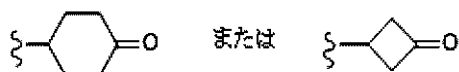
【化 2 4 5】



X I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりであり、 R^{1a} は、それ

【化 2 4 6】

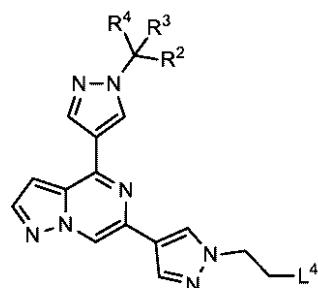


である]、還元剤と反応させること；または

(h) R^1 がヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキルである式 I の化合物では、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキルがアルキルエステルとして保護されている対応する化合物を塩基と反応させること；または

(i) R^1 が $R^c R^d N(CH_2CH_2)_3$ - または $hetCyc^{3a}(CH_2CH_2)_3$ - であり、 R^c 、 R^d 、 $hetCyc^{3a}$ が式 I について定義したとおりである式 I の化合物では、式 X I I を有する対応する化合物を

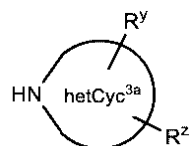
【化 2 4 7】



X I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりであり、 L^4 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基である]、式 $R^c R^d NH_2$ または

【化 2 4 8】



10

20

30

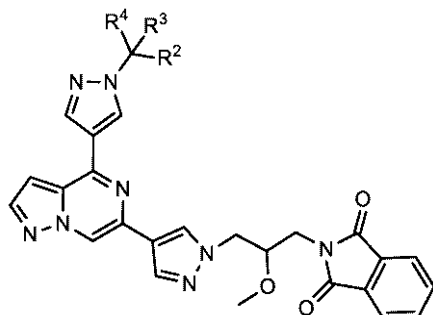
40

50

[式中、 hetCyc^3 は、式 I について定義したとおりである] を有する試薬と反応させること ; または

(j) R^1 が $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2$ - である式 I の化合物では、式 X I I I を有する対応する化合物を

【化 2 4 9】

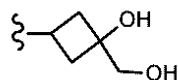


X I I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、ヒドラジンと反応させること ; または

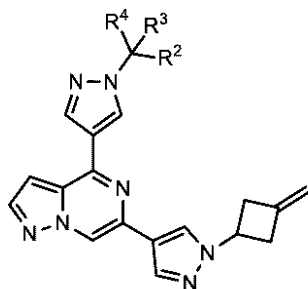
(k) R^1 が、

【化 2 5 0】



である式 I の化合物では、式 X I V を有する対応する化合物を

【化 2 5 1】



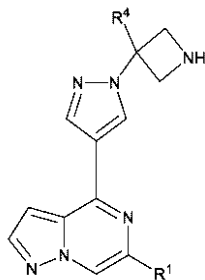
X I V

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、酸化剤と反応させること ; または

(l) R^1 が、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ - であり、 Cyc^1 が、 $\text{H}_2\text{NHC}(=\text{O})$ - または $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})_2\text{NC}(=\text{O})$ - で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり、 m が、0 である式 I の化合物では、 R^1 が、 $\text{Cyc}^1(\text{CH}_2)_m$ - であり、 Cyc^1 が、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ - で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり、 m が、0 である対応する式 I の化合物を、アンモニアまたは $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})\text{NH}$ - と反応させること ; または

(m) R^2 及び R^3 が、 SO_2CF_3 で置換されている 4 員アザ環式環を形成しており、 R^1 及び R^4 が、式 I で定義したとおりである式 I の化合物では、塩基の存在下で、式 X I V を有する化合物を

【化 2 5 2】



XIV

10

[式中、 R^1 及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させること；ならびに

任意選択でいずれかの保護基を除去すること、及び任意選択でその薬学的に許容される塩を調製することを含む、前記プロセス。

【発明を実施するための形態】

【0030】

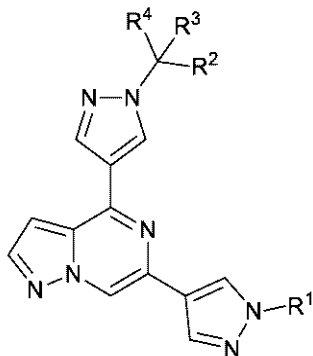
JAKキナーゼ関連疾患または障害、例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、臓器、組織、及び細胞移植拒絶、ならびに血液障害及び悪性疾患の処置において有用な化合物、及びその医薬組成物を本明細書において提供する。

20

【0031】

したがって、本発明の一実施形態は、一般式 I の化合物

【化 2】



I

30

またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

[式中、

R^1 は、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、 HOCH_2 (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ) トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキル、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2\text{N}$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、 H_2N (1 ~ 4 C アルコキシ) (3 ~ 6 C) アルキル、 Cyc^1 (CH_2) $_m$ -、 hetCyc^1 、 $\text{hetCyc}^2\text{CH}_2$ -、 $\text{R}^a\text{R}^b\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -、 $\text{hetCyc}^3\text{R}^a$ (1 ~ 3 C) アルキル、 $\text{hetCyc}^3\text{R}^b$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシアルキル、 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ (2 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2\text{NSO}_2$ (2 ~ 3 C) アルキル、 hetCyc^4 、(1 ~ 6 C) アルキル、または CH_3SO_2 (1 ~ 6 C) アルキルであり；

40

Cyc^1 は、 HO 、 HOCH_2 -、(1 ~ 3 C) アルキル、 $\text{H}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -、(1 ~ 3 C アルキル) $_2\text{NC}(=\text{O})$ -、及び $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ - からなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであ

50

り；

mは、0または1であり；

hetCyc¹は、N、O、及びSから選択される環ヘテロ原子を有し、そのSが任意選択でSO₂に酸化されている4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、OH、(1～3Cアルキル)C(=O)-、(1～3Cアルキル)SO₂-、(1～3Cアルキル)NHC(=O)-、及びNH₂CH₂C(=O)-からなる群から選択される1個の置換基で任意選択で置換されており；

hetCyc²は、環S原子を有し、そのSがSO₂に酸化されている4～6員複素環式環であり；

R^a及びR^bは独立に、Hまたは(1～3C)アルキルであるか、または

R^a及びR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有する4～6員環を形成しており；

hetCyc^{3a}及びhetCyc^{3b}は独立に、N及びOから独立に選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、OH、(1～4C)アルコキシ、HOCH₂-、(1～3Cアルキル)C(=O)-、及びオキソからなる群から独立に選択される1～2個の置換基で任意選択で置換されており；

R^cは、Hまたは(1～3C)アルキルであり；

R^dは、任意選択でHOCH₂-で置換されている(1～3C)アルキル、(1～3Cアルキル)SO₂-、hetCyc^a、または(3～6C)シクロアルキルであり；

hetCyc^aは、オキソ及び(1～3C)アルキルから独立に選択される1～2個の置換基で任意選択で置換されている5～6員アザ環式環であり；

hetCyc⁴は、((CH₃)₂N)₂P(=O)-またはY-C(=O)-で置換されているアゼチジニルであり；

Yは、R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、ヒドロキシ(1～3C)アルキル、(1～3Cアルキル)₂NC(=O)-、(1～3C)アルキルSO₂-、または(1～3C)アルキルであり；

nは、0または1であり；

R^e及びR^fは独立に、Hまたは(1～3C)アルキルであり；

hetCyc^bは、任意選択でOHで置換されている4～5員アザ環式環であり；

Cyc²は、任意選択でOHで置換されている(3～6C)シクロアルキルであり；

R²は、(1～6C)アルキル、トリフルオロ(1～6C)アルキル、ジフルオロ(1～6C)アルキル、フルオロ(1～6C)アルキル、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、(3～6C)シクロアルキル(1個または2個のハロゲンで任意選択で置換されている)、(3～6C)シクロアルキルCH₂-、HOC(=O)-、またはフェニルであり、

R³は、(1～6C)アルキルまたは(3～6C)シクロアルキルであるか、または

R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒に、OH、(1～6C)アルキル、及びヒドロキシ(1～6C)アルキルから独立に選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換されている3～7員シクロアルキル環を形成しているか、または

R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒に、SO₂CF₃で置換されている4員飽和アザ環式環を形成しており；

R⁴は、水素または(1～6C)アルキルである]。

【0032】

式Iの一実施形態では、R¹は、ヒドロキシ(1～6C)アルキルである。非限定的例には、下記の構造が含まれる：

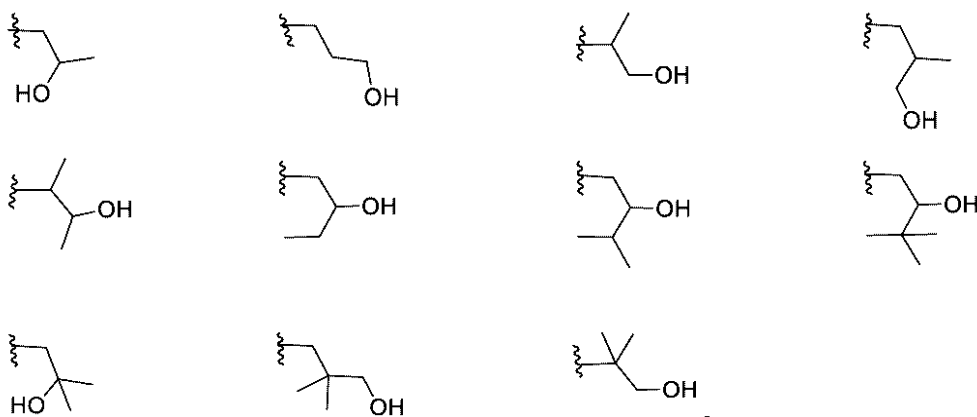
10

20

30

40

【化 3】

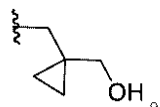


10

【0033】

一実施形態では、 R^1 は、下記の構造を有する HOCH_2 (シクロプロピリデン) CH_2 - である：

【化 4】

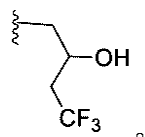


20

【0034】

一実施形態では、 R^1 は、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1～6C)アルキル、すなわち、水素原子の1個がヒドロキシで置き換えられていて、水素原子のうちの3個がフッ素によって置き換えられている本明細書において定義するとおりの(1～6C)アルキルである。非限定的例は、下記の構造である：

【化 5】

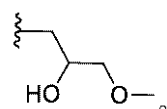


30

【0035】

一実施形態では、 R^1 は、(1～4Cアルコキシ)(1～6C)ヒドロキシアルキル、すなわち、水素原子の1個がヒドロキシで置き換えられていて、水素原子の1個が(1～4Cアルコキシ)基で置き換えられている本明細書において定義するとおりの(1～6C)アルキルである。非限定的例は、下記の構造である：

【化 6】

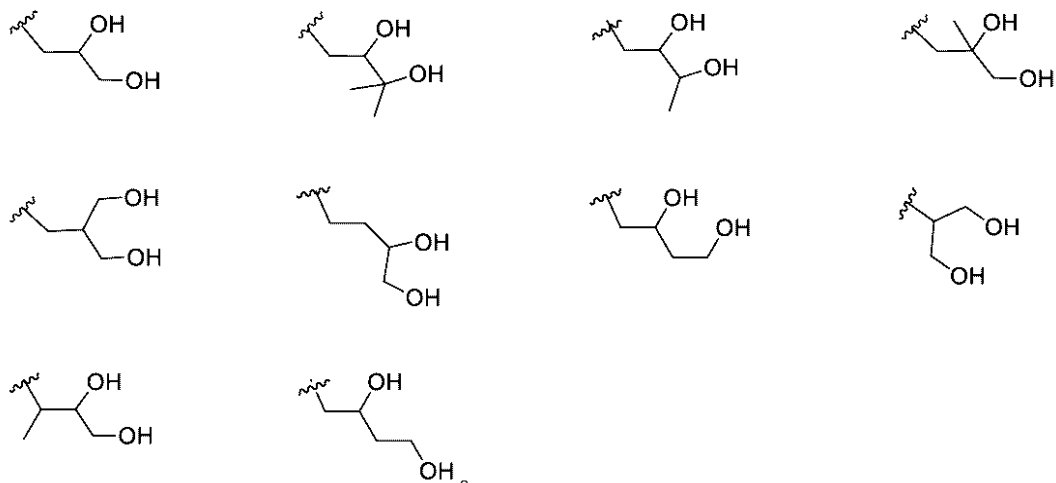


40

【0036】

一実施形態では、 R^1 は、ジヒドロキシ(2～6C)アルキル、すなわち、水素原子の2個がOH基で置き換えられているが、ただし、2個のOH基が同じ炭素上にないことを条件とする本明細書において定義するとおりの(2～6C)アルキルである。非限定的例には、下記の構造が含まれる：

【化 7】



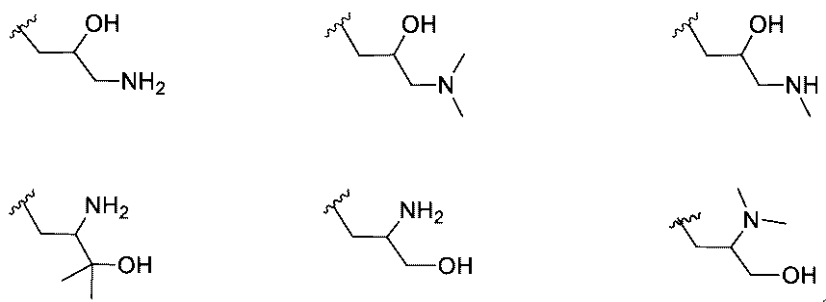
10

【0037】

一実施形態では、 R^1 は、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または (1 ~ 3 C アルキル) $_2N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、すなわち、水素原子の 1 個がヒドロキシで置き換えられていて、別の水素原子がそれぞれ、 H_2N -、(1 ~ 3 C アルキル) NH -、または (1 ~ 3 C アルキル) $_2N$ - 基で置き換えられているが、ただし、ヒドロキシ基及びアミン含有基が同じ炭素上にないことを条件とする本明細書において定義するとおりの (3 ~ 6 C) アルキル基である。非限定的例には、下記の構造が含まれる：

20

【化 8】

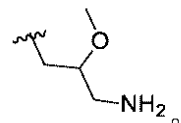


30

【0038】

一実施形態では、 R^1 は、 H_2N (1 ~ 4 C アルコキシ) (3 ~ 6 C) アルキル、すなわち、水素原子の 1 個が H_2N - 基で置き換えられていて、別の水素原子が (1 ~ 4 C) アルコキシ基で置き換えられているが、ただし、 H_2N - 基及び (1 ~ 4 C) アルコキシ基が、同じ炭素上にないことを条件とする (3 ~ 6 C) アルキル基である。非限定的例は、下記の構造である：

【化 9】



40

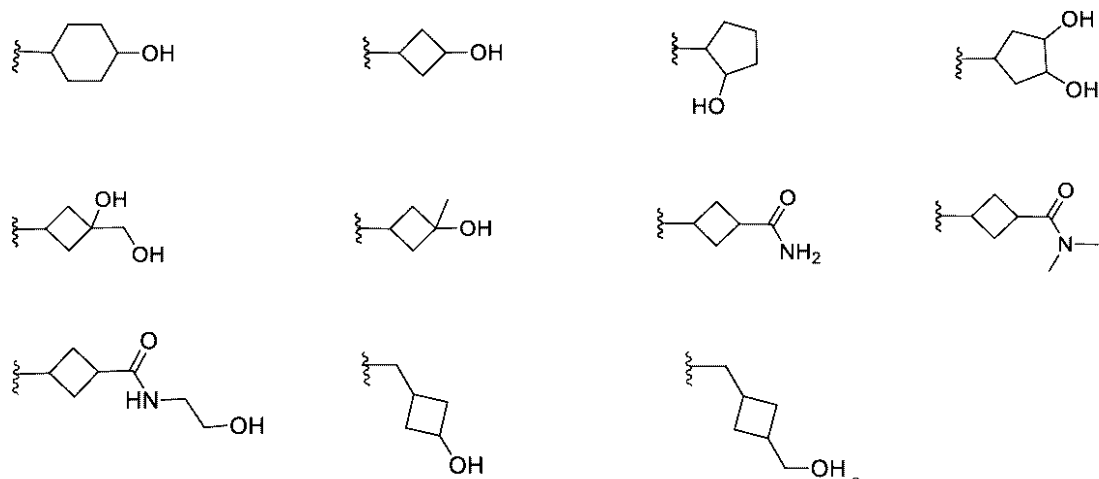
【0039】

一実施形態では、 R^1 は、 m が 0 または 1 であり、 Cyc^1 が HO 、 $HOCH_2$ -、(1 ~ 3 C) アルキル、 $H_2NHC(=O)$ -、(1 ~ 3 C アルキル) $_2NC(=O)$ -、及び $HOCH_2CH_2NHC(=O)$ - からなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルである $Cyc^1(CH_2)_m$ - である。 $Cyc^1(CH_2)_m$ - によって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれ

50

る：

【化 1 0】



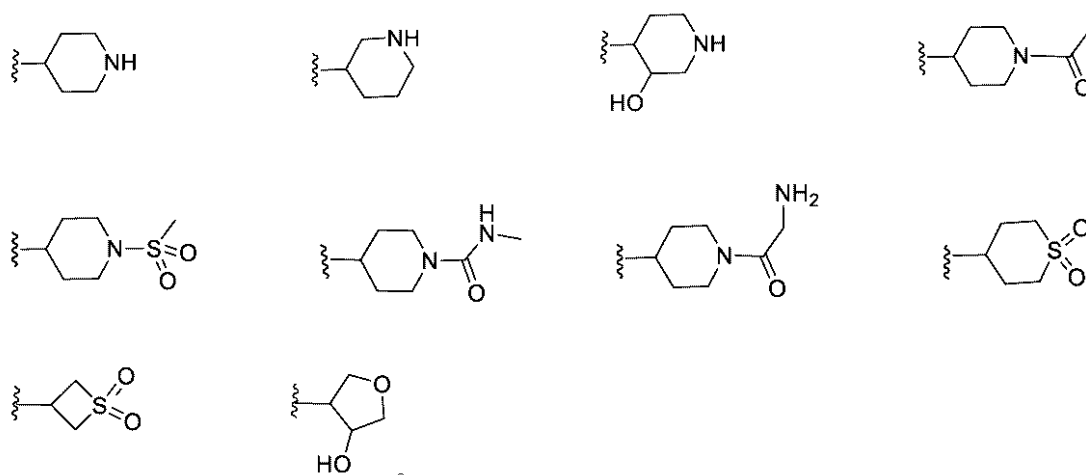
10

【0 0 4 0】

一実施形態では、 R^1 は、 $hetCyc^1$ であり、 $hetCyc^1$ は、N、O、及びSから選択される環ヘテロ原子を有し、そのSが任意選択で SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、OH、(1～3Cアルキル)C(=O)-、(1～3Cアルキル) SO_2 -、(1～3Cアルキル)NHC(=O)-、及び $NH_2CH_2C(=O)-$ からなる群から選択される1個の置換基で任意選択で置換されている。 $hetCyc^1$ によって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれる：

20

【化 1 1】



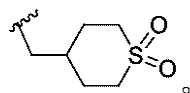
30

【0 0 4 1】

一実施形態では、 R^1 は、 $hetCyc^2CH_2-$ であり、 $hetCyc^2$ は、環S原子を有し、そのSが SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環である。 $hetCyc^2CH_2-$ によって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれる：

40

【化 1 2】



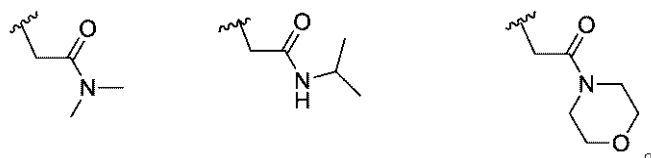
【0 0 4 2】

一実施形態では、 R^1 は、 $R^aR^bNC(=O)CH_2-$ であり、 R^a 及び R^b は独立に、Hまたは(1～3C)アルキルであるか、または R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有する4～6員環を形成している。 $R^aR^bNC(=O)CH_2-$ によって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が

50

含まれる：

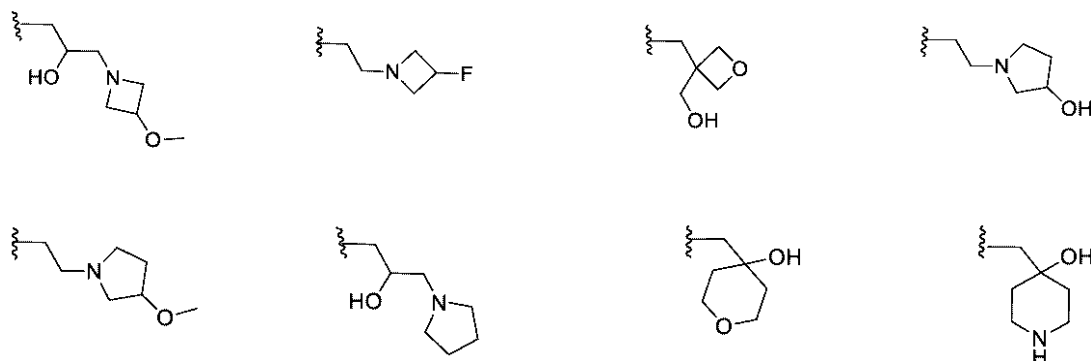
【化 1 3】



【 0 0 4 3 】

一実施形態では、 R^1 は、 $hetCyc^{3a}$ (1 ~ 3 C) アルキル (すなわち、水素原子の 1 個が $hetCyc^{3a}$ で置き換えられている本明細書において定義するとおりの 1 ~ 3 C アルキル) または $hetCyc^{3b}$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシルアルキル (すなわち、1 個の水素原子がヒドロキシで置き換えられていて、別の水素原子が $hetCyc^{3b}$ で置き換えられている本明細書において定義するとおりの 2 ~ 3 C アルキル) であり、 $hetCyc^{3a}$ 及び $hetCyc^{3b}$ は独立に、N 及び O から独立に選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、OH、(1 ~ 4 C) アルコキシ、 $HOCH_2 - (1 ~ 3 C \text{ アルキル}) C(=O) -$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている。 $hetCyc^{3a}$ (1 ~ 3 C) アルキルまたは $hetCyc^{3b}$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシルアルキルによって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれる：

【化 1 4】

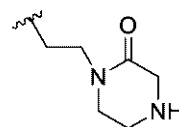
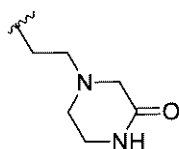
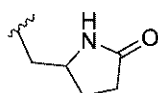
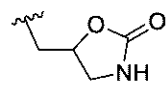
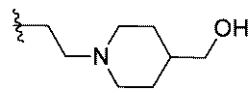
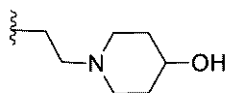
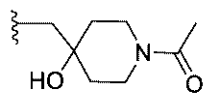


10

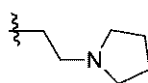
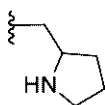
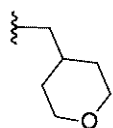
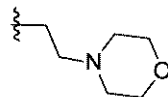
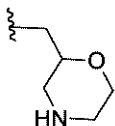
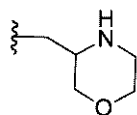
20

30

【化 1 5】



10



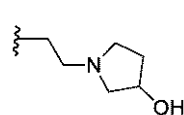
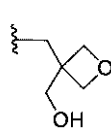
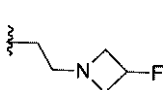
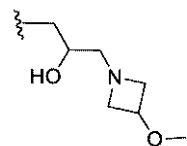
20

【 0 0 4 4】

一実施形態では、 R^1 は、 $hetCyc^{3a}$ (1~3C) アルキルまたは $hetCyc^{3b}$ (2~3C) ヒドロキシアルキルであり、 $hetCyc^3$ は、N 及び O から独立に選択される 1~2 個の環ヘテロ原子を有する 4~6 員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、OH、(1~4C) アルコキシ、 $HOCH_2-(1~3C \text{ アルキル})C(=O)-$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される 1~2 個の置換基で置換されていて、 $hetCyc^{3b}$ は、N 及び O から独立に選択される 1~2 個の環ヘテロ原子を有する 4~6 員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、OH、(1~4C) アルコキシ、 $HOCH_2-(1~3C \text{ アルキル})C(=O)-$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される 1~2 個の置換基で任意選択で置換されている。 $hetCyc^{3a}$ (1~3C) アルキルまたは $hetCyc^{3b}$ (2~3C) ヒドロキシアルキルによって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれる：

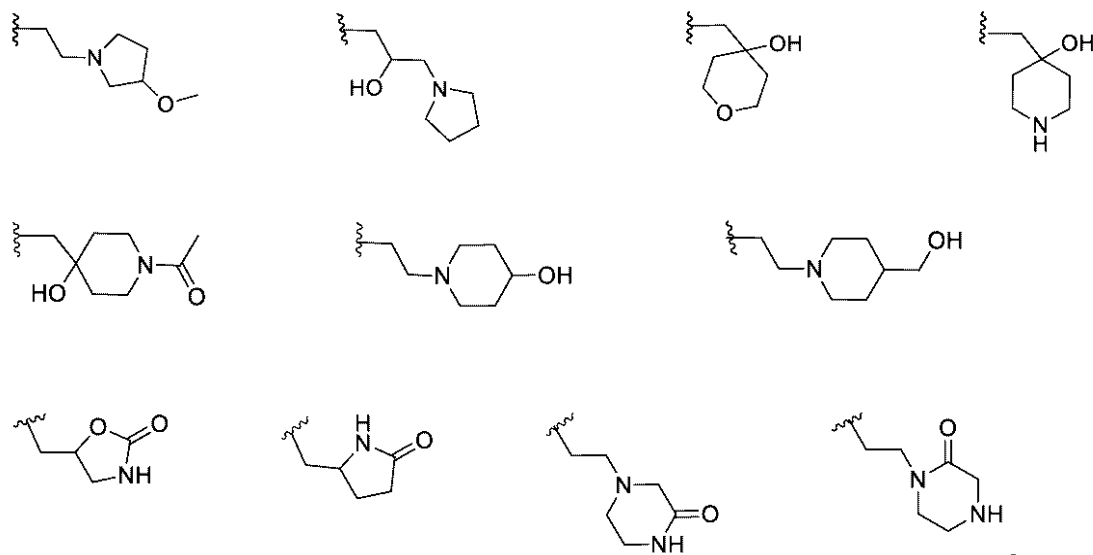
30

【化 1 6】



40

【化 17】



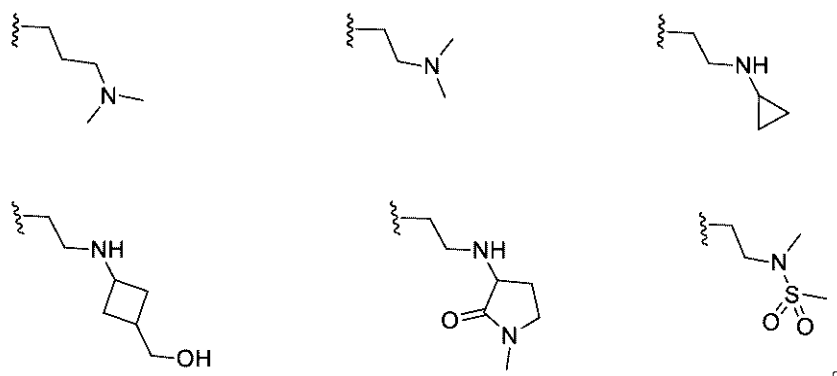
10

【0045】

一実施形態では、 R^1 は、 $R^c R^d N(2 \sim 3C)$ アルキル、すなわち、水素原子の 1 個が $R^c R^d N$ - 基で置き換えられていて、 R^c が、H または $(1 \sim 3C)$ アルキルであり、 R^d が、任意選択で $HOCH_2$ - で置換されている $(1 \sim 3C)$ アルキル、 $(1 \sim 3C)$ アルキル) SO_2 -、hetCyc^a、または $(3 \sim 6C)$ シクロアルキルであり、hetCyc^a が、オキソ及び $(1 \sim 3C)$ アルキルから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている 5 ~ 6 員アザ環式環である本明細書において定義するとおりの $(2 \sim 3C)$ アルキルである。 $R^c R^d N(2 \sim 3C)$ アルキルによって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれる：

20

【化 18】



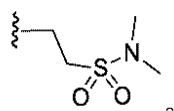
30

【0046】

一実施形態では、 R^1 は、 $(1 \sim 3C)$ アルキル)₂ $NSO_2(2 \sim 3C)$ アルキル、すなわち、水素の 1 個が $(1 \sim 3C)$ アルキル)₂ NSO_2 - 基で置き換えられている本明細書において定義するとおりの $(2 \sim 3C)$ アルキルである。非限定的例は、下記の構造である：

40

【化 19】



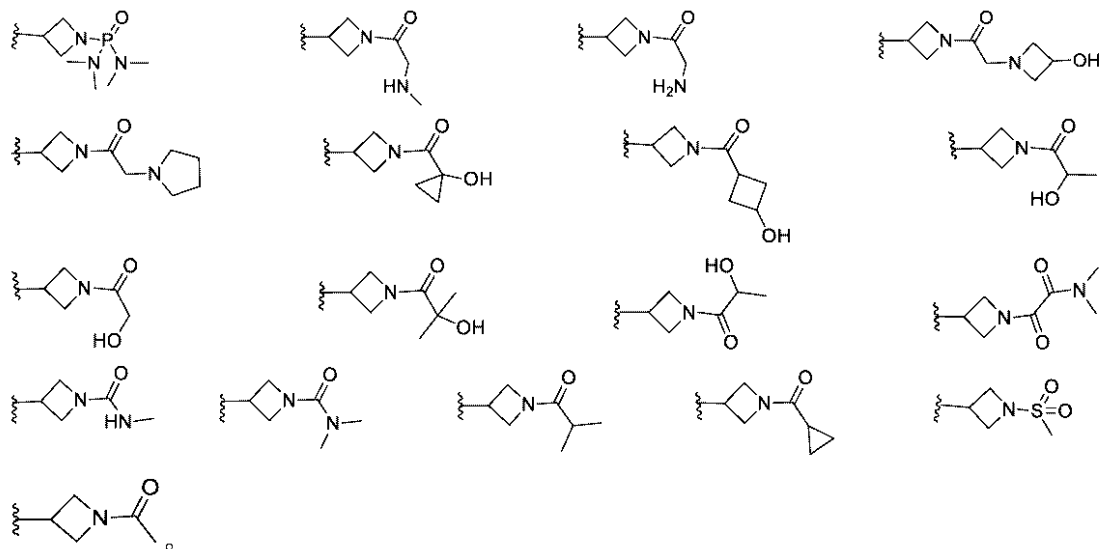
【0047】

一実施形態では、 R^1 は、hetCyc⁴ であり、hetCyc⁴ は、 $((CH_3)_2$

50

$N)_2P(=O)-$ 、 $Y-C(=O)-$ または(1~3C)アルキル SO_2 で置換されているアゼチジニル環であり； Y は、 $R^eR^fN(CH_2)_n-$ 、 $hetCyc^bCH_2-$ 、 Cyc^2 、ヒドロキシ(1~3C)アルキル、(1~3Cアルキル) $_2NC(=O)-$ 、または(1~3C)アルキルであり； n は、0または1であり； R^e 及び R^f は独立に、 H または(1~3C)アルキルであり； $hetCyc^b$ は、任意選択で OH で置換されている4~5員アザ環式環であり； Cyc^2 は、任意選択で OH で置換されている(3~6C)シクロアルキルである。 $hetCyc^4$ によって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれる：

【化20】



10

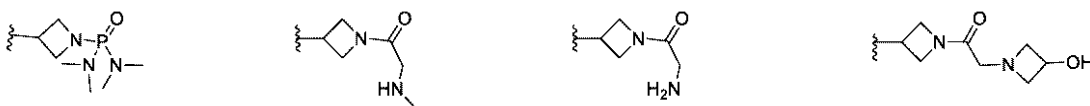
20

【0048】

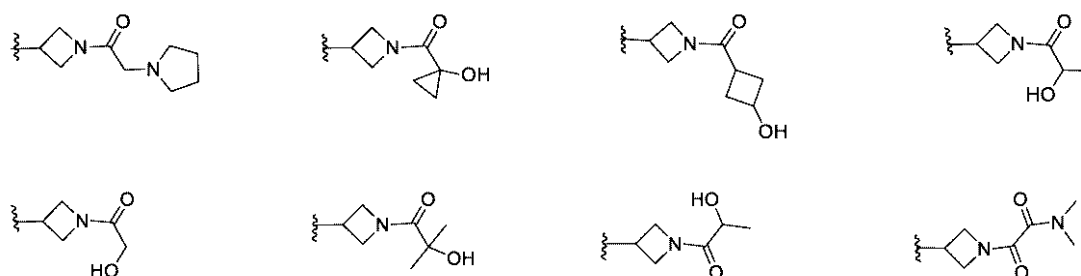
一実施形態では、 R^1 は、 $hetCyc^4$ であり、 $hetCyc^4$ は、((CH_3) $_2N)_2P(=O)-$ または $Y-C(=O)-$ で置換されているアゼチジニル環であり； Y は、 $R^eR^fN(CH_2)_n-$ 、 $hetCyc^bCH_2-$ 、 Cyc^2 、ヒドロキシ(1~3C)アルキル、または(1~3Cアルキル) $_2NC(=O)-$ であり； n は、1であり； R^e 及び R^f は独立に、 H または(1~3C)アルキルであり； $hetCyc^b$ は、任意選択で OH で置換されている4~5員アザ環式環であり； Cyc^2 は、 OH で置換されている(3~6C)シクロアルキルである。 $hetCyc^4$ によって表される場合の R^1 の非限定的例には、下記の構造が含まれる：

30

【化21】



【化22】



40

【0049】

50

一実施形態では、 R^1 は、(1～6C)アルキルである。一実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0050】

一実施形態では、 R^1 は、 CH_3SO_2 (1～6C)アルキルである。一実施形態では、 R^1 は、 $CH_3SO_2CH_2CH_2$ -または $CH_3SO_2CH_2CH_2CH_2$ -である。

【0051】

一般式Iの一実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1～4Cアルコキシ)(1～6C)ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1～6C)アルキル、ジヒドロキシ(2～6C)アルキル、 H_2N (3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル) NH (3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル) $_2N$ (3～6C)ヒドロキシアルキル、 H_2N (1～4Cアルコキシ)(3～6C)アルキル、 $Cyc^1(CH_2)_m$ -、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2$ -、 $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -、 $hetCyc^3a$ (1～3C)アルキル、 $hetCyc^3b$ (2～3C)ヒドロキシアルキル、 R^cR^dN (2～3C)アルキル、(1～3Cアルキル) $_2NSO_2$ (2～3C)アルキル、または $hetCyc^4$ であり；

Cyc^1 は、 HO 、 $HOCH_2$ -、(1～3C)アルキル、 $H_2NHC(=O)$ -、(1～3Cアルキル) $_2NC(=O)$ -、及び $HOCH_2CH_2NHC(=O)$ -からなる群から独立に選択される1～2個の置換基で置換されている4～6員シクロアルキルであり；

m は、0または1であり；

$hetCyc^1$ は、 N 、 O 、及び S から選択される環ヘテロ原子を有し、その S が任意選択で SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、 OH 、(1～3Cアルキル) $C(=O)$ -、(1～3Cアルキル) SO_2 -、(1～3Cアルキル) $NHC(=O)$ -、及び $H_2NCH_2C(=O)$ -からなる群から選択される1個の置換基で置換されており；

$hetCyc^2$ は、環 S 原子を有し、その S が SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり；

R^a 及び R^b は独立に、 H または(1～3C)アルキルであるか、または

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有する4～6員環を形成しており；

$hetCyc^3a$ は、 N 及び O から独立に選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、 OH 、(1～4C)アルコキシ、 $HOCH_2$ -、(1～3Cアルキル) $C(=O)$ -、及びオキソからなる群から独立に選択される1～2個の置換基で置換されており；

$hetCyc^3b$ は、 N 及び O から独立に選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、 OH 、(1～4C)アルコキシ、 $HOCH_2$ -、(1～3Cアルキル) $C(=O)$ -、及びオキソからなる群から独立に選択される1～2個の置換基で任意選択で置換されており；

R^c は、 H または(1～3C)アルキルであり；

R^d は、任意選択で $HOCH_2$ -で置換されている(1～3C)アルキル、(1～3Cアルキル) SO_2 -、 $hetCyc^a$ 、または(3～6C)シクロアルキルであり；

$hetCyc^4$ は、 $((CH_3)_2N)_2P(=O)$ -または $Y-C(=O)$ -で置換されているアゼチジニルであり；

Y は、 $R^eR^fN(CH_2)_n$ -、 $hetCyc^bCH_2$ -、 Cyc^2 、ヒドロキシ(1～3C)アルキル、または(1～3Cアルキル) $_2NC(=O)$ -であり；

n は、0または1であり；

R^e 及び R^f は独立に、 H または(1～3C)アルキルであり；

$hetCyc^b$ は、任意選択で OH で置換されている4～5員アザ環式環であり；

Cyc^2 は、任意選択でOHで置換されている(3~6C)シクロアルキルである。

【0052】

一般式Iの一実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシ(1~6C)アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2- 、(1~4Cアルコキシ)(1~6C)ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1~6C)アルキル、ジヒドロキシ(2~6C)アルキル、 H_2N (3~6C)ヒドロキシアルキル、(1~3Cアルキル) NH (3~6C)ヒドロキシアルキル、(1~3Cアルキル) $_2N$ (3~6C)ヒドロキシアルキル、 H_2N (1~4Cアルコキシ)(3~6C)アルキル、 $Cyc^1(CH_2)_m-$ 、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2-$ 、 $R^aR^bNC(=O)CH_2-$ 、 $hetCyc^3a$ (1~3C)アルキル、 $hetCyc^3b$ (2~3C)ヒドロキシアルキル、 R^cR^dN (2~3C)アルキル、(1~3Cアルキル) $_2NSO_2$ (2~3C)アルキル、または $hetCyc^4$ であり；

Cyc^1 は、 HO 、 $HOCH_2-$ 、 $H_2NHC(=O)-$ 、(1~3Cアルキル) $_2NC(=O)-$ 、及び $HOCH_2CH_2NHC(=O)-$ からなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換されている4~6員シクロアルキルであり；

m は、0または1であり；

$hetCyc^1$ は、N、O、及びSから選択される環ヘテロ原子を有し、そのSが任意選択で SO_2 に酸化されている4~6員複素環式環であり、前記複素環式環は、OH、(1~3Cアルキル) $C(=O)-$ 、(1~3Cアルキル) SO_2- 、(1~3Cアルキル) $NHC(=O)-$ 、及び $H_2NCH_2C(=O)-$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されており；

$hetCyc^2$ は、環S原子を有し、そのSが SO_2 に酸化されている4~6員複素環式環であり；

R^a 及び R^b は独立に、Hまたは(1~3C)アルキルであるか、または

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有する4~6員環を形成しており；

$hetCyc^3a$ は、N及びOから独立に選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する4~6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、OH、(1~4C)アルコキシ、 $HOCH_2-$ 、(1~3Cアルキル) $C(=O)-$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される1~2個の置換基で置換されており；

$hetCyc^3b$ は、N及びOから独立に選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する4~6員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲン、OH、(1~4C)アルコキシ、 $HOCH_2-$ 、(1~3Cアルキル) $C(=O)-$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される1~2個の置換基で任意選択で置換されており；

R^c は、Hまたは(1~3C)アルキルであり；

R^d は、任意選択で $HOCH_2-$ で置換されている(1~3C)アルキル、(1~3Cアルキル) SO_2- 、 $hetCyc^a$ 、または(3~6C)シクロアルキルであり；

$hetCyc^4$ は、 $((CH_3)_2N)_2P(=O)-$ または $Y-C(=O)-$ で置換されているアゼチジニルであり；

Y は、 $R^eR^fN(CH_2)_n-$ 、 $hetCyc^bCH_2-$ 、 Cyc^2 、ヒドロキシ(1~3C)アルキル、または(1~3Cアルキル) $_2NC(=O)-$ であり；

n は、0または1であり；

R^e 及び R^f は独立に、Hまたは(1~3C)アルキルであり；

$hetCyc^b$ は、任意選択でOHで置換されている4~5員アザ環式環であり；

Cyc^2 は、任意選択でOHで置換されている(3~6C)シクロアルキルである。

【0053】

一般式Iの一実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシ(1~6C)アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2- 、(1~4Cアルコキシ)(1~6C)ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1~6C)アルキル、ジヒドロキシ(2~6C)アルキル、 H_2N (3~6C)ヒドロキシアルキル、(1~3Cアルキル) NH (3~6C)

ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル)₂N(3～6C)ヒドロキシアルキル、またはH₂N(1～4Cアルコキシ)(3～6C)アルキルである。

【0054】

一般式Iの一実施形態では、R¹は、ジヒドロキシ(2～6C)アルキル、H₂N(3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル)NH(3～6C)ヒドロキシアルキル、または(1～3Cアルキル)₂N(3～6C)ヒドロキシアルキルである。

【0055】

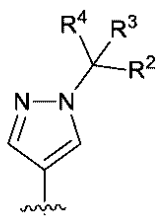
一般式Iの一実施形態では、R¹は、ジヒドロキシ(2～6C)アルキルである。

【0056】

下記の構造を有する式Iの部分を、ここでは参照することとする：

10

【化23】

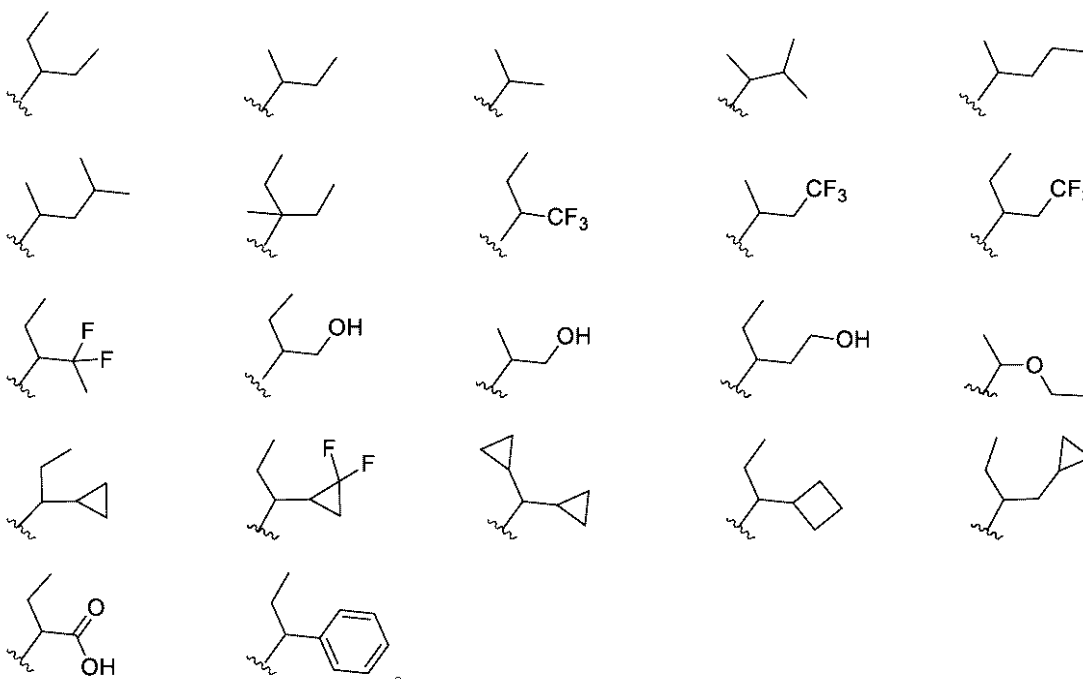


【0057】

一般式Iの一実施形態では、R²は、(1～6C)アルキル、トリフルオロ(1～6C)アルキル、ジフルオロ(1～6C)アルキル、フルオロ(1～6C)アルキル、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、(3～6C)シクロアルキル(1個または2個のハロゲンで任意選択で置換されている)、(3～6C)シクロアルキルCH₂-、HOC(=O)-、またはフェニルであり；R³は、(1～6C)アルキル、または(3～6C)シクロアルキルであり；R⁴は、水素または(1～6C)アルキルである。非限定的例には、下記の構造が含まれる：

20

【化24】



30

40

【0058】

一般式Iの一実施形態では、R²は、(1～6C)アルキルであり；R³は、(1～6C)アルキルであり；R⁴は、水素である。

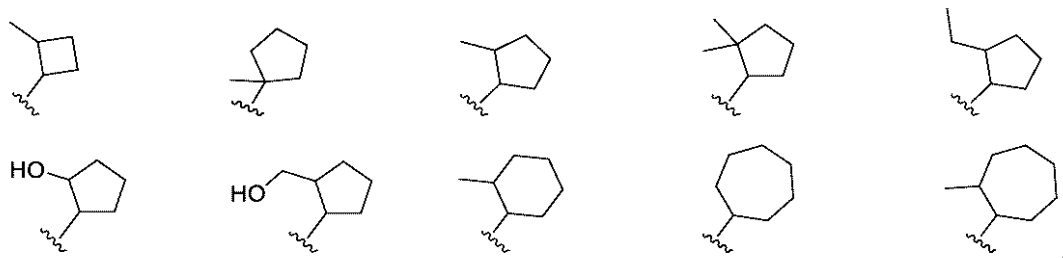
【0059】

一般式Iの一実施形態では、R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒に

50

、OH、(1～6C)アルキル、及びヒドロキシ(1～6C)アルキルから独立に選択される1個または2個の基によって任意選択で置換されている3～7員シクロアルキル環を形成しており； R^4 は、水素または(1～6C)アルキルである。一実施形態では、 R^4 は、水素またはメチルである。非限定的例には、下記の構造が含まれる：

【化25】

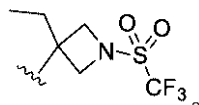


10

【0060】

一般式Iの一実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 SO_2CF_3 で置換されている4員飽和アザ環式環を形成しており； R^4 は、水素または(1～6C)アルキルである。非限定的例は、下記の構造である：

【化26】



20

【0061】

一実施形態では、一般式Iは、

R^1 が、ヒドロキシ(1～6C)アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1～4Cアルコキシ)(1～6C)ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ(1～6C)アルキル、ジヒドロキシ(2～6C)アルキル、 H_2N (3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル) NH (3～6C)ヒドロキシアルキル、(1～3Cアルキル) $_2N$ (3～6C)ヒドロキシアルキル、 H_2N (1～4Cアルコキシ)(3～6C)アルキル、 $Cyc^1(CH_2)_m$ -、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2$ -、 $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -、 $hetCyc^3{}^a$ (1～3Cアルキル)-、 $hetCyc^3{}^b$ (2～3C)ヒドロキシアルキル、 R^cR^dN (2～3C)アルキル、(1～3Cアルキル) $_2NSO_2$ (2～3C)アルキル、または $hetCyc^4$ であり；

30

Cyc^1 が、HO、 $HOCH_2$ -、(1～3C)アルキル、 $H_2NHC(=O)$ -、(1～3Cアルキル) $_2NC(=O)$ -、及び $HOCH_2CH_2NHC(=O)$ -からなる群から独立に選択される1～2個の置換基で置換されている4～6員シクロアルキルであり；

m が、0または1であり；

$hetCyc^1$ が、N、O、及びSから選択される環ヘテロ原子を有し、そのSが任意選択で SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり、前記複素環式環が、OH、(1～3Cアルキル) $C(=O)$ -、(1～3Cアルキル) SO_2 -、(1～3Cアルキル) $NHC(=O)$ -、及び $H_2NCH_2C(=O)$ -からなる群から選択される1個の置換基で置換されており；

40

$hetCyc^2$ が、環S原子を有し、そのSが SO_2 に酸化されている4～6員複素環式環であり；

R^a 及び R^b が独立に、Hまたは(1～3C)アルキルであるか、または

R^a 及び R^b が、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有する4～6員環を形成しており；

$hetCyc^3{}^a$ が、N及びOから独立に選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する4～6員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、OH、(1～4C)アルコキ

50

シ、 HOCH_2- 、 $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})\text{C}(=\text{O})-$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；

hetCyc^{3b} が、N 及び O から独立に選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、OH、 $(1 \sim 4 \text{ C})$ アルコキシ、 HOCH_2- 、 $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})\text{C}(=\text{O})-$ 、及びオキソからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されており；

R^c が、H または $(1 \sim 3 \text{ C})$ アルキルであり；

R^d が、任意選択で HOCH_2- で置換されている $(1 \sim 3 \text{ C})$ アルキル、 $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})\text{SO}_2-$ 、 hetCyc^a 、または $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキルであり；

hetCyc^a が、オキソ及び $(1 \sim 3 \text{ C})$ アルキルから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている 5 ~ 6 員アザ環式環であり；

hetCyc^4 が、 $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{P}(=\text{O})-$ または $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-$ で置換されているアゼチジニルであり；

Y が、 $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2-$ 、 Cyc^2 、ヒドロキシ $(1 \sim 3 \text{ C})$ アルキル、または $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})_2\text{NC}(=\text{O})-$ であり；

n が、0 または 1 であり；

R^e 及び R^f が独立に、H または $(1 \sim 3 \text{ C})$ アルキルであり；

hetCyc^b が、任意選択で OH で置換されている 4 ~ 5 員アザ環式環であり；

Cyc^2 が、任意選択で OH で置換されている $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキルであり；

R^2 が、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、トリフルオロ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、ジフルオロ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、フルオロ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、ヒドロキシ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルコキシ、 $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキル (1 個または 2 個のハロゲンで任意選択で置換されている)、 $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキル CH_2- 、 $\text{HOC}(=\text{O})-$ 、またはフェニルであり、かつ

R^3 が、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキルまたは $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキルであるか、または

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、OH、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、及びヒドロキシ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキルから独立に選択される 1 個または 2 個の基によって任意選択で置換されている 3 ~ 7 員シクロアルキル環を形成しているか、または

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、 SO_2CF_3 で置換されている 4 員飽和アザ環式環を形成しており；

R^4 が、水素または $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキルである、式 I A の化合物、ならびにその立体異性体及び薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含む。

【0062】

式 I A の一実施形態では、 R^1 は、ジヒドロキシ $(2 \sim 6 \text{ C})$ アルキルである。

【0063】

一実施形態では、一般式 I は、

R^1 が、ヒドロキシ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、 HOCH_2 (シクロプロピリデン) CH_2- 、 $(1 \sim 4 \text{ C アルコキシ}) (1 \sim 6 \text{ C})$ ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、ジヒドロキシ $(2 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、 $\text{H}_2\text{N} (3 \sim 6 \text{ C})$ ヒドロキシアルキル、 $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})\text{NH} (3 \sim 6 \text{ C})$ ヒドロキシアルキル、 $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})_2\text{N} (3 \sim 6 \text{ C})$ ヒドロキシアルキル、または $\text{H}_2\text{N} (1 \sim 4 \text{ C アルコキシ}) (3 \sim 6 \text{ C})$ アルキルであり；

R^2 が、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、トリフルオロ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、ジフルオロ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、フルオロ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、ヒドロキシ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルコキシ、 $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキル (任意選択で置換されている 1 個または 2 個のハロゲン)、 $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキル CH_2- 、 $\text{HOC}(=\text{O})-$ 、またはフェニルであり、

R^3 が、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキルまたは $(3 \sim 6 \text{ C})$ シクロアルキルであるか、または

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、OH、 $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキル、及びヒドロキシ $(1 \sim 6 \text{ C})$ アルキルから独立に選択される 1 個または 2 個の基によ

10

20

30

40

50

って任意選択で置換されている 3 ~ 7 員シクロアルキル環を形成しているか、または

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、 SO_2CF_3 で置換されている 4 員飽和アザ環式環を形成しており；

R^4 が、水素または (1 ~ 6 C) アルキルである、式 I B の化合物、ならびにその立体異性体及び薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含む。

【0064】

式 I B の一実施形態では、 R^1 は、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキルである。

【0065】

式 I B の一実施形態では、 R^2 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^3 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^4 は、水素である。

10

【0066】

式 I B の一実施形態では、 R^1 は、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキルであり、 R^2 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^3 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^4 は、水素である。

【0067】

一実施形態では、一般式 I は、

R^1 が、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキル、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または H_2N (1 ~ 4 C アルコキシ) (3 ~ 6 C) アルキルであり；

20

R^2 が、(1 ~ 6 C) アルキル、トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、フルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C) アルコキシ、(3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 個または 2 個のハロゲンで任意選択で置換されている)、(3 ~ 6 C) シクロアルキル CH_2 -、 $HOC(=O)$ -、またはフェニルであり；

R^3 が、(1 ~ 6 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルであり；

R^4 が、水素または (1 ~ 6 C) アルキルである、式 I C の化合物、ならびにその立体異性体及び薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含む。

30

【0068】

式 I C の一実施形態では、 R^1 は、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキルである。

【0069】

式 I C の一実施形態では、 R^2 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^3 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^4 は、水素である。

【0070】

式 I C の一実施形態では、 R^1 は、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキルであり、 R^2 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^3 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^4 は、水素である。

【0071】

一実施形態では、一般式 I は、

R^1 が、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、 $HOCH_2$ (シクロプロピリデン) CH_2 -、(1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキル、 H_2N (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、 H_2N (1 ~ 4 C アルコキシ) (3 ~ 6 C) アルキル、 $Cyc^1(CH_2)_m$ -、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2CH_2$ -、 $R^aR^bNC(=O)CH_2$ -、 $hetCyc^3a$ (1 ~ 3 C アルキル) -、 $hetCyc^3b$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシアルキル、 R^cR^dN (2 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2NSO_2$ (2 ~ 3 C) アルキル、または $hetCyc^4$ であり；

40

50

Cyc¹ が、HO、HOCH₂-、H₂NHC(=O)-、(1~3Cアルキル)₂N
C(=O)-、及びHOCH₂CH₂NHC(=O)-からなる群から独立に選択される
1~2個の置換基で置換されている4~6員シクロアルキルであり；

mが、0または1であり；

hetCyc¹ が、N、O、及びSから選択される環ヘテロ原子を有し、そのSが任意
選択でSO₂に酸化されている4~6員複素環式環であり、前記複素環式環が、OH、(
1~3Cアルキル)C(=O)-、(1~3Cアルキル)SO₂-、(1~3Cアルキル)
NHC(=O)-、及びH₂NCH₂C(=O)-からなる群から選択される1個の置
換基で置換されており；

hetCyc² が、環S原子を有し、そのSがSO₂に酸化されている4~6員複素環
式環であり；

R^a及びR^bが独立に、Hまたは(1~3C)アルキルであるか、または

R^a及びR^bが、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択で環酸素原子を有
する4~6員環を形成しており；

hetCyc^{3a} が、N及びOから独立に選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する
4~6員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、OH、(1~4C)アルコキ
シ、HOCH₂-、(1~3Cアルキル)C(=O)-、及びオキソからなる群から独立
に選択される1~2個の置換基で置換されており；

hetCyc^{3b} が、N及びOから独立に選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する
4~6員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲン、OH、(1~4C)アルコキ
シ、HOCH₂-、(1~3Cアルキル)C(=O)-、及びオキソからなる群から独立
に選択される1~2個の置換基で任意選択で置換されており；

R^cが、Hまたは(1~3C)アルキルであり；

R^dが、任意選択でHOCH₂-で置換されている(1~3C)アルキル、(1~3C
アルキル)SO₂-、hetCyc^a、または(3~6C)シクロアルキルであり；

hetCyc^a が、オキソ及び(1~3C)アルキルから独立に選択される1~2個の
置換基で任意選択で置換されている5~6員アザ環式環であり；

hetCyc⁴ が、((CH₃)₂N)₂P(=O)-またはY-C(=O)-で置換
されているアゼチジニルであり；

Yが、R^eR^fN(CH₂)_n-、hetCyc^bCH₂-、Cyc²、ヒドロキシ(1~3C)
アルキル、または(1~3Cアルキル)₂NHC(=O)-であり；

nが、0または1であり；

R^e及びR^fが独立に、Hまたは(1~3C)アルキルであり；

hetCyc^b が、任意選択でOHで置換されている4~5員アザ環式環であり；

Cyc² が、任意選択でOHで置換されている(3~6C)シクロアルキルであり；

R²が、(1~6C)アルキル、トリフルオロ(1~6C)アルキル、ジフルオロ(1
~6C)アルキル、フルオロ(1~6C)アルキル、ヒドロキシ(1~6C)アルキル、
(1~6C)アルコキシ、(3~6C)シクロアルキル(1個または2個のハロゲンで任
意選択で置換されている)、(3~6C)シクロアルキルCH₂-、HOC(=O)-、
またはフェニルであり、

R³が、(1~6C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルであるか、または

R²及びR³が、それらが結合している炭素原子と一緒に、OH、(1~6C)アルキ
ル、及びヒドロキシ(1~6C)アルキルから独立に選択される1個または2個の基によ
って任意選択で置換されている3~7員シクロアルキル環を形成しているか、または

R²及びR³が、それらが結合している炭素原子と一緒に、SO₂CF₃で置換されて
いる4員飽和アザ環式環を形成しており；

R⁴が、水素または(1~6C)アルキルである、式IDの化合物、ならびにその立体
異性体及び薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含む。

【0072】

式IDの一実施形態では、R¹は、ジヒドロキシ(2~6C)アルキルである。

【 0 0 7 3 】

式 I D の一実施形態では、 R^2 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^3 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^4 は、水素である。

【 0 0 7 4 】

式 I D の一実施形態では、 R^1 は、ジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキルであり、 R^2 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^3 は、(1 ~ 6 C) アルキルであり、 R^4 は、水素である。

【 0 0 7 5 】

一実施形態では、一般式 I は、

R^1 が、 $Cyc^1 (CH_2)_m$ - または (1 ~ 6 C) アルキルであり；

Cyc^1 が、(1 ~ 3 C) アルキルからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり；

m が、0 または 1 であり；

R^2 が、(1 ~ 6 C) アルキル、トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ジフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、フルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C) アルコキシ、(3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 個または 2 個のハロゲンで任意選択で置換されている)、(3 ~ 6 C) シクロアルキル CH_2 -、 $HOC(=O)$ -、またはフェニルであり、かつ

R^3 が、(1 ~ 6 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルであるか、または

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、 OH 、(1 ~ 6 C) アルキル、及びヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキルから独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で任意選択で置換されている 3 ~ 7 員シクロアルキル環を形成しているか、または

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、 SO_2CF_3 で置換されている 4 員飽和アザ環式環を形成しており；

R^4 が、水素または (1 ~ 6 C) アルキルである、式 I E の化合物、ならびにその立体異性体及び薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含む。

【 0 0 7 6 】

本発明によるある種の化合物は、1 つまたは複数の不斉中心を有することがあり、したがって、ラセミまたはジアステレオマー混合物などの異性体の混合物として、または鏡像異性的に、もしくはジアステレオマー的に純粋な形態で調製及び単離してもよいことは分かるであろう。これらだけに限定されないが、ジアステレオマー、鏡像異性体、及びアトロプ異性体、さらには、ラセミ混合物などのその混合物を含む本発明の化合物のすべての立体異性体形が、本発明の一部を形成していることが意図されている。

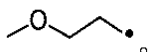
【 0 0 7 7 】

本明細書において示されている構造において、任意の特定のキラル原子の立体化学が指定されていない場合、すべての立体異性体が意図されており、本発明の化合物として包含される。立体化学が、特定の立体配置を表す実線のくさび形または破線によって指定されている場合、その立体異性体はそのように指定及び定義される。

【 0 0 7 8 】

置換基を説明するために複数の単語が使用されている場合、置換基の最も右に記載されている構成要素が、自由原子価を有する構成要素である。例示のために、(1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) アルキルは、アルキルラジカルを指し、そのラジカルは、示されているとおりの (1 ~ 6 C) アルキル基の第 1 の炭素原子上にある。例は、2 - メトキシエチルであり、これは、下記の構造によって表され得る：

【 化 2 7 】



【 0 0 7 9 】

本明細書において使用される場合、名詞の前の単語「a」は、1 つまたは複数の特定の

10

20

30

40

50

【 0 0 8 0 】

「(1～3C)アルキル」、「(2～3C)アルキル」、「(1～4C)アルキル」、「(1～6C)アルキル」、「(2～6C)アルキル」、及び「(3～6C)アルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、それぞれ、1～3個の炭素原子、2～3個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～6個の炭素原子、2～6個の炭素原子、及び3～6個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例には、これらだけに限定されないが、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、2-メチル-2-プロピル、ペンチル、及びヘキシルが含まれる。

【 0 0 8 1 】

「(1～6C)アルコキシ」という用語は、本明細書において使用される場合、ラジカルが酸素原子上にある、それぞれ1～6個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖一価アルコキシラジカルを指す。例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、及びブトキシが含まれる。

【 0 0 8 2 】

「トリフルオロ(1～6C)アルキル」、「ジフルオロ(1～6C)アルキル」、及び「フルオロ(1～6C)アルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、水素原子の3個がそれぞれ3、2、または1個のフッ素原子によって置き換えられている1～6個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖一価ラジカルを指す。例には、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、及び2, 2-ジフルオロエチルが含まれる。

【 0 0 8 3 】

「複素環」という用語を使用する事例では、その用語は、飽和複素環式環を指すことが意図されている。

【 0 0 8 4 】

ある種の一般式Iの化合物をさらなる一般式Iの化合物を調製するための中間体として使用することがあることも分かるであろう。

【 0 0 8 5 】

一般式Iの化合物には、その塩が含まれる。特定の実施形態では、当該塩は、薬学的に許容される塩である。加えて、一般式Iの化合物には、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、式Iの化合物を調製及び/または精製するために、かつ/または一般式Iの化合物の鏡像異性体を分離するために中間体として有用であり得るそのような化合物の他の塩が含まれる。塩の特定の例には、トリフルオロ酢酸塩及び塩酸塩が含まれる。

【 0 0 8 6 】

「薬学的に許容される」という用語は、その物質または組成物が、化学的及び/または毒物学的に、他の成分を含む製剤と、かつ/またはそれで治療を受ける哺乳類と適合性であることを示している。

【 0 0 8 7 】

「JAKキナーゼ関連疾患または障害」という用語は、本明細書において使用される場合、異常なJAKキナーゼ活性(そのキナーゼの過剰発現または変異を含む)と関連する疾患または障害、及びシグナル伝達経路に係るJAKキナーゼによって媒介される疾患を指す。JAKキナーゼ関連疾患及び障害の非限定的例には、本明細書に記載の障害のいずれもが含まれる。

【 0 0 8 8 】

「JAKキナーゼ(単数)」及び「JAKキナーゼ(複数)」という用語は、非受容体型細胞内チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーの4つのファミリーメンバー、すなわち、Tyk2、JAK1、JAK2、及びJAK3を指す。

【 0 0 8 9 】

本明細書において使用される場合、「JAKキナーゼの阻害薬」という用語は、一般式Iの化合物に関して使用される場合、一般式Iの化合物が、Tyk2、JAK1、JAK

10

20

30

40

50

2、及び/またはJ A K 3の1種または複数種の阻害薬であることを意味している。

【0090】

さらに、一般式Iの化合物及びそれらの塩を、溶媒和物の形態で単離してよく、したがって、そのような溶媒和物はいずれも、本発明の範囲内に含まれることは分かるであろう。例えば、一般式Iの化合物及びそれらの塩は、非溶媒和形態、さらには、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在し得る。

【0091】

一般式Iの化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の1個または複数個において非天然割合の原子同位体を含有してよい。すなわち、特に、一般式Iによる化合物に関連して述べる場合、原子は、天然の発生量で、または同位体濃縮された形態で、天然に存在するか、または合成で生成されるすべての同位体及びその原子の同位体混合物を含む。例えば、水素について述べる場合、これは、 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 、またはその混合物を指すと理解され；炭素について述べる場合、これは、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、またはその混合物を指すと理解され；窒素について述べる場合、これは、 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 、またはその混合物を指すと理解され；酸素について述べる場合、これは、 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、またはその混合物を指すと理解され；フルオロについて述べる場合、これは、 ^{18}F 、 ^{19}F 、またはその混合物を指すと理解される。したがって、一般式Iの化合物にはまた、1個または複数個の非放射性原子がその放射性濃縮された同位体の1個によって置き換えられている放射性化合物を含む、1個または複数個の原子の1種または複数種の同位体、及びその混合物を含む化合物が含まれる。放射標識された化合物は、治療薬、研究用試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断薬、例えば、*in vivo*イメージング剤として有用である。一般式Iの化合物の同位体バリエーションのすべてが、放射性であるか、そうでないかに関わらず、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

【0092】

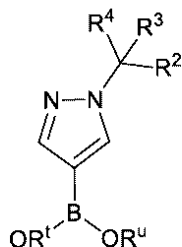
一般式Iの化合物にはまた、本明細書に記載の実施例1～218の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物が含まれる。一実施形態では、一般式Iの化合物は、実施例1～218の化合物の遊離塩基、実施例1～218の化合物のトリフルオロ酢酸塩、及び実施例1～218の化合物の塩酸塩からなる群から選択される。

【0093】

本発明はさらに、本明細書において定義するとおりの一般式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスを提供し、これは：

(a) パラジウム触媒及び塩基の存在下で、かつ任意選択でリガンドの存在下で、式IIを有する対応する化合物を：

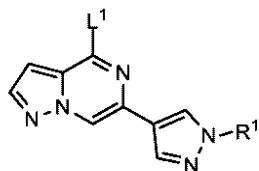
【化28】



I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式Iについて定義したとおりであり、 R^t 及び R^u は、Hまたは(1～6C)アルキルであるか、または R^t 及び R^u は、それらが連結している原子と一緒に、(1～3Cアルキル)から選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されている5～6員環を形成している]、式IIIを有する対応する化合物と反応させること

【化 29】

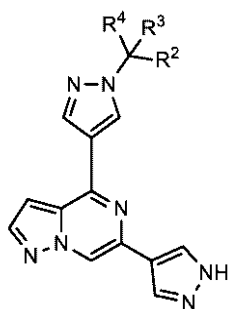


I II I

[式中、 R^1 は、一般式 I について定義したとおりであり、 L^1 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、アリールスルホナート基、またはトリフラート基である] ; または
 (b) R^1 が (1 ~ 6 C) アルキル、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、hetCyc¹
 、hetCyc²CH₂-、 $R^a R^b NC(=O)CH_2-$ 、hetCyc^{3 a} (1 ~ 3
 C アルキル) -、 $R^c R^d N(2 \sim 3 \text{ C アルキル})-$ 、(1 ~ 3 C アルキル)₂NSO₂
 (2 ~ 3 C アルキル) -、またはCH₃SO₂ (1 ~ 6 C) アルキルである一般式 I の化
 合物では、塩基の存在下で、式 I V を有する対応する化合物を

10

【化 30】



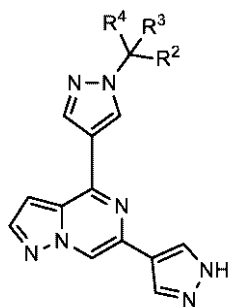
I V

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりである]、(1 ~ 6
 C) アルキル - L^2 、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル - L^2 、hetCyc¹ - L^2 、
 hetCyc²CH₂ - L^2 、 $R^a R^b NC(=O)CH_2 - L^2$ 、hetCyc^{3 a} (1 ~ 3 C アルキル) - L^2 、
 $R^c R^d N(2 \sim 3 \text{ C アルキル}) - L^2$ 、(1 ~ 3 C アルキル)₂NSO₂ (2 ~ 3 C アルキル) - L^2 、またはCH₃SO₂ (1 ~ 6 C) アルキル
 - L^2 (L^2 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基で
 あり、hetCyc¹、 R^a 、 R^b 、hetCyc^{3 a}、 R^c 、及び R^d は、式 I につい
 て定義したとおりである) と反応させること ; または
 (c) R^1 がジヒドロキシ (2 ~ 6 C) アルキルである一般式 I の化合物では、塩基の存
 在下で、式 I V を有する対応する化合物を

20

30

【化 31】

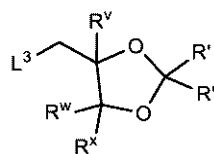


I V

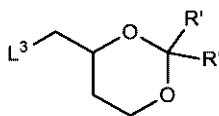
[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、式 I について定義したとおりである]、式 V、V I、
 またはV I I を有する化合物

40

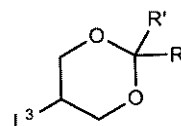
【化 3 2】



V



VI



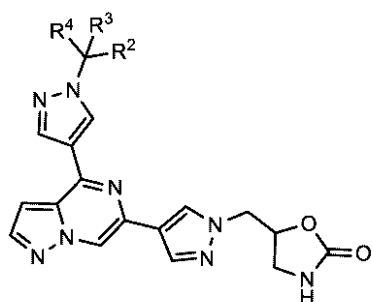
VII

[式中、各 R' は、メチルであり、 R^v 、 R^w 、及び R^x は独立に、H またはメチルであり、 L^3 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基である] と反応させ、続いて、塩酸で処理すること；または

10

(d) R^1 が、 $H_2NCH_2CH(OH)CH_2-$ である一般式 I の化合物では、式 VII I I を有する対応する化合物を

【化 3 3】



20

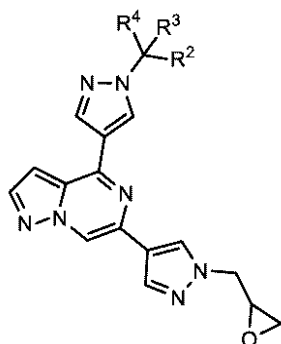
V I I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりである]、塩基と反応させること；または

(e) R^1 が (1 ~ 3 C アルキル) NH (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、(1 ~ 3 C アルキル) $_2N$ (3 ~ 6 C) ヒドロキシアルキル、または $hetCyc^{3b}$ (2 ~ 3 C) ヒドロキシアルキル - であり、 $hetCyc^{3b}$ が、環窒素原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環が、ハロゲンまたは (1 ~ 4 C) アルコキシからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている一般式 I の化合物では、式 I X を有する対応する化合物を

30

【化 3 4】

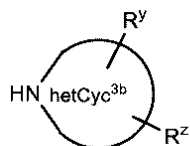


I X

40

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりである]、式 (1 ~ 3 C アルキル) NH_2 、(1 ~ 3 C アルキル) $_2NH$ または

【化 3 5】

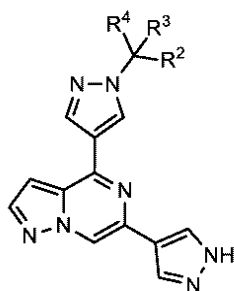


[式中、 R^y 及び R^z は、ハロゲンまたは (1 ~ 4 C) アルコキシからなる群から独立に選択され、 hetCyc^{3b} は、環窒素原子を有する 4 ~ 6 員複素環式環であり、前記複素環式環は、ハロゲンまたは (1 ~ 4 C) アルコキシからなる群から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意選択で置換されている] を有する試薬と反応させること ; または

(f) R^1 が、ヒドロキシ (1 ~ 6 C) アルキル、(ヒドロキシ)トリフルオロ (1 ~ 6 C) アルキル、または (1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 6 C) ヒドロキシアルキルである一般式 I の化合物では、式 X を有する対応する化合物を

10

【化 3 6】



20

X

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりである]、式

【化 3 7】

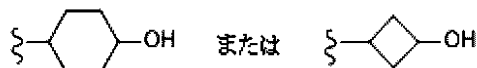


[式中、G は、(1 ~ 4 C) アルキル、トリフルオロ (1 ~ 4 C) アルキル、または (1 ~ 4 C アルコキシ) (1 ~ 4 C) アルキルである] を有する試薬と反応させること ; または

30

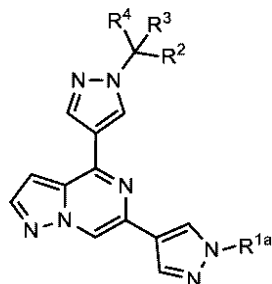
(g) R^1 が

【化 3 8】



である一般式 I の化合物では、式 X I を有する対応する化合物を

【化 3 9】



40

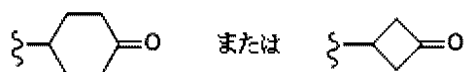
X I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりであり、 R^{1a} は、

50

それぞれ

【化 4 0】

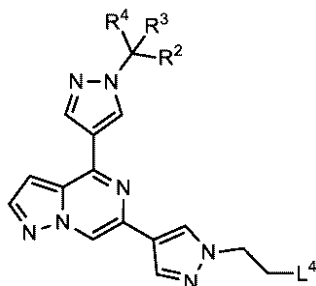


である]、還元剤と反応させること；または

(h) R^1 がヒドロキシ(1~6C)アルキルである式 I の化合物では、ヒドロキシ(1~6C)アルキルがアルキルエステルとして保護されている対応する化合物を塩基と反応させること；または

(i) R^1 が $R^c R^d N(CH_2CH_2)$ - または $hetCyc^{3a}(CH_2CH_2)$ - であり、 R^c 、 R^d 、 $hetCyc^{3a}$ が一般式 I について定義したとおりである一般式 I の化合物では、式 X I I を有する対応する化合物を

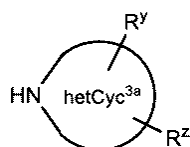
【化 4 1】



X I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりであり、 L^4 は、ハロゲン、アルキルスルホナート基、またはアリールスルホナート基である]、式 $R^c R^d NH_2$ または

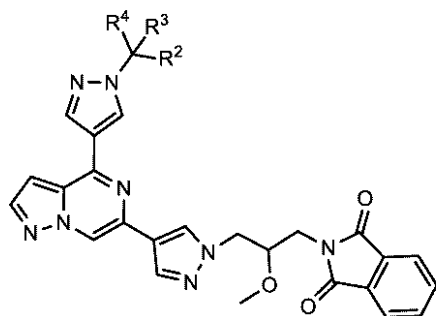
【化 4 2】



[式中、 $hetCyc^{3a}$ は、一般式 I について定義したとおりである]を有する試薬と反応させること；または

(j) R^1 が $H_2NCH_2CH(OCH_3)CH_2$ - である一般式 I の化合物では、式 X I I I を有する対応する化合物を

【化 4 3】



X I I I

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりである]、ヒドラジンと反応させること；または

(k) R^1 が、

10

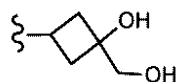
20

30

40

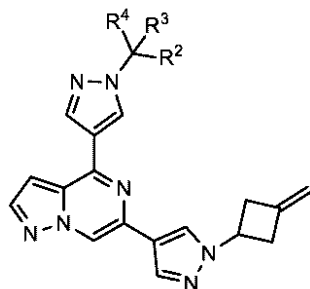
50

【化 4 4】



である式 I の化合物では、式 X I V を有する対応する化合物を

【化 4 5】



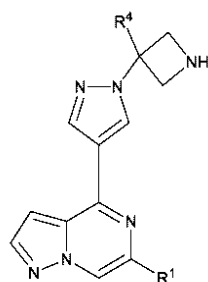
X I V

[式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりであり]、酸化剤と反応させること；または

(1) R^1 が、 $Cyc^1(CH_2)_m-$ であり、 Cyc^1 が、 $H_2NHC(=O)-$ または $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})_2NC(=O)-$ で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり、 m が、0 である一般式 I の化合物では、 R^1 が、 $Cyc^1(CH_2)_m-$ であり、 Cyc^1 が、 $CH_3C(=O)O-$ で置換されている 4 ~ 6 員シクロアルキルであり、 m が、0 である対応する一般式 I の化合物を、アンモニアまたは $(1 \sim 3 \text{ C アルキル})NH$ と反応させること；または

(m) R^2 及び R^3 が、 SO_2CF_3 で置換されている 4 員アザ環式環を形成しており、 R^1 及び R^4 が、一般式 I で定義したとおりである一般式 I の化合物では、塩基の存在下で、式 X I V を有する化合物を

【化 4 6】



X I V

[式中、 R^1 及び R^4 は、一般式 I について定義したとおりである]、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させること；ならびに

任意選択でいずれかの保護基を除去すること、及び任意選択でその薬学的に許容される塩を調製することを含む。

【0094】

前記プロセス (a)、(b)、(c)、及び (i) では、アルキルスルホナートの例には、メチルスルホナートが含まれ、アリールスルホナートの例は、4 - トルエンスルホナート基 (すなわち、トシル基) である。

【0095】

プロセス (a) に関して、適切なパラジウム触媒には、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $P(Cy)_3$ 、 $PdCl_2(dppf)$ と CH_2Cl_2 との錯体、及び $Pd(PPh_3)_4$ が含まれる。適切なリガンドには、 $XPHOS$ (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)、D

10

20

30

40

50

IPHOS (1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタンまたは rac - BINAP (ラセミ - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル) が含まれる。塩基は、例えば、アルカリ金属の炭酸塩、水酸化物、アルコキシド、または酢酸塩、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム tert - ブトキシド、または酢酸カリウムなどであってよい。便利な溶媒には、エーテル (例えば、テトラヒドロフランまたは p - ジオキサン)、トルエン、DMF、または DME などの非プロトン性溶媒が含まれる。反応を好都合には、周囲温度から 120、例えば、80 ~ 110 の範囲の温度で行うことができる。

【0096】

プロセス (b) に関して、塩基は、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムなどのアルカリ金属の水素化物または炭酸塩であってよい。適切な溶媒には、ジメチルアセトアミド (DMA) などの非プロトン性溶媒が含まれる。

10

【0097】

プロセス (c) に関して、塩基は、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムなどのアルカリ金属の水素化物または炭酸塩であってよい。適切な溶媒には、エーテル (例えば、テトラヒドロフランまたは p - ジオキサン)、DMF、または DME などの非プロトン性溶媒が含まれる。

【0098】

プロセス (d) に関して、適切な塩基には、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物が含まれる。適切な溶媒には、エーテル (例えば、テトラヒドロフランまたは p - ジオキサン)、トルエン、または DMF などの非プロトン性溶媒が含まれる。

20

【0099】

プロセス (g) に関して、適切な還元剤には、ホウ水素化ナトリウム、水素化ジイソプロチルアルミニウム、及び水素化アルミニウムリチウムが含まれる。

【0100】

プロセス (h) に関して、塩基は、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムなどのアルカリ金属の水素化物または炭酸塩であってよい。

【0101】

プロセス (k) に関して、適切な酸化剤には、四酸化オスミウムと組み合わせた N - メチルモルホリン - N - オキシドが含まれる。

30

【0102】

プロセス (m) に関して、適切な塩基には、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) またはトリエチルアミンなどのアミン塩基が含まれる。適切な溶媒には、ジクロロメタン及びジクロロエタンなどの中性溶媒が含まれる。反応を好都合には、0 及び周囲温度の間の温度で行う。

【0103】

前記方法のいずれかにおいて記載した化合物中のアミン基を、任意の簡便なアミン保護基で保護してよい。アミン保護基の例には、t - ブトキシカルボニル (Boc) 及び [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル (SEM) などのアシル及びアルコキシカルボニル基が含まれる。同様に、カルボキシル基を、任意の簡便なカルボキシル保護基で保護してよい。カルボキシル保護基の例には、メチル、エチル、及び t - ブチルなどの (1 ~ 6 C) アルキル基が含まれる。アルコール基は、任意の簡便なアルコール保護基で保護してよい。アルコール保護基の例には、ベンジル、トリチル、シリルエーテルなどが含まれる。

40

【0104】

一般式 I の化合物を調製するための中間体として有用な式 III、IV、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、及び XV の化合物をまた、本発明のさらなる態様として提供する。

50

【 0 1 0 5 】

一般式 I の化合物は、1 種または複数種の J A K キナーゼの新規の阻害薬を表す。特に、当該化合物は、T y k 2、J A K 1、J A K 2、及び/または J A K 3 の阻害薬であり、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植臓器、組織、及び細胞の拒絶、ならびに血液障害及び悪性疾患、ならびにそれらの共存症などのサイトカインまたは J A K キナーゼ関連疾患の処置において有用である。

【 0 1 0 6 】

T y k 2 の阻害薬として作用する本発明の化合物の能力は、実施例 A において記載するアッセイによって実証され得る。

【 0 1 0 7 】

J A K 1 の阻害薬として作用する本発明の化合物の能力は、実施例 B において記載するアッセイによって実証され得る。

【 0 1 0 8 】

J A K 2 の阻害薬として作用する本発明の化合物の能力は、実施例 C において記載するアッセイによって実証され得る。

【 0 1 0 9 】

J A K 3 の阻害薬として作用する本発明の化合物の能力は、実施例 D において記載するアッセイによって実証され得る。

【 0 1 1 0 】

一般式 I の化合物は、自己免疫疾患及び炎症性疾患などの J A K キナーゼ関連疾患及び障害の処置において有用であり得る。したがって、それを必要とする対象において J A K キナーゼ関連疾患または障害を処置する方法であって、対象に、治療有効量の一般式 I の化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を、本明細書において提供する。それを必要とする対象において J A K キナーゼ関連疾患または障害を予防する方法であって、対象に、治療有効量の一般式 I の化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法も本明細書において提供する。非限定的な一実施形態では、自己免疫疾患または炎症性疾患は、下記の群から選択される：

(i) 関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、変形性関節症、及び血清陰性関節症を含む関節炎；

(i i) クロウン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、セリアック病、直腸炎、及び好酸球性胃腸炎を含む腸管炎症；

(i i i) 重症難治性喘息、慢性喘息、気道応答性亢進、気管支炎、アレルギー性喘息を含む喘息及び他の閉塞性気道疾患、ならびに慢性閉塞性肺疾患を含む気道疾患；

(i v) 重症アレルギー性反応（アナフィラキシーを含む）を含むアレルギー反応；

(v) 眼の自己免疫疾患、ベーチェット病と関連するブドウ膜炎、レンズ誘導性ブドウ膜炎を含むブドウ膜炎、及び視神経炎を含む眼疾患、障害、または状態；

(v i) 乾癬、アトピー性皮膚炎、重症皮膚炎、湿疹、強皮症、そう痒症及び他のそう痒性状態、円形脱毛症、ならびに肥満細胞症を含む皮膚疾患、状態、または障害；

(v i i) 敗血症、全身性炎症反応症候群、及び好中球減少性発熱；

(v i i i) 肝線維症、特発性肺線維症、骨髄線維症、及び強皮症を含む線維症；

(i x) 通風（通風結節の分解）；

(x) 皮膚狼瘡、狼瘡腎炎、神経精神的（neurosychniatric）狼瘡、及び他の症状発現などの症状発現を含む狼瘡（全身性エリテマトーデスとしても公知）；

(x i) 多発性硬化症、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、及び卒中における虚血性再灌流障害などの脱髄疾患を含む神経変性疾患；

(x i i) I 型糖尿病及び糖尿病からの合併症、代謝症候群、ならびに肥満を含む糖尿病

10

20

30

40

50

;

(x i i i) 軸性脊椎関節症 (軸性 S p A) ; ならびに

(x i v) 全身性エリテマトーデス、アICALディ・ゴーシェ症候群、筋炎、及び歯周炎などのインターフェロン 1 型活性化障害。

【 0 1 1 1 】

自己免疫疾患及び炎症性疾患の追加の例には、腎障害、サルコイドーシス、膵臓炎、自己免疫性甲状腺炎、線維筋痛症、アテローム硬化症、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性睾丸炎、グッドパスチャー病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、慢性進行性肝炎、膜性糸球体症、シェーグレン症候群、ライター症候群、全身性硬化症、結節性多発性動脈炎、水疱性類天疱瘡、コーガン症候群、ヴェーグナー肉芽腫症、嚢胞性線維症、混合性結合組織病、抗リン脂質症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、膜性腎炎、原発性硬化性胆管炎、重症慢性蕁麻疹、巨細胞動脈炎、好酸球性食道炎、及び好酸球性胃炎が含まれる。

10

【 0 1 1 2 】

一実施形態では、それを必要とする対象において自己免疫または炎症性疾患を処置する方法であって、対象に、治療有効量の一般式 I の化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか) 、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含み、その疾患または障害が、 (i) 関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、変形性関節症、及び血清陰性関節症を含む関節炎 ; (i i) クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、セリアック病、直腸炎、及び好酸球性胃腸炎を含む腸管炎症 ; (v i) 乾癬、アトピー性皮膚炎、重症皮膚炎、湿疹、強皮症、そう痒症及び他のそう痒性状態、円形脱毛症、及び肥満細胞症を含む皮膚疾患、状態、または障害 ; ならびに (x) 皮膚狼瘡、狼瘡腎炎、神経精神性狼瘡などの症状発現及び他の症状発現を含む狼瘡 (全身性エリテマトーデスとしても公知) から選択される方法を本明細書において提供する。

20

【 0 1 1 3 】

一実施形態では、それを必要とする対象において自己免疫または炎症性疾患を処置する方法であって、対象に、治療有効量の一般式 I の化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか) 、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含み、その疾患または障害が、狼瘡、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、多発性硬化症、及び炎症性腸疾患から選択される方法を本明細書において提供する。

30

【 0 1 1 4 】

一実施形態では、それを必要とする対象において疾患及び障害を予防する方法であって、対象に、治療有効量の一般式 I の化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか) 、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含み、その疾患または障害が、

(i) 関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、変形性関節症、及び血清陰性関節症を含む関節炎 ;

40

(i i) クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、セリアック病、直腸炎、及び好酸球性胃腸炎を含む腸管炎症 ;

(v i) 乾癬、アトピー性皮膚炎、重症皮膚炎、湿疹、強皮症、そう痒症及び他のそう痒性状態、円形脱毛症、及び肥満細胞症を含む皮膚疾患、状態、または障害 ; ならびに

(x) 皮膚狼瘡、狼瘡腎炎、神経精神性狼瘡などの症状発現及び他の症状発現を含む狼瘡 (全身性エリテマトーデスとしても公知) から選択される方法を本明細書において提供する。

【 0 1 1 5 】

一般式 I の化合物はまた、対象に、治療有効量の少なくとも 1 種の式 I の化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか) またはその薬学的に許容される塩もし

50

くは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む、それを必要とする対象において骨髓移植を含む臓器、組織、または細胞移植拒絶を処置するために、かつ自己免疫及び炎症性疾患ならびにそれから生じる合併症の処置において有用であり得る。

【0116】

したがって、それを必要とする対象において臓器、組織、または細胞移植拒絶を処置する方法であって、対象に、治療有効量の少なくとも1種の一般式Iの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。

【0117】

それを必要とする対象において臓器、組織、または細胞移植拒絶を予防する方法であって、対象に、治療有効量の少なくとも1種の一般式Iの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法も本明細書において提供する。

【0118】

式Iの化合物はまた、充実性腫瘍、皮膚癌（例えば、黒色腫）、ならびにリンパ腫及び白血病などの血液悪性疾患を含むある種の悪性疾患の処置において有用であり得、さらに、血液悪性疾患の続発症を含む、その合併症の処置において（例えば、骨髓線維症における巨脾症の処置において）、さらには、充実性腫瘍を有する患者における悪液質の処置において有用であり得る。

【0119】

したがって、対象において悪性疾患を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の式Iの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、悪性疾患は、充実性腫瘍、皮膚癌（例えば、黒色腫）、及び血液悪性疾患から選択される。

【0120】

一の実施形態では、JAKキナーゼ関連障害（例えば、本明細書に記載のとおりJAKキナーゼ関連障害）と診断された対象を処置するための方法であって、対象に、治療有効量の一般式Iの化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。

【0121】

一の実施形態では、本発明の化合物は、同じか、または異なる作用機序によって作用する1種または複数種の追加の治療薬または治療と組み合わせて、JAK関連疾患（例えば、本明細書に記載のとおりJAKキナーゼ関連障害）を処置するために有用である。

【0122】

一の実施形態では、追加の治療薬は、下記の群から選択される：シクロスポリンA（例えば、Sandimmune（登録商標）またはNeoral（登録商標））、ラパマイシン、FK-506（タクロリムス）、レフルノミド、デオキシスベルグアリン、ミコフェノール酸（例えば、Cellcept（登録商標））、アザチオプリン（例えば、Imuran（登録商標））、ダクリズマブ（例えば、Zenapax（登録商標））、OKT3（例えば、Orthoclone（登録商標））、AtGam、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、抗炎症性ステロイド（例えば、プレドニゾロンまたはデキサメタゾン）、メトトレキサート、スタチン、抗TNF薬（例えば、Enbrel（登録商標）（エタネルセプト）、またはHumira（登録商標）（アダリムマブ））、Orencia（登録商標）（アバタセプト）、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、及びメトホルミン。

【0123】

一の実施形態では、追加の治療薬は、下記の群から選択される：有糸分裂阻害薬、ア

10

20

30

40

50

ルキル化薬、代謝拮抗薬、アンチセンスDNAまたはRNA、インターカレート抗生物質 (intercalating antibiotics)、成長因子阻害薬、シグナル伝達阻害薬、細胞周期阻害薬、酵素阻害薬、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬 生物学的応答調整薬、抗ホルモン薬、血管新生阻害薬、細胞増殖抑制薬、抗アンドロゲン薬、標的抗体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、及びブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害薬。

【0124】

一部の実施形態では、追加の治療薬または治療は、外科手術、または例えば、放射性ヨウ化物治療、体外照射、及びラジウム223治療を含む放射線治療である。

【0125】

一部の実施形態では、それを必要とする対象においてJAKキナーゼ関連疾患または障害 (例えば、本明細書に記載のとおり疾患または障害) を処置する方法であって、前記対象に、一般式Iの化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか)、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、シクロスポリンA (例えば、Sandimmune (登録商標) またはNeoral (登録商標))、ラパマイシン、FK-506 (タクロリムス)、レフルノミド、デオキシスベルグアリン、ミコフェノール酸 (例えば、Cellcept (登録商標)、アザチオプリン (例えば、Imuran (登録商標)、ダクリズマブ (例えば、Zenapax (登録商標))、OKT3 (例えば、Orthoclone (登録商標))、AtGam、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、抗炎症性ステロイド (例えば、プレドニゾロンまたはデキサメタゾン)、メトトレキサート、スタチン、抗TNF薬 (例えば、Enbrel (登録商標) (エタネルセプト) またはHumira (登録商標) (アダリムマブ))、Orencia (登録商標) (アバタセプト)、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸、ヒドロキシクロロキン、メトホルミン、有糸分裂阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、アンチセンスDNAまたはRNA、インターカレート抗生物質、成長因子阻害薬、シグナル伝達阻害薬、細胞周期阻害薬、酵素阻害薬、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬、生物学的応答調整薬、抗ホルモン、血管新生阻害薬、細胞増殖抑制薬 抗アンドロゲン、標的抗体、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、ブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害薬、放射性ヨウ化物治療、体外照射、及びラジウム223治療から選択される少なくとも1種の追加の治療薬または治療薬と組み合わせて投与することを含み、一般式Iの化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか)、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の量が、追加の治療薬または治療薬と組み合わせて、前記JAKキナーゼ関連疾患または障害の処置において有効である方法を本明細書において提供する。一実施形態では、JAKキナーゼ関連疾患または障害は、本明細書において前記した疾患または障害のいずれかである。

【0126】

追加の治療薬 (複数可) を1つまたは複数の用量として、一般式Iの化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか)、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の1つまたは複数の用量と共に、同じか、または別々の剤形の一部として、同じか、または異なる投与経路によって、当業者に公知の標準的な薬務に従って同じか、または異なる投与スケジュールで投与してよい。

【0127】

(i) (a) 一般式Iの化合物 (例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか)、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、(b) 追加の治療薬、及び(c) 任意選択で少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含み (例えば、JAKキナーゼ関連疾患または障害を処置するために同期で、別々に、または連続で使用するために)、一般式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の量、及び追加の治療薬の量が一緒に、前記JAKキナーゼ関連疾患または障害の処置において有効である、それを必要とする対象においてJAKキナーゼ関連疾患または障害を処置するための医

10

20

30

40

50

薬組合せ；(i i) そのような組み合わせを含む医薬組成物；(i i i) J A K キナーゼ関連疾患または障害を処置するための医薬品を調製するためのそのような組み合わせの使用；ならびに(i v) 同期で、別々に、または連続で使用するためのそのような組み合わせを含む市販用パッケージまたは製品も本明細書において提供する。

【 0 1 2 8 】

「医薬組合せ」という用語は、本明細書において使用される場合、1 種より多い活性成分、例えば(a) 一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物及び(b) 別の治療薬を混合または組み合わせることから生じ、かつ活性成分の両方の固定及び非固定組合せを包含する生成物を意味する。「固定組合せ」という用語は、活性成分、例えば(a) 一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び(b) 別の治療薬が両方とも、対象に、同期で、単一実体または投薬量の形態で投与されることを意味する。「非固定組合せ」という用語は、活性成分、例えば、(a) 一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び(b) 別の薬剤が両方とも、対象に、別々の実体として、同期か、同時か、または連続かのいずれかで、具体的な時間期限なしに投与され、そのような投与が、対象の体内において治療上有効なレベルの2 種の化合物をもたらすことを意味する。非固定組合せでは、組合せの個々の活性成分を、治療経過中の異なる時間に別々に、または同時に、分割されているか、または単一の組合せ形態で投与してよい。

10

【 0 1 2 9 】

本明細書において使用される場合、「処置する」または「処置」または「処置すること」という用語は、疾患または障害または状態（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植臓器、組織、及び細胞の拒絶、ならびに血液障害及び悪性疾患、ならびにそれらの共存症を含む本明細書に記載の疾患及び障害のいずれかなどの J A K キナーゼ関連疾患または障害）と関連する症状の全部または一部の緩和、またはこれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延もしくは停止を意味する。

20

【 0 1 3 0 】

本明細書において使用される場合、「予防する」または「予防すること」という用語は、本明細書において使用される場合、疾患または障害または状態（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、移植臓器、組織、及び細胞の拒絶、ならびに血液障害及び悪性疾患、ならびにそれらの共存症を含む本明細書に記載の疾患及び障害のいずれかなどの J A K キナーゼ関連疾患または障害）、あるいはその症状の全部または一部の発症、再発、または進展の予防を意味する。

30

【 0 1 3 1 】

「有効量」及び「治療有効量」という用語は、そのような処置を必要とする対象に投与した場合に、(i) 特定の疾患、状態、もしくは障害を処置するために、(i i) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1 種もしくは複数種の症状を減弱、寛解、もしくは除去するために、(i i i) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1 種もしくは複数種の症状の発症を遅延するために、または(i v) 本明細書に記載の疾患もしくは状態の全部もしくは一部の発症、再発、もしくは進展を予防するために十分な化合物の量を指す。そのような量に対応するであろう一般式 I の化合物の量は、特定の化合物、疾患状態及びその重症度、ならびに処置を必要とする対象のアイデンティティ（例えば、体重）などの因子に応じて変動するはずであるが、それにもかかわらず、当業者によって、常套的に決定され得る。

40

【 0 1 3 2 】

本明細書において使用される場合、互換的に使用される「対象」、「個体」、または「患者」という用語は、哺乳類を含む任意の動物を指す。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、患者は、ヒトである。一部の実施形態では、対象は、処置を受け、かつ/または予防される疾患または障害の少なくとも1 つの症状を経験しているか、示している。一部の実施形態では、対象は、J A K キナーゼ関連疾患または障害を有すると同定または診断されている。一部の実施形態では、対象は、小児患者である（すなわち、診断または処置の時に2 1 歳未満の患者）。「小児」という用語は、新生児（出

50

生から生後 28 日目まで)；乳児(29 日齢から 2 歳齢未満)；小児(2 歳齢から 12 歳齢未満)；及び青年(12 歳齢から 21 歳齢(までだが、22 歳の誕生日は含まない))を含む様々な分集団にさらに分けることができる。

【0133】

本明細書において使用される場合、「哺乳類」という用語は、本明細書に記載の疾患を有するか、またはそれを発症するリスクを有する温血動物を指し、これらだけに限定されないが、霊長類(ヒトを含む)、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、及びハムスターが含まれる。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。

【0134】

一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、任意の簡便な経路によって、例えば、胃腸管(例えば、直腸または経口で)、鼻、肺、筋系もしくは血管系、または局所(例えば、経皮、皮膚、眼、ならびに鼻腔内、膺、及び直腸送達を含む粘膜)に投与してよい。一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、任意の簡便な投与形態、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、貼付剤、軟膏剤、クリーム剤などで投与してよい。そのような組成物は、医薬製剤において慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH 調整剤、甘味剤、充填剤、及びさらなる活性薬剤を含有してよい。非経口投与が望ましい場合、組成物は滅菌されていて、注射または注入に適した溶液または懸濁液の形態であろう。そのような組成物は、本発明のさらなる態様を形成する。

【0135】

典型的な製剤は、本明細書に記載の化合物及び担体または添加剤を混合することによって調製される。適切な担体及び添加剤は、当業者に周知である。

【0136】

活性成分として、本明細書において提供するとおりの一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物を、各投薬量が活性成分約 5 ~ 約 1,000 mg(1 g)、さらに通常は約 100 mg ~ 約 500 mg を含有する単位剤形で製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、それを必要とする対象に投与するための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬品添加剤と共同して所望の治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性成分を含有する。

【0137】

一部の実施形態では、本明細書において提供する組成物は、活性成分約 5 mg ~ 約 50 mg を含有する。当技術分野において通常の技能を有するものであれば、これが、活性成分約 5 mg ~ 約 10 mg、約 10 mg ~ 約 15 mg、約 15 mg ~ 約 20 mg、約 20 mg ~ 約 25 mg、約 25 mg ~ 約 30 mg、約 30 mg ~ 約 35 mg、約 35 mg ~ 約 40 mg、約 40 mg ~ 約 45 mg、または約 45 mg ~ 約 50 mg を含有する化合物または組成物を包含することは分かるであろう。

【0138】

一部の実施形態では、本明細書において提供する組成物は、活性成分約 50 mg ~ 約 500 mg を含有する。当技術分野において通常の技能を有するものであれば、これが、活性成分約 50 mg ~ 約 100 mg、約 100 mg ~ 約 150 mg、約 150 mg ~ 約 200 mg、約 200 mg ~ 約 250 mg、約 250 mg ~ 約 300 mg、約 350 mg ~ 約 400 mg、または約 450 mg ~ 約 500 mg を含有する化合物または組成物を包含することは分かるであろう。

【0139】

一部の実施形態では、本明細書において提供する組成物は、活性成分約 500 mg ~ 約 1,000 mg を含有する。当技術分野において通常の技能を有するものであれば、これが、活性成分約 500 mg ~ 約 550 mg、約 550 mg ~ 約 600 mg、約 600 mg ~ 約 650 mg、約 650 mg ~ 約 700 mg、約 700 mg ~ 約 750 mg、約 750 mg ~ 約 800 mg、約 800 mg ~ 約 850 mg、約 850 mg ~ 約 900 mg、約 900 mg ~ 約 950 mg、または約 950 mg ~ 約 1,000 mg を含有する化合物また

10

20

30

40

50

は組成物を包含することは分かるであろう。

【0140】

活性成分は、幅広い投薬量範囲にわたって有効であり得、一般に、薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は通常、医師によって、処置を受ける状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個体患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従って決定されるであろうことは理解されるであろう。

【0141】

したがって、本明細書において前記で定義したとおりの一般式 I の化合物（例えば、本明細書に記載の例示的な化合物のいずれか）またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を本明細書において提供する。一実施形態では、医薬組成物を経口投与のために製剤化する。一実施形態では、医薬組成物を、錠剤またはカプセル剤として製剤化する。

10

【0142】

治療において使用するための一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物も本明細書において提供する。一実施形態では、対象におけるサイトカインまたは JAK キナーゼ関連疾患の処置において使用するための一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を本明細書において提供する。

【0143】

20

一実施形態では、対象における自己免疫疾患及び炎症性疾患の処置において使用するための一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を本明細書において提供する。

【0144】

一実施形態では、対象における自己免疫疾患及び炎症性疾患の予防において使用するための一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を本明細書において提供する。

【0145】

一実施形態では、対象における移植拒絶の処置において使用するための一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を本明細書において提供する。

30

【0146】

一実施形態では、対象における移植拒絶の予防において使用するための一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を本明細書において提供する。

【0147】

一実施形態では、対象における血液障害及び悪性疾患の処置において使用するための一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を本明細書において提供する。

【0148】

40

さらなる一態様では、対象におけるサイトカインまたは JAK キナーゼ関連疾患の処置における一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の使用を本明細書において提供する。

【0149】

一実施形態では、自己免疫疾患及び炎症性疾患の処置における式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の使用を本明細書において提供する。

【0150】

一実施形態では、本発明は、対象における臓器、組織、または細胞移植拒絶の処置における一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその

50

医薬組成物の使用を提供する。

【0151】

一実施形態では、対象における悪性疾患の処置における一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の使用を本明細書において提供する。

【0152】

細胞において J A K キナーゼ活性を阻害するための方法であって、細胞を式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物と接触させることを含む方法も本明細書において提供する。一実施形態では、細胞は、哺乳類細胞である。一実施形態では、接触は *in vitro* で起こる。一実施形態では、接触は、*in vivo* で起こる。

10

【0153】

本明細書において使用される場合、「接触」という用語は、指示部分を *in vitro* 系または *in vivo* 系において一緒にすることを指す。例えば、J A K キナーゼと本明細書において提供する化合物との「接触」には、本明細書において提供する化合物を、J A K キナーゼを有するヒトなどの個体または患者に投与すること、さらには、例えば、本明細書において提供する化合物を、J A K キナーゼを含有する細胞または精製調製物を含有するサンプルに導入することが含まれる。

【0154】

治療有効量の本明細書において提供する一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を含有する 1 個または複数個の容器を備えた、例えば、J A K キナーゼ関連疾患または障害の処置において有用な医薬キットを本明細書において提供する。当業者には容易に明らかになるであろうとおり、そのようなキットは、所望の場合には、例えば、1 種または複数種の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などの 1 つまたは複数の様々な従来の医薬用キット構成要素をさらに備えることができる。投与されるべき成分の量、投与のためのガイドライン、及び/または成分を混合するためのガイドラインを示す添付文書として、またはラベルとしての指示書も、キットに含まれてよい。

20

【0155】

当業者であれば、適切で、公知で、かつ一般に許容される細胞及び/または動物モデルを使用する *in vivo* 及び *in vitro* 試験の両方によって、所与の疾患または障害を処置または予防するための一般式 I またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物の能力を予測し得ることを認めるであろう。

30

【0156】

当業者であればさらに、健康な患者及び/または所与の障害に罹患しているヒトにおける、ファースト-イン-ヒト、用量範囲、及び有効性試験を含む一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を用いるヒト治験は、臨床及び医学分野において周知の方法に従って完了され得ることを認めるであろう。

【実施例】

【0157】

下記の実施例で、本発明を例示する。下記の実施例では、別段に示さない限り、すべての温度は、摂氏温度で記述されている。試薬は、市販の供給源から購入し、別段に示さない限り、さらに精製せずに使用した。

40

【0158】

一般酵素阻害アッセイ方法

T y k 2、J A K 1、J A K 2、及び J A K 3 キナーゼ活性をそれぞれ決定するための実施例 A、B、C、及び D において記載するアッセイでは、O m n i a (登録商標) キナーゼ蛍光ペプチド基質をベースとした技術 (I n v i t r o g e n) を利用した。アッセイ混合物の具体的な成分は、実施例 A、B、C、及び D において記載する。これらのアッセイでは、キナーゼによって O m n i a ペプチドがリン酸化すると、M g ²⁺ はキレート

50

化して、キレート化増強フルオロフォア S_{ox} とホスファートとの間にブリッジを形成し、その結果、 360 nm で励起させる場合に、 485 nm での蛍光発光の増加が生じる。したがって、その反応を励起 360 nm で読取り、発光を、PerkinElmer EnVision Multilabel Plate Reader を使用して 50 秒ごとに 45 分間にわたって 485 nm で測定した。

【0159】

Tyk2、JAK1、JAK2、及びJAK3アッセイでの最終緩衝液の条件は、次のとおりであった： 25 mM HEPES、 $\text{pH}7.4$ 、 10 mM MgCl_2 、 0.01% Triton X-100、及び 1 mM DTT。

【0160】

IC_{50} の決定：

化合物をDMSO中で最終濃度の 50 倍で調製し、 $500\text{ }\mu\text{M}$ 中間希釈から 3 倍系列希釈を行うことによって、 $10\text{ }\mu\text{M}$ の高用量を有する 10 ポイント用量曲線を得た。アッセイ緩衝液での 10 倍の中間希釈のために、これらのうちの $2\text{ }\mu\text{L}$ アリコットを未使用のプレートに移した。次いで、希釈化合物の $5\text{ }\mu\text{L}$ アリコットを、 2% のDMSOの最終濃度のために、実施例A、B、C、及びDにおいて説明される $20\text{ }\mu\text{L}$ のアッセイ混合物に移した。標準または参照化合物を典型的には、そのプレートを確認するために、各アッセイプレート上に含めた。各プレートについて、対照に対するパーセント(POC)値を、以下の式に従って、各ウェルについて計算した：

【化47】

$$\text{POC} = \frac{\text{Sample} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100,$$

[式中、

\bar{X}_{\max} = 非阻害対照の平均

\bar{X}_{\min} = バックグラウンドの平均]。

標準的な4パラメーターロジスティックモデルを使用して、POCから IC_{50} を推定した：

【化48】

$$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D},$$

[式中、

A = 最小Y (下部漸近線)

B = 最大Y (上部漸近線)

C = EC_{50}

D = 勾配因子

X = 化合物濃度 (nM)

Y = POC

【0161】

IC_{50} は、POCが近似曲線で 50 に等しい阻害薬の濃度として定義される。

【0162】

実施例A

Tyk2阻害アッセイ

一般的な酵素阻害アッセイ法を使用して、式Iの化合物を、Tyk2を阻害するためのそれらの能力についてスクリーニングし、このアッセイ混合物は、 $25\text{ }\mu\text{L}$ の総体積中に、 1 mM ATP、 $8\text{ }\mu\text{M}$ Omnia (登録商標) Y12ペプチド (カタログ番号IV

10

20

30

40

50

GN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)、及び1 nM Tyk2を含有した。カルボキシ末端上に10個の追加のヒスチジン残基(ヒスチジントグ)を有するアミノ酸886~1187を含むヒトTyk2キナーゼドメインを、Array BioPharma Inc. (Boulder, CO) 社内のバキュロウイルスから発現させ、精製した。精製後に、標準条件を用いて、ヒスチジントグを切断した。

【0163】

実施例B

JAK1阻害アッセイ

一般的な酵素阻害アッセイ法を使用して、式Iの化合物を、JAK1を阻害するためのそれらの能力についてスクリーニングし、このアッセイ混合物は、25 µLの総体積中に、1 mM ATP、8 µM Omnia (登録商標) Y12ペプチド(カタログ番号IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)、及び12.5 nM JAK1を含有した。JAK1は、Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (カタログ番号IVGN PV4775) から購入した。

10

【0164】

実施例C

JAK2阻害アッセイ

一般的な酵素阻害アッセイ法を使用して、式Iの化合物を、JAK2を阻害するためのそれらの能力についてスクリーニングし、このアッセイ混合物は、25 µLの総体積中に、1 mM ATP、10 µM Omnia (登録商標) Y7ペプチド(カタログ番号IVGN KNZ3071C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)、及び4 nM JAK2を含有した。JAK2は、Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (カタログ番号IVGN PV4288) から購入した。

20

【0165】

実施例D

JAK3阻害アッセイ

一般的な酵素阻害アッセイ法を使用して、式Iの化合物を、JAK3を阻害するためのそれらの能力についてスクリーニングし、このアッセイ混合物は、25 µLの総体積中に、1 mM ATP、10 µM Omnia (登録商標) Y7ペプチド(カタログ番号IVGN KNZ3071C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)、及び2 nM JAK3を含有した。JAK3は、Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (カタログ番号IVGN PV4080) から購入した。

30

【0166】

表1に、実施例A、B、C、及びDにおいて記載したアッセイにおいて試験した場合の、実施例において記載されている化合物の平均IC₅₀ 範囲を提供する。表1において示す各IC₅₀ 値では、「A」は10 nM未満のIC₅₀ 値を表し、「B」は10 nM超及び100 nM未満のIC₅₀ 値を表し、「C」は100 nM超及び1000 nM未満のIC₅₀ 値を表し、「D」は1000 nM超及び10,000 nM以下のIC₅₀ 値を表す。

40

【表 1 - 1】

表 1

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP P	JAK1 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP
1	D	D	D	D
2	C	D	C	D
3	B	D	B	D
4	B	C	B	D
5	B	C	C	D
6	B	B	B	D

10

20

【表 1 - 2】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP P	JAK1 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP
7	B	D	B	D
8	B	B	B	D
9	B	C	B	D
10	B	D	B	D
11	B	D	B	D
12	C	D	C	D
13	B	C	A	D
14	B	B	B	D
15	B	B	B	D
16	B	B	B	D
17	B	C	B	D
18	B	B	B	D
19	D	D	D	D
20	B	B	B	D
21	C	D	B	D
22	B	C	B	D
23	B	C	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実 施 例 番 号	TYK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP P	JAK 1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
2 4	B	C	B	D
2 5	B	C	B	D
2 6	C	D	C	D
2 7	B	D	B	D
2 8	B	D	B	D
2 9	B	C	B	D
3 0	B	C	B	D
3 1	B	C	A	D
3 2	A	B	A	D
3 3	A	C	A	D
3 4	B	B	A	D
3 5	B	C	B	D
3 6	A	C	A	D
3 7	B	C	A	D
3 8	B	C	B	D
3 9	B	B	B	D
4 0	B	C	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 4】

実 施 例 番 号	TYK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 1 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 3 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P
4 1	B	C	B	D
4 2	B	D	B	D
4 3	B	D	B	D
4 4	B	D	D	D
4 5	D	D	D	D
4 6	N / T	N / T	N / T	N / T
4 7	D	D	D	D
4 8	A	B	A	D
4 9	C	D	D	D
5 0	D	D	C	C
5 1	C	D	D	D
5 2	B	C	B	D
5 3	C	D	C	D
5 4	B	C	B	D
5 5	B	C	C	D
5 6	B	D	B	D
5 7	B	C	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 5】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
58	B	C	B	D
59	B	C	B	D
60	B	D	B	D
61	B	C	B	D
62	B	C	B	D
63	B	C	B	D
64	B	C	B	D
65	B	C	B	D
66	B	B	B	C
67	C	C	B	C
68	B	C	B	D
69	C	D	C	D
70	B	C	B	D
71	C	D	C	D
72	C	C	C	D
73	B	D	B	D
74	B	D	C	D

10

20

30

40

【表 1 - 6】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
75	C	D	C	D
76	C	D	C	D
77	C	D	C	D
78	C	D	C	D
79	B	B	B	D
80	C	D	C	D
81	B	C	B	D
82	C	C	B	D
83	B	D	B	D
84	B	B	B	D
85	C	D	A	D
86	A	C	B	D
87	C	D	C	D
88	C	D	C	D
89 ピークA	B	C	B	D
90 ピークB	B	C	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 7】

実 施 例 番 号	TYK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
9 1 ピ ー ク A	B	C	B	D
9 2 ピ ー ク B	B	C	B	D
9 3 ピ ー ク A	B	D	C	D
9 4 ピ ー ク B	B	C	B	D
9 5 ピ ー ク A	D	D	D	N / T
9 6 ピ ー ク B	D	D	C	D
9 7	B	C	C	D
9 8	B	D	B	D
9 9	B	D	B	D
1 0 0	B	D	B	D
1 0 1	B	D	B	D
1 0 2	C	D	B	D
1 0 3	B	D	B	D
1 0 4	B	D	B	D
1 0 5	C	D	C	D

10

20

30

40

【表 1 - 8】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP P	JAK1 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP
106	C	D	C	D
107	B	C	B	D
108	B	C	B	D
109	C	D	D	D
110	B	C	B	D
111	B	C	B	D
112	C	D	C	D
113	B	D	C	D
114	B	C	B	D
115	B	C	B	D
116	B	D	B	D
117	C	C	C	D
118	B	B	A	D
119	A	C	B	D
120	B	C	B	D
121	B	C	B	D
122	B	B	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 9】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
1 2 3	B	C	B	D
1 2 4	B	C	B	D
1 2 5	B	D	C	D
1 2 6	B	C	B	D
1 2 7	C	D	C	D
1 2 8	C	D	C	D
1 2 9	B	C	B	D
1 3 0	B	D	B	D
1 3 1	B	C	B	D
1 3 2 ピ ー ク A	B	C	B	D
1 3 3 ピ ー ク B	B	B	A	D
1 3 4	B	B	B	D
1 3 5	B	D	B	D
1 3 6	B	C	B	D
1 3 7	B	C	B	D
1 3 8	B	D	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 10】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP P	JAK1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
1 3 9	B	C	C	D
1 4 0	B	D	B	D
1 4 1	B	D	B	D
1 4 2	B	D	B	D
1 4 3	C	D	B	D
1 4 4	B	C	B	D
1 4 5	C	C	B	D
1 4 6	B	D	B	D
1 4 7	B	D	B	D
1 4 8 ピ ー ク A	C	D	C	D
1 4 9 ピ ー ク B	B	D	B	D
1 5 0 ピ ー ク A	B	D	B	D
1 5 1 ピ ー ク B	B	C	B	D
1 5 2	B	D	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実 施 例 番 号	TYK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP P	JAK 1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
ピー ク B				
1 5 3 ピー ク A	B	C	B	D
1 5 4 ピー ク B	B	C	B	D
1 5 5 ピー ク A	B	C	B	D
1 5 6 ピー ク B	B	C	B	D
1 5 7 ピー ク A	B	C	B	D
1 5 8 ピー ク B	B	B	B	D
1 5 9 ピー ク A	B	C	B	D
1 6 0 ピー ク B	B	D	B	D
1 6 1	B	C	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

実 施 例 番 号	TYK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP P	JAK 1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK 3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
1 6 2	A	C	B	D
1 6 3 ビーク A	B	C	A	D
1 6 4 ビーク B	C	D	C	D
1 6 5	B	C	B	D
1 6 6	B	C	B	D
1 6 7	B	C	B	D
1 6 8	B	D	B	D
1 6 9	C	D	C	D
1 7 0	B	C	B	D
1 7 1	B	C	B	D
1 7 2	B	B	B	D
1 7 3	B	C	B	D
1 7 4	B.	C	B	D
1 7 5	C	D	B	D
1 7 6	A	C	C	D
1 7 7	A	C	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK1 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 I C ₅₀ 1 mM ATP
1 7 8	B	D	B	D
1 7 9	B	D	B	D
1 8 0	C	D	C	D
1 8 1	B	C	B	D
1 8 2	B	C	B	D
1 8 3	B	D	B	D
1 8 4	C	D	C	D
1 8 5	C	C	C	D
1 8 6	B	D	B	D
1 8 7	B	C	B	D
1 8 8	B	D	B	D
1 8 9 ビ ー ク A	B	D	B	D
1 9 0 ビ ー ク B	C	D	C	D
1 9 1	B	B	B	D
1 9 2	B	B	B	D
1 9 3	C	D	C	D

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

実 施 例 番 号	TYK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 1 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 3 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P
1 9 4 ピ ー ク A	C	D	C	D
1 9 5 ピ ー ク B	C	D	C	D
1 9 6 ピ ー ク A	C	D	C	D
1 9 7 ピ ー ク B	B	C	B	D
1 9 8 ピ ー ク A	C	D	C	D
1 9 9 ピ ー ク B	C	D	C	D
2 0 0 ピ ー ク A	B	C	B	D
2 0 1 ピ ー ク B	B	D	B	D
2 0 2 ピ ー ク A	B	C	B	D
2 0 3	B	C	B	D

10

20

30

40

【表 1 - 15】

実 施 例 番 号	TYK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP P	JAK1 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK2 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP	JAK3 酵素 IC ₅₀ 1 mM ATP
ピー ク B				
2 0 4 ピー ク A	C	D	C	D
2 0 5 ピー ク A	B	C	B	D
2 0 6 ピー ク B	C	D	C	D
2 0 7 ピー ク A	B	C	A	C
2 0 8 ピー ク B	C	D	B	D
2 0 9 ピー ク A	B	C	B	D
2 1 0 ピー ク B	C	D	C	D
2 1 1 ピー ク A	B	C	B	D
2 1 2 ピー ク B	C	D	C	D

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

実 施 例 番 号	TYK 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 1 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 2 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P	J A K 3 酵素 I C ₅₀ 1 mM A T P
2 1 3 ピ ー ク B	B	C	B	D
2 1 4 ピ ー ク A	B	C	C	D
2 1 5 ピ ー ク B	B	C	B	D
2 1 6	C	D	C	D
2 1 7	C	D	C	D
2 1 8	B	C	B	D

10

20

N / T = 実施例 A、B、C、及び D において記載したアッセイでは試験しなかったが、代替の Tyk 2、JAK 1、JAK 2、及び JAK 3 酵素アッセイプロトコルで試験した場合に活性であることが判明した。

【 0 1 6 7】

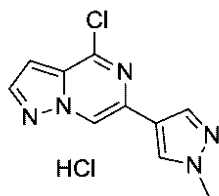
合成中間体の調製例

30

調製例 1

4 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピラジンヒドロクロリド

【化 4 9】



40

ステップ A : アセトニトリル 250 mL 中に、2 - クロロ - 1 - (1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - イル) エタノン (18.3 g、115 mmol) 及びジエチル 1 H - ピ
ラゾール - 3 , 5 - ジカルボキシレート (24.5 g、115 mmol) を溶解し、その
後、微粉碎 K₂CO₃ (31.9 g、231 mmol) を一度に添加した。反応混合物を
周囲温度で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、ケーキをアセトニトリル (100 mL)
で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、濃厚な油状物にした。油状物を EtOAc (80
mL) 中に溶解し、ヘプタン (200 mL) を撹拌しながらゆっくり添加した。得られた
固体を 2 時間にわたって撹拌し、次いで、濾過し、ヘプタンで洗浄した。固体を真空炉内
で乾燥させて、ジエチル 1 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 -
オキソエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジカルボキシレート (26.4 g、77.5

50

4 mmol、収率 67.1%)を得た。

【0168】

ステップB: 500 mL ガラス圧力容器内で、酢酸 320 mL 中で、ジエチル 1-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシラート(8.0 g、23.9 mmol)及びNH₄OAc(55.3 g、718 mmol)を合わせた。容器を密閉し、反応混合物を120℃に終夜加熱し、続いて、160℃で48時間にわたって加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、2 L フラスコに注ぎ入れた。水(960 mL)をゆっくり添加し、混合物を冷却しながら2時間にわたって撹拌した。終夜撹拌した後得られた薄いピンク色の懸濁液を真空濾過によって収集した。固体を収集し、真空炉内で乾燥させて、エチル 4-ヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシラート(5.45 g、6.26 mmol、収率 26.2%)及び4-ヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(5.45 g、13.9 mmol、収率 58.0%)の2:1混合物を得た。

10

【0169】

ステップC: 粗製のエチル 4-ヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシラート(10.00 g、34.81 mmol)を、機械的撹拌、熱電対、及び窒素バルーンを備えた還流凝縮器を備えた500 mL フラスコに装入した。6N HCl(100 mL)を添加し、反応混合物を32時間にわたって65℃に加熱した。反応混合物を終夜、周囲温度に冷却し、水(100 mL)を添加した。反応混合物を1時間にわたって撹拌し、次いで、濾過した。得られた固体を水ですすぎ、真空炉内で終夜乾燥させて、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(8.8 g、33.95 mmol、収率 97.5%)を得た。

20

【0170】

ステップD: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(10.0 g、38.6 mmol)を、機械式撹拌、熱電対、還流凝縮器、及び静的窒素圧力を備えた500 mL フラスコに添加した。Cu(OAc)₂(3.5 g、19.3 mmol)、1,10-フェナントロリン(3.5 g、19.3 mmol)、及びN-メチルピロリドン(100 mL)を添加した。反応混合物を終夜165℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、3M HCl(200 mL)を添加して、スラリーを得、これを終夜撹拌した。生成物を真空濾過によって収集し、水ですすぎ、真空炉内で終夜乾燥させて、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(8.0 g、37.2 mmol、収率 96.4%)を得た。

30

【0171】

ステップE: 磁気式撹拌棒、内部温度プローブ、及び還流凝縮器を装着した100 mL ミツコフラスコに、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(5.0 g、23.2 mmol)を、続いて、三塩化ホスホリル(34.6 mL、371 mmol)を添加した。反応混合物を窒素下で7時間にわたって80℃に加熱した。反応混合物を50℃に冷却し、次いで、アセトニトリル40 mLを装入し、周囲温度に冷却した。得られた固体を濾過し、アセトニトリル20 mLで洗浄し、真空炉内で乾燥させて、4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド2.65 gを得た。濾液をメチル tert -ブチルエーテル80 mLで希釈し、反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。得られた固体を濾過し、乾燥させて、追加の生成物2.97 gを得た。4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリドの総収量は、4.55 g(16.8 mmol、収率 72.5%)であった。

40

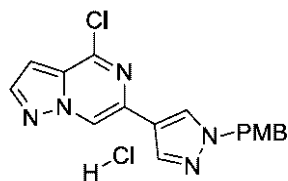
【0172】

50

調製例 2

4 - クロロ - 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンヒドロクロリド

【化 5 0】



10

ステップ A : 4 - ヨード - 1 H - ピラゾール (5 . 0 g 、 2 5 . 8 m m o l) を D M F (5 0 m L) 中に溶解し、 K_2CO_3 (4 . 2 7 g 、 3 0 . 9 m m o l) を、続いて、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (3 . 8 6 m L 、 2 8 . 4 m m o l) を添加した。反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。次いで、反応混合物を水に注ぎ入れ、 Et_2O で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール (8 . 3 g 、 2 6 . 4 m m o l 、 収率 1 0 3 %) を得た。

【 0 1 7 3 】

ステップ B : 4 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール (8 . 1 g 、 2 6 m m o l) を T H F (5 0 m L) に溶解し、氷浴内で冷却した。塩化イソプロピルマグネシウム (2 . 9 M 、 8 . 9 m L 、 2 6 m m o l) をゆっくり添加した。反応混合物を 1 0 分間にわたって撹拌し、次いで、T H F (1 5 m L) 中に溶解した 2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (3 . 5 g 、 2 6 m m o l) をシリンジによってゆっくり添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、1 時間 にわたって撹拌した。反応混合物を $EtOAc$ 及び 1 N HCl の間で分配し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の 2 - クロロ - 1 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン (7 . 1 g 、 2 7 m m o l 、 収率 1 0 4 %) をコハク色の油状物として得たが、これは、ゆっくり固化した。

20

【 0 1 7 4 】

ステップ C : 粗製の 2 - クロロ - 1 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン (7 . 1 g 、 2 1 m m o l) をアセトニトリル (1 0 0 m L) 中に溶解した。ジエチル 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジカルボキシラート (4 . 6 g 、 2 1 m m o l) を、続いて、 K_2CO_3 (5 . 9 g 、 4 3 m m o l) を添加し、反応混合物を 4 5 ° で 1 時間 にわたって撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、 $EtOAc$ で希釈し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製して、ジエチル 1 - (2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジカルボキシラート (8 . 7 g 、 2 0 m m o l 、 収率 9 2 %) を白色の固体として得た。

30

【 0 1 7 5 】

ステップ D : ジエチル 1 - (2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジカルボキシラート (8 . 2 g 、 1 8 . 6 m m o l) を $HOAc$ (1 0 0 m L) 中に溶解し、 NH_4OAc (4 3 . 1 g 、 5 5 9 m m o l) を添加した。反応混合物を密閉管内で 4 8 時間 にわたって 1 2 0 ° で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (2 0 0 m L) に注ぎ入れ、濾過し、乾燥させて、エチル 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - カルボキシラート (5 . 6 5 g 、 1 4 . 4 m m o l 、 収率 7 7 . 1 %) を白色の固体として得た。

40

【 0 1 7 6 】

ステップ E : エチル 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - カルボキシラート (5 . 4

50

g、14 mmol)をTHF(60 mL)中に懸濁させ、及び1 M水酸化リチウム(30 mL、30 mmol)を添加した。反応混合物を30分間にわたって50℃に加熱した。反応混合物を激しく撹拌しながら、1 M HCl(35 mL)をゆっくり添加することでクエンチした。追加の水(10 mL)を添加して、撹拌を補助した。混合物を50℃で15分間にわたって激しく撹拌し、次いで、冷却し、濾過した。単離された固体を水で洗浄し、真空炉内で乾燥させて、4-ヒドロキシ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(4.6 g、13 mmol、収率92%)を白色の固体として得た。

【0177】

ステップF: 4-ヒドロキシ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(4.6 g、13 mmol)を25 mLフラスコに装入し、1,10-フェナントリン(1.00 g、5.5 mmol)及びジアセトキシ銅(1.0 g、5.5 mmol)を添加した。反応混合物をN-メチルピロリドン(12 mL)で希釈し、次いで、窒素下で6時間にわたって165℃に加熱した。反応混合物を終夜、周囲温度に冷却し、1 N HCl(20 mL)を含むフラスコに移し、50℃で45分間にわたって撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、単離された固体を水で洗浄し、真空炉内で乾燥させて、暗茶色の固体4.7 gを得た。乾燥させた固体を1 N HCl(60 mL)中に懸濁させ、N-メチルピロリドン(10 mL)を添加して、湿潤を補助した。混合物を65℃で1時間にわたって撹拌した。混合物を濾過し、得られる濾液が無色になるまで、単離された固体を水で洗浄した。単離された固体を真空炉内で乾燥させて、6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オール(3.7 g、12 mmol、収率91%)を茶色の固体として得た。

【0178】

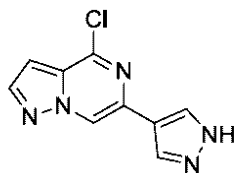
ステップG: 6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オール(3.7 g、11.5 mmol)を三塩化ホスホリル(10.6 mL、115 mmol)中に懸濁させ、窒素下で3時間にわたって80℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、激しく撹拌しながらメチルtert-ブチルエーテル(80 mL)に注ぎ入れた。混合物を10分間にわたって撹拌し、次いで、濾過した。単離された固体をメチルtert-ブチルエーテルで洗浄し、真空炉内で乾燥させて、所望の生成物2.7 gを黄褐色の固体として得た。2日間にわたって撹拌した後、濾液はさらに固体を含んだ。これらを濾過し、乾燥させて、追加の4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド1.2 gを得た(総収量: 3.9 g、10.4 mmol、収率90.0%)。

【0179】

調製例3

4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン

【化51】



150 mLガラスボンベ内に、4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(10.0 g、29.4 mmol)、アニソール(16.0 mL、147 mmol)、2,2,2-トリフルオロ酢酸(45.3 mL、589 mmol)、及びトリフルオロメタンスルホン酸(5.26 mL、58.9 mmol)を添加し、合わせ、次いで、密閉し、4時間にわたって75℃に加熱した。反応混合物をCH₃CNで希釈し、減圧下で濃縮した。得られた温かい油状物

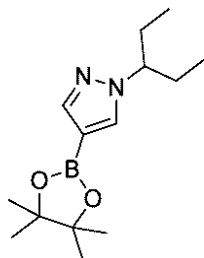
を飽和炭酸水素ナトリウムで直ちにクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ 100 mL に入れ、2時間にわたって音波処理し、1時間にわたって攪拌し、音波処理し、次いで、次の30分間にわたって間欠的に攪拌して、微細な懸濁液を作成した。固体を真空濾過によって収集し、乾燥させて、4 - クロロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (6 . 99 g、28 . 6 mmol、収率 97 . 3 %) を得た。

【 0180 】

調製例 4

1 - (ペンタン - 3 - イル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【 化 5 2 】



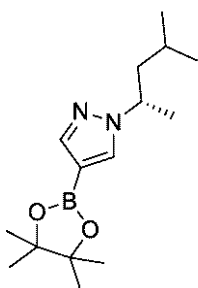
4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (4 . 0 g、20 . 61 mmol)、3 - ブロモペンタン (5 . 121 mL、41 . 23 mmol)、及び Cs₂CO₃ (8 . 060 g、24 . 74 mmol) を DMF (8 mL) 中に懸濁させ、ガラス圧力容器内に密閉し、終夜 100 ° に加熱した。周囲温度に冷却した後に、キャップをゆっくり取り外し [放圧]、水 (20 mL) 及び EtOAc (100 mL) の間で分配し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 15 % EtOAc) 上で精製して、1 - (ペンタン - 3 - イル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (3 . 8 g、14 . 38 mmol、収率 69 . 78 %) を無色透明な油状物として得た。

【 0181 】

調製例 5

(S) - 1 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【 化 5 3 】



ステップ A : 無水 CH₂Cl₂ (30 mL) 中の (R) - 4 - メチルペンタン - 2 - オール (3 . 74 mL、29 . 4 mmol) の溶液を 0 ° で、ジイソプロピルエチルアミン (10 . 3 mL、7 . 59 mmol) で処理し、続いて、塩化メシル (2 . 5 mL、32 . 3 mmol) を滴下添加した。混合物を 2 時間にわたって攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及び CH₂Cl₂ (50 mL) の間で分配し、水層を CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - 4 - メチルペンタン - 2 - イルメタンスルホナートを茶色の油状物として得、これを、精製することなく、次の反応においてそのま

ま使用した。

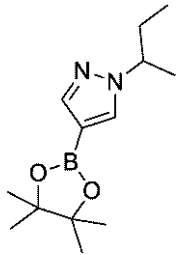
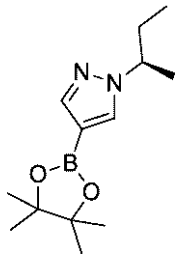
【0182】

ステップB： 無水DMA（10 mL）中の4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（3.59 g、18.5 mmol）の溶液に、（R）-4-メチルペンタン-2-イルメタンスルホナート（5.0 g、27.7 mmol）を、続いて、炭酸セシウム（12.0 g、37.0 mmol）を添加した。混合物を密閉容器内で80 で終夜撹拌した。混合物を水（100 mL）及びEtOAc（50 mL）の間で分配し、水層をEtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（5×30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色の油状物を得た。油状物をシリカゲル（9：1のヘキサン：EtOAc）上で精製して、（S）-1-（4-メチルペンタン-2-イル）-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（3.21 g、収率62.4%）を淡黄色の油状物として得た。

【0183】

次の化合物を、調製例3または4において記載した手順を使用して合成した。

【化54】

調製例	構造	名称
6		1-（sec-ブチル）-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール
7		（R）-1-（sec-ブチル）-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール

10

20

30

【化 5 5】

8		(S)-1-(sec-butyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
9		1-(pentan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
10		(R)-1-(pentan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
11		(S)-1-(pentan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
12		4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-pyrazole

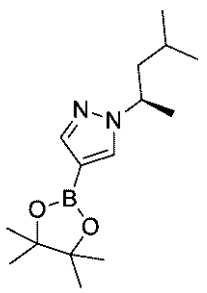
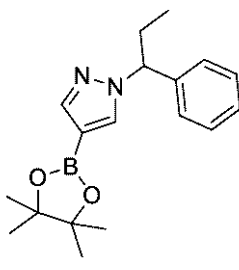
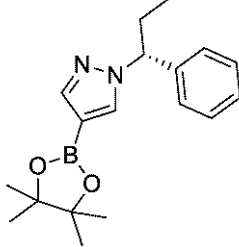
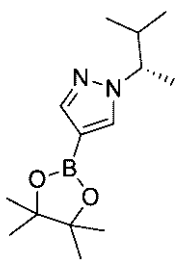
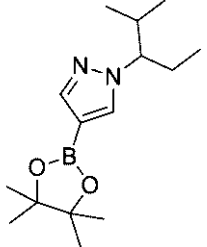
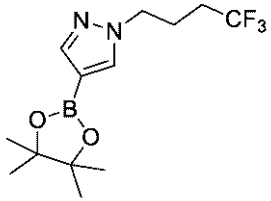
10

20

30

40

【化 5 6】

1 3		(R) - 1 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
1 4		1 - (1 - フェニルプロピル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
1 5		(R) - 1 - (1 - フェニルプロピル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
1 6		(S) - 1 - (3 - メチルブタン - 2 - イル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
1 7		1 - (2 - メチルペンタン - 3 - イル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
1 8		4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) - 1 H - ピラゾール

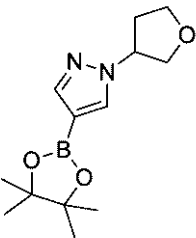
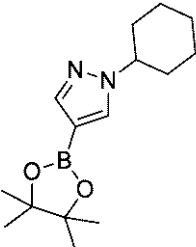
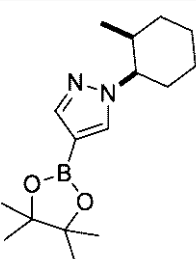
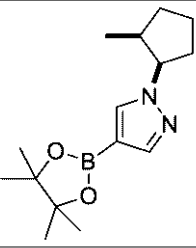
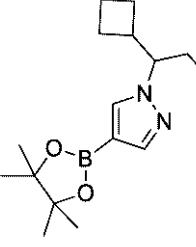
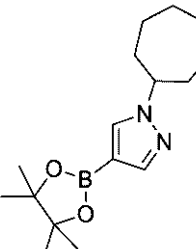
10

20

30

40

【化 5 7】

19		1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
20		1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
21		1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
22		1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
23		1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole
24		1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole

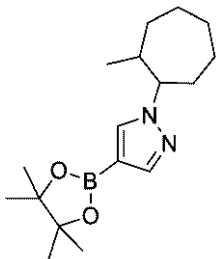
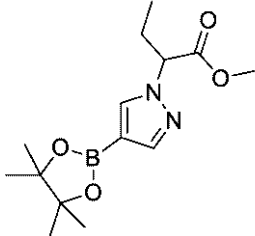
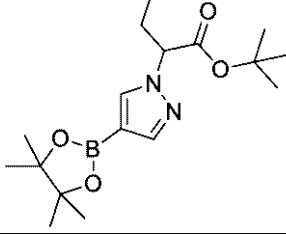
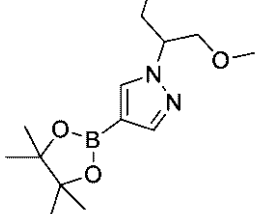
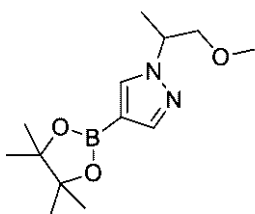
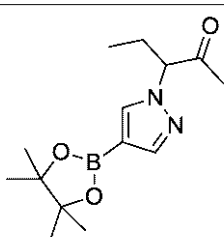
10

20

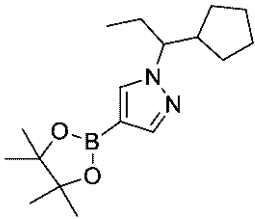
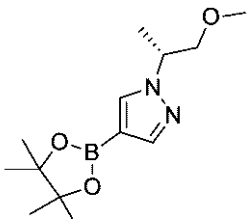
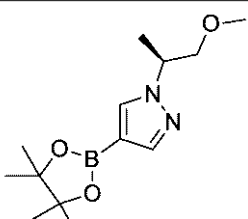
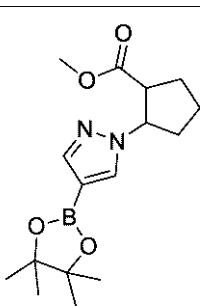
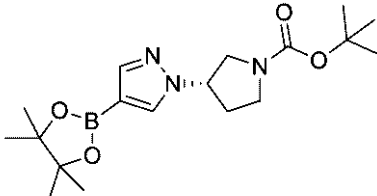
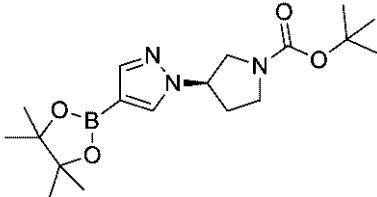
30

40

【化 5 8】

2 5		1-(2-メチルシクロヘプチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	
2 6		メチル 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタノアート	10
2 7		t e r t-ブチル 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタノアート	20
2 8		1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	
2 9		1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	30
3 0		3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタン-2-オン	40

【化 5 9】

3 1		1 - (1 - シクロペンチルプロピル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
3 2		(R) - 1 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
3 3		(S) - 1 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
3 4		メチル 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタンカルボキシラート
3 5		(S) - tert - ブチル 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート
3 6		(R) - tert - ブチル 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

10

20

30

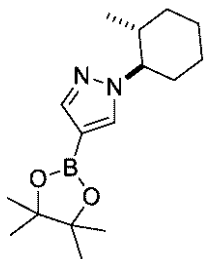
40

【 0 1 8 4 】

調製例 3 7

1 - (trans - 2 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【化 6 0】



ステップA： 2 - メチルシクロヘキサノン (5 . 4 1 m L 、 4 4 . 6 m m o l) 及び *tert* - ブチルヒドラジンカルボキシラート (6 . 1 9 g 、 4 6 . 8 m m o l) を E t O H (5 0 m L) 中に溶解し、周囲温度で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、1 : 1 の水 : 酢酸 (3 0 m L) 中に懸濁させた。NaCNBH₃ (2 . 9 4 g 、 4 6 . 8 m m o l) を少しずつ添加し、反応混合物を室温で3時間にわたって撹拌した。混合物をEtOAc (1 2 0 m L) 及び2 M K₂CO₃ (4 0 m L) にゆっくり注ぎ入れた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の10% EtOAc) 上で精製して、*tert* - ブチル2 - (*cis* - 2 - メチルシクロヘキシル) ヒドラジンカルボキシラート (3 . 0 g) (より高いR_fを有する)、及び*tert* - ブチル2 - (*trans* - 2 - メチルシクロヘキシル) ヒドラジンカルボキシラート (4 . 1 g 、 1 8 . 0 m m o l 、 収率40.3%) (より低いR_fを有する)を得た。

【0185】

ステップB： *tert* - ブチル2 - (*trans* - 2 - メチルシクロヘキシル) ヒドラジンカルボキシラート (4 . 1 g 、 1 8 . 0 m m o l) を E t O H (2 5 m L) 中に溶解した。塩化水素 (1 0 M 、 3 . 5 9 m L 、 3 5 . 9 m m o l) を添加し、反応混合物を10分間にわたって75℃に加熱した。1, 1, 3, 3 - テトラメトキシプロパン (2 . 9 6 m L 、 1 8 . 0 m m o l) を添加し、反応混合物を2時間にわたって加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、EtOAc及び飽和NaHCO₃水溶液の間で分配し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の20% EtOAc) 上で精製して、1 - (*trans* - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール (1 . 5 g 、 9 . 1 3 m m o l 、 収率50.9%) を得た。

【0186】

ステップC： 1 - (*Trans* - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール (1 . 5 g 、 9 . 1 m m o l) をCH₂Cl₂ (3 0 m L) 中に溶解し、1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (2 . 0 g 、 1 1 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で3.5時間にわたって撹拌した。反応混合物をCH₂Cl₂及び水の間で分配し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の10% EtOAc) 上で精製して、4 - ブロモ - 1 - (*trans* - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール (2 . 0 g 、 8 . 2 m m o l 、 収率90%) を無色透明な油状物として得た。

【0187】

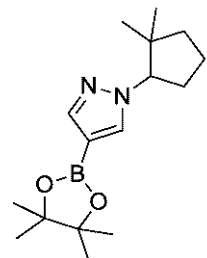
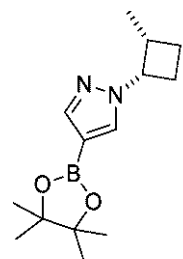
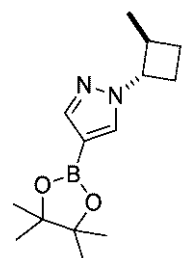
ステップD： 4 - ブロモ - 1 - (*trans* - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール (2 . 0 g 、 8 . 2 3 m m o l) をジオキサン (8 0 m L) 中に溶解し、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (2 . 3 0 g 、 9 . 0 5 m m o l) 及び酢酸カリウム (2 . 4 2 g 、 2 4 . 7 m m o l) で処理した。アルゴンを、反応混合物に1分間にわたって吹き込んだ。PdCl₂(dppf) * CH₂Cl₂ (0 . 6 7 2 g 、 0 . 8 2 3 m m o l) を添加し、アルゴンを、反応混合物に1分間にわたって吹き込んだ。反応混合物を密閉し、終夜95℃に加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite (登録商標) を通して濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の5 ~ 10% EtOAc) 上で精製して、

1 - (t r a n s - 2 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 . 3 5 g 、 4 . 6 5 m m o l 、 収率 5 6 . 6 %) を白色の固体として得た。

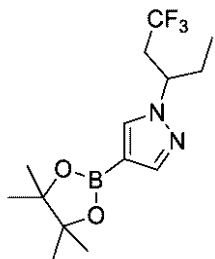
【 0 1 8 8 】

次の化合物を、調製例 3 7 において記載した手順に従って合成した。

【 化 6 1 】

調製例	構造	名称
3 8		1 - (2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
3 9		1 - (c i s - 2 - メチルシクロブチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
4 0		1 - (t r a n s - 2 - メチルシクロブチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【 化 6 2 】

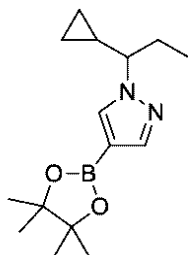
4 1		4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール
-----	---	--

【 0 1 8 9 】

調製例 4 2

1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【化 6 3】



ステップ A : 塩化エチルマグネシウム (8 . 2 0 m L 、 1 6 . 4 m m o l) を T H F 5 0 m L に添加し、続いて、0 に冷却した。T H F 1 0 m L 中のシクロプロパンカルボアルデヒド (1 . 0 0 g 、 1 4 . 3 m m o l) をグリニャール溶液に 1 0 分かけて滴下添加した。反応混合物を 0 で 1 時間にわたって攪拌し、次いで、 NH_4Cl でクエンチした。反応混合物を Et_2O で逆抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して (1 9 浴温度) 、所望の付加物 1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オール (0 . 9 9 8 g 、 9 . 9 6 m m o l 、収率 6 9 . 8 %) を明黄褐色の油状物として得た。

【 0 1 9 0 】

ステップ B : 攪拌棒及び窒素入口を備えた丸底フラスコに、4 - ヨード - 1 H - ピラゾール (0 . 5 0 g 、 2 . 5 8 m m o l) 及び無水 CH_2Cl_2 2 5 m L を装入した。これに、1 - シクロプロピルプロパン - 1 - オール (0 . 3 1 g 、 3 . 0 9 m m o l) 及び樹脂結合したトリフェニルホスフィン (1 . 3 6 g 、 3 . 0 9 m m o l 、 2 . 2 7 m m o l / g) を添加した。混合物を室温で 1 0 分間にわたって攪拌し、次いで、0 に冷却した。ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (0 . 6 0 7 m L 、 3 . 0 9 m m o l) をシリンジによって添加し、混合物を 0 で 1 0 分間にわたって攪拌し、次いで、3 時間にわたって室温に加温した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた物質を、1 5 % 酢酸エチル : ヘキサンで溶離して 4 0 g Red i S e p カラムに通し、1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 4 - ヨード - 1 H - ピラゾール (0 . 1 4 0 g 、 0 . 5 0 7 m m o l) を油状物として得た。

【 0 1 9 1 】

ステップ C : 攪拌棒及び窒素入口を備えた丸底フラスコに、1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 4 - ヨード - 1 H - ピラゾール (0 . 1 4 0 g 、 0 . 5 0 7 m m o l) 、無水 T H F (5 m L) 、及び 2 - イソプロポキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 2 8 3 g 、 1 . 5 2 m m o l) を装入した。反応混合物を 0 に冷却し、塩化イソプロピルマグネシウムリチウム (1 . 0 6 m L 、 1 . 0 1 m m o l 、 0 . 9 6 M) をシリンジによって添加した。混合物を 1 時間にわたって攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、室温に加温した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0 . 1 2 0 m g 、収率 8 5 . 7 %) を油状物として得た。

【 0 1 9 2 】

次の化合物を、調製例 4 2 のために記載した手順に従って合成した。

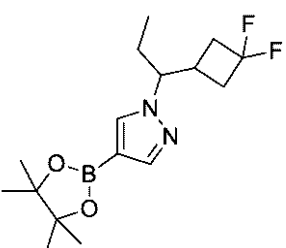
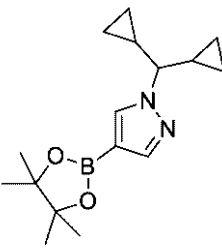
10

20

30

40

【化 6 4】

調製例	構造	名称
4 3		1-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
4 4		1-(ジシクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

10

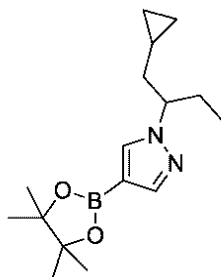
【0193】

調製例 4 5

1-(1-シクロプロピルブタン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

20

【化 6 5】



30

ステップ A： 攪拌棒及び窒素入口を備えた丸底フラスコに、2-シクロプロピル酢酸（3.00 g、30.0 mmol）及び無水 CH_2Cl_2 120 mL を装入した。反応混合物を 0 に冷却し、これに、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（3.51 g、36.0 mmol）、EDCI（6.89 g、36.0 mmol）、HOBt（4.86 g、36.0 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（3.87 g、36.0 mmol）を添加した。反応混合物を終夜、室温に加温し、次いで、 CH_2Cl_2 で希釈し、10% K_2CO_3 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド 3.77 g を油状物として得た。

【0194】

40

ステップ B： 2-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（3.7 g、26 mmol）及び Et_2O 130 mL を含有する丸底フラスコを -78 に冷却した。これに、臭化エチルマグネシウム（78 mL、78 mmol、THF 中の 1 M）を添加し、反応混合物を -78 で 20 分間にわたって攪拌し、次いで、室温に加温し、1 M HCl 水溶液をゆっくり添加することによってクエンチした。混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、1-シクロプロピルブタン-2-オン 1 g を油状物として得た。

【0195】

ステップ C： 1-シクロプロピルブタン-2-オン（1.0 g、8.92 mmol）を含有する丸底フラスコに、メタノール 90 mL を装入し、0 に冷却した。これに、ホウ

50

水素化ナトリウム (0.675 g、17.8 mmol) を添加し、混合物を 0 で 10 分間にわたって攪拌し、次いで、室温に加温した。混合物を減圧下で濃縮し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、-シクロプロピルブタン-2-オール 543 mg を油状物として得た。

【0196】

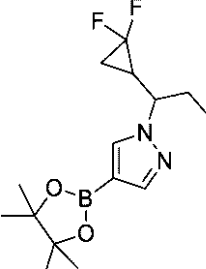
ステップ D 及び E: 調製例 42、ステップ B 及び C において記載した手順に従って、1-シクロプロピルブタン-2-オールを 1-(1-シクロプロピルブタン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールに変換した。

10

【0197】

次の化合物を、調製例 45 において記載した手順に従って合成した。

【化 66】

調製例	構造	名称
46		1-(1-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)プロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

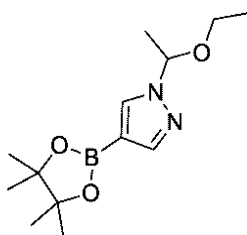
20

【0198】

調製例 47

1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 67】



30

ステップ A: 4-ヨード-1H-ピラゾール (5.0 g、25.8 mmol) をトルエン (50 mL) 中に懸濁させ、エトキシエテン (3.70 mL、38.7 mmol) を添加した。その懸濁液に、HCl [ジオキサン中の 4M] (0.161 mL、0.644 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間にわたって 35 に加熱した。反応混合物を固体 NaHCO₃ でクエンチし、1 時間にわたって攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をクーゲルロール蒸留によって精製して、1-(1-エトキシエチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール (7.1 g、26.7 mmol、収率 104%) を淡黄色の油状物として得た。

40

【0199】

ステップ B: DMSO 15 mL 中で、1-(1-エトキシエチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール (4.0 g、15 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (5.7 g、23 mmol)、KOAc (4.4 g、45 mmol)、及び PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.61 g、0.75 mmol) を合わせた。反応混合物を攪拌し、アルゴンを 10 分間噴霧し、次いで、フラスコを密閉し、反応混合物を終夜、70 に加熱した。反応混合物に、1:1 の飽和炭酸水素ナトリウム:水 200 mL を添加し、混合

50

物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブライン 150 mL で洗浄した。合わせた水性洗浄液を EtOAc (300 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 20% EtOAc) 上で精製して、1 - (1 - エトキシエチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (2.9 g、11 mmol、収率 72%) を得た。

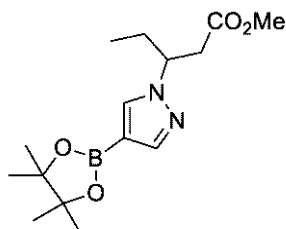
【0200】

調製例 48

メチル 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンタノアート

10

【化68】



CH₃CN (30 mL) 中の 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (4 g、21 mmol) の溶液に、2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロピリミド [1, 2 - a] アゼピン (0.31 g、2.1 mmol) 及び (E) - メチルペンタ - 2 - エノアート (3.3 g、29 mmol) を添加し、反応混合物を 60 で終夜撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水及び EtOAc の間で分配した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 20% EtOAc) 上で精製して、メチル 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンタノアートを得た。

20

【0201】

次の化合物を、調製例 48 において記載した手順を使用して合成した。

30

【化69】

調製例	構造	名称
49		tert-ブチル 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

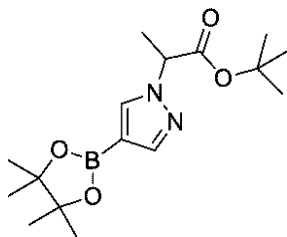
40

【0202】

調製例 50

tert - ブチル 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノアート

【化 70】



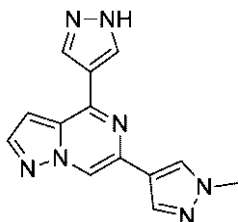
DMF (25 mL) 中の 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 . 0 g 、 5 . 2 mmol) の溶液に、窒素流下、少量ポーションで水素化ナトリウム (0 . 33 g 、 8 . 2 mmol) を添加した。tert - ブチル 2 - プロモプロパノアート (2 . 2 g 、 10 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 30 % EtOAc) 上で精製して、tert - ブチル 2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノアート (0 . 30 g 、 収率 17 . 6 %) を得た。

【 0203 】

調製例 51

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

【化 71】

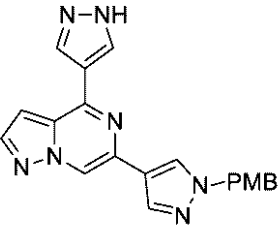


THF 30 mL 中で、4 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンヒドロクロリド (2 . 10 g 、 7 . 77 mmol) 、 tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (2 . 74 g 、 9 . 33 mmol) 、 XPHOS (0 . 741 g 、 1 . 55 mmol) 、 及び Pd₂ (dba)₃ (0 . 356 g 、 0 . 389 mmol) を合わせた。反応混合物にアルゴンを 1 分間にわたって噴霧し、その後、2 M K₂CO₃ 水溶液 (15 . 5 mL 、 31 . 1 mmol) をシリンジによって添加した。噴霧を 5 分間にわたって継続し、その後、反応混合物を密閉し、週末にかけて 80 ℃ に加熱した。反応混合物に、EtOAc 100 mL 及び水 20 mL を添加し、層を分離した。水層を EtOAc で洗浄し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、5 分間にわたって撹拌し、濾過し、乾燥させて、6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (1 . 37 g 、 4 . 91 mmol 、 収率 63 . 1 %) にした。

【 0204 】

次の化合物を、調製例 51 において記載した手順に従って合成した。

【化 7 2】

調製例	構造	名称
5 2		6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-((1,1,1-トリフルオロ-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン

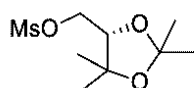
【0205】

10

調製例 5 3

(S)-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルメタンスルホナート

【化 7 3】



ステップ A: メチル(S)-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(4.6 mL、32 mmol))を THF (125 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。臭化メチルマグネシウム(23 mL、70 mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を室温で30分間にわたって撹拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を慎重に添加した。反応混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-2-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)プロパン-2-オール(4.2 g、26 mmol、収率 82%)を得た。

20

【0206】

ステップ B: 無水 4-メチルベンゼンスルホン酸(0.226 g、1.31 mmol)を CH₂Cl₂ (50 mL) 中に部分的に溶解し、(S)-2-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)プロパン-2-オール(4.2 g、26.2 mmol)を添加した。室温での1時間後に、プロパ-1-エン-2-イルアセタート(3.32 mL、30.1 mmol)を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、1時間にわたって撹拌した。混合物を分配し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。得られた油状物をシリカゲル(ヘキサン中の10% EtOAc)上で精製して、(S)-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)酢酸メチル(4.0 g、19.8 mmol、収率 75.4%)を無色透明な油状物として得た。

30

【0207】

ステップ C: (S)-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルアセタート(4.0 g、20 mmol)を THF (60 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。LiAlH₄ (9.9 mL、9.9 mmol) [THF 中の 1 M] をゆっくり添加し、反応混合物を 0 で30分間にわたって撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物を添加し、反応混合物を室温で20分間にわたって激しく撹拌した。得られた懸濁液を、Celite (登録商標)を通して濾過し、濃縮して、粗製の(S)-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(3.3 g、21 mmol、収率 104%)を無色透明な油状物として得た。

40

【0208】

ステップ D: (S)-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(3.3 g、20.6 mmol)を CH₂Cl₂ (100 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。トリエチルアミン(4.31 mL、30.9 mmol)を、続いて、塩化メタンスルホニル(1.75 mL、22.7 mmol)を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温に加温した。45分後に、反応混合物を水及び CH₂Cl₂ の

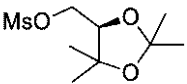
50

間で分配した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル（ヘキサン中の30% EtOAc）上で精製して、（S）-（2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルメタンスルホナート（3.6 g、15.1 mmol、収率73.3%）を無色透明な油状物として得た。

【0209】

次の化合物を、調製例53において記載した手順に従って合成した。

【化74】

調製例	構造	名称
54		（R）-（2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルメタンスルホナート

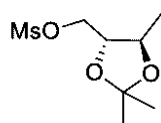
10

【0210】

調製例55

（（4R, 5R）-2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルメタンスルホナート

【化75】



20

ステップA：（4S, 5R）-メチル2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート（5.0 g、29 mmol）をTHF（100 mL）中に溶解し、氷浴内で冷却した。LiAlH₄（14 mL、14 mmol）をゆっくり添加し、氷浴内で30分間にわたって撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物を慎重に添加し、室温で20分間にわたって撹拌した。混合物を、Celite（登録商標）を通して濾過し、濃縮して、（（4R, 5R）-2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メタノール（4.2 g、29 mmol、収率100%）を無色透明な油状物として得た。

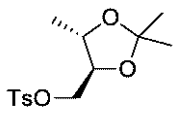
【0211】

ステップB：（（4R, 5R）-2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メタノール（4.2 g、28.7 mmol）をCH₂Cl₂（100 mL）中に溶解し、氷浴内で冷却した。トリエチルアミン（6.01 mL、43.1 mmol）を、続いて、塩化メタンスルホニル（2.45 mL、31.6 mmol）を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温に加温した。45分後に、反応混合物を水及びCH₂Cl₂の間で分配し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル（ヘキサン中の30% EtOAc）上で精製して、（（4R, 5R）-2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルメタンスルホナート（4.8 g、21.4 mmol、収率74.5%）を無色透明な油状物として得た。

【0212】

次の化合物を、調製例55において記載した手順に従って合成した。

【化76】

調製例	構造	名称
56		（（4S, 5S）-2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホナート

【0213】

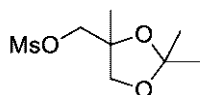
調製例57

（2, 2, 4-トリメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチルメタンスルホナート

50

ト

【化 77】



ステップ A: 酸化オスミウム (VIII) (2.0 mL、0.327 mmol) を、4-メチルモルホリン 4-オキソド (8.44 g、72.1 mmol)、水 (10 mL)、アセトン (7.5 mL)、及び tBuOH (6.7 mL) の溶液に添加した。アセトン (10 mL) 中のメタクリル酸 tert-ブチル (5.71 mL、35.2 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で週末にかけて撹拌した。反応混合物を希 NaHSO₃ 水溶液でクエンチした。相を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、粗製の tert-ブチル 2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパノアート (6.2 g、35.2 mmol、収率 100%) を得、これをさらに精製せずに先に進めた。

10

【0214】

ステップ B: 粗製の tert-ブチル 2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパノアート (6.2 g、35.2 mmol) を 2,2-ジメトキシプロパン (43.2 mL、352 mmol) 中に溶解し、4-メチルベンゼンスルホン酸 (0.909 g、5.28 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (5.3 g、24.5 mmol、収率 69.6%) を無色透明な油状物として得た。

20

【0215】

ステップ C: tert-ブチル 2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (5.3 g、25 mmol) を THF (100 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。LiAlH₄ (15 mL、15 mmol) をゆっくり添加し、氷浴浴内で 30 分間にわたって撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物を慎重に添加し、反応混合物を室温に加温し、20 分間にわたって撹拌し、Celite (登録商標) を通して濾過し、濃縮して、(2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (3.1 g、21 mmol、収率 87%) を無色透明な油状物として得た。

30

【0216】

ステップ D: (2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (3.11 g、21.3 mmol) を CH₂Cl₂ (100 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。トリエチルアミン (3.85 mL、27.7 mmol) を、続いて、塩化メタンスルホニル (1.81 mL、23.4 mmol) を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を 30 分間にわたって撹拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ 及び水の間で分配し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 50% EtOAc) 上で精製して、(2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルメタンスルホナート (4.0 g、17.8 mmol、収率 83.8%) を無色透明な油状物として得た。

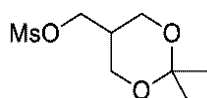
40

【0217】

調製例 58

(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチルメタンスルホナート

【化 78】



(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メタノール (1.0 g、6.84 mmol) を CH₂Cl₂ (30 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。トリエチルアミン (1.14 mL、8.21 mmol) を、続いて、塩化メタンスルホニル (0.58

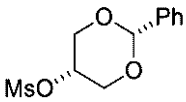
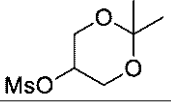
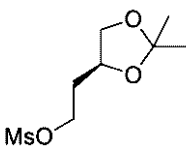
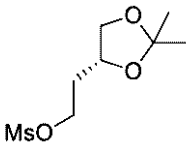
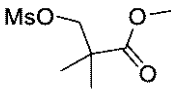
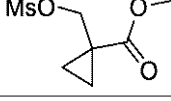
50

6 mL、7.52 mmol) を添加し、反応混合物を室温に加温した。反応混合物を 0.1 N HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イル)メチルメタンスルホナート(1.5 g、6.69 mmol、収率 97.8%) を無色透明な油状物として得た。

【0218】

次の化合物を、調製例 58 において記載した手順を使用して合成した。

【化 79】

調製例	構造	名称
59		c i s - 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルメタンスルホナート
60		2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルメタンスルホナート
61		(S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルメタンスルホナート
62		(R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルメタンスルホナート
63		メチル 2, 2 - ジメチル - 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) プロパノアート
64		エチル 1 - (((メチルスルホニル) オキシ) メチル) シクロプロパンカルボキシラート

10

20

30

【化 8 0】

6 5		(R) - t e r t - ブチル 3 - ((トシルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシラート
6 6		(S) - t e r t - ブチル 3 - ((トシルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシラート
6 7		ベンジル 3 - ((トシルオキシ) メチル) シクロブタンカルボキシラート
6 8		1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イルメタンスルホナート

10

20

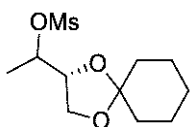
【 0 2 1 9 】

調製例 6 9

1 - ((R) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エチルメタンスルホナート

30

【化 8 1】



ステップ A : T H F (3 0 m L) 中の (R) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボアルデヒド (1 . 0 g 、 5 . 9 m m o l) の溶液を 0 に冷却し、臭化メチルマグネシウム (4 . 2 m L 、 5 . 9 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を 1 時間にわたって攪拌し、水でクエンチし、C H ₂ C l ₂ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1 - ((R) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エチルメタンスルホナートを得た。物質を精製することなく、次のステップにおいて使用した。

40

【 0 2 2 0 】

ステップ B : C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) 中の 1 - ((R) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エタノール (0 . 9 0 g 、 4 . 8 3 m m o l) の溶液を 0 に冷却し、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1 . 3 0 m L 、 7 . 2 5 m m o l) を添加した。D M A P (1 チップ) を添加し、続いて、塩化メタンスルホニル (0 . 4 2 0 m L 、 5 . 3 2 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を 3 時間にわたって攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、層を分離した。合わせた有機層をブラインで

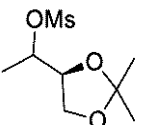
50

洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、1 - ((R) - 1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 2 - イル) エチルメタンスルホナートを得た。

【0221】

次の化合物を、調製例69において記載した手順を使用して合成した。

【化82】

調製例	構造	名称
70		1 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルメタンスルホナート

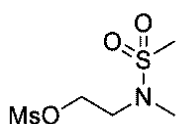
10

【0222】

調製例71

2 - (N - メチルメチルスルホンアミド) エチルメタンスルホナート

【化83】



2 - (メチルアミノ) エタノール (2.1 mL、26.6 mmol) を CH_2Cl_2 (200 mL) 中に溶解し、フラスコを水浴内に入れた。トリエチルアミン (9.3 mL、66.6 mmol) を添加し、続いて、塩化メタンスルホニル (4.6 mL、58.6 mmol) をゆっくり添加した。1時間後に、反応混合物を 0.1 M HCl 及び飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - (N - メチルメチルスルホンアミド) エチルメタンスルホナート (5.2 g、22.48 mmol、収率 84.43%) を油状物として得た。

20

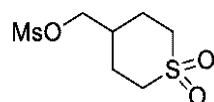
【0223】

調製例72

(1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) メチルメタンスルホナート

30

【化84】



ステップA: メチルテトラヒドロチオピラン - 4 - カルボキシレート (1.0 g、6.2 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。3 - クロロベンゾペルオキシ酸 (3.4 g、14 mmol) を少しずつ添加し、反応混合物を終夜、室温に加温した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシレート 1, 1 - ジオキシド (1.1 g、5.7 mmol、収率 92%) を白色の固体として得た。

40

【0224】

ステップB: メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキシレート 1, 1 - ジオキシド (1.1 g、5.7 mmol) を THF (50 mL) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。 LiAlH_4 (3.4 mL、3.4 mmol) をゆっくり添加し、反応混合物を氷浴内で30分間にわたって攪拌した。硫酸ナトリウム十水和物を少しずつ添加した。反応混合物を室温に加温し、次いで、Celite (登録商標) を通して濾過し、濃縮して、4 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1, 1 - ジオキシド (0.96 g、5.8 mmol、収率 102%) を白色の固体として得た。

【0225】

50

ステップC： 4 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド (0 . 9 0 g、5 . 4 8 0 m m o l) を CH_2Cl_2 (2 5 m L) 中に溶解し、氷浴内で冷却した。トリエチルアミン (1 . 1 4 6 m L、8 . 2 2 1 m m o l) を、続いて、塩化メタンスルホニル (0 . 5 1 1 1 m L、6 . 5 7 6 m m o l) を添加し、氷浴を取り外した。1 時間後に、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、0 . 1 M HCl 、飽和 NaHCO_3 水溶液、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) メチルメタンスルホナート (1 . 0 4 g、4 . 2 9 2 m m o l、収率 7 8 . 3 2 %) を白色の固体として得た。

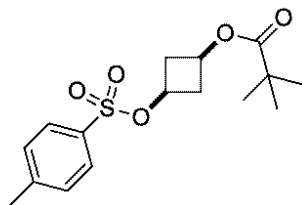
【 0 2 2 6 】

10

調製例 7 3

c i s - 3 - (トシルオキシ) シクロブチルピバレート

【 化 8 5 】



ステップA： EtOH (7 . 3 4 m L、5 . 8 8 m m o l) 中の 3 - オキシシクロブチルピバレート (1 . 0 g、5 . 8 8 m m o l) の溶液に 0 で、 NaBH_4 (0 . 3 3 3 g、8 . 8 1 m m o l) を慎重に添加した。反応混合物を 6 0 分間にわたって攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液 (2 0 m L) でゆっくりクエンチした。反応混合物を CH_2Cl_2 (3 x 1 5 m L) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、c i s - 3 - ヒドロキシシクロブチルピバートを薄黄色の油状物として得た。

20

【 0 2 2 7 】

ステップB： ピリジン (1 2 . 0 m L、4 . 8 2 m m o l) 中の c i s - 3 - ヒドロキシシクロブチルピバレート (0 . 8 3 0 g、4 . 8 2 m m o l) の溶液に 0 で、p - トルエンスルホニルクロリド (1 . 8 4 g、9 . 6 4 m m o l) を添加した。氷浴を 2 時間かけて周囲温度に加熱しながら、反応混合物を 1 8 時間にわたって攪拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留した黄色の油状物を少量の EtOAc (5 m L) 中に溶解し、混合物をヘキサン (9 0 m L) で希釈し、フリーザー内で 3 時間にわたって - 2 に冷却した。得られた固体を真空濾過によって単離し、固体をヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、c i s - 3 - (トシルオキシ) シクロブチルピバレート (6 0 0 m g、収率 3 8 %) をオフホワイト色の固体として得た。

30

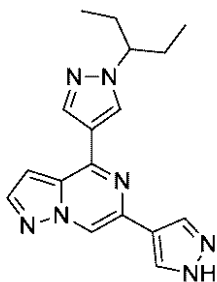
【 0 2 2 8 】

調製例 7 4

4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

40

【 化 8 6 】



50

6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 8 0 g 、 1 . 8 m m o l) に、 T F A (4 . 1 g 、 3 6 m m o l) を添加し、反応混合物を 4 時間にわたって 7 0 で攪拌した。 T F A を真空中で濃縮することによって除去した。残渣を水中でスラリーにし、 1 M N a O H の添加によって、水層を塩基性にした。水層を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (C H ₂ C l ₂ 中の 0 ~ 1 0 % M e O H) 上で精製して、 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 4 g 、 1 . 2 m m o l 、 収率 6 9 %) を固体として得た。質量スペクトル (a p c i) m / z = 3 2 2 . 1 (M + H) 。 ¹ H N M R (d ₆ - D M S O) 1 3 . 0 4 (s , 1 H) , 9 . 0 1 (s , 1 H) , 8 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 4 1 (m , 2 H) , 8 . 2 0 (m , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (m , 1 H) , 4 . 1 4 (m , 1 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 0 (m , 4 H) , 0 . 7 5 (t , J = 7 . 4 H z , 6 H) 。

10

【 0 2 2 9 】

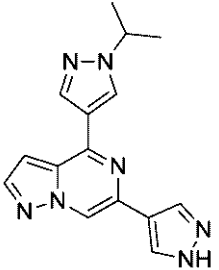
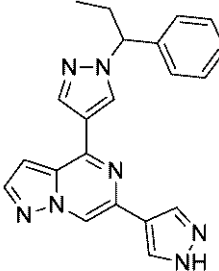
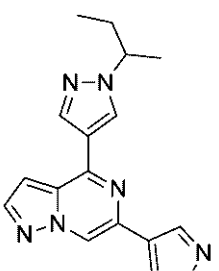
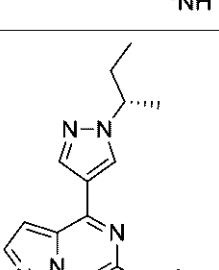
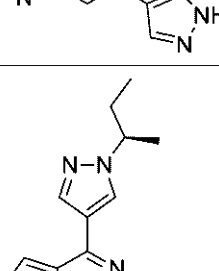
次の化合物を、調製例 7 4 のために記載した手順に従って調製した。

【 化 8 7 】

調 製 例	構造	名称	データ

20

【化 8 8】

7 5		4- (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 294. 1 (M+H)
7 6		4- (1- (1-フェニルプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6- (1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 370. 2 (M+H)
7 7		4- (1- (s e c-ブチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6- (1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 308. 1 (M+H)
7 8		(S) -4- (1- (s e c-ブチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6- (1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 308. 1 (M+H)
7 9		(R) -4- (1- (s e c-ブチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6- (1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 308. 1 (M+H)

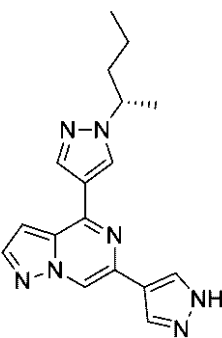
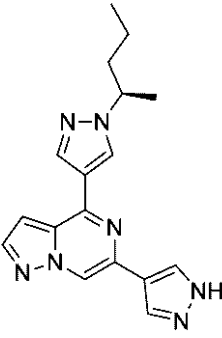
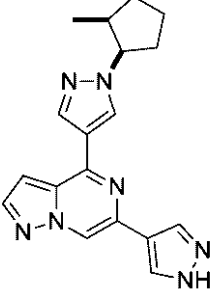
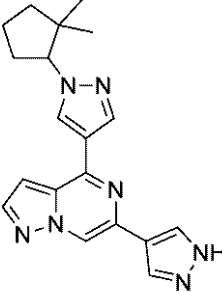
10

20

30

40

【化 8 9】

8 0		(S)-4-(1-(ペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 322.1 (M+H)
8 1		(R)-4-(1-(ペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 322.1 (M+H)
8 2		4-(1-(c i s-2-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 334.1 (M+H)
8 3		4-(1-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 348.2 (M+H)

【 0 2 3 0】

次の化合物を、下記の実施例 1 のために記載する手順に従って調製した。

【化 9 0】

調製例	構造	名称	データ
-----	----	----	-----

10

20

30

40

【化 9 1】

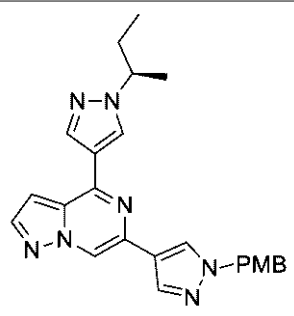
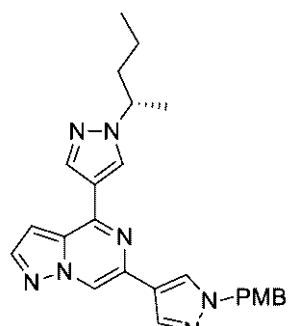
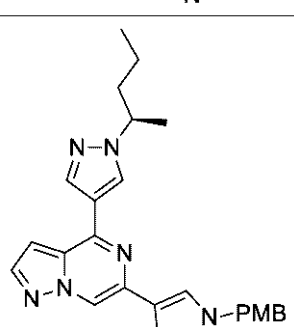
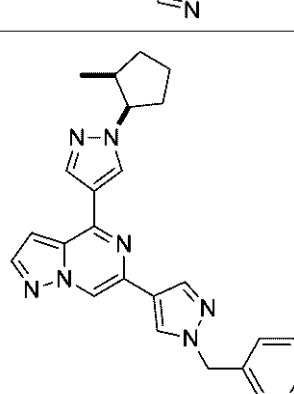
8 4		tert-ブチル 2- (4-(6-(1-メチ ル-1H-ピラゾール -4-イル)ピラゾロ [1,5-a]ピラジ ン-4-イル)-1H-ピ ラゾール-1-イル)プ ロパノアート	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 394. 1 (M+H)
8 5		6-(1-(4-メトキ シベンジル)-1H-ピ ラゾール-4-イル)- 4-(1-(1-フェニ ルプロピル)-1H-ピ ラゾール-4-イル)ピ ラゾロ[1,5-a]ピ ラジン	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 490. 2 (M+H)
8 6		4-(1-(sec-ブ チル)-1H-ピラゾー ル-4-イル)-6- (1-(4-メトキシベ ンジル)-1H-ピラゾ ール-4-イル)ピラゾ ロ[1,5-a]ピラジ ン	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 428. 2 (M+H)
8 7		(S)-4-(1-(s ec-ブチル)-1H- ピラゾール-4-イル) -6-(1-(4-メト キシベンジル)-1H- ピラゾール-4-イル) ピラゾロ[1,5-a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 428. 2 (M+H)

10

20

30

【化 9 2】

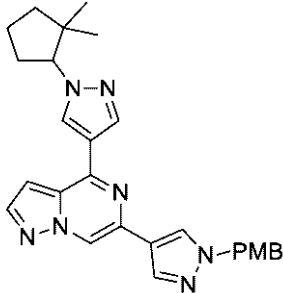
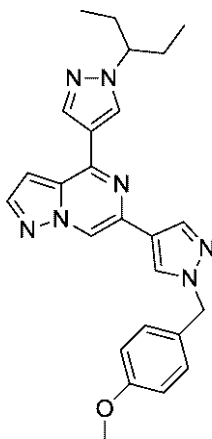
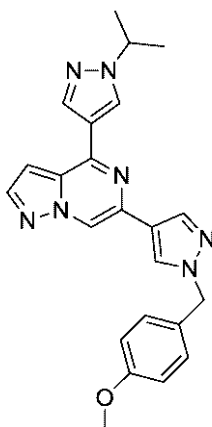
88		(R)-4-(1-(sec-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazine	質量スペクトル (apci) m/z = 428.2 (M+H)
89		(S)-6-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1-(pentan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazine	質量スペクトル (apci) m/z = 442.2 (M+H)
90		(R)-6-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1-(1-methylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazine	質量スペクトル (apci) m/z = 442.2 (M+H)
91		6-(1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1-(1-methylcyclopentyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazine	質量スペクトル (apci) m/z = 454.2 (M+H)

10

20

30

【化 9 3】

9 2		4-(1-(2,2-ジメチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 468.2 (M+H)
9 3		6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 442.2 (M+H)
9 4		4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 414.2 (M+H)

【0231】

次の化合物を、下記の実施例 31 に従って調製した。

【化 9 4】

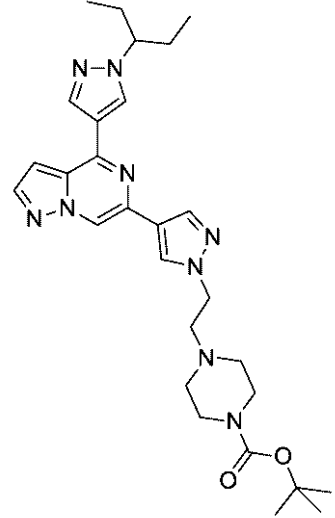
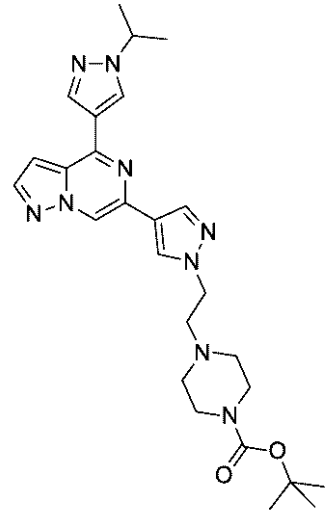
調製例	構造	名称	データ
-----	----	----	-----

10

20

30

【化 9 5】

9 5		tert-ブチル 4-(2-(4-(4 -(1-(ペンタン -3-イル)-1H -ピラゾール-4 -イル)ピラゾロ [1,5-a]ピラ ジン-6-イル)- 1H-ピラゾール -1-イル)エチ ル)ピペラジン-1 -カルボキシラ ート	質量スペクトル (apci)m /z=534. 3 (M+H)
9 6		tert-ブチル 4-(2-(4-(4 -(1-イソプロピ ル-1H-ピラゾ ール-4-イル)ピ ラゾロ[1,5-a] ピラジン-6-イ ル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)エ チル)ピペラジン- 1-カルボキシラ ート	質量スペクトル (apci)m /z=506. 3 (M+H)

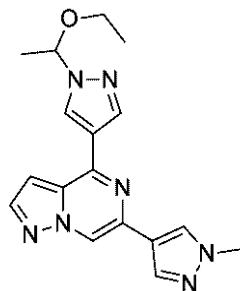
【0232】

合成例

実施例 1

4-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン

【化 9 6】



4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド(0.750g、2.78mmol)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.887g、3.33mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)ホスフィン(0.397g、0.833mmol)、及びPd₂dba₃(0.127g、0.139

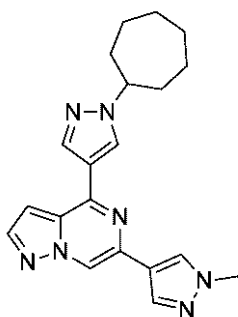
mmol) をジオキササン 30 mL 中で合わせた。反応混合物に、アルゴンを 5 分間にわたって噴霧し、その後、炭酸カリウム (4.16 mL、8.33 mmol) を攪拌しながら添加した。噴霧をさらに 2 分間にわたって継続し、その後、反応容器を密閉し、次いで、終夜 75 ° に加熱した。反応混合物を EtOAc 200 mL で希釈し、ブライン 20 mL で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で除去した。残渣をシリカ (ヘキサン中の 80% EtOAc) 上で精製して、4 - (1 - (1 - エトキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.340 g、0.957 mmol、収率 34.5%) を得た。質量スペクトル (apci) m/z = 338.1 (M+H)。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0233】

実施例 2

4 - (1 - シクロヘプチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン

【化 97】



4 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジンヒドロクロリド (30 mg、0.11 mmol) 及び 1 - シクロヘプチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (64 mg、0.22 mmol) を K₂CO₃ (167 µL、0.33 mmol) 及び THF (1 mL) 中に溶解した。Pd₂dba₃ (2.5 mg、0.0028 mmol) 及びジシクロヘキシル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (5.3 mg、0.011 mmol) を添加した。バイアルを密閉し、終夜 70 ° に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、デカンテーションし、濃縮し、シリカゲル (ヘキサン中の 80% EtOAc) 上で精製して、4 - (1 - シクロヘプチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (33 mg、0.091 mmol、収率 82%) を黄褐色のワックス状固体として得た。質量スペクトル (apci) m/z = 362.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 6H)。

【0234】

10

20

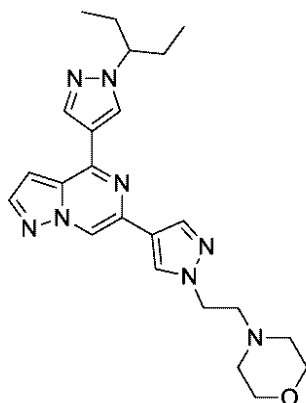
30

40

50

実施例 3

4 - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル)
 モルホリン
 【化 9 8】



10

DMA 1 mL 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 0 4 2 g
 、 0 . 1 3 1 mmol) の溶液に、 4 - (2 - クロロエチル) モルホリンヒドロクロリド
 (0 . 0 4 8 6 g 、 0 . 2 6 1 mmol) 及び炭酸セシウム (0 . 1 7 0 g 、 0 . 5 2 3
 mmol) を添加し、反応混合物を 70 で終夜撹拌した。反応混合物を逆相クロマトグ
 ラフィー (C 1 8 、 0 ~ 5 0 % C H ₃ C N / 水) によって精製して、 4 - (2 - (4 - (4 -
 (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 -
 a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) モルホリン (0 . 0
 2 2 2 g 、 0 . 0 5 1 1 mmol 、 収率 3 9 . 1 %) を得た。質量スペクトル (apci)
 m / z = 4 3 5 . 2 (M + H) 。 ¹ H NMR (C D C l ₃) 8 . 4 6 (d
 , J = 0 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (s
 , 1 H) , 8 . 0 6 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , J = 2 . 3 Hz
 , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (dd , J = 2 . 3 ,
 0 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 3 2 (t , J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 4
 . 0 7 - 3 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 7 2 (m , 4 H) , 2 . 8 9 (t ,
 J = 6 . 7 Hz , 2 H) , 2 . 5 3 (m , 4 H) , 2 . 0 6 - 1 . 8
 5 (m , 4 H) , 0 . 8 6 (t , J = 7 . 4 Hz , 3 H) 。

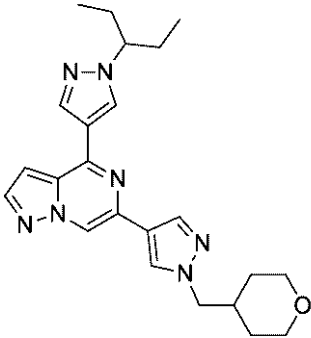
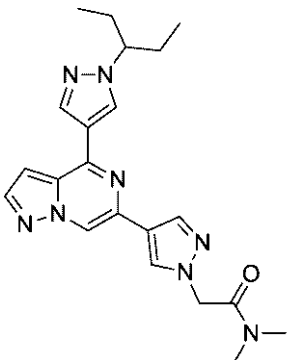
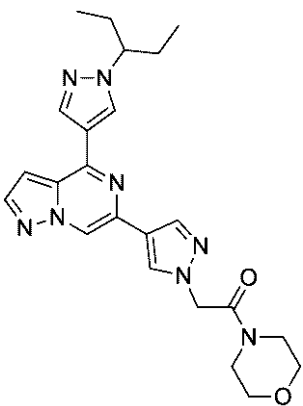
20

30

【 0 2 3 5 】

次の化合物を、実施例 3 のために記載した手順に従って調製した。

【化 9 9】

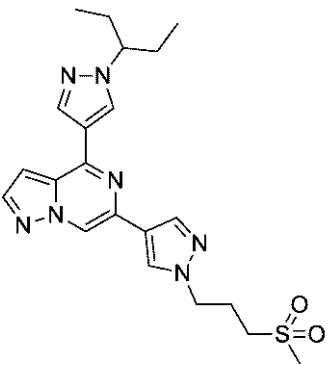
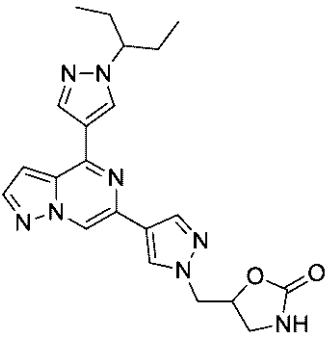
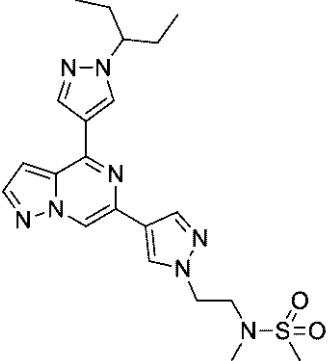
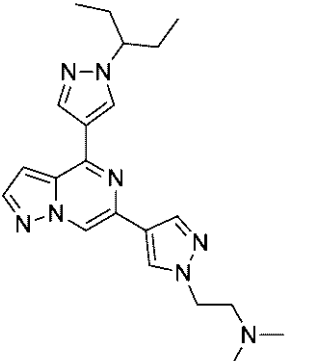
実 施 例	構 造	名 称	デ ー タ
4		4-（1-（ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（1-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 4 2 0 . 2 (M+H)
5		N, N-ジメチル-2-（4-（4-（1-（ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）アセトアミド	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 4 0 7 . 2 (M+H)
6		1-モルホリノ-2-（4-（4-（1-（ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エタノン	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 4 4 9 . 2 (M+H)

10

20

30

【化 1 0 0】

7		6 - (1 - (3 - (メチルスルホニル) プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 4 2 . 2 (M + H)
8		5 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 2 1 . 2 (M + H)
9		N - メチル - N - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) メタンスルホンアミド	質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 5 7 . 2 (M + H)
1 0		N, N - ジメチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタンアミン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 3 9 3 . 2 (M + H)

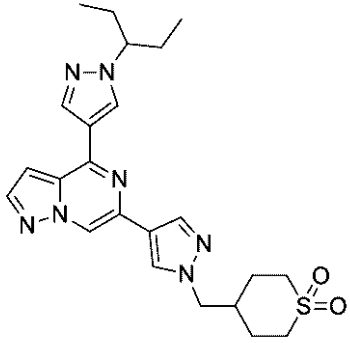
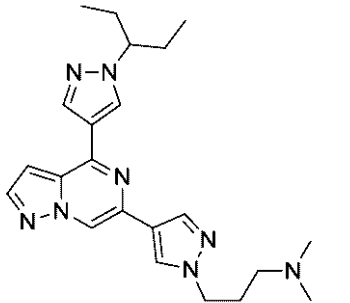
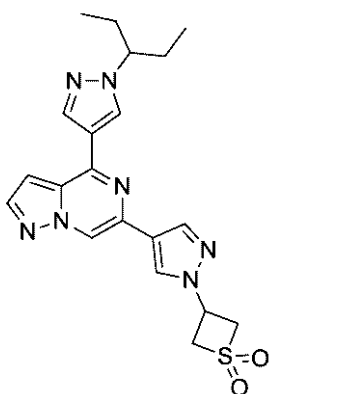
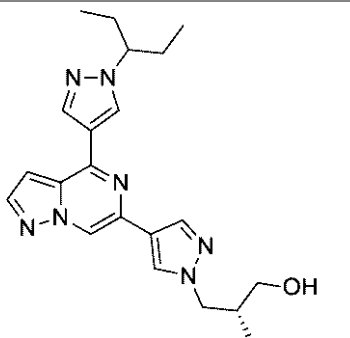
10

20

30

40

【化 1 0 1】

1 1		4-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド	質量スペクトル (a p c i) m/z = 468.2 (M+H)
1 2		N,N-ジメチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-アミン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 407.3 (M+H)
1 3		3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド	質量スペクトル (a p c i) m/z = 426.2 (M+H)
1 4		(R)-2-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 394.9 (M+H)

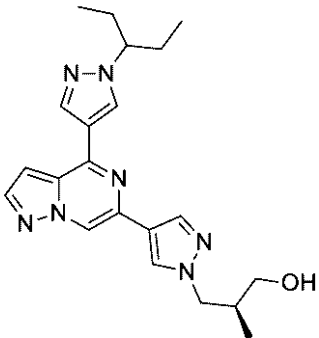
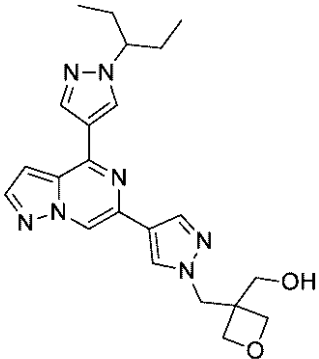
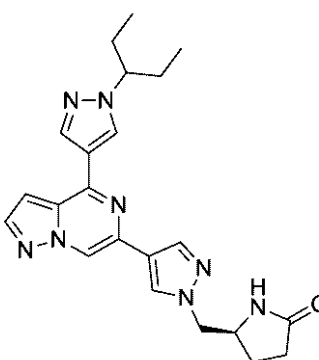
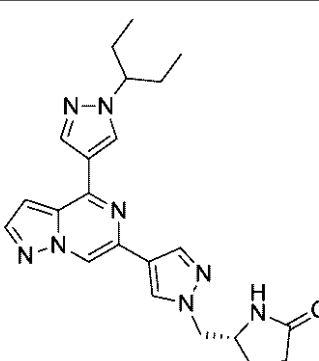
10

20

30

40

【化 1 0 2】

15		(S)-2-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 394.2 (M+H)
16		(3-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メタノール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.2 (M+H)
17		(S)-5-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-2-オン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 419.2 (M+H)
18		(R)-5-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-2-オン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 419.2 (M+H)

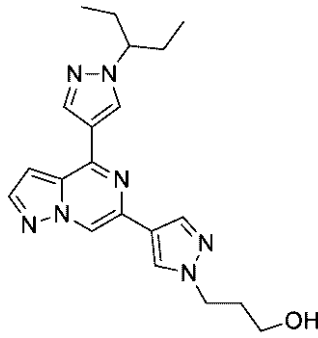
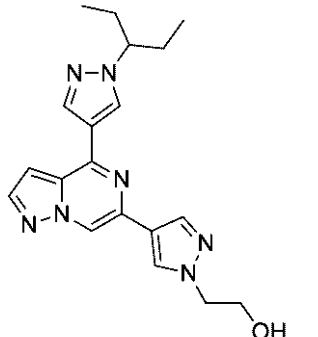
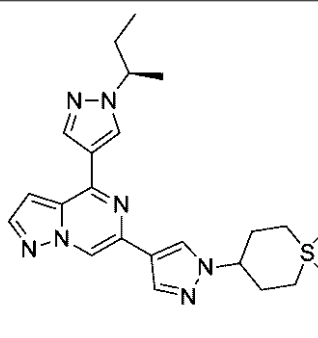
10

20

30

40

【化 103】

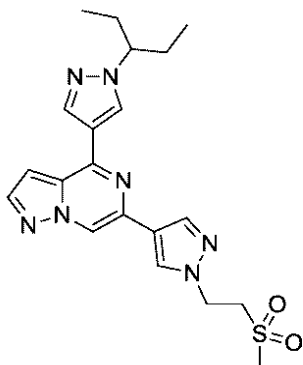
19		3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	質量スペクトル (apci) m/z = 380.2 (M+H)
20		2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	質量スペクトル (apci) m/z = 366.1 (M+H)
21		(R)-4-(4-(4-(1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド	質量スペクトル (apci) m/z = 440.2 (M+H)

【0236】

実施例 22

6-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン

【化 104】



CH₃CN 1 mL 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.042 g、0.131 mmol) の溶液に、(メチルスルホニル)エテン (0.00139 g、0.0131 mmol) 及び 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピリミ

ド[1, 2-a]アゼピン(0.00mmol)を添加し、反応混合物を70℃で終夜撹拌した。反応混合物を、逆相クロマトグラフィー(C18、0~50%CH₃CN/水)によって精製して、6-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン(0.0397g、0.0929mmol、収率71.1%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z=428.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.48(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.04(m, 2H), 6.97(dd, J=2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.70(t, J=6.1 Hz, 2H), 4.04(m, 1H), 3.73(t, J=6.1 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.07-1.85(m, 4H), 0.86(t, J=7.2 Hz, 6H)。

【0237】

次の化合物を、実施例57のために記載した手順に従って調製した。

【化105】

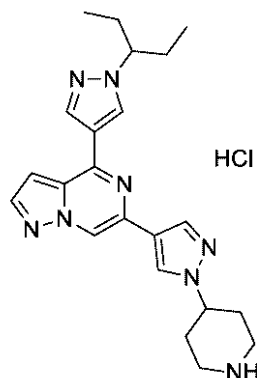
実施例	構造	名称	データ
23		N, N-ジメチル-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンスルホンアミド	質量スペクトル(apci)m/z=457.2(M+H)
24		2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンスルホンアミド	質量スペクトル(apci)m/z=429.1(M+H)

【0238】

実施例25

4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジンヒドロクロリド

【化 106】



10

ステップA: DMA 1 mL 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 5 m m o l) の溶液に、tert - ブチル 4 - ((メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 1 g 、 0 . 7 5 m m o l) 及び炭酸セシウム (0 . 3 2 g 、 1 . 0 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 70 で終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 20 ~ 100 % EtOAc) 上で精製して、tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 0 6 5 g 、 0 . 1 3 m m o l 、 収率 5 2 %) を得た。

20

【0239】

ステップB: イソプロピルアルコール (1 mL) 中の tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 0 6 0 g 、 0 . 1 1 9 m m o l) の溶液に、塩化水素 (0 . 0 0 4 3 4 g 、 0 . 1 1 9 m m o l) (イソプロピルアルコール中の 5 M 溶液 1 mL) を添加し、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンヒドロクロリド (3 9 . 8 m g 、 収率 8 3 %) を得た。質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 0 5 . 2 (M + H) 。 ¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 0 4 (s , 1 H) , 8 . 9 8 (b r s , 1 H) , 8 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 7 3 (b r s , 1 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 2 . 3 , 0 . 8 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (m , 1 H) , 4 . 1 4 (m , 1 H) , 3 . 4 3 (m , 2 H) , 3 . 1 1 (m , 2 H) , 2 . 3 5 - 2 . 1 5 (m , 4 H) , 1 . 8 8 (m , 4 H) , 0 . 7 5 (t , J = 7 . 2 H z , 6 H) 。

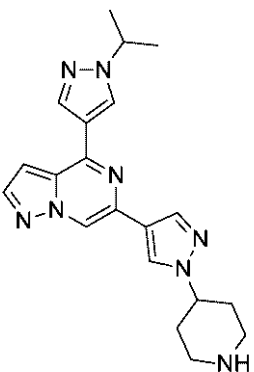
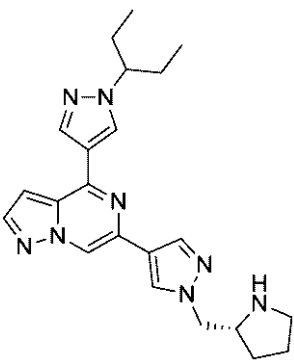
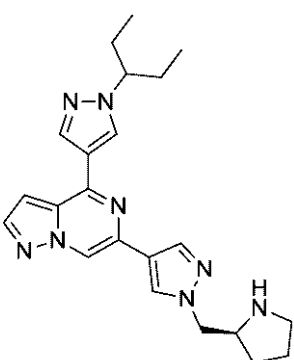
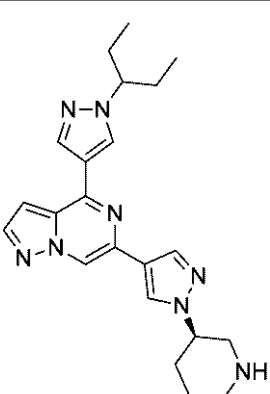
30

40

【0240】

次の化合物を、実施例 6 1 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 0 7】

実施例	構造	名称	データ
2 6		4-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン	質量スペクトル（a p c i）m/z = 377.2（M+H）
2 7		（R）-4-（1-（ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（1-（ピロリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン	質量スペクトル（a p c i）m/z = 405.2（M+H）
2 8		（S）-4-（1-（ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（1-（ピロリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン	質量スペクトル（a p c i）m/z = 405.2（M+H）
2 9		（R）-4-（1-（ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（1-（ピペリジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン	質量スペクトル（a p c i）m/z = 405.2（M+H）

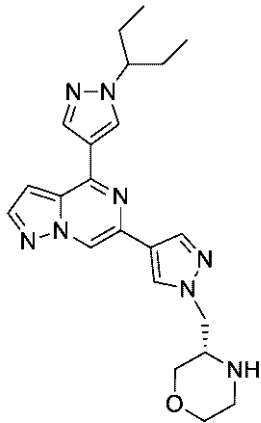
10

20

30

40

【化 108】

30		(S)-3-((4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrrolidin-1-yl)methyl)morpholine	質量スペクトル (a p c i) m/z = 421.2 (M+H)
----	---	---	-------------------------------------

10

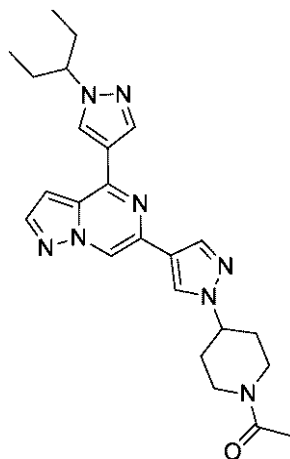
【0241】

実施例 31

1-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrrolidin-1-yl)エタノン

【化 109】

20



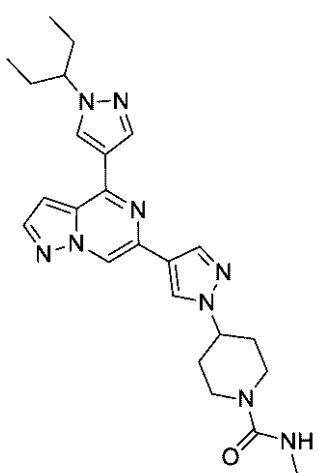
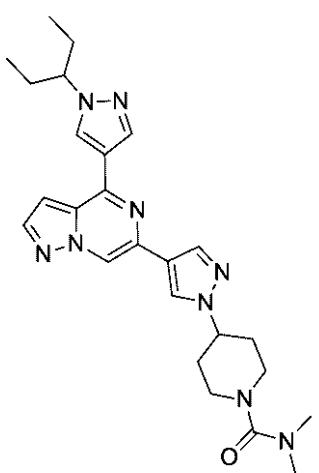
30

4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-(1-(pyrrolidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin塩酸塩 (20 mg、0.04 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) 中で攪拌し、氷浴内で冷却した。トリエチルアミン (23 μL 、0.16 mmol) を、続いて、無水酢酸 (5.9 μL 、0.06 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴内で15分間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチした。層を分離し、有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製して、1-(4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrrolidin-1-yl)エタノン (9 mg、収率48%) を得た。質量スペクトル (a p c i) m/z = 447.3 (M+H)。 ^1H NMR (d_6 -DMSO) 8.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.75 (td, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 - 1.75 (m, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

40

50

【化 1 1 1】

3 4		N-メチル-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	質量スペクトル (a p c i) m/z = 462.3 (M+H)
3 5		N, N-ジメチル-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	質量スペクトル (a p c i) m/z = 476.3 (M+H)

10

20

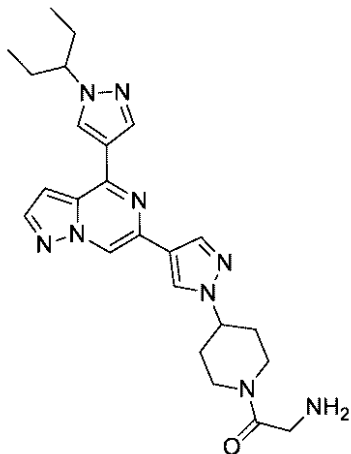
【0 2 4 3】

実施例 3 6

2-アミノ-1-(4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

30

【化 1 1 2】



40

ステップ A : 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン二塩酸塩 (30 mg、0.063 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) 中で攪拌し、 Et_3N (52 μL 、0.38 mmol) を、続いて、2,5-ジオキソピロリ

50

ジン - 1 - イル 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) アセタート (34 mg、0.13 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。水 (0.1 mL) を添加し、反応混合物を濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィー (水中の 5 ~ 95 % CH_3CN) によって精製して、t e r t - ブチル (2 - オキソ - 2 - (4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) カルバマート (25 mg、収率 71 %) を得た。

【 0 2 4 4 】

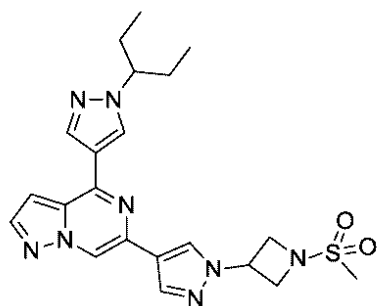
ステップ B : t e r t - ブチル (2 - オキソ - 2 - (4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) カルバマート (24 mg、0.042 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中に溶解し、イソプロピルアルコール中の 5.5 M HCl (155 μL 、0.85 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間にわたって攪拌した。溶媒を蒸発させて、2 - アミノ - 1 - (4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン (21.5 mg、収率 94 %) を得た。質量スペクトル (a p c i) $m/z = 462.2$ ($M+H$)。 ^1H NMR (d_6 - DMSO) 9.00 (d , $J = 0.8$ Hz , 1 H) , 8.74 (s , 1 H) , 8.45 (s , 1 H) , 8.40 (s , 1 H) , 8.18 (s , 1 H) , 8.17 (d , $J = 2.5$ Hz , 1 H) , 8.12 (m , 2 H) , 7.37 (dd , $J = 2.5$, 1.0 Hz , 1 H) , 4.56 (tt , $J = 11.1$, 4.1 Hz , 1 H) , 4.49 (m , 1 H) , 4.14 (m , 1 H) , 3.95 (m , 4 H) , 3.26 (m , 1 H) , 2.93 (m , 1 H) , 2.15 (m , 2 H) , 2.01 (m , 1 H) , 1.97 - 1.80 (m , 4 H) , 0.75 (t , $J = 7.2$ Hz , 6 H)。

【 0 2 4 5 】

実施例 37

6 - (1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

【 化 1 1 3 】



ステップ A : 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0.50 g、1.6 mmol) を DMF (8 mL) 中に溶解した。t e r t - ブチル 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (0.39 g、1.6 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1.01 g、3.1 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、70 に加熱した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 10 ~ 80 % EtOAc) 上で精製して、t e r t - ブチル 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 ,

5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (0 . 5 5 g、収率 7 4 %) を得た。

【 0 2 4 6 】

ステップ B : t e r t - ブチル 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (0 . 5 g、1 . 1 m m o l) を CH_2Cl_2 中に溶解した。T F A (1 0 m L) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液及び CHCl_3 中の 5 % イソプロピルアルコールの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 8 0 m g、収率 9 6 %) を黄褐色の固体として得た。質量スペクトル (a p c i) $m/z = 377.2$ (M + H) 。

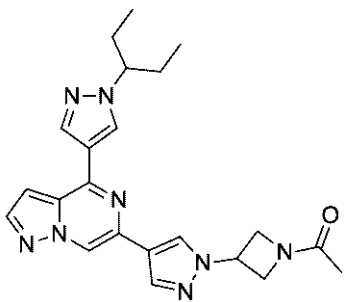
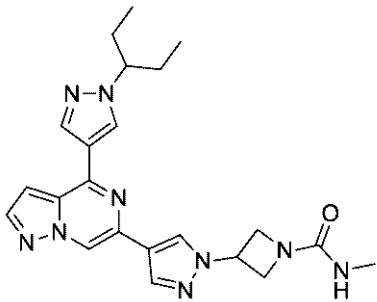
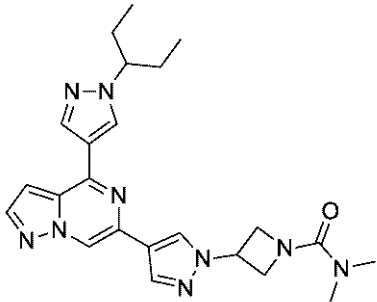
【 0 2 4 7 】

ステップ C : 6 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 0 m g、0 . 0 7 9 7 m m o l) を T H F (0 . 5 m L) 中に溶解し、トリエチルアミン (1 3 . 3 μL 、0 . 0 9 5 6 m m o l) を、続いて、塩化メタンスルホニル (6 . 8 3 μL 、0 . 0 8 7 7 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 5 分間にわたって攪拌した。反応混合物を水で希釈し、D C M で、次いで、E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 9 0 % E t O A c) 上で精製して、6 - (1 - (1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (2 5 m g、0 . 0 5 5 0 m m o l、収率 6 9 . 0 %) を淡黄色の固体として得た。質量スペクトル (a p c i) $m/z = 455.2$ (M + H) 。 ^1H N M R (CDCl_3) 8 . 4 7 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 9 7 (d d , J = 2 . 3 , 1 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 7 (m , 2 H) , 4 . 5 3 - 4 . 4 0 (m , 4 H) , 4 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 8 5 (m , 4 H) , 0 . 8 6 (t , J = 7 . 4 H z , 6 H) 。

【 0 2 4 8 】

次の化合物を、実施例 8 0 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 1 4】

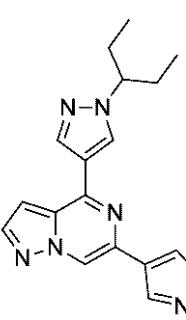
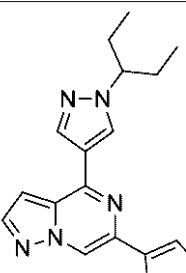
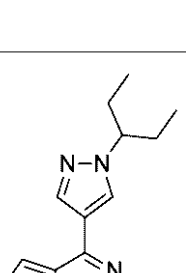
実施例	構造	名称	データ
38		1-(3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン	質量スペクトル (apci) m/z = 419.2 (M+H)
39		N-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド	質量スペクトル (apci) m/z = 434.2 (M+H)
40		N,N-ジメチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド	質量スペクトル (apci) m/z = 448.2 (M+H)

10

20

30

【化 1 1 5】

4 1		ビス-N, N-ジメチル -P-(3-(4-(4 -(1-(ペンタン-3 -イル)-1H-ピラゾ ール-4-イル)ピラゾ ロ[1, 5-a]ピラジ ン-6-イル)-1H- ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) ホスホン酸アミド	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 5 1 1. 2 (M +H)
4 2		2-メチル-1-(3- (4-(4-(1-(ペ ンタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4- イル)ピラゾロ[1, 5 -a]ピラジン-6-イ ル)-1H-ピラゾール -1-イル)アゼチジ ン-1-イル)プロパン -1-オン	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 4 4 7. 3 (M +H)
4 3		シクロプロピル(3- (4-(4-(1-(ペ ンタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4- イル)ピラゾロ[1, 5 -a]ピラジン-6-イ ル)-1H-ピラゾール -1-イル)アゼチジ ン-1-イル)メタノン	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 4 4 5. 2 (M +H)

10

20

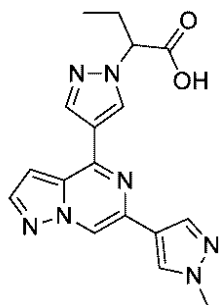
30

【 0 2 4 9 】

实施例 44

2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸

【化 1 1 6】



40

THF (5 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタノアート (0 . 2 0 g 、 0 . 4 9 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (2 . 5 mL 、 4 . 9 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮して、THF を除去し、水層を HCl (1 M) で酸性化した。水層を EtOAc に抽

50

出し、有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、2-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸(0.140g、収率82%)を得た。質量スペクトル(apci) $m/z = 350.1$ (M-H)。 1H NMR (d_6 -DMSO) 13.16 (s, 1H), 8.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

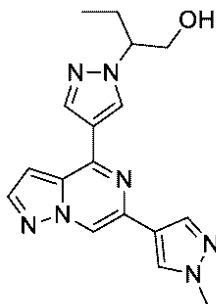
10

【0250】

実施例 45

2-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-オール

【化117】



20

イソプロピルアルコール(1mL)中のtert-ブチル2-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタノアート(0.05g、0.12mmol)の溶液に、 $NaBH_4$ (0.014g、0.37mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間にわたって攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcに抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル(CH_2Cl_2 中の0~10%MeOH)上で精製して、2-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1-オール(0.013g、0.039mmol、収率31%)を得た。質量スペクトル(apci) $m/z = 338.1$ (M+H)。 1H NMR (d_6 -DMSO) 8.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

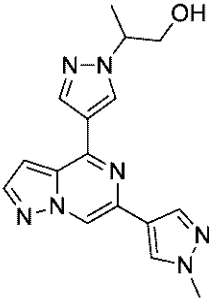
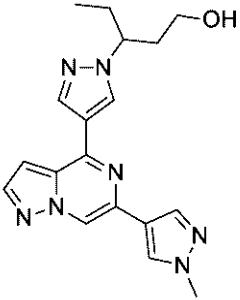
30

40

【0251】

次の化合物を、実施例45のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 1 8】

実施例	構造	名称	データ
46		2-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	質量スペクトル (apci) m/z = 324.1 (M+H)
47		3-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ペンタン-1-オール	質量スペクトル (apci) m/z = 352.1 (M+H)

10

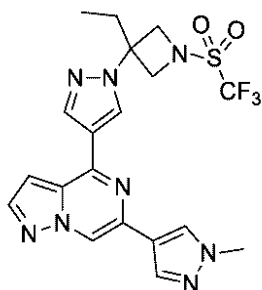
20

【 0 2 5 2 】

实施例 48

4 - (1 - (3 - エチル - 1 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

【化 1 1 9】



30

ステップA： 4 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンヒドロクロリド (1 . 0 g、 3 . 7 mmol)、 tert - ブチル 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (2 . 01 g、 4 . 6 mmol)、 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピルピフェニル (XPHOS) (353 mg、 0 . 74 mmol)、及び Pd₂ (dba)₃ (170 mg、 0 . 19 mmol) を THF (15 mL) 中で合わせ、 K₂CO₃ (7 . 4 mL、 2 . 0 M、 14 . 8 mmol) で処理した。反応容器を密閉し、 80 °C 油浴内に入れ、終夜撹拌した。反応混合物を、 EtOAc を用いて GF / F 紙を通して濾過し、水で洗浄した。濾液層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (20 % アセトン / CH₂Cl₂) 上で精製して、 tert - ブチル 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (1 . 47 g、 収率 78 . 3 %) をベージュ色の固体として得た。

50

【0253】

ステップB: CH_2Cl_2 (20 mL) 中の tert - ブチル 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (1.47 g、2.9 mmol) の溶液を 5 ~ 6 N HCl / イソプロピルアルコール (10 mL) で処理した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、真空中で乾燥させて、エチル 2 - (3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセタートジヒドロクロリド (1.56 g、収率 112%) を黄色の固体として得た。

10

【0254】

ステップC: CH_2Cl_2 (50 mL) 中のエチル 2 - (3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセタートジヒドロクロリド (1.39 g、2.9 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (2.02 mL、14.5 mmol) を添加し、得られた溶液を 0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホンクロリド (340 μL 、3.19 mmol) で滴下処理した。反応混合物を 0 で 2 時間にわたって撹拌した。反応混合物をトリフルオロメタンスルホンクロリド (200 μL) で処理し、さらに 30 分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 及び CH_2Cl_2 (50 mL) の間で分配し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 2 - (3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセタート (1.54 g、収率 98.6%) をベージュ色の泡として得た。

20

【0255】

ステップD: THF (50 mL) 中のエチル 2 - (3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセタート (1.0 g、1.86 mmol) の溶液に 0 で、3 分かけて LiAlH_4 (1.11 mL、1.0 M、1.11 mmol) を滴下添加した。1 時間後に、 LiAlH_4 0.5 mL を添加し、反応混合物を 10 分間にわたって撹拌した。反応混合物を硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、室温で 30 分間にわたって撹拌し、次いで、GF/F 紙を通して濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 2.5% MeOH) 上で精製して、2 - (3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール (394 mg、収率 42.7%) を白色の固体として得た。

30

【0256】

ステップE: 2 - (3 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール (50 mg、0.10 mmol) 及びペルブromoメタン (67 mg、0.20 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) 中に溶解した。トリフェニルホスフィン (53 mg、0.20 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間にわたって撹拌した。反応混合物をシリカゲル (ヘキサン中の 70% EtOAc) 上で直接精製して、粗製の 4 - (1 - (3 - (2 - ブロモエチル) - 1 - (トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (81 mg、0.14 mmol、収率 14.4%) を多少の $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$ と共に得た。

40

50

【0257】

ステップF: 4-(1-(3-(2-ブロモエチル)-1-((トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(56mg、0.10mmol)をTHF(1mL)中に溶解し、カリウム2-メチルプロパン-2-オラート(200μL、0.20mmol)を添加した。反応混合物を室温で15分間にわたって攪拌した。反応混合物を、NH₄OAc水溶液でクエンチした。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(ヘキサン中の80%EtOAc)上で、続いて、逆相クロマトグラフィー(C18、水中の10~95%CH₃CN)で精製して、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)-3-ビニルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(18mg、0.038mmol、収率38%)を白色の泡として得た。

10

【0258】

ステップG: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)-3-ビニルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(18mg、0.0376mmol)をMeOH/EtOAc(2:1)中に溶解し、10%Pd/Cを添加し、水素雰囲気下で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮して、4-(1-(3-エチル-1-((トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(14.8mg、0.0308mmol、収率81.9%)を黄褐色の固体として得た。質量スペクトル(apci)m/z = 481.1(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.48(d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.05(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.93(s, 1H), 6.93(dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.86(d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.38(d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 2.36(q, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

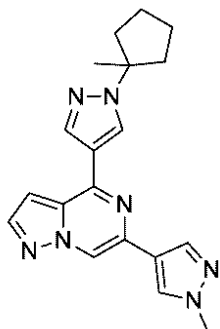
30

【0259】

実施例49

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(1-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン

【化120】



40

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.100g、0.377mmol)及びメチレンシクロペンタン(0.992mL、9.42mmol)をTFA3mL中で合わせた。添加すると、反応混合物は還流し始めた。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(50mL)及び1M NaOH(20mL)の間で分配した。有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(CH₂Cl₂中の

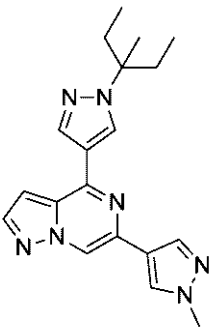
50

10%アセトン)上で精製して、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(1-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.068g、0.194mmol、収率51.4%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z=348.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.44(d, J=0.8 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.02(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.94(s, 2H), 6.93(dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 2.47(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.84(m, 4H), 1.68(s, 3H)。

【0260】

次の化合物を、実施例49のために記載した手順に従って調製した。

【化121】

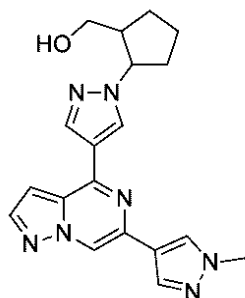
実施例	構造	名称	データ
50		6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(3-メチルペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル(apci)m/z=350.2(M+H).

【0261】

実施例51

(2-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンチル)メタノール

【化122】



ステップA: ジオキサン50mL中の4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド(0.565g、2.09mmol)、メチル2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタンカルボキシレート(0.670g、2.09mmol)、及びK₂CO₃(4.18mL、8.37mmol)の溶液を、窒素で5分間にわたって脱気した。Pd₂(dba)₃(0.192g、0.209mmol)及びジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(0.200g、0.418mmol)を添加し、反応混合物を5分間にわたって脱気し、次いで、終夜80℃に加熱した。反応混合物を水(50mL)及びEtOAc(100mL)の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィー(C18、水中の5~95%CH₃CN)によって精製して、メチル2-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)

- 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタンカルボキシラート (0 . 4 0 g、収率 4 8 . 8 %) を得た。

【 0 2 6 2 】

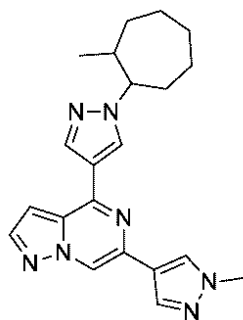
ステップ B : メチル 2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタンカルボキシラート (0 . 1 5 0 g、0 . 3 8 m m o l) 及び T H F 4 m L を合わせ、
- 4 0 に冷却した。L i A l H ₄ (0 . 3 8 m L、0 . 3 8 m m o l) をゆっくり添加し、反応混合物を 1 時間にわたって撹拌した。冷反応混合物に、過剰の硫酸ナトリウム十水和物を添加し、反応混合物を撹拌し、室温に加温した。1 時間後に、反応混合物を E t O A c で希釈し (5 0 m L)、ナイロン膜を通して濾過し、濃縮して、(2 - (4 - (6
- (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンチル) メタノール (0 . 1 1 8 g、0 . 2 9 9 m m o l、収率 7 8 %) を得た。質量スペクトル (a p c i) m / z = 3 6 4 . 1 (M + H) 。¹ H N M R (C D C l ₃) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)
8 . 4 1 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 1 (m , 2 H) , 6 . 9 0 (d d , J = 2 . 5 , 1 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (q , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 1 (q , J = 8 . 2 H z , 0 . 5 H) , 4 . 1 0 (m , 0 . 5 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 3 . 7 3 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (m , 1 H) , 2 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 4 2 - 2 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 1 4 - 1 . 4 5 (m , 5 H) 。

【 0 2 6 3 】

実施例 5 2

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (2 - メチルシクロヘプチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

【 化 1 2 3 】



D M A (2 m L) 中の 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (5 0 m g、0 . 1 9 m m o l) 及び 2 - メチルシクロヘプチルメタンスルホナート (5 8 m g、0 . 2 8 m m o l) の溶液を炭酸セシウム (1 2 3 m g、0 . 3 8 m m o l) で処理し、次いで、8 0 で、
密閉管内で、2 4 時間にわたって撹拌した。反応混合物を水 (3 0 m L) 及び E t O A c (2 0 m L) の間で分配し、水層を E t O A c で抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (1 0 % アセトン / C H ₂ C l ₂) 上で精製して、6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (2 - メチルシクロヘプチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 0 3 5 g、収率 4 9 %) を得た。質量スペクトル (a p c i) m / z = 3 7 6 . 2 (M + H) 。¹ H N M R (C D C l ₃) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)
8 . 4 4 (m , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d d , J = 2 . 3 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 4 (s , 2 H) , 6 .

9.3 (m, 1H), 4.55 (dt, J = 10.2, 5.3 Hz, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (td, J = 10.0, 3.7 Hz, 0.5H), 2.45 - 2.20 (m, 3H), 1.95 - 1.40 (m, 9H), 1.25 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 1.5H), 0.74 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H)。

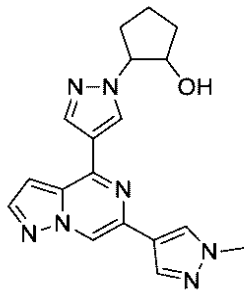
【0264】

実施例 53

2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタノール

10

【化124】



ステップA: アセトニトリル1mL中で、6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン(0.025g、0.0942mmol)、2 - クロロシクロペンタノン(0.0168g、0.141mmol)、及び1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン(0.0281mL、0.188mmol)を室温で合わせた。反応混合物を窒素下で密閉し、終夜80℃に加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル(CH₂Cl₂中の20%アセトン)上で精製して、2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタノン(14mg、収率38%)にした。

20

【0265】

ステップB: MeOH1mL中で、2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタノン(0.012g、0.035mmol)及びNaBH₄(0.0039g、0.10mmol)を0℃で合わせた。反応混合物を室温に加熱し、3時間にわたって撹拌した。反応混合物を水中の50%NaOH3滴でクエンチした。20分後に、反応混合物をTFA3滴でクエンチし、逆相クロマトグラフィー(C18、0.1%TFAを含む水中の5~95%CH₃CN)によって精製して、2 - (4 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタノール(20mg、収率166%)をジアステレオマーの混合物として得た。質量スペクトル(apci)m/z = 350.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.46 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.49 (m, 0.5H), 4.92 (m, 1H), 4.45 (m, 0.5H), 3.99 (m, 4H), 2.83 (m, 0.5H), 2.51 - 1.85 (m, 4.5H), 1.40 - 1.20 (m, 2H)。

30

40

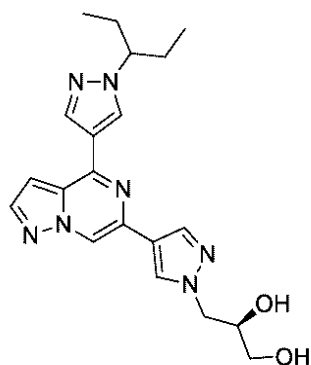
【0266】

実施例 54

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 1, 2 - ジオール

50

【化 1 2 5】



10

ステップA: DMF (3 mL) 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.56 g, 1.7 mmol) の溶液に窒素下で、 Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.5 mmol) を、続いて (S) - 4 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (0.52 g, 3.5 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、80 に加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた物質をシリカゲル (0 ~ 70 % EtOAc / CH_2Cl_2) 上で精製して、(R) - 6 - (1 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジンを得た。

20

【0 2 6 7】

ステップB: イソプロピルアルコール (10 mL) 中の (R) - 6 - (1 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.4 g, 0.92 mmol) に、12 M HCl 4 滴を添加し、反応混合物を2時間にわたって55 に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水中に入れた。水を、1 N NaOH を使用して塩基性にし、水層を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (0 ~ 10 % MeOH / CH_2Cl_2) 上で精製して、(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール (0.25 g, 0.63 mmol, 収率 69 %) を得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 396.2$ (M+H)。 ^1H NMR (d_6 - DMSO) 9.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 4H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

30

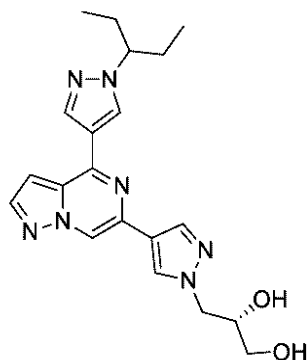
40

【0 2 6 8】

実施例 55

(S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール

【化 1 2 6】



10

ステップA: DMF (5 mL) 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.5 g、2 mmol) の溶液に、(R) - 4 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (0.5 g、3 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1 g、3 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、70 に加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc に抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 0 ~ 70 % EtOAc) 上で精製して、(S) - 6 - (1 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.4 g、0.9 mmol、収率 59 %) を得た。

20

【0 2 6 9】

ステップB: イソプロピルアルコール (10 mL) 中の (S) - 6 - (1 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.4 g、0.918 mmol) の溶液に、HCl 4 滴を添加し、反応混合物を 2 時間にわたって 60 に加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を EtOAc 及び 1N NaOH の間で分配した。合わせた有機相を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 1 ~ 10 % MeOH) 上で精製して、固体を得、これを、メチル tert - ブチルエーテルで摩擦して、(S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール (0.118 g、0.298 mmol、収率 32.5 %) を得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 396.2$ (M+H)。 ^1H NMR (d_6 - DMSO) 9.01 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 4H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

30

40

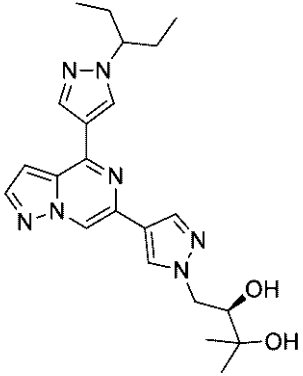
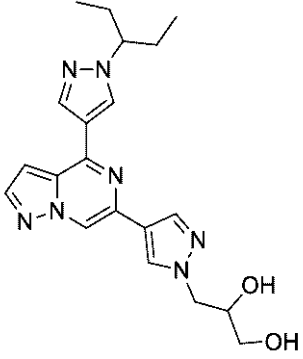
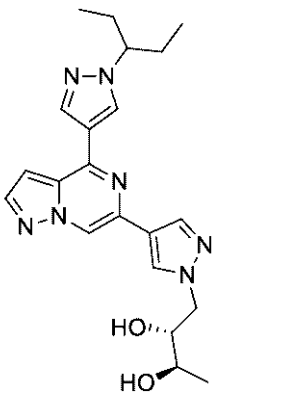
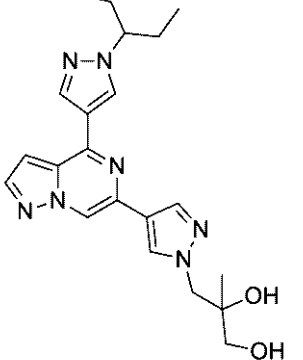
【0 2 7 0】

次の化合物を、実施例 55 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 2 7】

実施例	構造	名称	データ
56		(S)-3-メチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジシン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2,3-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 424.2 (M+H)

【化 1 2 8】

57		(R)-3-メチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 424.2 (M + H)
58		3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 396.2 (M + H)
59		(2R,3R)-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
60		2-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)

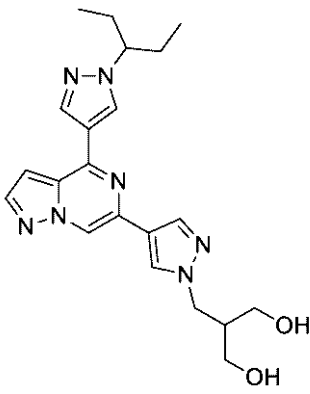
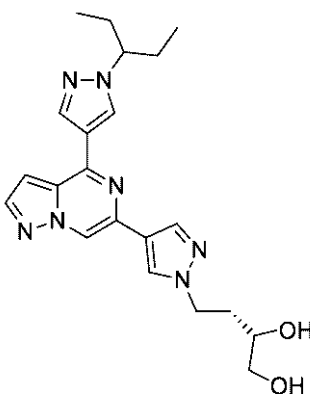
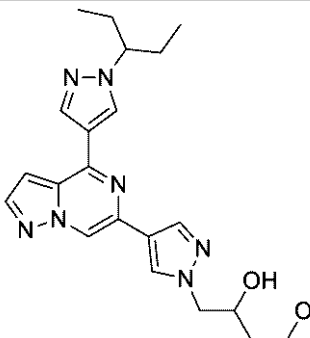
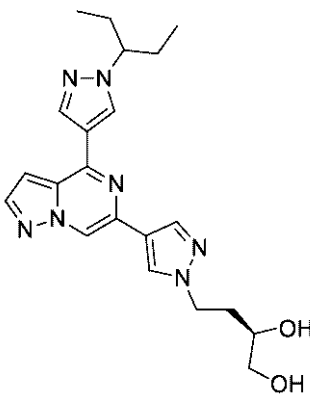
10

20

30

40

【化 1 2 9】

6 1		2-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
6 2		(S)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
6 3		4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
6 4		(R)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)

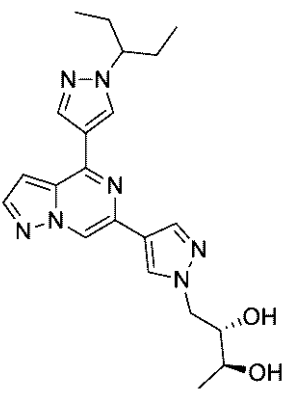
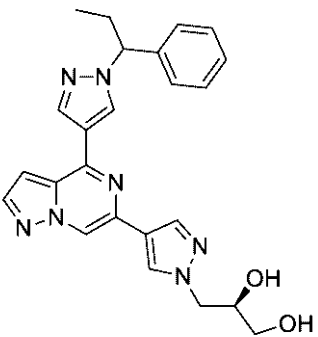
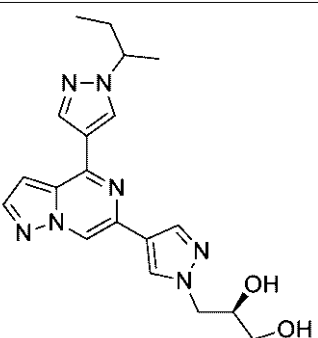
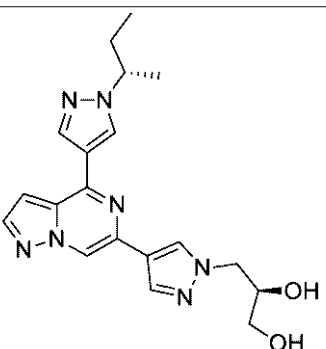
10

20

30

40

【化 1 3 0】

6 5		(2 S, 3 S) - 1 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 2, 3 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
6 6		(2 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (1 - フェニルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 444.2 (M + H)
6 7		(2 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (sec - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 382.2 (M + H)
6 8		(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((S) - sec - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 382.2 (M + H)

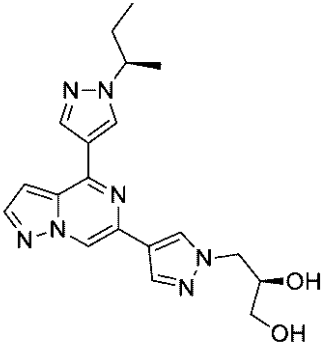
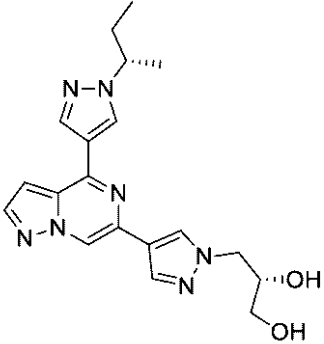
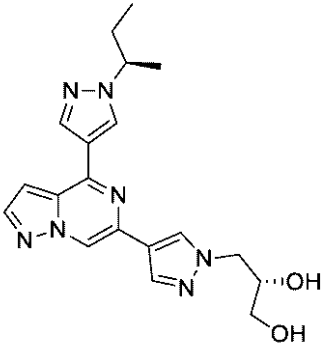
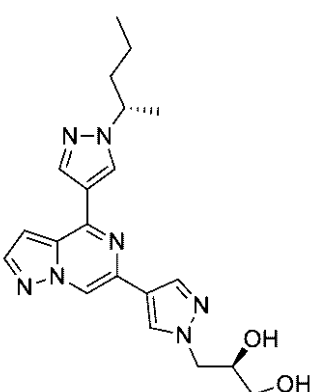
10

20

30

40

【化 1 3 1】

69		(R)-3-(4-(4-(1-((R)-sec-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 382.2 (M+H)
70		(S)-3-(4-(4-(1-((S)-sec-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)プロパン-1,2-ジオールヒドロクロリド	質量スペクトル (apci) m/z = 382.2 (M+H)
71		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-sec-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 382.2 (M+H)
72		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-pentan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 396.2 (M+H)

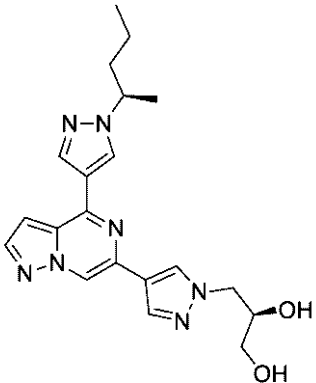
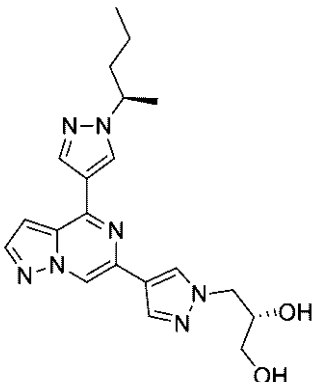
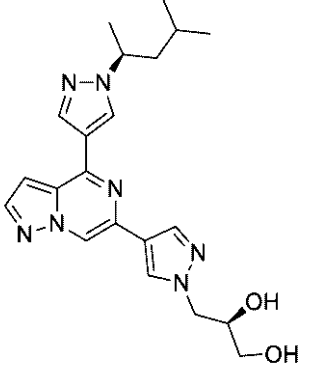
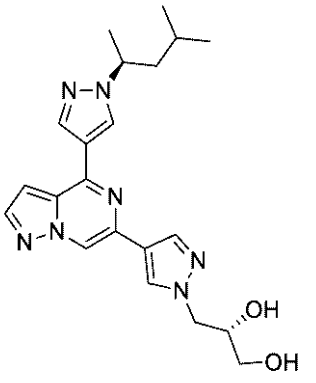
10

20

30

40

【化 1 3 2】

7 3		(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - ペンタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジンを 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 396.2 (M + H)
7 4		(S) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - ペンタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジンを 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 396.2 (M + H)
7 5		(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((S) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジンを 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
7 6		(S) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((S) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジンを 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)

10

20

30

40

【化 1 3 3】

77		(R)-3-(4-(4-(1-((R)-4-メチルペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M+H)
78		(S)-3-(4-(4-(1-((R)-4-メチルペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M+H)
79		(2R)-3-(4-(4-(1-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 458.2 (M+H)
80		(R)-3-(4-(4-(1-((S)-3-メチルブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 396.2 (M+H)

10

20

30

40

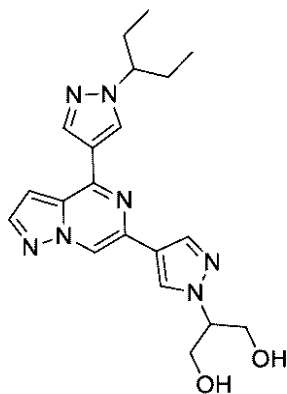
【0271】

実施例 81

2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール

50

【化 1 3 4】



10

DMF (2 mL) 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (200 mg、0.62 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.0 g、3.1 mmol) 及び 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルメタンスルホナート (262 mg、1.2 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、80 に加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 100 % EtOAc) 上で精製して、6 - (1 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0.2 g、0.46 mmol、収率 74 %) を得た。

20

【 0 2 7 2 】

イソプロピルアルコール (10 mL) 中の 6 - (1 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0.18 g、0.41 mmol) の溶液に、12 M HCl 2 滴を添加し、反応混合物を 1 時間にわたって 80 に加熱した。反応物を真空中で濃縮し、物質を飽和 NaHCO_3 水溶液及び EtOAc の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 10 % MeOH) 上で精製して、2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール (0.13 g、0.33 mmol、収率 80 %) を得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 396.2$ ($M+H$)。 ^1H NMR (d_6 - DMSO) 8.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.30 (pentet, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 1.99 - 1.79 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)

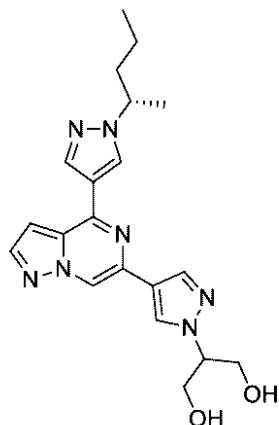
30

40

実施例 8 2

(S) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール

【化 1 3 5】



10

ステップA: DMF (0.5 mL) 中の (S) - 4 - (1 - (ペンタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.10 g、0.31 mmol) のスラリーに、2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルメタンスルホナート (0.16 g、0.62 mmol) 及び Cs_2CO_3 (0.20 g、0.62 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、70 に加熱した。反応混合物を EtOAc 及び水の間で分配した。合わせた有機相を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製の物質をシリカゲル (0 ~ 100% EtOAc / CH_2Cl_2) 上で精製して、(S) - 4 - (1 - (ペンタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.10 g、0.21 mmol、収率 66%) を得た。

20

【0273】

ステップB: イソプロピルアルコール (10 mL) 中の (S) - 4 - (1 - (ペンタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.10 g、0.21 mmol) の溶液に、 HCl_2 滴を添加し、反応混合物を2時間にわたって60 に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc 及び 0.1 N NaOH の間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製の物質をシリカゲル (0 ~ 10% MeOH / CH_2Cl_2) 上で精製して、(S) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 3 -ジオール (0.009 g、0.023 mmol、収率 11%) を得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 396.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.37 - 1.18 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

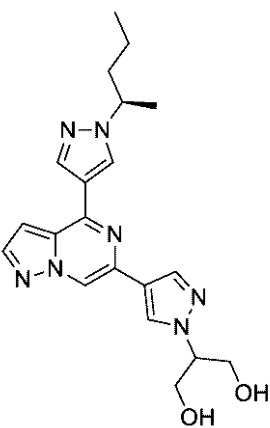
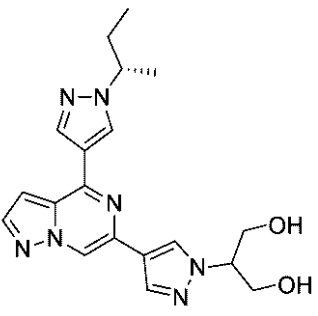
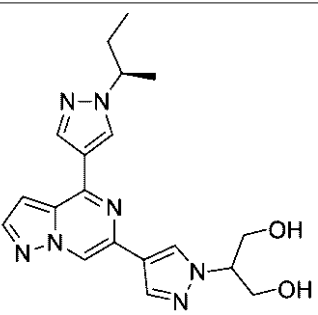
30

40

【0274】

次の化合物を、実施例 82 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 3 6】

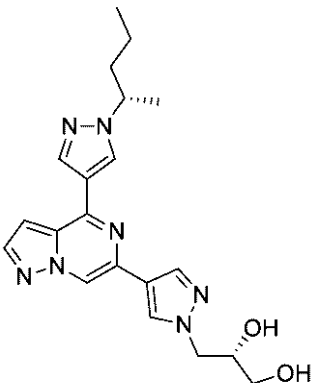
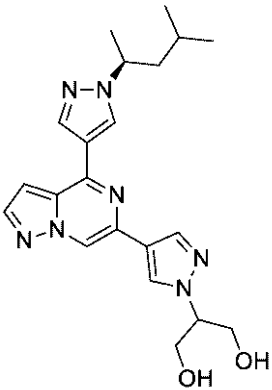
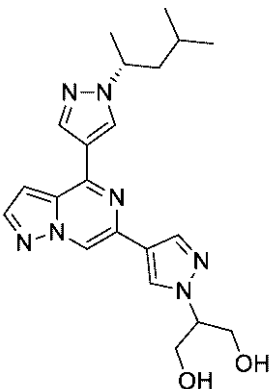
実施例	構造	名称	データ
8 3		(R)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 396.2 (M + H)
8 4		(S)-2-(4-(4-(1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 382.2 (M + H)
8 5		(R)-2-(4-(4-(1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 382.2 (M + H)

10

20

30

【化 1 3 7】

		ル	
8 6		(S)-3-(4-(4-(1-((S)-ペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 396.2 (M + H)
8 7		(S)-2-(4-(4-(1-(4-メチルペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
8 8		(R)-2-(4-(4-(1-(4-メチルペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)

10

20

30

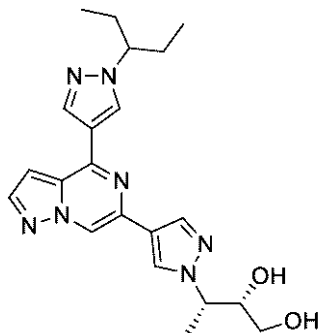
【0 2 7 5】

実施例 8 9

(2S, 3S)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール

40

【化 1 3 8】



10

ステップA： 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 2 g , 0 . 6 mmol) に、 Cs_2CO_3 (0 . 4 g , 1 mmol) を添加し、続いて、DMF 8 mL を添加した。反応混合物に、1 - ((R) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エチルメタンスルホナート (0 . 3 g , 1 mmol) を添加し、反応混合物を N_2 下、80 で終夜撹拌した。反応混合物を冷却し、水 (750 mL) で希釈した。水層をメチル tert - ブチルエーテルで2回抽出した。合わせたメチル tert - ブチルエーテル層を水及びブラインで逆抽出し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製の物質をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 20 ~ 70 % EtOAc) 上で精製して、2 種の生成物を得た。高い方の溶離スポット (ピーク A) は、6 - (1 - ((R) - 1 - ((S) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 040 g , 0 . 082 mmol) であり、低い方の溶離スポット (ピーク B) は、6 - (1 - (1 - ((S) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 1 g , 0 . 2 mmol 、収率 33 %) であった。

20

【 0 2 7 6 】

ステップB： イソプロピルアルコール (50 mL) 中の 6 - (1 - ((S) - 1 - ((S) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 07 g , 0 . 14 mmol) の溶液に、濃 HCl 1 滴を添加し、反応混合物を2時間にわたって60 に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた物質を 1 N NaOH 及び EtOAc の間で分配した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 10 % MeOH) 上で精製して、(2 S , 3 S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 1 , 2 - ジオール (単離された「ピーク A」) (0 . 030 g , 0 . 073 mmol 、収率 51 %) を得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 410.2$ ($M+H$) 。 ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 43 (d , $J = 0.8$ Hz , 1 H) , 8 . 24 (s , 1 H) , 8 . 17 (s , 1 H) , 8 . 07 (s , 1 H) , 8 . 01 (d , $J = 2.3$, Hz , 1 H) , 7 . 91 (s , 1 H) , 6 . 93 (dd , $J = 2.3$, 0 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 58 (m , 1 H) , 4 . 02 (septet , $J = 4.5$ Hz , 1 H) , 3 . 95 (q , $J = 5.1$ Hz , 1 H) , 3 . 59 (dd , $J = 11.5$, 5 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 52 (dd , $J = 11.3$, 5 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 05 - 1 . 84 (m , 4 H) , 1 . 65 (d , $J = 7.0$ Hz , 3 H) , 0 . 85 (t , $J = 7$

30

40

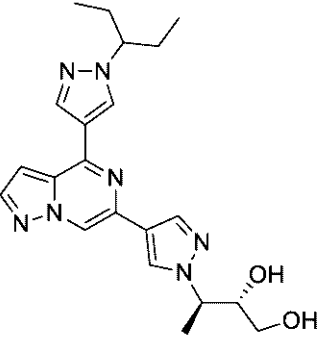
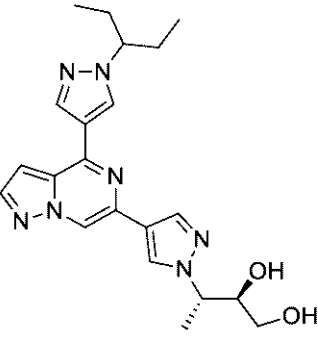
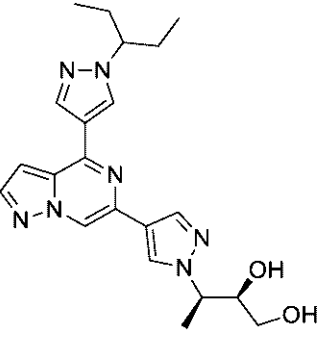
50

. 4 Hz, 6 H)。

【0277】

次の化合物を、実施例89のために記載した手順に従って調製した。

【化139】

実施例	構造	名称	データ
90	 (単離された「ピークB」)	(2S, 3R)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 410.2 (M+H)
91	 (単離された「ピークA」)	(2R, 3S)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 410.2 (M+H)
92	 (単離された「ピークB」)	(2R, 3R)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 410.2 (M+H)

【0278】

実施例93及び94

(R)-3-(4-(4-(1-(1R, 2S)-2-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール及び(R)-3-(4-(4-(1-(1S, 2R)-2-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

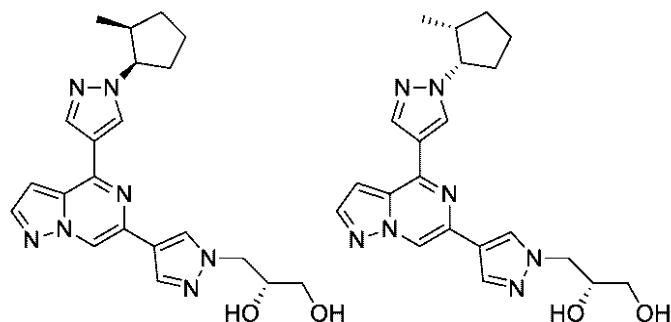
10

20

30

40

【化 1 4 0】



10

ステップA： 攪拌棒を装備した丸底フラスコに、4 - (1 - (*cis* - 2 - メチルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 0 5 7 g 、 0 . 1 7 1 m m o l) 及びDMA 2 mL を装入した。これに、(*S*) - 4 - (クロロメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン (0 . 0 3 4 g 、 0 . 2 2 2 m m o l) 及び炭酸セシウム (0 . 1 1 g 、 0 . 3 4 2 m m o l) を添加した。反応混合物を70 に加熱した。約2 . 5 時間後に、別の0 . 5 当量の (*S*) - 4 - (クロロメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソランを添加した。さらに5 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の物質を分取TLC (2 × 0 . 5 mmプレート、1 : 1 の酢酸エチル : ヘキサン、2 回展開) によって精製して、6 - (1 - ((*R*) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - ((1 *R* , 2 *S*) - 2 - メチルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (1 7 m g 、 収率 2 2 %) を得た。

20

【 0 2 7 9 】

ステップB： 6 - (1 - ((*R*) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (*cis* - 2 - メチルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 0 1 7 g 、 0 . 0 3 8 m m o l) を含有するマイクロ波圧力管に、イソプロピルアルコール 1 mL 及び数滴の濃HClを装入した。管を密閉し、2 . 5 時間にわたって60 に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の物質をキラルクロマトグラフィー (Chiral Tech IA 4 . 6 mm × 4 5 0 mm、5 ミクロン、ヘキサン中の15 % EtOH、1 mL / 分) によって精製して、標題化合物を単離ジアステレオマーとして得た。ピークA：保持時間 = 1 1 . 3 分；質量スペクトル (*apci*) $m/z = 408 . 2$ (*M* + *H*)。ピークB：保持時間 = 1 3 . 7 分；質量スペクトル (*apci*) $m/z = 408 . 2$ (*M* + *H*)。

30

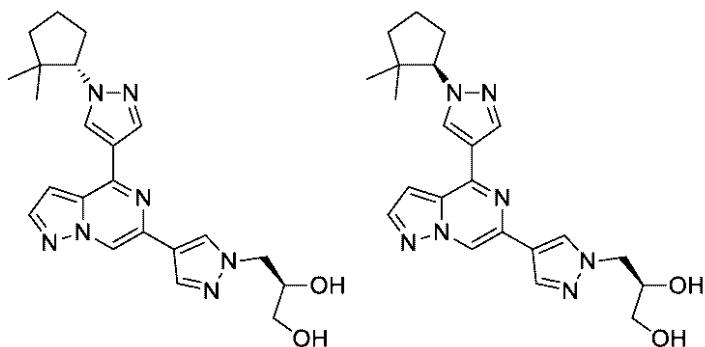
【 0 2 8 0 】

実施例 9 5 及び 9 6

(*R*) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((*S*) - 2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール及び (*R*) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((*R*) - 2 , 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール

40

【化 1 4 1】



10

ステップA: DMF (1770 μ L、0.354 mmol) 中の 4 - (1 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (123 mg、0.354 mmol)、(S) - (-) - 4 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (53.2 μ L、0.389 mmol)、Cs₂CO₃ (231 mg、0.708 mmol) の懸濁液を終夜、60 で加熱した。混合物を EtOAc 及び水の間で分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (水中の 5 ~ 95 % CH₃CN) によって精製して、6 - (1 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (88 mg、収率 54 %) を得た。

20

【0281】

ステップB: メタノール中の 6 - (1 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (2, 2 - ジメチルシクロペンチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (88 mg、0.19 mmol) の溶液に、濃 HCl 3 滴を添加し、反応混合物を終夜、80 で加熱した。反応混合物を濃縮し、キラルクロマトグラフィー (Chiral Tech I A カラム、4.6 mm x 250 mm、5 ミクロン、ヘキサン中の 30 % EtOH、1 mL / 分) によって精製して、2 種のジアステレオマーを得た。立体化学を任意に割り当てた。ピーク A: 保持時間 = 24.6 分; 質量スペクトル (apci) m/z = 422.2; (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。ピーク B: 保持時間 = 27.6 分; 質量スペクトル (apci) m/z = 422.3 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃) 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 3H), 4.17 (br s, 1H), 3.68 (br s, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.54 - 2.30 (m, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

30

40

【0282】

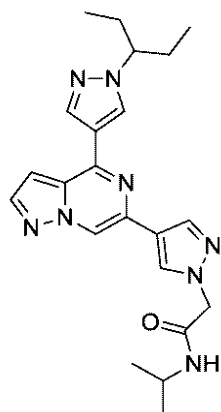
実施例 97

N - イソプロピル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール

50

- 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ
ル) アセトアミド

【化 1 4 2】



10

ステップ A : DMA 0.5 mL 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0.060 g、0.187 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.243 g、0.747 mmol) 及び 2 - ブロモ酢酸メチル (0.0344 mL、0.373 mmol) を添加し、反応混合物を 70 で 4 時間にわたって撹拌した。反応混合物を、逆相クロマトグラフィー (C18 ; 水中の 0 ~ 50 % CH₃CN) によって精製して、メチル 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート (65 mg、収率 88 %) を得た。

20

【 0 2 8 3】

ステップ B : THF (2 mL) 中のメチル 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート (0.0650 g、0.165 mmol) の溶液に、1 M 水酸化リチウム (0.661 mL、0.661 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間にわたって撹拌した。合わせた有機相を真空中で濃縮し、水層を、(HCl、1 N) を使用して pH 1 に酸性化した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (40 mg、収率 64 %) を得た。

30

【 0 2 8 4】

ステップ C : DMA (0.5 mL) 中の 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (0.04 g、0.105 mmol) の溶液に、プロパン - 2 - アミン (0.0249 g、0.422 mmol) 及び Hunig 塩基 (0.0184 mL、0.105 mmol) を、続いて、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6 - トリオキシド (0.134 g、0.211 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間にわたって撹拌した。反応混合物を逆相クロマトグラフィー (C18、0 ~ 60 % CH₃CN / 水) によって精製して、N - イソプロピル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド (0.0198 g、0.0471 mmol、収率 44.7 %) を得た。質量スペクトル (apci) m/z = 421.2 (M+H)。 ¹ H NMR (CDCl₃) 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s,

40

50

1 H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1 H), 6.14 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.13 - 4.00 (m, 2 H), 2.07 - 1.86 (m, 4 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6 H)。

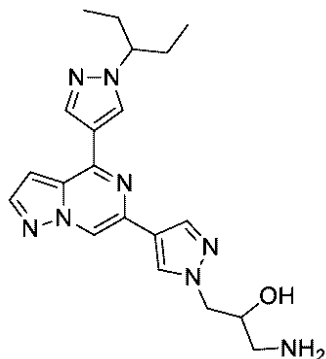
【0285】

実施例 98

1 - アミノ - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - オール

10

【化143】



20

5 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メチル)オキサゾリジン - 2 - オン(0.04 g、0.10 mmol)に、1:1のジオキサン/1 M LiOHの混合物を添加し、反応混合物を70 で4時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、物質を逆相クロマトグラフィー(C18、5~75%CH₃CN/水)によって精製して、1 - アミノ - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - オール(0.005 g、0.01 mmol、収率13%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z = 395.3 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 6.94 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 13.9, 6.7 Hz, 1 H), 4.02 (m, 2 H), 2.89 (dd, J = 12.7, 4.1 Hz, 1 H), 2.72 (dd, J = 12.7, 7.0 Hz, 1 H), 2.06 - 1.85 (m, 4 H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6 H)。

30

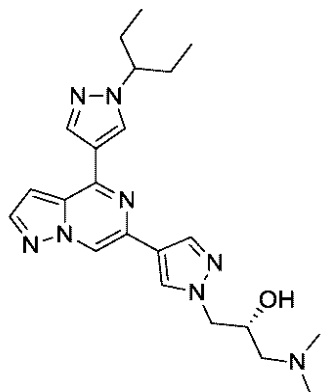
【0286】

40

実施例 99

(R) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - オール

【化 1 4 4】



10

ステップA： 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 0 0 m g 、 0 . 9 3 3 m m o l) 、 (S) - 2 - (クロロメチル) オキシラン (8 6 4 m g 、 9 . 3 m m o l) 、 及び Cs_2CO_3 (9 1 2 m g 、 2 . 8 0 m m o l) を DMF (2 m L) 中に入れ、3 時間にわたって撹拌した。水を添加し、反応混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄した。有機層を濃縮して、粗製の (S) - 6 - (1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンを得、これをさらに精製せずに、次のステップにおいて使用した。

20

【 0 2 8 7 】

ステップB： (R) - 6 - (1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 0 m g 、 0 . 0 7 9 5 m m o l) を THF (1 m L) 中に入れた。2 . 0 M ジメチルアミン (3 9 7 μ L 、 0 . 7 9 5 m m o l) を添加し、反応容器を密閉し、1 8 時間にわたって 5 0 $^{\circ}$ C に加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 2 ~ 2 0 % MeOH) 上で精製して、(R) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (1 8 . 1 m g 、 0 . 0 4 2 8 m m o l 、 収率 5 3 . 9 %) を得た。質量スペクトル (a p c i) $m/z = 4 2 3 . 3$ ($M+H$) 。 1H NMR (d_6 - DMSO) 8 . 9 9 (d , $J = 0 . 8$ H z , 1 H) , 8 . 7 3 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (d , $J = 2 . 3$ H z , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 3 6 (d d , $J = 2 . 5$, 1 . 0 H z , 1 H) , 4 . 9 6 (m , 1 H) , 4 . 2 7 (d d , $J = 1 3 . 1$, 2 . 9 H z , 1 H) , 4 . 1 4 (m , 1 H) , 4 . 0 8 - 3 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 2 8 (t , $J = 5 . 7$ H z , 2 H) , 2 . 2 1 (s , 6 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 0 (m , 4 H) , 0 . 7 5 (t , $J = 7 . 2$ H z , 6 H) 。

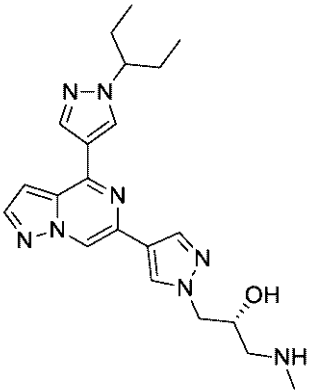
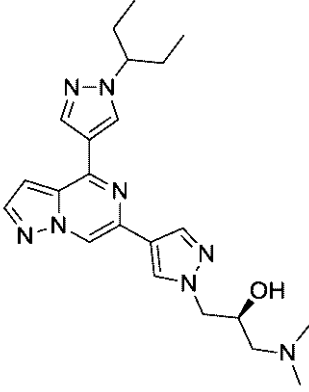
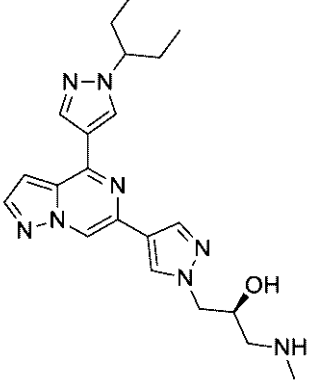
30

40

【 0 2 8 8 】

次の化合物を、実施例 9 9 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 4 5】

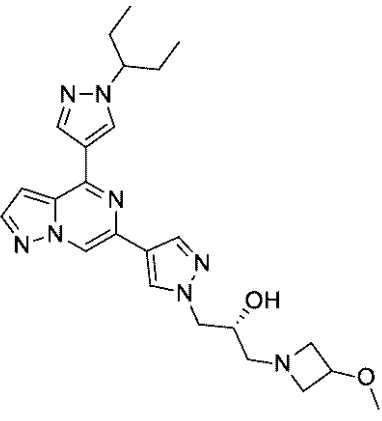
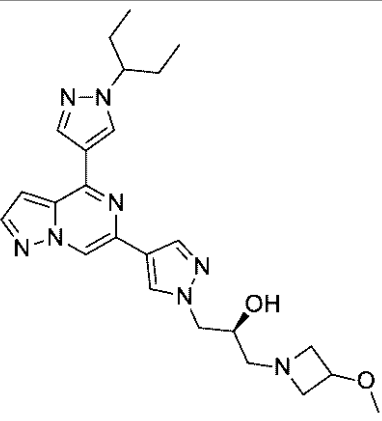
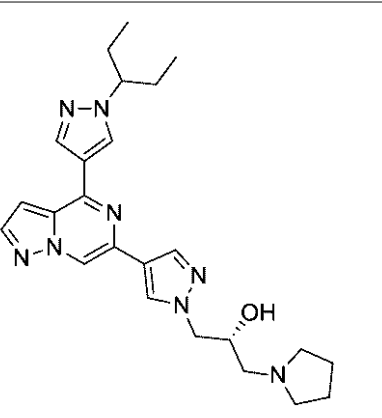
実施例	構造	名称	データ
100		(R)-1-(メチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 409.2 (M+H)
101		(S)-1-(ジメチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 423.3 (M+H)
102		(S)-1-(メチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 409.2 (M+H)

10

20

30

【化 1 4 6】

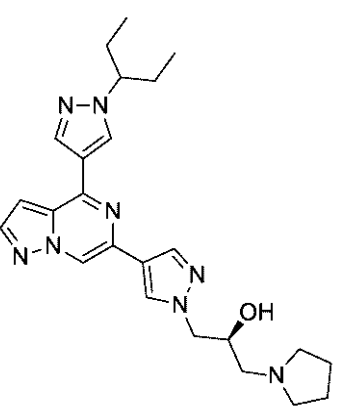
103		(R)-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 465.3 (M+H)
104		(S)-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 465.3 (M+H)
105		(R)-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 449.3 (M+H)

10

20

30

【化 1 4 7】

106		(S)-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/ z = 449.3 (M+H)
-----	---	--	---

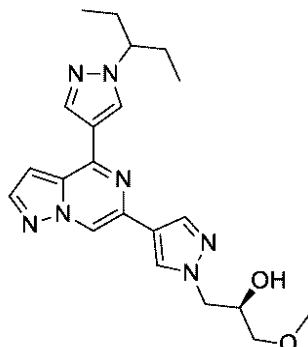
40

【0289】

50

実施例 107

(R)-1-メトキシ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール
【化148】



10

4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(40mg、0.124mmol)をDMF(0.5mL)中に溶解し、60%水素化ナトリウム(5.97mg、0.149mmol)を、続いて、(R)-2-(メトキシメチル)オキシラン(14.5μL、0.162mmol)を添加した。反応混合物を終夜、50℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、水(3mL)で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(EtOAc中の2%MeOH)上で精製して、(R)-1-メトキシ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(29.5mg、0.0720mmol、収率57.9%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z=410.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.45(m, 1H), 8.26(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.99(s, 1H), 6.95(dd, J=2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.37(dd, J=13.5, 3.1 Hz, 1H), 4.31-4.20(m, 2H), 4.03(m, 1H), 3.45-3.55(m, 5H), 2.06-1.85(m, 4H), 0.86(t, J=7.2 Hz, 6H)。

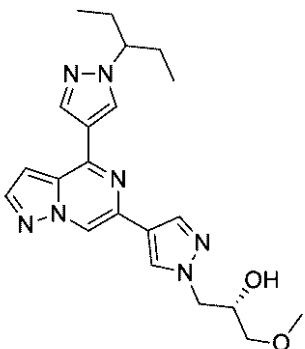
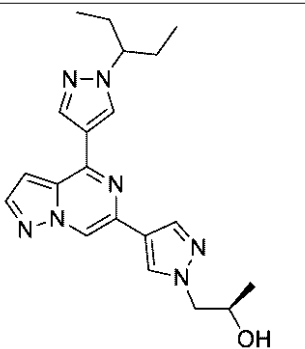
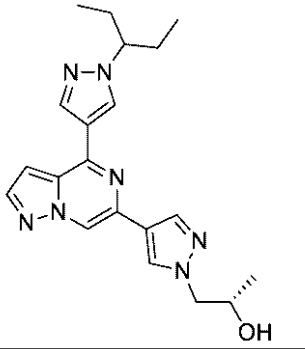
20

30

【0290】

次の化合物を、実施例107のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 4 9】

実施例	構造	名称	データ
108		(S)-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 410.2 (M + H)
109		(R)-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 380.2 (M + H)
110		(S)-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 380.2 (M + H)

10

20

30

【化 1 5 0】

1 1 1		4, 4, 4-トリフルオロ-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 448.2 (M + H)
1 1 2		3, 3-ジメチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.3 (M + H)
1 1 3		3-メチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 408.3 (M + H)
1 1 4		(S)-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 394.2 (M + H)

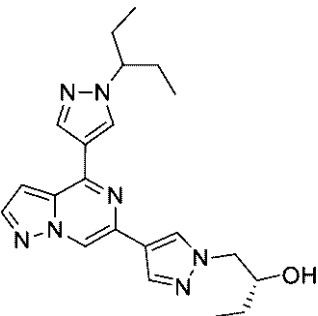
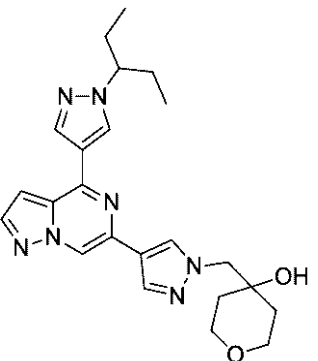
10

20

30

40

【化 1 5 1】

1 5		(R)-1-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-ol	質量スペクトル (apci) m/z = 394.2 (M+H)
1 6		4-((4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol	質量スペクトル (apci) m/z = 436.2 (M+H)

10

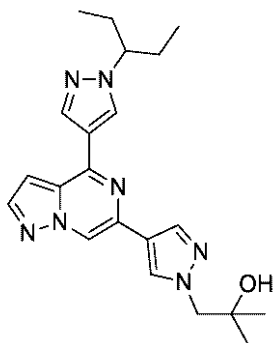
20

【0 2 9 1】

実施例 1 1 7

2-メチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

【化 1 5 2】



30

DMF (0.5 mL) 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.050 g、0.16 mmol) のスラリーに、Cs₂CO₃ (0.10 g、0.31 mmol) 及び 2,2-ジメチルオキシラン (0.022 g、0.31 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、70 に加熱した。反応混合物を EtOAc 及び水の間で分配した。合わせた有機相を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質をシリカゲル (0~10% MeOH/CH₂Cl₂) 上で精製して、2-メチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール (0.011 g、0.028 mmol、収率 18%) を得た。質量スペクトル (apci) m/z = 394.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03

40

50

(s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.24 (s, 6H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

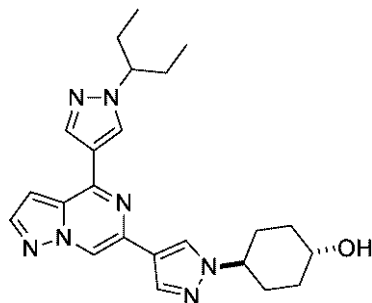
【0292】

実施例 118

trans-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール

【化153】

10



ステップA: DMF (1.56 mL、0.311 mmol) 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.100 g、0.311 mmol) 及び 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル 4-メチルベンゼンスルホナート (0.194 g、0.622 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (0.203 g、0.622 mmol) を添加し、混合物を 80 ° で 6 時間にわたって撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水 (15 mL) で希釈し、10 分間にわたって撹拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (70% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、6-(1-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (120 mg、収率 83%) を白色の泡として得た。

20

30

【0293】

ステップB: アセトン (1.23 mL、0.247 mmol) 及び HCl (0.823 mL、2.47 mmol、3.0 M) 中の 6-(1-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.114 g、0.247 mmol) の溶液を周囲温度で 4 時間にわたって撹拌した。反応混合物を 3 N NaOH (0.8 mL) で処理し、EtOAc で希釈し (10 mL)、層を分離した。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (70% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール (94 mg、収率 91%) を白色の泡として得た。

40

【0294】

ステップC: 撹拌棒及び窒素入口を備えた丸底フラスコに、4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール (0.090 g、0.22 mmol) 及び MeOH (2.2 mL、0.22 mmol) を装入した。反応混合物を 0 ° に冷却し、NaBH₄ (0.016 g、0.43 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 1.5 時間かけて室温に加温した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で

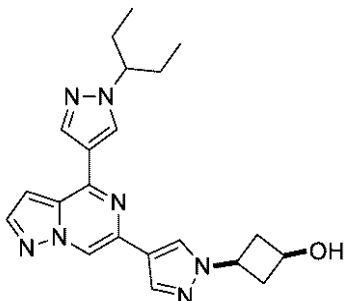
50

希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(5% MeOH / CH₂Cl₂)上で精製して、trans-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール(38 mg、収率42%)を白色の泡として得た。質量スペクトル(apci)m/z = 420.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.21 (tt, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

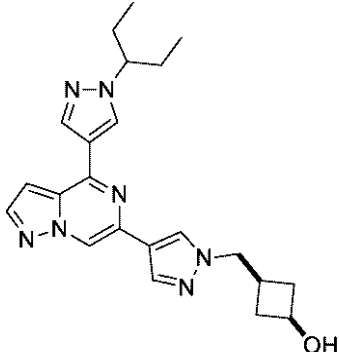
【0295】

次の化合物を、実施例118のために記載した手順に従って調製した。

【化154】

実施例	構造	名称	データ
119		cis-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタノール	質量スペクトル(apci)m/z = 392.2 (M+H)

【化155】

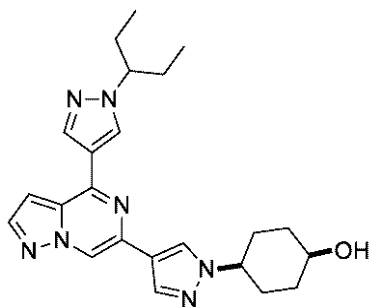
120		(1s, 3s)-3-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール	質量スペクトル(apci)m/z = 406.2 (M+H)
-----	---	---	--------------------------------

【0296】

実施例121

cis-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール

【化 1 5 6】



10

trans-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclohexanol (0.028 g, 0.0667 mmol) を含有するバイアルに、THF (1 mL) を添加した。2-クロロ酢酸 (0.00946 g, 0.100 mmol) を、続いて、PPh₃ (0.0263 g, 0.100 mmol) を添加した。溶液を 0 に冷却し、ジエチルアゾジカルボキシラート (0.0158 mL, 0.100 mmol) を THF 溶液 (0.5 mL) として添加した。溶液を遮光し、周囲温度にゆっくり加温しながら 4 時間にわたって撹拌した。次いで、THF を真空中で除去し、EtOAc で置き換えた。溶液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をジオキサン (1 mL) 中に溶解し、水を添加した (1 mL) 。 pH が > 10 に達するまで、1 N NaOH 溶液を添加した (0.5 mL) 。混合物を 1 時間にわたって撹拌し、反応混合物を 1 N KHSO₄ (1 mL) でクエンチした。反応混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂CO₃ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (40% アセトン/ヘキサン) 上で精製し、シリカゲルクロマトグラフィー (5% MeOH/CH₂Cl₂) による第 2 の精製を続けて、cis-4-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclohexanol (10.5 mg, 収率 35%) をオフホワイト色の固体として得た。質量スペクトル (apci) m/z = 420.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.25 (tt, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.28 (qd, J = 12.9, 3.7 Hz, 2H), 2.09 - 1.85 (m, 8H), 1.75 (tt, J = 13.7, 3.5 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

20

30

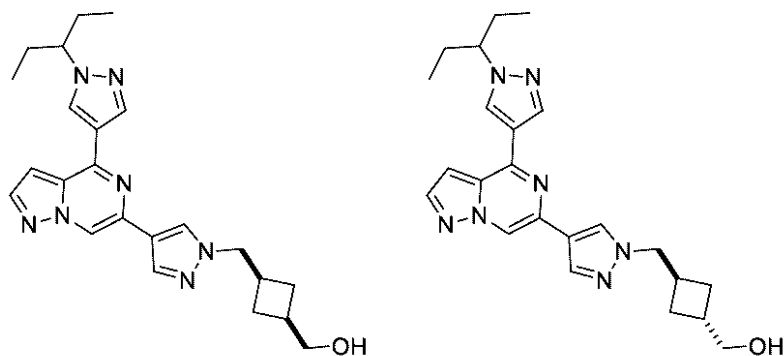
【0297】

実施例 122 及び 123

((1s, 3s)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)cyclopropyl)methanol 及び ((1r, 3r)-3-(4-(4-(1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)cyclopropyl)methanol

40

【化 1 5 7】



10

ステップA: DMF (1.56 mL、0.311 mmol) 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.100 g、0.311 mmol) 及びベンジル 3-((トシルオキシ)メチル)シクロブタンカルボキシラート (0.233 g、0.622 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.203 g、0.622 mmol) を添加し、混合物を 80 で 20 時間にわたって撹拌した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、10 分間にわたって撹拌した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (50 % EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、ベンジル 3-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタンカルボキシラート (138 mg、収率 84.7 %) を淡オレンジ色の油状物として得た。

20

【0298】

ステップB: THF (1.4 mL、0.14 mmol) 中のベンジル 3-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタンカルボキシラート (0.075 g、0.14 mmol) の溶液に 0 で、ジイソブチルアルミニウムヒドريد (0.46 mL、0.46 mmol) (1.0 M ヘキサン) を添加した。反応混合物を 1 時間にわたって撹拌し、次いで、飽和酒石酸 Na / K 水溶液でクエンチした。反応混合物を撹拌し、層を分離した。水相を、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (5 % MeOH / CH₂Cl₂) 上で精製して、(3-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブチル)メタノール (53 mg、収率 88 %) を (1s, 3s) 及び (1r, 3r) ジアステレオマーの混合物として、白色の泡として得た。

30

【0299】

ステップC: ステップBにおいて調製した2種のジアステレオマーを Chiral Tech IA カラム (4.6 mm x 250 mm、5 ミクロン) によって、ヘキサン中の 20 % EtOH で 1 mL / 分で溶離して分離した。ピークA (cis 立体配座 (1s, 3s)): 保持時間 = 15.5 分; 質量スペクトル (apci) m/z = 420.2 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃) 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (tt, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.7 Hz, 6H)。ピークB (trans 立体配座 (1r, 3r));

40

50

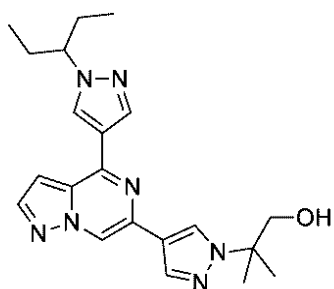
保持時間 = 18.1 分; 質量スペクトル (apci) $m/z = 420.2$ ($M+H$)。 1H NMR ($CDCl_3$) 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.96 (br s, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (tt, $J = 9.5$, 4.7 9.5 Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.02 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H)。

【0300】

実施例 124

2 - メチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール

【化 158】



ステップ A : DMF 600 μ L 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (64 mg、0.1991 mmol) の攪拌溶液に室温で、キャップ付き反応バイアル内で、エチル 2 - ブロモ - 2 - メチルプロパノアート (32.15 μ L、0.2191 mmol) を、続いて、 Cs_2CO_3 (35.85 mg、0.5974 mmol) を添加した。反応混合物にキャップをし、100 に加熱した。18 時間後に、別の 3 当量の炭酸セシウム及び 1.1 当量のエチル 2 - ブロモ - 2 - メチルプロパノアートを添加し、反応物を再び終夜 100 で加熱した。反応混合物を酢酸エチル (15 mL) 及び水 (15 mL) の間で分配した。合わせた有機相を単離し、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 10 ~ 50 % EtOAc) 上で精製して、エチル 2 - メチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノアート (51 mg、収率 58 %) を得た。

【0301】

ステップ B : 無水メタノール 500 μ L 中のエチル 2 - メチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノアート (51 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に室温、窒素下で、 $NaBH_4$ (8.1 mg、0.35 mmol) を固体として添加した。1 時間後に、別の 3 当量のホウ水素化ナトリウムを添加した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 1 mL でクエンチし、5 分間にわたって攪拌した。透明な溶液を酢酸エチル 15 mL で希釈し、振盪した。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 20 ~ 80 % EtOAc) 上で精製して、2 - メチル - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (28 mg、収率 55 %) を白色の泡として得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 394.2$ ($M+H$)。 1H

NMR (CDCl₃) 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

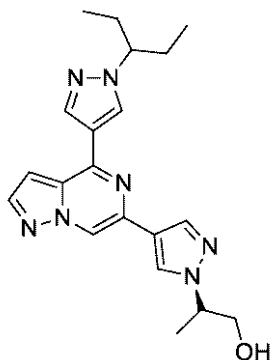
【0302】

実施例125

(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

10

【化159】



20

ステップA: DMF (0.5 mL) 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.05 g, 0.2 mmol) のスラリーに、(S)-tert-ブチル(2-クロロプロポキシ)ジメチルシラン (0.06 g, 0.3 mmol) 及び Cs₂CO₃ (0.1 g, 0.3 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、70 に加熱した。反応混合物を EtOAc 及び水の間で分配した。合わせた有機相を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (0~100% EtOAc / CH₂Cl₂) 上で精製して、(S)-6-(1-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.05 g, 0.1 mmol、収率 65%) を得た。

30

【0303】

ステップB: (S)-6-(1-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.05 g, 0.1 mmol) に、イソプロピルアルコール中の HCl (5 M, 2 mL) を添加し、反応混合物を終夜、80 に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。得られた物質を EtOAc 及び 1 N NaOH の間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (0~10% MeOH / CH₂Cl₂) 上で精製して、(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール (0.022 g, 0.058 mmol、収率 69%) を得た。質量スペクトル (apci) m/z = 380.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 2

40

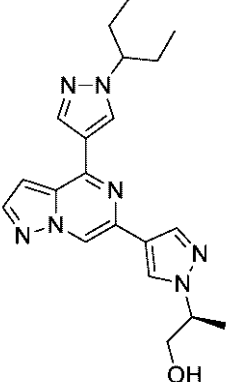
50

H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

【0304】

次の化合物を、実施例125のために記載した手順に従って調製した。

【化160】

実施例	構造	名称	データ
126		(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	質量スペクトル (apci) m/z = 380.2 (M+H)

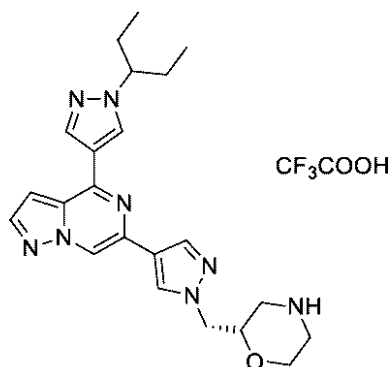
10

【0305】

実施例127

(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)モルホリントリフルオロ酢酸

【化161】



20

30

4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(40mg、0.124mmol)、Cs₂CO₃(122mg、0.373mmol)、及び(S)-tert-ブチル2-(プロモメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(349mg、1.24mmol)をDMF(1mL)の中に入れ、反応混合物を24時間にわたって撹拌した。水を添加し、反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中の10% MeOH中に入れた。4N HCl(2mL)を添加し、反応混合物を1時間にわたって撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを有する0~60% ACN:水)によって精製して、(S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)モルホリン(10.2mg、0.0243mmol、収率19.5%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 10.5 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4

40

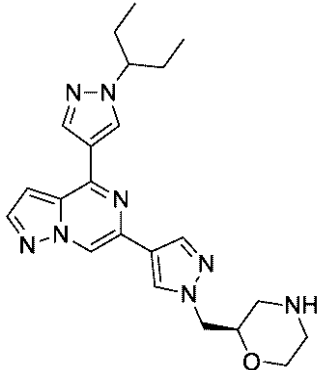
50

. 85 (br s, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0306】

次の化合物を、実施例127のために記載した手順に従って調製した。

【化162】

実施例	構造	名称	データ
128		(R)-2-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール)メチル)モルホリン	質量スペクトル (apci) m/z = 421.3 (M+H)

10

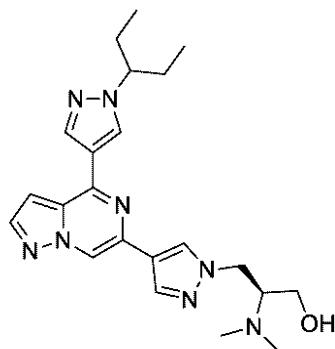
20

【0307】

実施例129

(S)-2-(ジメチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

【化163】



30

ステップA: DMF (1.56 mL, 0.311 mmol) 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.100 g, 0.311 mmol) 及び (R)-tert-butyl 2,2-dimethyl-4-((tosyloxy)methyl)oxazolidin-3-carboxylate (0.240 g, 0.622 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (0.203 g, 0.622 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 16 時間にわたって撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (15 mL) で希釈し、10 分間にわたって撹拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (50% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、(S)-tert-butyl 2,2-dimethyl-4-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキサゾーリデン-3-カルボキシレート (158 mg, 収率 95%) を濃厚な無色の発泡油状物として得た。

40

50

【0308】

ステップB: アセトン(1.38 mL、0.277 mmol)及びHCl(1.85 mL、5.54 mmol、3.0 M)中の(S)-tert-ブチル2,2-ジメチル-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキサゾーリデン-3-カルボキシラート(0.148 g、0.277 mmol)の溶液を周囲温度で5時間にわたって撹拌した。反応混合物を3N NaOH(1.8 mL)及び飽和NaHCO₃水溶液で処理し、次いで、EtOAc(10 mL)で希釈し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の(S)-2-アミノ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール(91 mg、収率83%)を次のステップにおいてそのまま使用した。

10

【0309】

ステップC: ジクロロエタン(1.5 mL)中の(S)-2-アミノ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール(0.043 g、0.1090 mmol)の溶液に、ホルムアルデヒド(0.041 mL、0.55 mmol)(37%水溶液)を添加した。15分間にわたって撹拌した後に、反応混合物をNaBH(OAc)₃(0.115 g、0.545 mmol)で処理し、混合物を周囲温度で2時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(10% MeOH/CH₂Cl₂)上で精製して、(S)-2-(ジメチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール(22 mg、収率47%)を得た。質量スペクトル(apci) m/z = 423.3 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.07-1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

20

30

【0310】

次の化合物を、実施例129のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 6 4】

実施例	構造	名称	データ
130		(R)-2-アミノ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 395.2 (M + H)
131		(R)-2-(ジメチルアミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 423.2 (M + H)

10

20

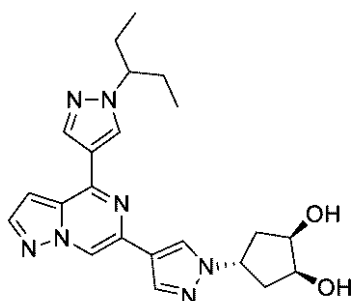
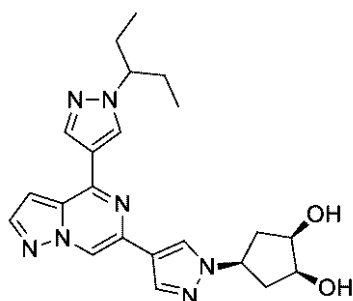
【0311】

実施例 132 及び 133

(1R, 2S, 4s) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジンを6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタン - 1, 2 - ジオール及び (1R, 2S, 4r) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジンを6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

30

【化 1 6 5】



40

ステップ A: DMF 1.5 mL 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジンを (139 mg, 0.433 mmol) の攪拌溶液に室温、窒素下で、Cs₂CO₃ (51.9 mg, 0.865 mmol) を、続いて、シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イルメタンスルホナート (140 mg, 0.865 mmol) を添加した。反応混合物を終夜、80 に加熱した。追加の 2 当量の炭酸セシウム及びシクロペンタ - 3 - エン - 1 - イルメタンスルホナートを添加し、反応混合物を終夜、加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで 30 mL に希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 20 ~ 80% EtOAc) 上で精製して、6 - (1 - (シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) -

50

1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (4 2 m g、収率 2 5 %) を得た。

【 0 3 1 2 】

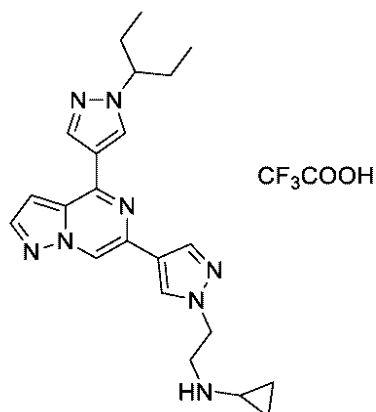
ステップ B : 8 : 1 のアセトン : 水 1 m L 中の 6 - (1 - (シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (4 2 m g、0 . 1 0 8 m m o l) の攪拌溶液に室温、窒素下で、N - メチルモルホリン - N - オキシド (2 2 . 9 m g、0 . 1 9 5 m m o l) を無溶媒で固体として、続いて、O s O ₄ (4 2 . 5 μ L、0 . 0 0 5 4 2 m m o l) (4 % 水溶液) をシリンジによって添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を 0 . 2 M N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液 (1 m L) でクエンチし、5 分間にわたって攪拌した。反応混合物をジクロロメタン 1 5 m L で希釈し、0 . 2 M チオ硫酸ナトリウムで洗浄した。合わせた有機相を単離し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色の油状物にし、これをシリカゲル (ジクロロメタン中の 0 ~ 1 0 % M e O H) 上で精製して、2 種のジアステレオマーを得た。早く溶離する画分 (ピーク A) は、(1 R , 2 S , 4 r) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (副異性体) : 質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 2 2 . 2 (M + H) であった。¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 4 4 (d , J = 0 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 0 0 (s , 2 H) , 6 . 9 6 (d d , J = 2 . 3 , 1 . 0 H z , 1 H) , 4 . 7 9 (t t , J = 9 . 4 , 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 4 6 (m , 1 H) , 4 . 1 2 (m , 1 H) , 4 . 0 3 (m , 1 H) , 2 . 5 6 (m , 2 H) , 2 . 1 1 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 1 . 8 5 (m , 4 H) , 0 . 8 6 (t , J = 7 . 4 H z , 6 H) 。遅く溶離する画分 (ピーク B) は、(1 R , 2 S , 4 s) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (主異性体) : 質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 2 2 . 2 (M + H) であった。¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 4 5 (d , J = 0 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (d d , J = 2 . 3 , 0 . 8 H z , 1 H) , 5 . 0 5 (m , 1 H) , 4 . 5 1 (m , 2 H) , 4 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 7 2 (m , 1 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 5 (m , 6 H) , 2 . 0 5 - 1 . 8 5 (m , 4 H) , 0 . 8 6 (t , J = 7 . 2 H z , 6 H) 。

【 0 3 1 3 】

実施例 1 3 4

N - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) シクロプロパンアミントリフルオロアセタート

【化 1 6 6】



10

ステップ A : 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (4 5 0 m g 、 1 4 0 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (1 3 6 9 m g 、 4 . 2 0 m m o l) 、 及び (2 - ブロモエトキシ) (t e r t - ブチル) ジメチルシラン (6 7 0 m g 、 2 . 8 0 m m o l) を D M F (8 m L) 中に入れ、18 時間にわたって攪拌した。水を添加し、混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄した。有機層を濃縮し、粗製の 6 - (1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (6 7 2 m g 、 収率 1 0 0 %) をさらに精製せずに次のステップにおいて使用した。

【 0 3 1 4 】

ステップB: 6 - (1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (6 7 2 m g 、 1 . 4 0 m m o l) を、 CH_2Cl_2 中の 1 0 % MeOH (2 0 m L) 中に入れ、ジオキサン中の 4 N HCl (2 m L) を添加した。反応混合物を 4 5 分間にわたって攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO_3 をゆっくり添加することで pH 9 に調節した。反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせ、濃縮した。粗製の物質をさらに精製せずに、次のステップにおいて使用した。

【 0 3 1 5 】

ステップC: 2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(512 mg、1.40 mmol)及びEt₃N(391 μL、2.80 mmol)をTHF(15 mL)の中に入れた。塩化メタンスルホニル(136 μL、1.75 mmol)を添加し、反応混合物を1時間にわたって攪拌した。水を添加し、混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣をシリカゲル(CH₂Cl₂中の1~10% MeOH)上で精製して、2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルメタンスルホナート(481 mg、1.08 mmol、収率77.4%)を得た。

【 0 3 1 6 】

ステップD： 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルメタンスルホナート (40 mg、0.0902 mmol)、 Cs_2CO_3 (88.2 mg、0.271 mmol)、及びシクロプロパンアミン (15.4 mg、0.271 mmol) を DMF (1 mL) 中に入れ、週末にかけて攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製の物質を逆相クロマトグラフィー (0.1 % TFA を含む 0 ~ 50 % CH_3CN / 水

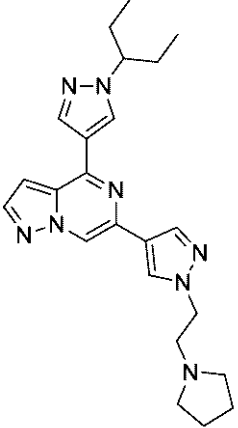
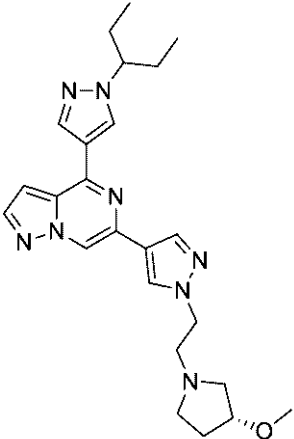
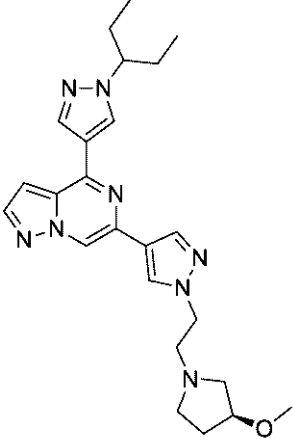
) によって精製して、N - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) シクロプロパンアミントリフルオロアセタート (20 . 7 mg、0 . 0512 mmol、収率 56 . 7 %) t を得た。質量スペクトル (apci) m / z = 405 . 3 (M + H) 。 ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 48 (s , 1 H) , 8 . 34 (s , 1 H) , 8 . 29 (s , 1 H) , 8 . 13 (s , 1 H) , 8 . 11 (d , J = 2 . 5 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 94 (s , 1 H) , 7 . 10 (m , 1 H) , 4 . 61 (m , 2 H) , 4 . 06 (m , 1 H) , 3 . 73 (m , 2 H) , 2 . 70 (m , 1 H) , 2 . 05 - 1 . 86 (m , 4 H) , 1 . 15 (m , 2 H) , 0 . 90 (m , 2 H) , 0 . 85 (t , J = 7 . 2 \text{ Hz} , 6 H) 。

10

【 0317 】

次の化合物を、実施例 134 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 6 7】

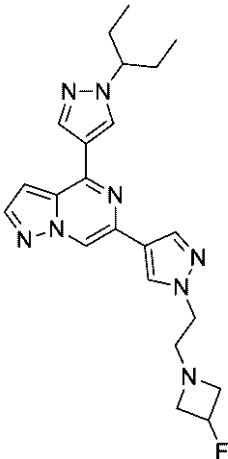
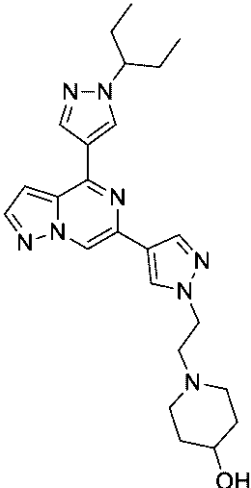
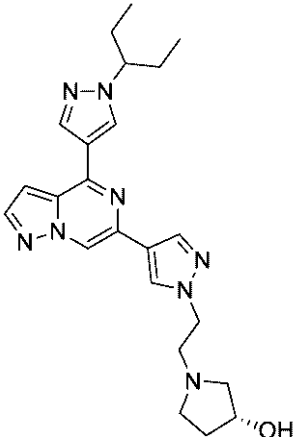
実施例	構造	名称	データ
1 3 5		4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール-4-イル) - 6 - (1 - (2 - (ピロリジン-1-イル) エチル) - 1 H - ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 1 9 . 3 (M + H)
1 3 6		(R) - 6 - (1 - (2 - (3 - メトキシピロリジン-1-イル) エチル) - 1 H - ピラゾール-4-イル) - 4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 4 9 . 3 (M + H)
1 3 7		(S) - 6 - (1 - (2 - (3 - メトキシピロリジン-1-イル) エチル) - 1 H - ピラゾール-4-イル) - 4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 4 9 . 3 (M + H)

10

20

30

【化 1 6 8】

1 3 8		6-(1-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 423.2 (M + H)
1 3 9		1-(2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 449.3 (M + H)
1 4 0		(R)-1-(2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピロリジン-3-オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 435.2 (M + H)

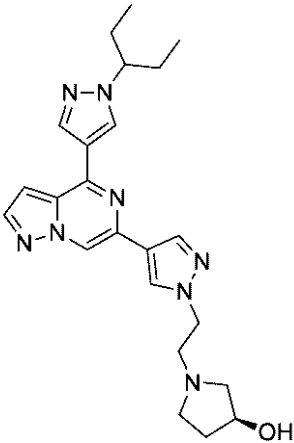
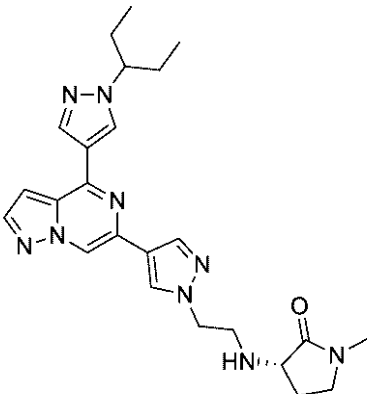
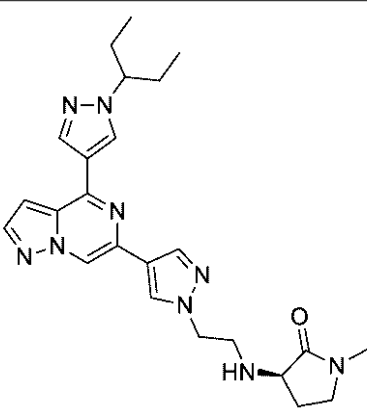
10

20

30

40

【化 1 6 9】

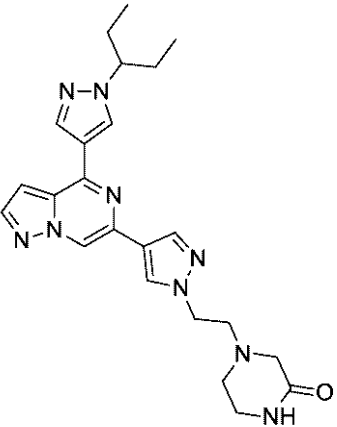
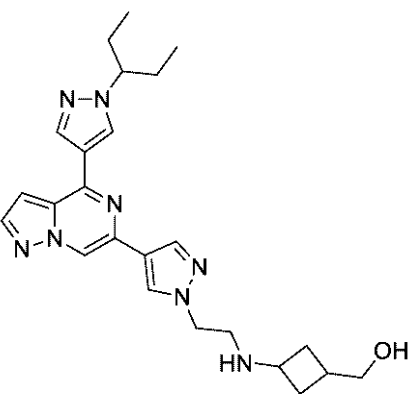
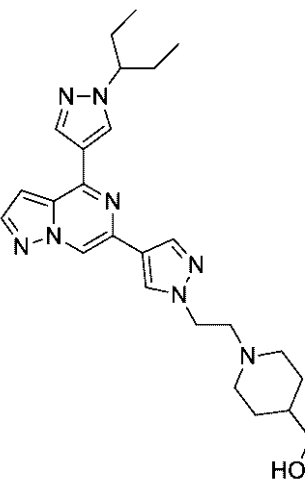
1 4 1		(S) - 1 - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾ ール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジシン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル) エチル) ピロリジン - 3 - オール	質量スペク トル (a p c i) m / z = 4 3 5 . 2 (M + H)
1 4 2		(S) - 1 - メチル - 3 - ((2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イ ル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジシン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ ル) エチル) アミノ) ピロ リジン - 2 - オン	質量スペク トル (a p c i) m / z = 4 6 2 . 2 (M + H)
1 4 3		(R) - 1 - メチル - 3 - ((2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イ ル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジシン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ ル) エチル) アミノ) ピロ リジン - 2 - オン	質量スペク トル (a p c i) m / z = 4 6 2 . 3 (M + H)

10

20

30

【化 170】

144		4-(2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-2-オン	質量スペクトル (a p c i) m/z = 448.2 (M+H)
145		(3-((2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アミノ)シクロブチル)メタノール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 449.3 (M+H)
146		(1-(2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メタノール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 463.3 (M+H)

10

20

30

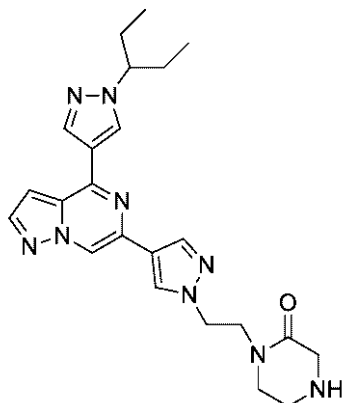
【0318】

実施例 147

1-(2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-2-オン

40

【化 171】



10

tert - ブチル 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 135 g、0 . 676 mmol) を、DMF (2 . 25 mL、0 . 225 mmol) 中の水素化ナトリウム (0 . 0271 g、0 . 676 mmol) の溶液に添加した。2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)メタンスルホナート (0 . 100 g、0 . 225 mmol) をゆっくり添加し、反応混合物を室温で 23 時間にわたって撹拌した。水 (15 mL) をゆっくり添加し、反応混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 10 % MeOH) 上で精製した。濃縮した物質を CH₂Cl₂ 中の 10 % MeOH 中に溶解し、イソプロピルアルコール中の 6 N HCl (3 mL) を添加し、反応混合物を 2 時間にわたって撹拌し、濃縮した。得られた固体をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 10 % MeOH、NH₄OH を含む) 上で精製して、1 - (2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)ピペラジン - 2 - オン (16 . 1 mg、0 . 0360 mmol、収率 16 . 0 %) を白色の泡として得た。質量スペクトル (apci) m/z = 448 . 2 (M + H) 。 ¹ H NMR (CDCl₃) 8 . 43 (d , J = 1 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 26 (s , 1 H) , 8 . 18 (s , 1 H) , 8 . 04 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 95 (s , 1 H) , 7 . 94 (s , 1 H) , 6 . 96 (dd , J = 2 . 5 , 1 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 39 (t , J = 6 . 1 Hz , 2 H) , 4 . 03 (m , 1 H) , 3 . 75 (t , J = 5 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 15 (s , 2 H) , 2 . 88 (m , 1 H) , 2 . 84 (m , 2 H) , 2 . 52 (m , 2 H) , 2 . 05 - 1 . 85 (m , 4 H) , 0 . 85 (t , J = 7 . 4 Hz , 6 H) 。

20

30

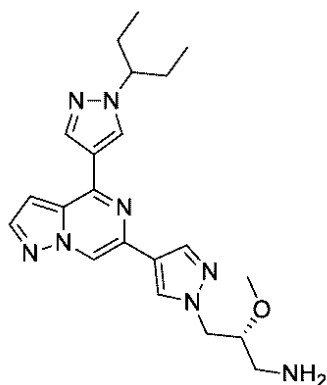
【 0319】

実施例 148

(R) - 2 - メトキシ - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 1 - アミン

40

【化 172】



10

ステップA: 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(125mg、0.389mmol)、2-(3-ブromo-2-メトキシプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(145mg、0.49mmol)、及びCs₂CO₃(380mg、1.17mmol)を、DMF(8mL)中で18時間にわたって50℃に加熱した。反応混合物を冷却し、水を添加した。反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲル(CH₂Cl₂中の0~5%MeOH)上で精製して、2-(2-メトキシ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(60mg、0.111mmol、収率28.6%)をラセミ混合物として得た。ラセミ物質をキラルクロマトグラフィーによって精製して、2つのピークを得、それらを、絶対立体配置に任意に割り当てた。ピークA: R立体配置に任意に割り当てた。ピークB: S立体配置に任意に割り当てた。

20

【0320】

ステップB: (R)-2-(2-メトキシ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(26mg、0.048mmol)[先行するステップからのピークA]をTHF(2mL)中に入れた。ヒドラジノー水和物(6.0mg、0.12mmol)を添加し、反応混合物を18時間にわたって65℃に加熱した。反応混合物を冷却し、水を添加した。反応混合物をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物を濃縮した。残渣をシリカゲル(CH₂Cl₂中の0.5~18%MeOH、NH₄OHを含む)上で精製して、(R)-2-メトキシ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(単離された「ピークA」)(6.7mg、0.016mmol、収率34%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z=409.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.46(d, J=0.8 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.99(s, 1H), 6.95(dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.36(dd, J=14.1, 5.1 Hz, 1H), 4.31(dd, J=14.1, 6.1 Hz, 1H), 4.03(m, 1H), 3.69(pentet, 1H), 3.38(s, 3H), 2.92(dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.75(dd, J=13.3, 5.5 Hz, 1H), 2.09-1.85(m, 6H), 0.86(t, J=7.4 Hz, 6H)。

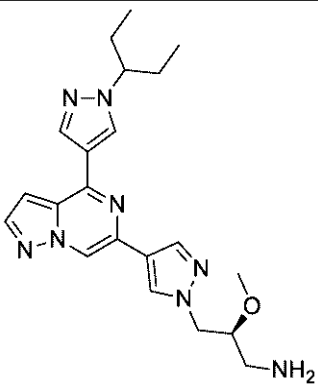
30

40

【0321】

次の化合物を、実施例148のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 7 3】

実施例	構造	名称	データ
149	 <p>(単離された「ピーク B」)</p>	(S)-2-メトキシ-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-アミン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 409.2 (M+H)

10

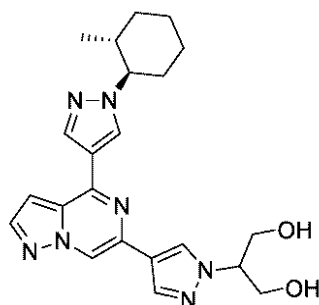
【0322】

実施例 150

2-(4-(4-(1-(1R,2R)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール

20

【化 1 7 4】



30

ステップ A: 4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド(1.2 g、3.2 mmol)、1-(trans-2-メチルシクロヘキシル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.1 g、3.8 mmol)、及び K_2CO_3 (3.2 mL、6.3 mmol) を THF (20 mL) 中に溶解し、窒素を、反応混合物に3分間にわたって吹き込んだ。XPHOS (0.15 g、0.32 mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (0.072 g、0.079 mmol) を添加し、反応混合物を終夜、60 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水及び EtOAc の間で分配し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(ヘキサン中の50~75% EtOAc)上で精製して、6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(trans-2-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(1.3 g、2.8 mmol、収率88%)を油状物として得た。

40

【0323】

ステップ B: 6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(trans-2-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(1.3 g、2.78 mmol) を TFA (25 mL) 中に溶解し、2.5 時間にわたって 80 に加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAc 及び 1M NaOH の間で分配し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(ヘキサン中の90% EtOAc)上で精製して、4-(1-(trans

50

s - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンのラセミ混合物 (6 3 0 m g 、 1 . 8 1 m m o l 、 収率 6 5 . 2 %) を淡黄色の固体として得た。

【 0 3 2 4 】

ステップ C : ステップ B において調製したラセミ物質 (6 3 0 m g) を、キラルクロマトグラフィー (Chiral Tech OJ - H 、 2 2 m m × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン、ヘキサン中の 2 5 % E t O H 、 2 3 m L / 分) によって精製して、2つのピークを得、それらを、絶対キラリティーに任意に割り当てた: ピーク A (保持時間 = 8 . 9 分) : 4 - (1 - ((1 S , 2 S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (2 8 7 m g 、 0 . 8 2 6 m m o l 、 収率 2 9 . 7 %) 及びピーク B (保持時間 = 1 1 . 3 分) : 4 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (2 6 3 m g 、 0 . 7 5 7 m m o l 、 収率 2 7 . 2 %) 。

10

【 0 3 2 5 】

ステップ D : 4 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (8 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を D M F (1 m L) 中に溶解し、cis - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルメタンスルホナート (1 1 9 m g 、 0 . 4 6 m m o l) 及び C s ₂ C O ₃ (2 2 5 m g 、 0 . 6 9 m m o l) を添加し、終夜 8 0 ° に加熱した。反応混合物を水 (3 m L) で希釈し、水及び E t O A c の間で分配し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製して、4 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (cis - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (6 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l 、 収率 5 8 %) を得た。

20

【 0 3 2 6 】

ステップ E : 4 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - ((2 R , 5 r) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (6 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を E t O H (1 m L) 中に懸濁させ、塩化水素 (5 6 μ L 、 0 . 6 7 m m o l) を添加し、反応物を 4 時間にわたって 6 0 ° に加熱した。反応混合物を 1 N N a O H 及び C H ₂ C l ₂ の間で分配し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (C H ₂ C l ₂ 中の 6 % M e O H) 上で精製して、2 - (4 - (4 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール (ピーク A) (1 9 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l 、 収率 3 4 %) を白色の固体として得た。質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 2 2 . 2 (M + H) 。

30

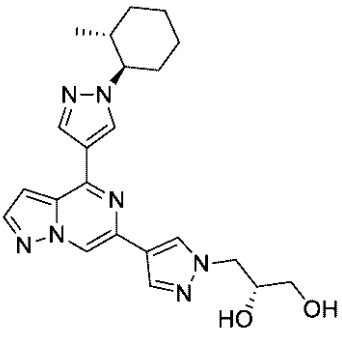
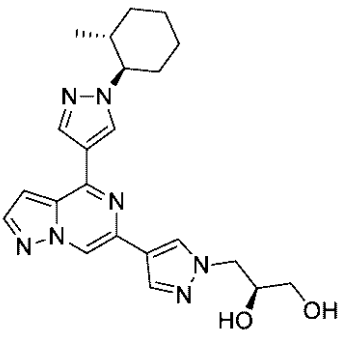
¹ H N M R (d ₆ - D M S O) 8 . 9 9 (m , 1 H) , 8 . 7 3 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 2 H) , 8 . 1 5 (m , 2 H) , 7 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 9 3 (m , 2 H) , 4 . 3 0 (m , 1 H) , 3 . 9 2 (t d , J = 1 1 . 0 , 4 . 9 H z , 1 H) , 3 . 7 9 (t , J = 5 . 7 H z , 4 H) , 2 . 1 0 - 1 . 6 7 (m , 6 H) , 1 . 3 9 (m , 2 H) , 1 . 1 7 (m , 1 H) , 0 . 6 5 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) 。

40

【 0 3 2 7 】

次の化合物を、実施例 1 5 0 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 7 5】

実施例	構造	名称	データ
1 5 1	 (単離された「ピーク B」)	(R)-3-(4-(4-(4-(1-((1R, 2R)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.2 (M + H)
1 5 2		(S)-3-(4-(4-(4-(1-((1R, 2R)-2-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.2 (M + H)

10

20

【化 1 7 6】

	(単離された「ピーク B」)	ール	
--	----------------	----	--

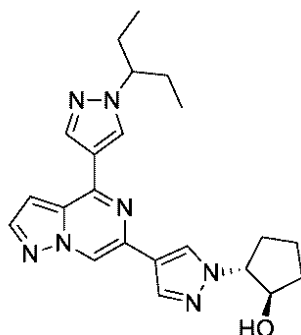
【0 3 2 8】

30

実施例 1 5 3

(1R, 2R)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタノール

【化 1 7 7】



40

ステップ A: DMF 1 mL 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (105 mg、0.327 mmol) の攪拌溶液に室温、窒素下で、NaH (14.4 mg、0.359 mmol) (60% オイル分散液) を添加した。10 分後に、6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン (31.1 μL、0.359 mmol) をシリンジによ

50

て添加した。3時間後に、水素化ナトリウム及び6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサンのそれぞれの追加の1当量を添加した。反応混合物を終夜、65℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液(1 mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(15 mL)及び水(15 mL)の間で分配した。合わせた有機相を単離し、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のtrans-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタノールを得、これを精製することなく、次のステップにおいて使用した。

【0329】

ステップB: ジクロロメタン2.1 mL中の粗製のtrans-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタノール(87 mg、0.21 mmol)の攪拌溶液に室温、窒素下で、イミダゾール(15 mg、0.21 mmol)を、続いて、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(32 mg、0.21 mmol)を添加し、終夜攪拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタンで15 mLに希釈し、10%クエン酸溶液で、次いで、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。合わせた有機相を単離し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(ヘキサン中の10~50% EtOAc)上で精製した。精製したラセミ物質をキラルクロマトグラフィー(Phenomenex Lux-2、4.6 mm x 250 mm、5ミクロン、ヘキサン中の20% EtOH、1 mL/分)によって分離して、2種の鏡像異性体、6-(1-(1R,2R)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンとして任意に割り当てられたピークA(4.8分)、及び6-(1-(1S,2S)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンとして任意に割り当てられたピークB(5.5分)を得た。

【0330】

ステップC: THF 1 mL中の6-(1-(1R,2R)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(19 mg、0.037 mmol)[ピークA]の攪拌溶液に室温、窒素下で、テトラブチルアンモニウムフルオリド(73 µL、0.073 mmol)(THF中の1 M)をシリンジによって添加した。45分後に、反応混合は完了し、シリカゲル(CH₂Cl₂中の0~5% MeOH)上で精製して、(1R,2R)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタノール(ピークA)(14 mg、収率94%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z = 406.2 (M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.43(d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.02(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.97(s, 1H), 6.94(dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.47(qd, 7.6 1.6 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.16(d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.38(m, 1H), 2.25-2.11(m, 2H), 2.06-1.85(m, 6H), 1.79(m, 1H), 0.85(t, J = 7.2 Hz, 6H)。

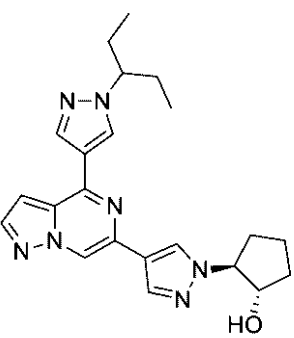
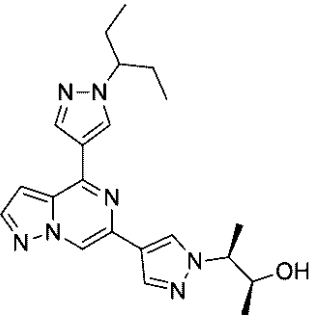
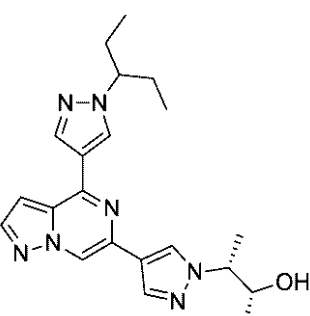
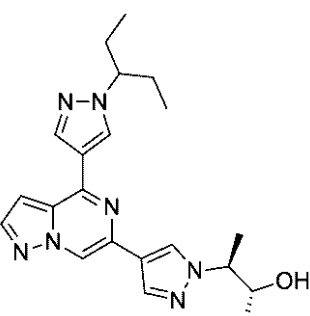
【0331】

次の化合物を、実施例153のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 7 8】

実施例	構造	名称	データ
-----	----	----	-----

【化 1 7 9】

1 5 4	 <p>(単離された「ピーク B」)</p>	(1 S, 2 S) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンタノール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 406.2 (M + H)
1 5 5	 <p>(単離された「ピーク A」)</p>	(2 S, 3 S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 394.2 (M + H)
1 5 6	 <p>(単離された「ピーク B」)</p>	(2 R, 3 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 394.2 (M + H)
1 5 7	 <p>(単離された「ピーク A」)</p>	(2 R, 3 S) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン-3-イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 394.2 (M + H)

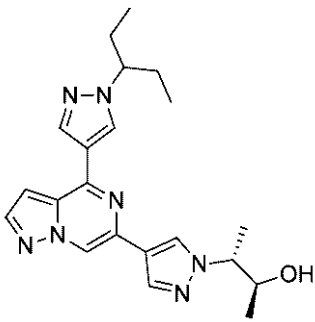
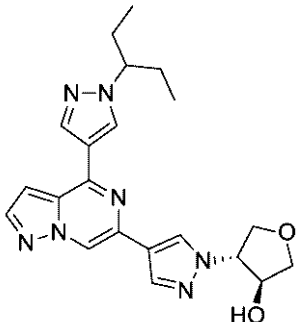
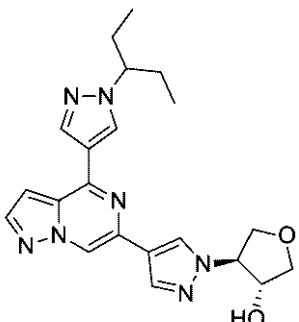
10

20

30

40

【化 1 8 0】

158		(2S,3R)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール	質量スペクトル (apci) m/z = 394.2 (M+H)
159		(3S,4R)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール	質量スペクトル (apci) m/z = 408.2 (M+H)
160		(3R,4S)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール	質量スペクトル (apci) m/z = 408.2 (M+H)

10

20

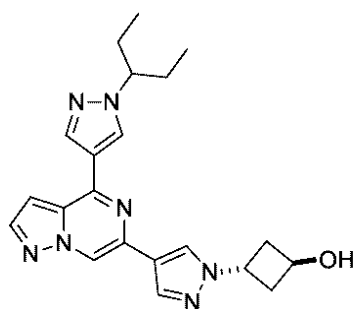
30

【0332】

実施例 161

trans-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタノール

【化 1 8 1】



40

THF (1.1 mL、0.17 mmol) 中の trans-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブチルピバレート (0.079 g、

50

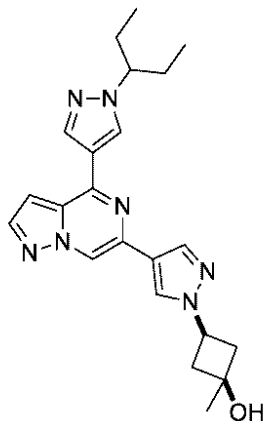
0.17 mmol) の溶液に 0 で、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (0.53 mL、0.53 mmol) (1.0 M ヘキサン) を添加した。反応混合物を 1 時間にわたって攪拌し、次いで、飽和酒石酸 Na / K 水溶液で慎重にクエンチした。反応混合物を攪拌し、層を分離した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (EtOAc) 上で精製して、trans-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタノールを白色の泡として得た。質量スペクトル (apci) m/z = 392.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

【0333】

実施例 162

(1s, 3s) - 1-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタノール

【化182】



3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタノール (25 mg、0.0642 mmol) を THF 中に入れ、0 に冷却した。臭化メチルマグネシウム (60.2 μL、0.0963 mmol) を添加し、反応混合物を 0 で 15 分間にわたって攪拌した。水をゆっくり添加し、反応混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 8% MeOH) 上で、次いで、逆相クロマトグラフィー (C18、水中の 5 ~ 95% CH₃CN) によって精製して、(1s, 3s) - 1-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタノール (23.8 mg、0.0587 mmol、収率 91.4%) を得た。質量スペクトル (apci) m/z = 406.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 4H), 1.48 (s,

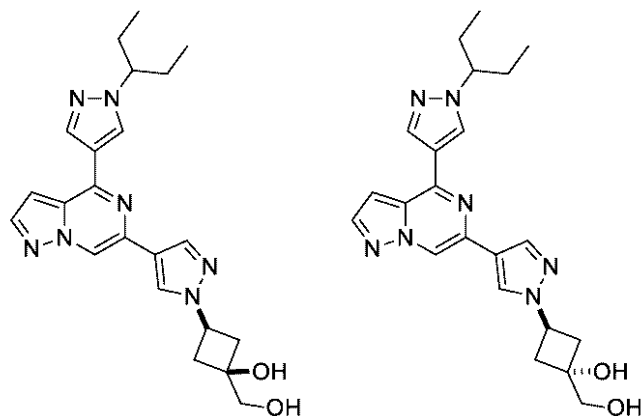
3 H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6 H)。

【0334】

実施例163及び164

(1s, 3s) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブタノール及び(1r, 3r) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブタノール

【化183】



ステップA: メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(0.411 g、1.15 mmol)及びカリウム2 - メチルプロパン - 2 - オラート(0.129 g、1.15 mmol)をTHF(7.34 mL、1.03 mmol)の中に入れ、反応混合物を2時間にわたって撹拌した。3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブタノン(0.400 g、1.03 mmol)を添加し、反応混合物を2時間にわたって撹拌し続けた。水(20 mL)を添加し、反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル(CH₂Cl₂中の0 ~ 8 % MeOH)上で、続いて、逆相クロマトグラフィー(C18、5 ~ 95 % CH₃CN / 水)で精製して、6 - (1 - (3 - メチレンシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン(0.070 g、0.181 mmol、収率17.6%)を白色の泡として得た。

【0335】

ステップB: 8 : 1のアセトン : 水1 mL中の6 - (1 - (3 - メチレンシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン(58 mg、0.150 mmol)の撹拌溶液に室温、窒素下で、N - メチルモルホリン - N - オキシド(31.6 mg、0.269 mmol)を、続いて、OsO₄(58.7 µL、0.00748 mmol)(4 %水溶液)を添加した。反応混合物を室温で1時間にわたって撹拌し、次いで、0.2 M Na₂S₂O₃水溶液(1 mL)でクエンチし、5分間にわたって撹拌した。反応混合物をジクロロメタン15 mLで希釈し、mLの0.2 Mチオ硫酸ナトリウムで洗浄した。合わせた有機相を単離し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(CH₂Cl₂中の0 % ~ 10 % MeOH)上で精製して、2種の異性体を得た。早く溶離するピーク = ピークA : (1s, 3s) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブタノール(7.2 mg、0.0171 mmol、収率11.4%)質量スペクトル(apci)m/z = 422.2 (M + H)。¹H NMR(CDC1₃) 8.46 (s, 1H), 8.27

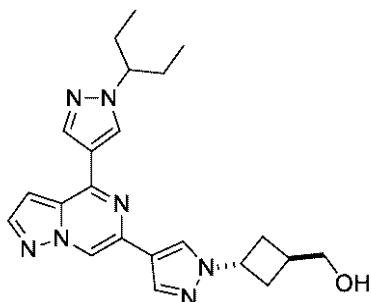
(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H); 及び遅く溶離するピーク = ピークB: (1r, 3r) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブタノール (17.6 mg、0.0418 mmol、収率27.9%)。質量スペクトル (apci) m/z = 422.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.08 (pentet, J = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

【0336】

実施例165

(trans - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブチル)メタノール

【化184】



ステップA: DMF (1.56 mL、0.311 mmol) 中の 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン (0.100 g、0.311 mmol) 及びメチル3 - クロロシクロブタンカルボキシレート (0.0925 g、0.622 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.203 g、0.622 mmol) を添加し、反応混合物を 80 で 5 時間にわたって撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (15 mL) で希釈し、10 分間にわたって撹拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (50% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、2 種の異性体を得た。早く溶離するピーク: オフホワイト色の泡としての trans - メチル3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブタンカルボキシレート (28 mg、収率21%)。遅く溶離するピーク: 濃厚な油状物としての cis - メチル3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロブタンカルボキシレート (58 mg、収率43%)。

【0337】

ステップB: THF (0.58 mL、0.058 mmol) 中の trans - メチル3

- (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキシラート (0.025 g、0.058 mmol) の溶液に 0 で、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (0.18 mL、0.18 mmol) (1.0 M ヘキサン) を添加した。混合物を 1 時間にわたって攪拌し、次いで、飽和酒石酸 Na / K 水溶液でクエンチした。反応混合物を攪拌し、層を分離した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (5% MeOH / CH₂Cl₂) 上で精製して、((1r, 3r) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブチル) メタノール (20 mg、収率 85%) をオフホワイト色の泡として得た。質量スペクトル (apci) m/z = 406.2 (M + H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.95 (pentet, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

【0338】

次の化合物を、実施例 165 のために記載した手順に従って調製した。

【化185】

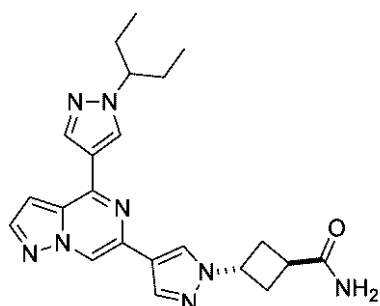
実施例	構造	名称	データ
166		(cis-3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブチル) メタノール	質量スペクトル (apci) m/z = 406.2 (M + H)

【0339】

実施例 167

((1r, 3r) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化186】



バイアルに、((1r, 3r) - メチル 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキシラート (0.049 g、0.11 mmol)

1) 及びメタノール中の7N NH_3 (0.81 mL、5.7 mmol) を添加し、バイアルを、Teflonライナー付きのキャップで密閉した。混合物を60 に加温し、40時間にわたって攪拌した。追加のメタノール中の7N NH_3 (0.81 mL、5.7 mmol) を添加し、混合物を80 で48時間にわたって攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、EtOAcで希釈した。混合物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (5% MeOH / CH_2Cl_2) 上で精製して、(1r, 3r) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド (21 mg、収率44%) をオフホワイト色の固体として得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 449.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.48 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 5.15 (pentet, J = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

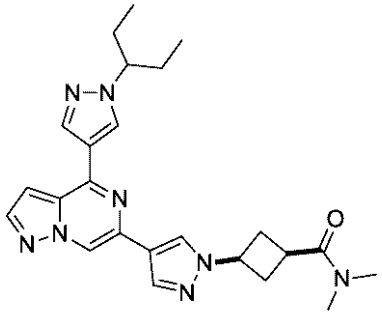
【0340】

次の化合物を、実施例167のために記載した手順に従って調製した。

【化187】

実施例	構造	名称	データ
168		(1s, 3s) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド	質量スペクトル (apci) $m/z = 406.2$ (M+H)
169		(1r, 3r) - N, N - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド	質量スペクトル (apci) $m/z = 447.3$ (M+H)

【化 1 8 8】

170		(1 s, 3 s) - N, N - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド	質量スペクトル (a p c i) m / z = 447.2 (M + H)
-----	---	---	--

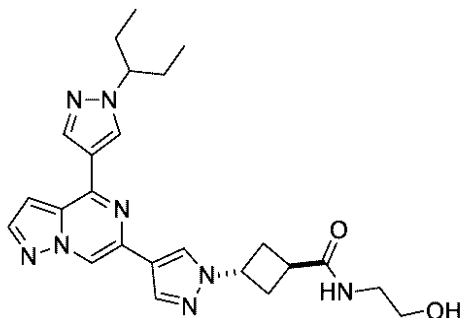
10

【 0 3 4 1】

実施例 1 7 1

(1 r , 3 r) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 1 8 9】



20

ステップ A : バイアルに、(1 r , 3 r) - メチル 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキシラート (0 . 049 g、0 . 113 mmol) 及び 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチルアミン (0 . 0328 g、0 . 226 mmol) を、続いて、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド溶液 (0 . 170 mL、0 . 170 mmol、1 . 0 M トルエン) を添加した。反応混合物を 2 時間にわたって撹拌した。追加のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド溶液 (0 . 170 mL、0 . 170 mmol) を添加した。反応混合物をさらに 2 時間にわたって撹拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液を添加することによってクエンチした。反応混合物を EtOAc で 10 抽出し、合わせた抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をシリカゲル (4 % MeOH / EtOAc) 上で精製して、(1 r , 3 r) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エチル) シクロブタンカルボキサミド (26 mg、収率 42 %) を無色の油状物として得た。

30

40

【 0 3 4 2】

ステップ B : (1 r , 3 r) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エチル) シクロブタンカルボキサミド (0 . 024 g、0 . 044 mmol) を MeOH (1 . 1 mL、0 . 044 mmol) 中に溶解し、得られた黄色の溶液を塩酸 (2 - プロパノール中の 5 ~ 6 N 溶液 ; 0 . 18 mL、0 . 88 mmol) で処理し、反応混合物を 2 時間にわたって撹拌した。反応混合物を、塩基性になるまで 3 N NaOH (0 . 150

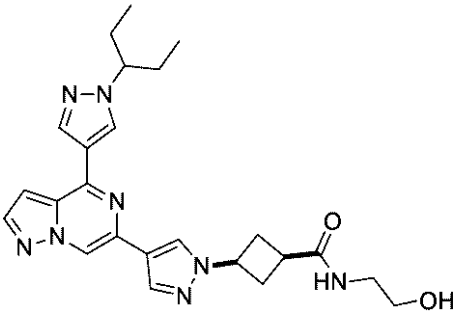
50

mL) 及び飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、層を分離した。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をシリカゲル (6% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 上で精製して、(1r, 3r) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド (15 mg、収率 66%) をオフホワイト色の泡として得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 449.2$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.17 (pentet, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.50 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.99 - 2.77 (m, 5H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

【0343】

次の化合物を、実施例 171 のために記載した手順に従って調製した。

【化190】

実施例	構造	名称	データ
172		(1s, 3s) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド	質量スペクトル (apci) $m/z = 463.3$ (M+H)

【0344】

実施例 173

(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

CC(C)C1=CN=C(C2=CC=CC=C2N2=CC=CC=C2N2)C3=CC=CC=C3N4=CC=CC=C4N5C[C@H](C(=O)C(C)O)N5

10

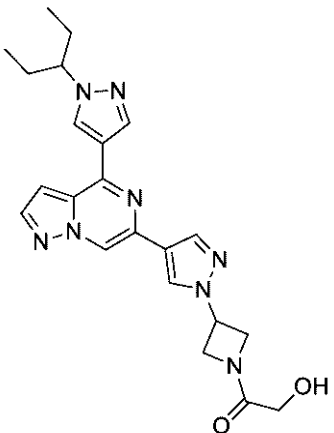
20

30

40

次の化合物を、実施例 173 のために記載した手順に従って調製した。

【化 1 9 2】

実施例	構造	名称	データ
174		2-ヒドロキシ-1-(3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン	質量スペクトル (apci) m/z = 435.2 (M+H)

10

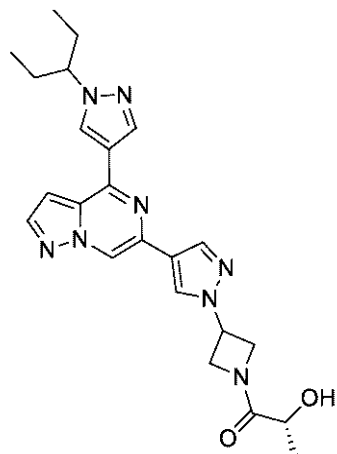
【0347】

実施例 175

(R)-2-ヒドロキシ-1-(3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン

20

【化 1 9 3】



30

6-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.05 g、0.133 mmol)及びD-乳酸(0.0150 g、0.166 mmol)を、DMF(1.90 mL、0.133 mmol)に添加した。(2-(7-アザ-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ヘキサフルオロホスファート)(0.0657 g、0.173 mmol)を添加し、反応混合物を24時間にわたって撹拌した。水(10 mL)を添加し、反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物をシリカゲル(CH₂Cl₂中の0~6% MeOH、NH₄OHを含む)上で精製して、(R)-2-ヒドロキシ-1-(3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン(0.0092 g、0.0205 mmol、収率15.4%)を白色の固体として得た。質量スペクトル(apci) m/z = 449.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 6.97 (dd

40

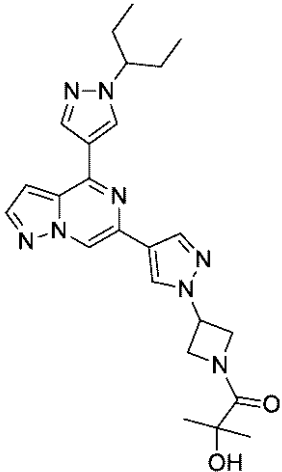
50

, $J = 2.5, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.27 (m, 1H), $4.75 - 4.51$ (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 11.2, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), $2.06 - 1.86$ (m, 4H), 1.40 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 6H)。

【0348】

次の化合物を、実施例175のために記載した手順に従って調製した。

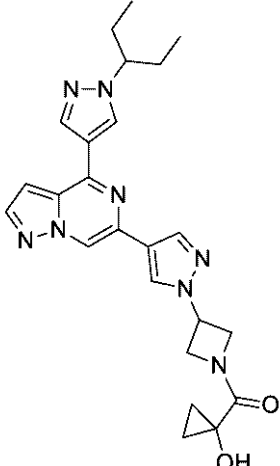
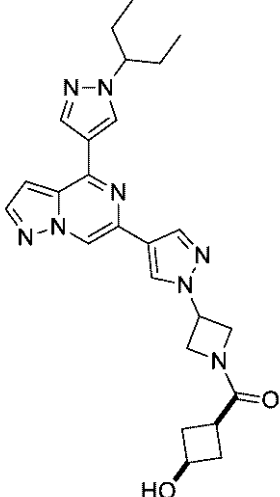
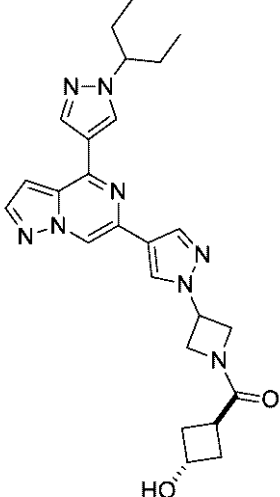
【化194】

実施例	構造	名称	データ
176		2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン	質量スペクトル (apci) $m/z = 463.3$ (M+H)

10

20

【化 1 9 5】

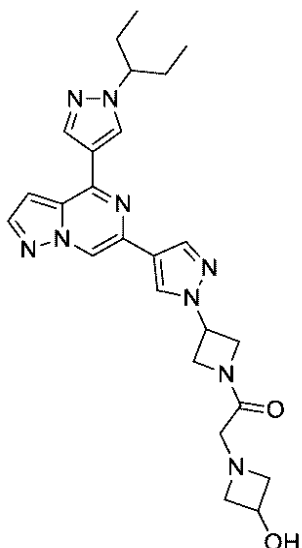
177		(1-ヒドロキシシクロプロピル) (3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)メタノン	質量スペクトル (apci) m/z = 461.2 (M+H)
178		(cis-3-ヒドロキシシクロブチル) (3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)メタノン	質量スペクトル (apci) m/z = 475.2 (M+H)
179		(trans-3-ヒドロキシシクロブチル) (3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)メタノン	質量スペクトル (apci) m/z = 475.2 (M+H)

【 0 3 4 9 】

实施例 180

2 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタ
ン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 -
イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン

【化 1 9 6】



10

6 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 3 2 8 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 2 0 3 6 m L 、 1 . 4 6 1 m m o l) を D M F (1 m L) に添加し、 2 - クロロアセチルクロリド (0 . 0 1 3 2 1 m L 、 0 . 1 6 6 0 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 . 5 時間にわたって攪拌した。アゼチジン - 3 - オールヒドロクロリド (0 . 1 1 6 4 g 、 1 . 0 6 3 m m o l) を添加し、反応混合物をさらに 2 時間にわたって攪拌した。水 (1 0 m L) を添加し、反応混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。混合物をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 1 0 % MeOH、 NH_4OH を含む) 上で精製して、 2 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン (0 . 0 0 2 7 g 、 0 . 0 0 5 5 1 5 m m o l 、 収率 4 . 1 5 2 %) を白色の固体として得た。質量スペクトル (a p c i) $m/z = 490.2$ ($M+H$) 。 ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 4 7 (d , $J = 1.0$ Hz , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (d , $J = 2.3$ Hz , 1 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 6 . 9 7 (dd , $J = 2.3$, 1 . 0 Hz , 1 H) , 5 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 6 8 (d , $J = 6.7$ Hz , 2 H) , 4 . 5 8 - 4 . 4 5 (m , 3 H) , 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 2 7 (d , $J = 4.5$ Hz , 2 H) , 3 . 1 6 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 1 . 8 5 (m , 4 H) , 0 . 8 6 (t , $J = 7.4$ Hz , 6 H) 。

20

30

【 0 3 5 0 】

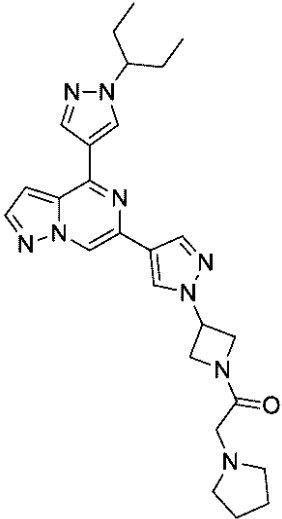
次の化合物を、実施例 180 のために記載した手順に従って調製した。

40

【化 1 9 7】

実施例	構造	名称	データ
-----	----	----	-----

【化 198】

181		1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン	質量スペクトル (a p c i) m / z = 488.3 (M+H)
-----	---	--	---------------------------------------

10

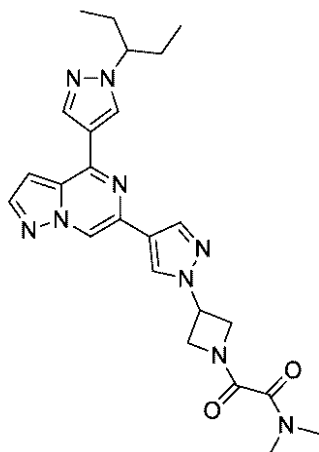
【0351】

実施例 182

N, N - ジメチル - 2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H -

20

【化 199】



30

6 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (48 mg, 0.13 mmol) を CH_2Cl_2 (2 mL) 中で撹拌し、2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソ酢酸 (45 mg, 0.38 mmol)、O - (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テトラフルオロボラート (49 mg, 0.15 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (26.7 μL , 0.15 mmol) を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、 CH_2Cl_2 中の 5% イソプロピルアルコール、及びブラインを含む 0.1 M NaOH の間で分配した。有機層をクエン酸 / ブライン混合物で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (C18、水中の 10 ~ 95% CH_3CN) によって精製して、N, N - ジメチル - 2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) アセトアミド (17 mg, 収率 28%) を無色のガラス状物として得た。質量スペクトル (a p c i) m / z = 476.3 (M+H)。¹H NMR (CDCl_3)

40

50

4.7 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.89 (ddd, $J = 11.0, 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 11.0, 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 11.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

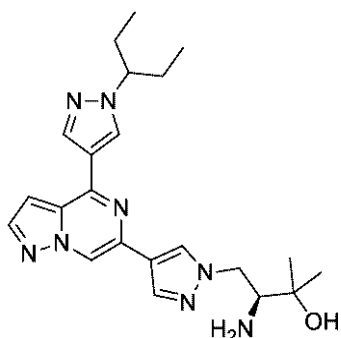
【0352】

10

実施例 183

(S)-3-アミノ-2-メチル-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール

【化200】



20

ステップA: DMF (1.6 mL) 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.100 g、0.311 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヨード-L-アラニンメチルエステル (0.205 g、0.622 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (0.203 g、0.622 mmol) を添加し、混合物を 85 で 16 時間にわたって撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (15 mL) で希釈し、10 分間にわたって撹拌した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (70% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、(S)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノアート (100 mg、収率 62%) を白色の泡として得た。

30

【0353】

ステップB: THF (0.91 mL、0.18 mmol) 中の (S)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノアート (0.095 g、0.18 mmol) の溶液に 0 で、臭化メチルマグネシウム (0.30 mL、0.91 mmol) (3.0 M Et₂O) を添加し、混合物を 0 で 2 時間にわたって、次いで、周囲温度で 2 時間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (EtOAc) 上で精製して、(S)-tert-ブチル (3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-イル)カルバマート (70 mg、収率 74%) を薄黄色の固体として得た。

40

50

【0354】

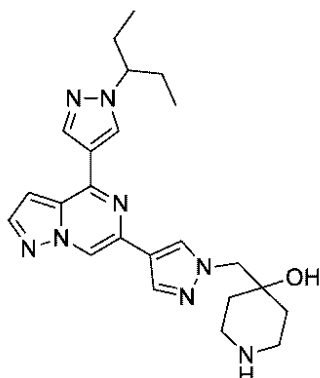
ステップC: EtOH (1.3 mL、0.13 mmol) 及び THF (1.3 mL、0.13 mmol) 中の (S)-tert-ブチル(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-イル)カルバマート (0.066 g、0.13 mmol) の溶液に、2-プロパノール中の 5~6 N 塩酸溶液 (0.51 mL、2.5 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で 7 時間にわたって撹拌した。反応混合物を 3 N NaOH (1 mL) で処理し、次いで、反応混合物が塩基性になるまで、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加した。反応混合物を EtOAc で希釈し (10 mL)、層を分離した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (NH₄OH を含む 5~8 % MeOH / CH₂Cl₂) 上で精製して、(S)-3-アミノ-2-メチル-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール (44 mg、収率 82 %) を白色の泡として得た。質量スペクトル (apci) m/z = 423.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 13.7, 3.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0355】

実施例 184

4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ペブリジン-4-オール

【化201】



ステップA: DMF 1 mL 中の 4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (80 mg、0.249 mmol) の撹拌溶液に室温、窒素下で、NaH (11.9 mg、0.299 mmol) (60 % オイル分散液) を添加した。10 分後に、tert-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート (69.0 mg、0.324 mmol) を添加した。反応混合物を 65 °C に加熱し、終夜撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (1 mL) でクエンチし、次いで、酢酸エチル及び水の間で分配した。合わせた有機相を単離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 20~80 % 酢酸エチル) 上で精製して、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)

- 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (6 6 m g 、収率 5 0 %) を黄色の固体として得た。

【 0 3 5 6 】

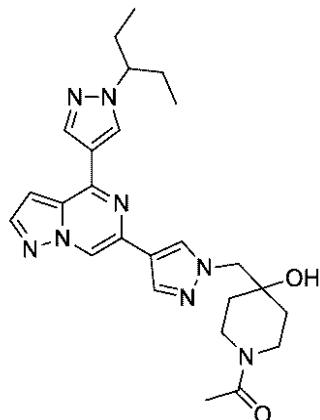
ステップ B : ジクロロメタン 1 m L 中の t e r t - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (6 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の攪拌溶液に 0 で、開放フラスコ内で、T F A (1 m L) を添加し、反応混合物を 1 時間にわたって攪拌した。反応混合物を窒素流下で濃縮乾固し、残渣をジクロロメタン (1 5 m L) 及び 2 0 % 炭酸ナトリウム溶液 (1 5 m L) の混合物中で 5 分間にわたって攪拌した。有機相を単離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (溶離液 - 2 % N H ₄ O H を含む C H ₂ C l ₂ 中の 0 % ~ 2 0 % ~ 5 0 % M e O H の勾配) 上で精製し、生成物を単離し、濃縮乾固した。シリカゲルは、この高メタノールクロマトグラフィー溶媒中に溶解していた。粗製の生成物を初めに、濾紙を通してジクロロメタンで、次いで、膜フィルターを通して濾過した。濃縮の後に、4 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - オール (3 9 m g 、収率 6 9 %) を黄褐色の固体として単離した。質量スペクトル (a p c i) m / z = 4 3 5 . 2 (M + H) 。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 4 6 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 2 H) , 6 . 9 6 (d d , J = 2 . 3 , 1 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 0 (s , 1 H) , 4 . 1 7 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 9 3 (d t , J = 1 2 . 3 , 3 . 9 H z , 2 H) , 2 . 0 6 - 1 . 8 5 (m , 4 H) , 1 . 6 3 (m , 2 H) , 1 . 4 9 (m , 2 H) , 0 . 8 5 (t , J = 7 . 2 H z , 6 H) 。

【 0 3 5 7 】

実施例 1 8 5

1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン

【 化 2 0 2 】



ジオキサン 4 6 0 μ L 及び 2 0 % 炭酸ナトリウム 4 6 0 μ L 中の 4 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - オール (2 0 m g 、 0 . 0 4 6 m m o l) の攪拌溶液に 0 で、塩化アセチル (4 . 9 μ L 、 0 . 0 6 9 m m o l) を添加した。1 時間後に、追加の 3 当量の塩化アセチルを添加した。反

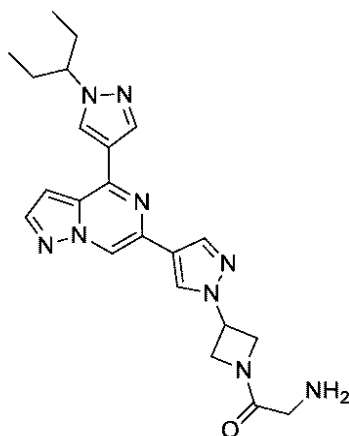
応混合物を室温に加温し、もう1時間にわたって撹拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(CH_2Cl_2 中の0~10%メタノール)上で精製して、1-(4-ヒドロキシ-4-((4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン(5mg、収率21%)を得た。質量スペクトル(apci) $m/z = 477.2$ ($M+H$)。 ^1H NMR(CDCl_3) 8.47(d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.02(d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 6.96(dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 4.15(s, 2H), 4.03(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.49(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.05-1.86(m, 4H), 1.52(m, 4H), 0.86(t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

【0358】

実施例186

2-アミノ-1-(3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン

【化203】



6-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(75mg、0.20mmol)、 Et_3N (83.3 μL 、0.60mmol)、及び2,5-ジオキソピロリジン-1-イル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタート(81.4mg、0.30mmol)を CH_2Cl_2 (5mL)の中に入れ、1時間にわたって撹拌した。水を添加し、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 中の10%MeOHの中に入れ、ジオキサン中の4N HCl(2mL)を添加し、反応混合物を2時間にわたって撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液を添加し、反応混合物を CH_2Cl_2 中の10%MeOHで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣をシリカゲル(CH_2Cl_2 中の0~14%MeOH)上で、続いて、逆相(0.1%TFAを含む5~60%CH₃CN:水)で精製して、生成物をTFA塩として得た。そのTFA塩を CH_2Cl_2 中の10%MeOHの中に入れ、飽和NaHCO₃水溶液を添加した。層を分離し、有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-アミノ-1-(3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン(20.8mg、収率24%)を得た。質量スペクトル(apci) $m/z = 434.2$ ($M+H$)。 ^1H NMR(CDCl_3) 8

. 47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 3.35 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.07 - 1.85 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

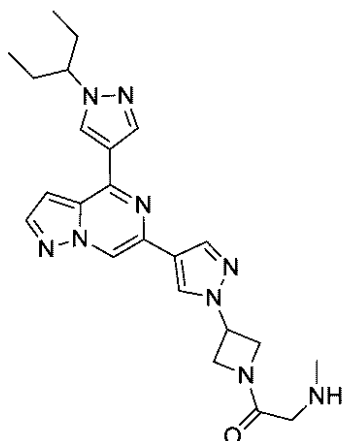
【0359】

実施例 187

2 - (メチルアミノ) - 1 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エタノンビス(2, 2, 2 - トリフルオロアセタート)

10

【化204】



20

ステップA: 6 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン(60 mg、0.16 mmol)、Et₃N(66 μL、0.48 mmol)、及び2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)アセタート(65 mg、0.24 mmol)をCH₂Cl₂(3 mL)の中に入れ、1時間にわたって攪拌した。水を添加し、混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(C18、水中の10 ~ 95% CH₃CN)によって精製して、tert - ブチル(2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エチル)カルバマート(65 mg、収率76%)を得た。

30

【0360】

ステップB: tert - ブチル(2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エチル)カルバマート(46 mg、0.086 mmol)をDMF(2 mL)中に溶解し、60% NaH(6.9 mg、0.17 mmol)を添加し、2時間にわたって攪拌した。MeI(5.9 μL、0.095 mmol)を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィー(C18、水中の10 ~ 95% CH₃CN)によって精製して、tert - ブチルメチル(2 - オキソ - 2 - (3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エチル)カルバマート(23 mg、収率48.7%)を得た。

40

【0361】

50

) 8.40 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.81 (td, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.27 (dddd, $J = 12.1, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.67 (td, $J = 12.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 12.1, 10.0$, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.77 (m, 6H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

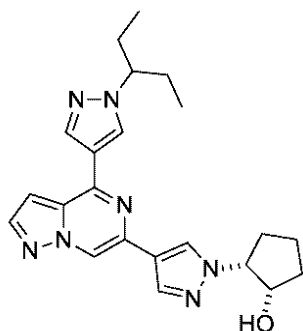
10

【0364】

実施例189

(1S, 2R) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタノール

【化206】



20

ステップA: THF 2.2 mL中のtrans-2-(4-(4-(1-(ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタノール(90 mg、0.22 mmol)の攪拌溶液に室温、窒素下で、4 - ニトロ安息香酸(37 mg、0.22 mmol)及びPPh₃(58 mg、0.22 mmol)を添加した。ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(43 μ L、0.22 mmol)を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、粗製の物質をシリカゲル(ヘキサン中の0 ~ 50% EtOAc)上で精製して、2-(4-(4-(1-(ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンチル4 - ニトロベンゾアートをラセミ混合物として得た。ラセミ体をChiral Tech OJ - Hカラム(4.6 mm x 250 mm、1:1のEtOH/ヘキサン、1 mL/分)上で分離した: ピークA: 10.1分。(1S, 2R)及びピークBとして任意に割り当てた: 14.5分。(1R, 2S)として任意に割り当てた。

30

【0365】

ステップB: メタノール1 mL中の(1S, 2R) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンチル4 - ニトロベンゾアート(26 mg、0.0469 mmol)[先行反応からのピークA]の攪拌溶液に室温、窒素下で、2 M K₂CO₃水溶液(70.3 μ L、0.141 mmol)を添加し、反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、攪拌しながら酢酸エチル及び水の間で分配した。層を分離し、有機層をブラインで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(1S, 2R) - 2 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロペンタノール(ピークA)(17 mg、収率85%)を透明な油状物として得た。質量スペクトル(apci) m/z = 406.2 (M + H)。¹H NMR (CDCl₃)

40

50

₃) 8.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 6H), 1.77 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0366】

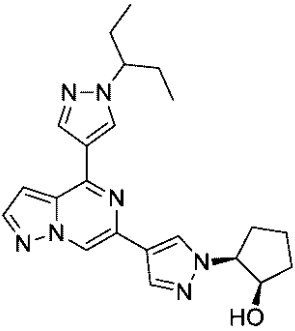
次の化合物を、実施例189のために記載した手順に従って調製した。

10

【化207】

実施例	構造	名称	データ
-----	----	----	-----

【化208】

190	 <p>(単離された「ピークB」)</p>	(1R,2S)-2-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタノール	質量スペクトル (apci) m/z = 406.2 (M + H)
-----	---	--	------------------------------------

20

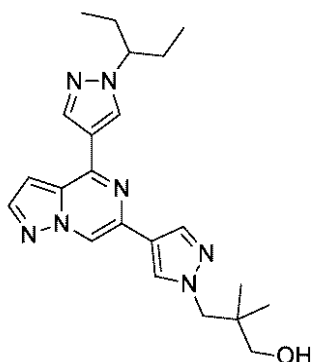
【0367】

実施例191

2,2-ジメチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

30

【化209】



40

ステップA: DMA (2 mL) 中の4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (50 mg, 0.16 mmol) 及びメチル2,2-ジメチル-3-((メチルスルホニル)オキシ)プロパノアート (65 mg, 0.31 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (101 mg, 0.31 mmol) を添加した。混合物をスクリュウキャップバイアル内で、100 で終夜撹拌した。反応混合物を水及びEtOAcの間で分配し、水層をEtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル2,2-ジメチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピ

50

ラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノアート (4 2 m g、収率 6 2 %) を白色の泡として得た。

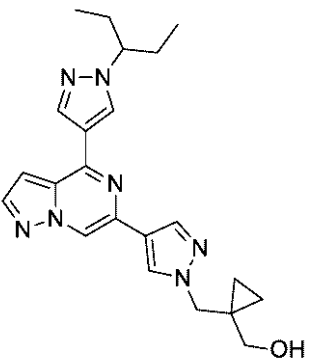
【 0 3 6 8 】

ステップ B： メタノール (1 m L) 中のメチル 2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノアート (4 2 m g、0 . 1 0 m m o l) の溶液に 0 で、ホウ水素化ナトリウム (1 0 0 m g、2 . 6 5 m m o l) を添加した。反応混合物を終夜、室温にゆっくり加温した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 0 m L) で処理し、1 0 分間にわたって攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル (2 0 % アセトン / CH_2Cl_2) 上で精製して、2 , 2 - ジメチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (2 5 . 5 m g、収率 6 5 %) を無色のガラス状物として得た。質量スペクトル (a p c i) $m/z = 408.2$ ($M+H$)。 ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 4 6 (d , $J = 1.0$ H z , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , $J = 2.3$ H z , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (d d , $J = 2.3$, 1 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 8 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 6 7 (t , $J = 6.8$ H z , 1 H) , 3 . 2 5 (d , $J = 6.6$ H z , 2 H) , 2 . 0 6 - 1 . 8 6 (m , 4 H) , 1 . 0 0 (s , 6 H) , 0 . 8 6 (t , $J = 7.2$ H z , 6 H)。

【 0 3 6 9 】

次の化合物を、実施例 1 9 1 のために記載した手順に従って調製した。

【 化 2 1 0 】

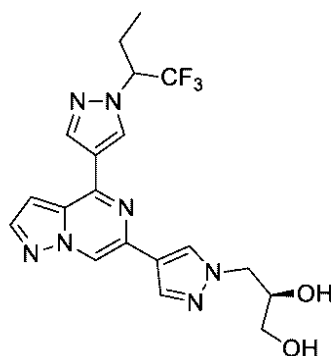
実施例	構造	名称	データ
1 9 2		(1 - ((4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) シクロプロピル) メタノール	質量スペクトル (a p c i) $m/z = 406.3$ ($M+H$)

【 0 3 7 0 】

実施例 1 9 3

(2 R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール

【化 2 1 1】



10

ステップA: DMA (5 mL) 中の 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン (250 mg、0.67 mmol) 及び 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イルメタンスルホナート (208 mg、1.0 mmol) の溶液を、炭酸セシウム (439 mg、1.35 mmol) で処理し、次いで、80 で、密閉管内で終夜撹拌した。反応混合物を、追加の 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イルメタンスルホナート 200 mg で処理し、80 で撹拌した。反応混合物を水及び EtOAc の間で分配し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (10% アセトン / CH₂Cl₂) 上で精製して、6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジンを淡黄色のゴム状物として得た。

20

【0371】

ステップB: 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン (29 mg、0.06 mmol) を TFA (1 mL) で処理し、60 で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、CH₂Cl₂ 及び 1 N NaOH の間で分配した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (2.5% MeOH / CH₂Cl₂) 上で精製して、6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン (12 mg、収率 55%) を白色の固体として得た。

30

【0372】

ステップC: DMA (1 mL) 中の 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン (12 mg、0.03 mmol) の溶液に、(S) - 4 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (9 µL、0.07 mmol) を、続いて、炭酸セシウム (22 mg、0.07 mmol) を添加した。反応混合物を 70 で終夜撹拌した。追加の (S) - 4 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (50 µL) を添加し、反応混合物を 70 で終夜撹拌した。反応混合物を水及び EtOAc の間で分配し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (10% アセトン / CH₂Cl₂) 上で精製して、6 - (1 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン (8 mg、収率 50.6%) を無色のガラス状物として得た。

40

【0373】

ステップD: 6 - (1 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 -

50

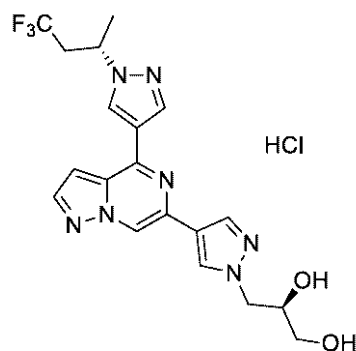
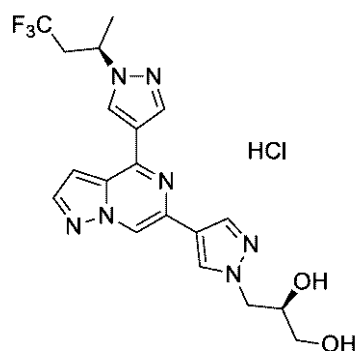
イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(8mg、0.02mmol)をイソプロピルアルコール(1mL)中に溶解し、濃HCl(1滴)を添加した。反応混合物を60℃で2時間にわたって撹拌した。冷却した反応混合物を濃縮し、2N NaOH及びCH₂Cl₂の間で分配した。水層をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、(2R)-3-(4-(4-(1-(1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール(4.7mg、収率64%)を白色の固体として得た。質量スペクトル(apci)m/z=436.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.50(d, J=0.8 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.06(m, 2H), 8.00(s, 1H), 6.95(dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.73(m, 1H), 4.40-4.29(m, 2H), 4.13(m, 1H), 3.68-3.58(m, 2H), 2.41-2.18(m, 2H), 0.98(t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0374】

実施例194及び195

(R)-3-(4-(4-(1-(4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオールヒドロクロリド及び(R)-3-(4-(4-(1-(4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオールヒドロクロリド

【化212】



ステップA: 2M K₂CO₃(239μL、0.478mmol)及びジオキサン(797μL、0.159mmol)中の4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド(60mg、0.159mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール(55.8mg、0.183mmol)、Pd₂dba₃(14.6mg、0.0159mmol)、XPHOS(15.2mg、0.0319mmol)の混合物を窒素で脱気し、終夜80℃に加熱した。反応混合物を水及びEtOAcの間で分配し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(CH₂Cl₂中の10~50% EtOAc)上で精製して、6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(60mg、収率78.1%)を得た。

【0375】

ステップB: TFA (1246 μ L、0.12 mmol) 中の6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(60 mg、0.12 mmol)の溶液。トリフルイン酸(11 μ L、0.12 mmol)を添加し、反応混合物を24時間にわたって80 で加熱した。反応混合物を濃縮し、精製することなく、次のステップに入れた。

【0376】

ステップC: 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(60 mg、0.166 mmol)をDMF(0.8 mL)中に溶解し、Cs₂CO₃(108 mg、0.332 mmol)及び(S)-(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(27.5 mg、0.183 mmol)を添加した。反応混合物を終夜、80 に加熱した。反応混合物を水及びEtOAcの間で分配し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製して、6-(1-(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンをジアステレオマー混合物として得た。

【0377】

ステップD: ステップCにおいて調製した混合物のジアステレオマー分離を、Chiral Tech IAカラムによってヘキサン中の30% EtOHで溶離して達成して、2つのピークを得た: 6-(1-(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(R)-4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(第1の溶離ピーク)及び6-(1-(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(S)-4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(第2の溶離ピーク)。絶対立体化学を任意に割り当てた。

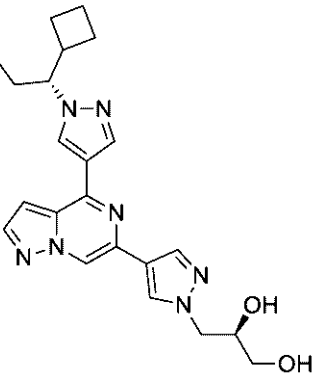
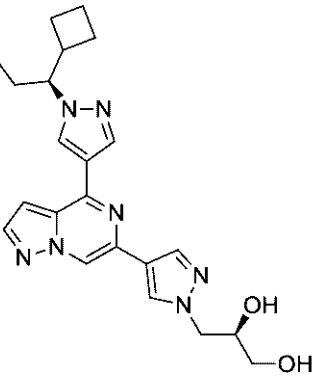
【0378】

ステップE: ステップDにおいて単離した精製ジアステレオマーをMeOH(1 mL)中で別々に溶解し、濃HCl 20 μ Lで4時間にわたって処理した。その溶液を濃縮して、(R)-3-(4-(4-(1-(R)-4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール塩酸塩(ピークA)(6.2 mg、収率65%); 質量スペクトル(apci) m/z = 436.1 (M+H); 及び(R)-3-(4-(4-(1-(S)-4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール塩酸塩(ピークB)(5.5 mg、収率72%)を別々に得た。質量スペクトル(apci) m/z = 436.1 (M+H)。

【0379】

次の化合物を、実施例194及び195のために記載した手順に従って調製した。

【化 2 1 3】

実施例	構造	名称	データ
1 9 6	 (単離された「ピーク A」)	(R)-3-(4-(4-(4-(1-((R)-1-シクロブチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.2 (M + H)
1 9 7	 (単離された「ピーク B」)	(R)-3-(4-(4-(4-(1-((S)-1-シクロブチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.2 (M + H)

10

20

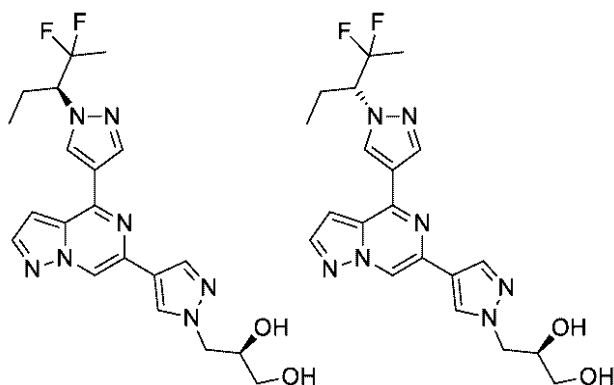
【0380】

実施例 198 及び 199

(R)-3-(4-(4-(4-(1-((S)-2,2-ジフルオロペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール及び(R)-3-(4-(4-(4-(1-((R)-2,2-ジフルオロペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

30

【化 2 1 4】



40

ステップ A: 2 M K_2CO_3 (1993 μ L、3.99 mmol) 及びジオキサン (6645 μ L、1.33 mmol) 中の 4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド (500 mg、1.33 mmol)、3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,

50

2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2 - オン (481 mg、1.73 mmol)、Pd₂dba₃ (122 mg、0.133 mmol)、XPHOS (127 mg、0.266 mmol) の混合物を窒素で脱気し、終夜 80 で加熱した。反応混合物を水及び EtOAc の間で分配し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 100 % EtOAc) 上で精製して、3 - (4 - (6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2 - オンを得た。

【0381】

ステップ B: Teflon ボトル (50 mL) 内の CH₂Cl₂ (3842 µL、0.768 mmol) 中の 3 - (4 - (6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2 - オン (350 mg、0.768 mmol) の溶液に 0 で、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) (305 µL、2.31 mmol) を添加し、得られた混合物を 3 時間にわたって 40 に加熱した。反応混合物をガラス製丸底フラスコに移し、濃縮した。残渣をシリカゲル (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 5 % MeOH) 上で精製して、4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (300 mg、収率 82 %) を得た。

【0382】

ステップ C: 4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (60 mg、0.125 mmol) を TFA (2 mL) 中で、トリフルオロメタンスルホン酸 (100 µL) と共に 2 時間にわたって 50 に加熱した。反応混合物を濃縮し、精製することなく、次のステップにおいて使用した。

【0383】

ステップ D: DMF (0.7 mL) 中の 4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (50 mg、0.140 mmol)、(S) - (-) - 4 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン (28.7 µL、0.210 mmol)、Cs₂CO₃ (137 mg、0.420 mmol) の懸濁液を 3 日間にわたって 60 で加熱した。反応混合物を水及び EtOAc の間で分配し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製して、(2R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール (22 mg、収率 36 %) をジアステレオマー混合物として得た。

【0384】

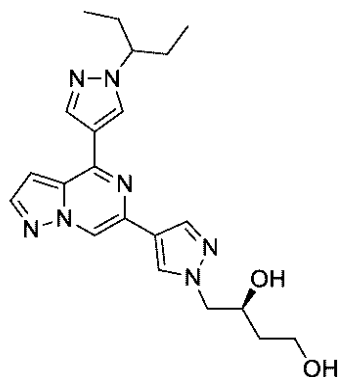
ステップ E: ステップ D において調製したジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (Chiral Tech IA カラム、4.6 mm x 250 mm、5 ミクロン、ヘキサン中の 25 % EtOH、1 mL / 分) によって分離した。単離された化合物の絶対キラリティーを任意に割り当てた。ピーク A: 7 mg; 保持時間 = 16.7 分; 質量スペクトル (apci) m/z = 432.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (pentet, J = 4.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【 0 3 8 5 】

実施例 2 0 0

(S) - 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジオール

【 化 2 1 5 】



10

ステップ A : 固体 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 4 0 g 、 1 . 2 m m o l) 及び Cs_2CO_3 (0 . 8 1 g 、 2 . 5 m m o l) に、 DMF (5 m L) を、続いて、 4 - (クロロメチル) - 1 , 3 - ジオキサン (0 . 3 4 g 、 2 . 5 m m o l) を添加し、反応混合物を 8 0 で終夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、 Et O A c に抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 1 0 0 % Et O A c) 上で精製して、 6 - (1 - ((1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 4 g 、 0 . 9 5 m m o l 、 収率 7 6 %) を得た。

20

【 0 3 8 6 】

ステップ B : 6 - (1 - ((1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 4 g 、 0 . 9 m m o l) に、イソプロピルアルコール中の 5 M H C l を添加し、反応混合物を終夜、 8 0 に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を Et O A c 及び 1 N N a O H の間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質をシリカゲル (0 ~ 1 0 % M e O H / CH_2Cl_2) 上で精製し、 CH_3CN から沈殿させて、 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジオール (0 . 2 g 、 0 . 5 m m o l 、 収率 5 1 %) を得た。

30

【 0 3 8 7 】

ステップ C : CH_2Cl_2 (5 m L) 中の 4 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン - 1 , 3 - ジオール (0 . 1 8 7 g 、 0 . 4 5 7 m m o l) の溶液に、 1 H - イミダゾール (0 . 1 2 4 g 、 1 . 8 3 m m o l) 及び tert - ブチルクロロジメチルシラン (0 . 2 0 6 g 、 1 . 3 7 m m o l) を添加し、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物を 1 N H C l 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質を、シリカゲル (0 ~ 5 0 % Et O A c / CH_2Cl_2) 上で精製して、 6 - (1 - (2 , 4 - ビス ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (0 . 1 0 g 、 0 . 1 5 7 m m o l 、 収率 3 4 . 3 %) を鏡像異性体混合物として得た。

40

50

【0388】

ステップD: ステップCにおいて調製した鏡像異性体をキラルクロマトグラフィー (Chiral Tech AS-Hカラム、4.6mm×250mm、5ミクロン、ヘキサン中の15% EtOH、1mL/分) によって分離した。ピークA、保持時間5.6分。ピークB、保持時間6.9分。ピークAを、(S)-6-(1-(2,4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンとして任意に割り当てた。

【0389】

ステップE: (S)-6-(1-(2,4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.010g、0.016mmol)に、イソプロピルアルコール中の5M HClを添加し、反応混合物を2時間にわたって60℃に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc及び塩基性の水の間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル(0~10% MeOH/CH₂Cl₂)上で精製して、(S)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,3-ジオール(ピークA)(0.0041g、0.010mmol、収率64%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z=410.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.45(d, J=0.8 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.05(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 6.98(dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H), 4.35(br s, 1H), 4.31(dd, J=13.5, 2.7 Hz, 1H), 4.21(dd, J=13.7, 7.4 Hz, 1H), 4.04(m, 1H), 3.91(t, J=5.3 Hz, 2H), 2.06-1.85(m, 4H), 1.81-1.74(m, 2H), 0.86(t, J=7.2 Hz, 6H)。

【0390】

次の化合物を、実施例200のために記載した手順に従って調製した。

【化216】

実施例	構造	名称	データ
-----	----	----	-----

【化217】

201	<p>(単離された「ピークB」)</p>	(R)-4-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,3-ジオール	質量スペクトル(apci)m/z=422.2(M+H)
-----	----------------------	---	-----------------------------

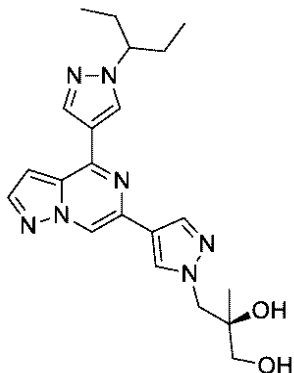
【0391】

実施例202

(R)-2-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,3-ジオール

ル - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール

【化 2 1 8】



10

ステップ A : 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (2 5 0 m g 、 0 . 7 7 8 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (7 6 0 m g 、 2 . 3 3 m m o l) 、 及び (2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメタンスルホナート (1 7 4 m g 、 0 . 7 7 8 m m o l) を D M F (8 m L) 中に入れ、18 時間にわたって 7 0 に加熱した。水を添加し、反応混合物を E t O A c で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 0 ~ 6 0 E t O A c) 上で精製して、4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - ((2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 2 5 m g 、 0 . 7 2 3 m m o l 、 収率 9 2 . 9 %) を異性体混合物として得た。

20

【 0 3 9 2】

ステップ B : 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - ((2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 2 5 m g 、 0 . 7 2 3 m m o l) を、キラルクロマトグラフィーによって、Chiral Tech I A カラム (4 . 6 m m x 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上で、2 0 % E t O H : 8 0 % ヘキサンで 1 m L / 分で溶離して精製した。R 異性体として任意に割り当てられたピーク A (1 4 . 9 分) ; 及び S 異性体として任意に割り当てられたピーク B (2 0 . 9 分) 。

30

【 0 3 9 3】

ステップ C : イソプロピルアルコール 5 m L 中の (R) - 4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - ((2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (1 0 7 m g 、 0 . 2 3 8 m m o l) [先行するステップからのピーク A] の溶液に、H C l 6 滴を添加し、反応混合物を 1 時間にわたって 7 0 で攪拌した。反応混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 中に入れた。飽和炭酸水素塩を添加し、反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 9 % M e O H) 上で精製して、(R) - 2 - メチル - 3 - (4 - (4 - (1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール (ピーク A) (7 3 . 9 m g 、 0 . 1 8 0 m m o l 、 収率 7 5 . 8 %) を得た。質量スペクトル (a p c i) $m/z = 410.2$ (M + H) 。 1H NMR ($CDCl_3$) 8 . 4 6 (d , J = 0 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (m , 2 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) , 6 . 9 6 (d d , J = 2 . 3 , 0 . 8 H z , 1 H) , 4 . 3 4 (d , J = 1 4 . 1 H z , 1 H) , 4 . 1 8 (d , J = 1 4 . 1 H z , 1 H) , 4 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 5 7 (s , 1 H) , 3 . 5 2 (d d ,

40

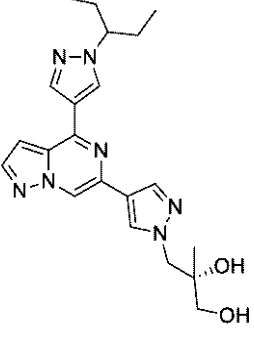
50

J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

【0394】

次の化合物を、実施例202のために記載した手順に従って調製した。

【化219】

実施例	構造	名称	データ
203	 (単離された「ピークB」)	(S)-2-メチル-3-(4-(4-(1-(ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジシン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (apci) m/z = 410.2 (M + H)

10

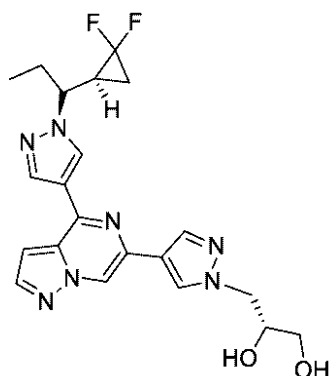
【0395】

20

実施例204

(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジシン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

【化220】



30

ステップA: 攪拌棒を備えた圧力管に、4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジシン(0.100g、0.455mmol)及びジオキサン3mLを装入した。これに、1-(1-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)プロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.284g、0.911mmol、ジオキサン中の2mL)、Pd₂dba₃(0.0417g、0.0455mmol)、XPhos(0.0868g、0.182mmol)、及びK₂CO₃(0.911mL、1.82mmol、2M)を添加した。管を密閉し、16時間にわたって100℃に加熱した。混合物を水及びEtOAcの間で分配し、GF/F濾紙を通して濾過した。濾液をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(EtOAc)上で精製して、4-(1-(1-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジシン(52mg、収率31%)を黄褐色の固体として得た。

40

【0396】

ステップB: 攪拌棒及び窒素入口を備えた丸底フラスコに、4-(1-(1-(2,2

50

- ジフルオロシクロプロピル)プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピラジン(0 . 0 5 2 g、0 . 1 4 1 mmol)、DMA 2 mL、及び炭酸セシウム(0 . 1 3 8 g、0 . 4 2 2 mmol)を装入した。これに、(S) - 4 - (クロロメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン(0 . 0 4 2 g、0 . 2 8 2 mmol)を添加し、反応混合物を6時間にわたって70 に加温した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(EtOAc)上で精製して、生成物35 mgをジアステレオマー混合物として得た。

【 0 3 9 7 】

ステップC: ステップBにおいて調製したジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー(Chiral Tech OJ - H、2 . 1 cm x 2 5 0 mm、ヘキサン中の20% EtOH、24 mL/分)によって分離して、2つのピークを得、それらにキラリティーを任意に割り当てた。4 - (1 - ((1 R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル)プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピラジンとして任意に割り当てられたピークA(保持時間 = 16分); 及び4 - (1 - ((1 R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル)プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピラジンとして任意に割り当てられたピークB(保持時間 = 20分)。

【 0 3 9 8 】

ステップX: マイクロ波反応管に、4 - (1 - ((1 R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル)プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - (((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピラジン(0 . 0 1 2 mg、0 . 0 2 5 mmol) [先行するステップからのピークA] 及びイソプロピルアルコール(1 mL)を装入した。これに、濃HCl数滴を添加した。管を密閉し、反応混合物を3時間にわたって60 に加温した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の物質を25%イソプロピルアルコール/CH₂Cl₂及び10%K₂CO₃水溶液中に入れた。混合物を25%イソプロピルアルコール/CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 - ((S) - 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル)プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 1 , 2 - ジオール(ピークA) (7 mg、収率64%)を固体として得た。質量スペクトル(apci) m/z = 444 . 2 (M + H)。 ¹H NMR (CD₃OD) 8 . 7 0 (d , J = 0 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 6 3 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 2 0 (dd , J = 2 . 3 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 3 7 (dd , J = 1 3 . 9 , 4 . 1 Hz , 1 H) , 4 . 2 0 (dd , J = 1 4 . 1 , 7 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 0 5 (m , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 3 8 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 5 9 - 1 . 4 8 (m , 1 H) , 1 . 3 7 - 1 . 2 5 (m , 2 H) , 0 . 9 2 (t , J = 7 . 4 Hz , 3 H)。

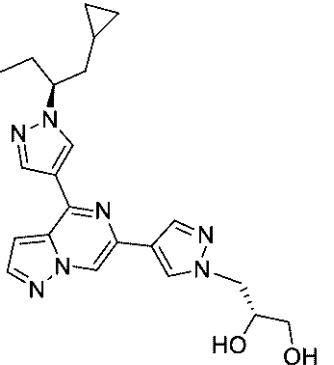
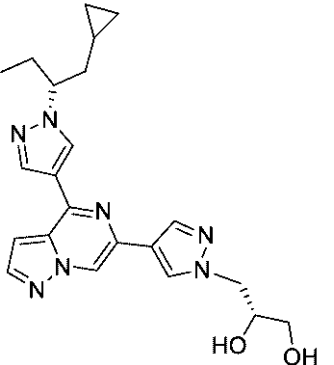
【 0 3 9 9 】

次の化合物を、実施例204のために記載した手順に従って調製した。

【化 2 2 1】

実施例	構造	名称	データ
-----	----	----	-----

【化 2 2 2】

205	 <p>(単離された「ピーク A」)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((S)-1-シクロプロピルブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.2 (M + H)
206	 <p>(単離された「ピーク B」)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((R)-1-シクロプロピルブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 422.2 (M + H)

10

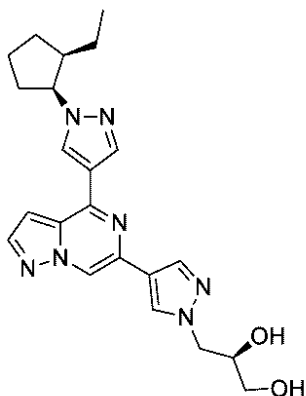
20

【0400】

実施例 207

(R)-3-(4-(4-(1-((1S, 2R)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

【化 2 2 3】



30

40

ステップ A: DMF 8 mL 中で、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.72 g、8.84 mmol)、1-シクロブチルプロピルメタンスルホナート (1.7 g、8.84 mmol)、及び C

50

Na_2CO_3 (3.02 g、9.28 mmol) を合わせ、反応混合物に、アルゴンを5分間にわたって噴霧し、その後、容器を密閉し、週末にかけて100 に加熱した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を1:1の炭酸水素塩:水及びブラインで洗浄し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって、 CH_2Cl_2 中の3%アセトンで溶離して精製して、1-(1-シクロブチルプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び1-(trans-2-エチルシクロペンチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの分離不可能な混合物(0.353 g、収率14%)を得た。

10

【0401】

ステップB: THF 5 mL中で、1-(1-シクロブチルプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び1-(trans-2-エチルシクロペンチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの混合物(0.353 g、1.22 mmol)を合わせた。4-クロロ-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンヒドロクロリド(0.458 g、1.22 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0557 g、0.0608 mmol)、及びXPhos(0.116 g、0.243 mmol)を添加し、反応混合物にアルゴンを2分間にわたって噴霧した。 K_2CO_3 (2.43 mL、4.87 mmol)を添加し、反応混合物にさらに3分間にわたって噴霧し、その後、容器を密閉し、終夜70 に加熱した。反応混合物をEtOAc(30 mL)及び水10 mLで希釈し、有機層を収集し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(CH_2Cl_2 中の20%アセトン)上で、続いて、逆相クロマトグラフィー(C18、水中の5~95% CH_3CN)で精製して、4-(1-(2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.150 g、0.321 mmol、収率26.4%)を得た。

20

【0402】

30

ステップC: 4-(1-(2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.150 g、0.321 mmol)をTFA 1 mL中に溶解し、反応混合物を終夜、80 に加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を1M NaOH中に入れ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で除去して、4-(1-(2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンをラセミ混合物として得た。

【0403】

ステップD: ステップCにおいて調製したラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィー(Chiral Tech OD-H、4.6 mm x 250 mm、5ミクロン、ヘキサン中の10% EtOH、1 mL/分)によって精製して、2つのピークを得、それらを、任意に割り当てた。ピークA(保持時間=14.4分): 4-(1-(1S,2R)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン、及びピークB(保持時間=17.1分): 4-(1-(1R,2S)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン

40

【0404】

ステップE: DMA(0.5 mL)中の4-(1-(1S,2R)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピ

50

ラゾロ[1, 5-a]ピラジン(7 mg、0.02 mmol)の溶液に、(S)-4-(クロロメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン(14 μ L、0.10 mmol)を、続いて、炭酸セシウム(13 mg、0.04 mmol)を添加した。混合物を70 で、密閉スクリュウキャップバイアル内で終夜撹拌した。混合物を水(5 mL)及びEtOAc(5 mL)の間で分配し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-(1-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-((1S, 2R)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジンを無色のガラス状物として得た。

10

【0405】

ステップF: 6-(1-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-((1S, 2R)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン(9 mg、0.02 mmol)をイソプロピルアルコール(1 mL)中に溶解し、濃HCl(1滴)を添加した。混合物を60 で2時間にわたって撹拌した。冷却した混合物を濃縮し、残渣を、2N NaOH及びCH₂Cl₂の間で分配した。水層をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(2~5% MeOH/CH₂Cl₂)上で精製して、(R)-3-(4-(4-(1-((1S, 2R)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1, 2-ジオール(ピークA)(3.8 mg、収率46%)を白色の固体として得た。質量スペクトル(apci)m/z = 422.2 (M+H)。¹H NMR(CDC1₃) 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.81 (td, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.83-1.57 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 4H)。

20

30

【0406】

次の化合物を、実施例207のために記載した手順に従って調製した。

【化224】

実施例	構造	名称	データ
208	<p>(単離された「ピークB」)</p>	(R)-3-(4-(4-(1-((1R, 2S)-2-エチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1, 2-ジオール	質量スペクトル(apci)m/z = 422.2 (M+H)

40

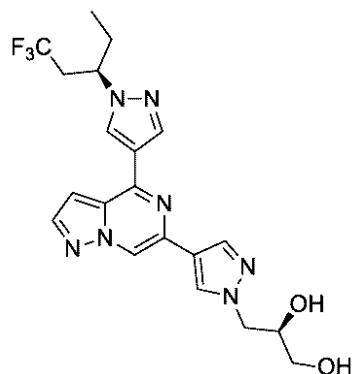
50

【 0 4 0 7 】

実施例 2 0 9

(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール

【 化 2 2 5 】



10

ステップ A : 2 M K_2CO_3 (1 . 2 8 m L 、 2 . 5 6 m m o l) 及びジオキサン (4 . 2 7 m L 、 0 . 8 5 5 m m o l) 中の 4 - クロロ - 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンヒドロクロリド (0 . 3 2 2 g 、 0 . 8 5 5 m m o l) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール (0 . 2 7 2 g 、 0 . 8 5 5 m m o l) 、 Pd_2dba_3 (0 . 0 7 8 3 g 、 0 . 0 8 5 5 m m o l) 、 $XPhos$ (0 . 0 8 1 5 g 、 0 . 1 7 1 m m o l) の混合物を窒素で脱気し、2 時間 にわたって 1 0 0 ° で加熱した。反応混合物を EtOAc 及びブラインの間で分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 1 0 ~ 8 0 % EtOAc) 上で精製して、6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 3 9 m g 、 収率 8 0 %) を得た。

20

30

【 0 4 0 8 】

ステップ B : TFA (6 8 4 2 μ L 、 0 . 6 8 4 m m o l) 中の 6 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 3 9 m g 、 0 . 6 8 4 m m o l) の溶液を 3 0 分間にわたって 8 0 ° で加熱した。トリフルイン酸 (6 0 . 8 μ L 、 0 . 6 8 4 m m o l) を添加し、反応物を終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAc 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液の間で分配し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンを得、これをさらに精製せずに、次のステップに入れた。

40

【 0 4 0 9 】

ステップ C : DMF (3 9 9 6 μ L 、 0 . 7 9 9 m m o l) 中の 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (3 0 0 m g 、 0 . 7 9 9 m m o l) 、 (S) - (-) - 4 - (クロロメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン (1 2 0 μ L 、 0 . 8 7 9 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (5 2 1 m g 、 1 . 6 0 m m o l) の懸濁液を 1 日、6 0 ° で加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、次いで、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、6 - (1 - ((- 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル

50

) - 4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジンをジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (Chiral Tech IA カラム、4 . 6 mm × 250 mm、5 ミクロン、ヘキサン中の 15 % EtOH、1 mL / 分) によって分離して、R 立体化学として任意に割り当てられたピーク A (保持時間 = 21 . 5 分) ; 及び S 立体化学として任意に割り当てられたピーク B (保持時間 = 24 . 3 分) を得た。

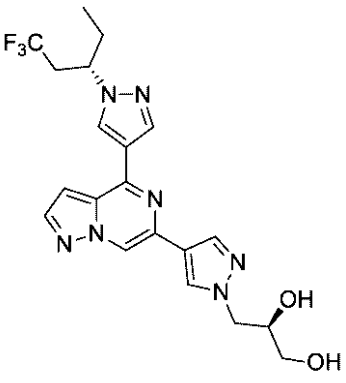
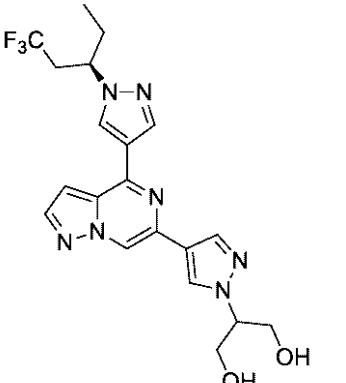
【 0410 】

ステップ D : メタノール中の 6 - (1 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (42 mg、0 . 086 mmol) [先行するステップからのピーク A] 及び濃 HCl (3 滴) の溶液を 1 時間にわたって 65 ° で加熱した。混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (C18、水中の 5 ~ 95 % CH₃CN) によって精製して、(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール (ピーク A) (33 mg、収率 86 %) を得た。質量スペクトル (apci) m/z = 450 . 2 (M + H) 。 ¹H NMR (CD₃OD) 8 . 63 (s , 1 H) , 8 . 55 (s , 1 H) , 8 . 37 (s , 1 H) , 8 . 25 (s , 1 H) , 8 . 08 (s , 1 H) , 8 . 06 (s , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 14 (dd , J = 2 . 5 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 62 (m , 1 H) , 4 . 39 (dd , J = 14 . 1 , 4 . 3 Hz , 1 H) , 4 . 23 (dd , J = 14 . 1 , 7 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 07 (m , 1 H) , 3 . 62 - 3 . 52 (m , 2 H) , 3 . 11 - 2 . 96 (m , 1 H) , 2 . 80 - 2 . 66 (m , 1 H) , 2 . 15 - 1 . 91 (m , 2 H) , 0 . 85 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) 。

【 0411 】

次の化合物を、実施例 209 のために記載した手順に従って調製した。

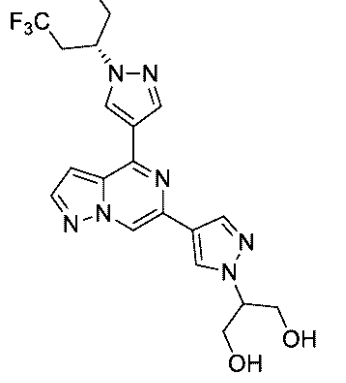
【化 2 2 6】

実施例	構造	名称	データ
2 1 0	 <p>(単離された「ピーク B」)</p>	(R)-3-(4-(4-(4-(1-((S)-1,1,1-トリフルオロペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 450.2 (M + H)
2 1 1	 <p>(単離された「ピーク A」)</p>	(R)-2-(4-(4-(4-(1-((S)-1,1,1-トリフルオロペンタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 450.2 (M + H)

10

20

【化 2 2 7】

2 1 2	 <p>(単離された「ピーク B」)</p>	(S)-2-(4-(4-(4-(1-((R)-1-シクロプロピルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 450.2 (M + H)
-------	---	---	---------------------------------------

30

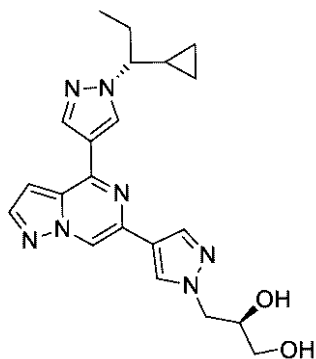
40

【0 4 1 2】

実施例 2 1 3

(R)-3-(4-(4-(4-(1-((R)-1-シクロプロピルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

【化 2 2 8】



10

ステップA： THF 80 mL 中で、4 - クロロ - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン(6.5 g、30 mmol)、1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール(12 g、44 mmol)、ジシクロヘキシル(2', 4', 6' - トリイソプロピル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル)ホスフィン(2.8 g、5.9 mmol)、及びPd₂(dba)₃(1.4 g、1.5 mmol)を合わせた。反応混合物に、アルゴンを3分間にわたって噴霧した。反応混合物に、炭酸カリウム(44 mL、89 mmol)をシリンジによって添加し、反応混合物にさらに5分間にわたって噴霧し、その後、容器を密閉し、5時間にわたって75 °Cに加熱した。冷却した反応混合物をEtOAc及びCH₂Cl₂で抽出した。有機層を1 : 1のCelite(登録商標) : MgSO₄のプラグに通し、減圧下で濃縮して、濃厚な油状物を得た。この油状物を10体積のCH₂Cl₂(65 mL)で摩砕し、得られた固体をCH₂Cl₂(30 mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲル(CH₂Cl₂中の15 ~ 30%アセトン)上で精製して、4 - (1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン(4.9 g、13 mmol、収率45%)のラセミ混合物を薄黄色の泡として得た。

【 0 4 1 3 】

ステップ B : ステップ A において調製したラセミ混合物を、キラル SFC クロマトグラフィー (I A カラム、 $2.0 \times 25 \text{ cm}$ 、 CO_2 中の $20\% \text{ MeOH}$ ($0.1\% \text{ DEA}$)、 100 bar 、 70 mL / 分) によって分離して、2 種の化合物を得た。ピーク A : (S) - 4 - (1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン : 保持時間 5.2 分 。ピーク B : (R) - 4 - (1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン、保持時間 6.1 分 。絶対立体化学を任意に割り当てた。

【 0 4 1 4 】

ステップC： DMF（20 mL）中の（R）-4-（1-（1-シクロプロピルプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン（1.1 g、3.3 mmol）の溶液に、Cs₂CO₃（2.2 g、6.6 mmol）及び（S）-4-（クロロメチル）-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン（0.90 mL、6.6 mmol）を添加し、反応混合物を終夜、70 に加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル（溶離液として0～50% EtOAc / CH₂Cl₂）上で精製して、4-（1-（（R）-1-シクロプロピルプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（1-（（R）-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピラジン（1.1 g、2.5 mmol、収率74%）を得た。

【 0 4 1 5 】

ステップD: イソプロピルアルコール (20 mL) 中の 4 - (1 - ((R) - 1 - シク

ロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン(1.1 g、2.5 mmol)の溶液に、濃HCl 5 滴を添加し、反応混合物を5時間にわたって70 に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を塩基性の水及びEtOAcの間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル(0 ~ 10% MeOH/EtOAc)上で精製して、(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 1, 2 - ジオール(ピークB)(0.79 g、1.9 mmol、収率79%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z = 408.2 (M+H)。¹H NMR (d₆ - DMSO) 8.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.51 (td, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (m, 1H), 0.46 - 0.30 (m, 3H)。

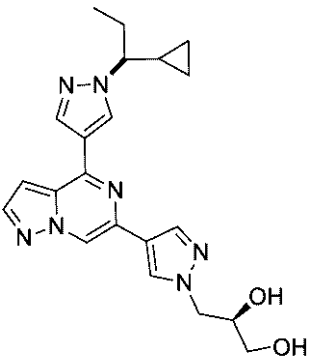
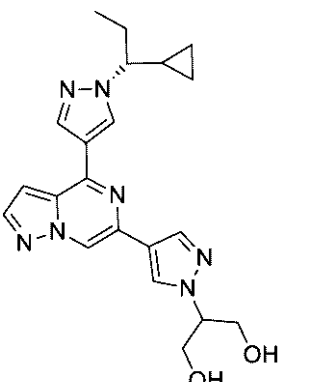
10

20

【0416】

次の化合物を、実施例213のために記載した手順に従って調製した。

【化 2 2 9】

実施例	構造	名称	データ
2 1 4	 (単離された「ピーク A」)	(R)-3-(4-(4-(1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)プロパン-1,2-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 408.2 (M + H)
2 1 5	 (単離された「ピーク B」)	(R)-2-(4-(4-(1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)プロパン-1,3-ジオール	質量スペクトル (a p c i) m/z = 408.2 (M + H)

10

20

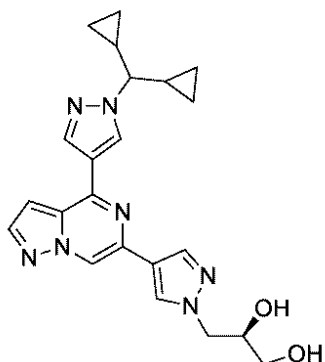
【0 4 1 7】

実施例 2 1 6

(R)-3-(4-(4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

30

【化 2 3 0】



40

ステップ A : THF (40 mL) 中の 1-(ジシクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.3 g, 4.6 mmol) の溶液に、炭酸水素ナトリウム (7.6 mL, 11 mmol) 及び 4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン (0.5 g, 2.3 mmol) を添加し、反応混合物を N₂ で 20 分間にわたってパージした。反応混合物に、Pd₂(dba)₃ 及び XPhos をそれぞれ 100 mg 添

50

加し、反応混合物を4時間にわたって83 に加熱した。冷却した反応混合物をEtOAc及び水の間で分配し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル(CH₂Cl₂中の20~100%EtOAc)上で精製して、4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを得た。

【0418】

ステップB: DMF(4mL)中の4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.10g、0.29mmol)の溶液に、(S)-4-(クロロメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン(0.087g、0.58mmol)及びCs₂CO₃(0.19g、0.58mmol)を添加し、反応混合物を終夜、80 で撹拌した。反応混合物をEtOAc及び水の間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル(0~100%EtOAc/CH₂Cl₂)上で精製して、(R)-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.05g、0.11mmol、収率38%)を得た。

【0419】

ステップC: イソプロピルアルコール(10mL)中の(R)-4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(0.050g、0.109mmol)の溶液に、濃HCl(3滴)を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc及び1N NaOHの間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル(0~10%MeOH/CH₂Cl₂)上で精製して、(R)-3-(4-(4-(1-(ジシクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール(0.0193g、0.0460mmol、収率42.3%)を得た。質量スペクトル(apci)m/z=420.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃) 8.43(d, J=0.8Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, J=2.5Hz, 1H), 7.198(s, 1H), 6.95(dd, J=2.5, 1.0Hz, 1H), 4.35(s, 1H), 4.33(d, J=1.2Hz, 1H), 4.16(pentet, J=5.3Hz, 1H), 3.71-3.63(m, 2H), 3.13(t, J=8.6Hz, 1H), 1.48-1.39(m, 2H), 0.77(m, 2H), 0.58(m, 2H), 0.53-0.39(m, 4H)。

【0420】

実施例217

(R)-3-(4-(4-(1-(cis-2-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

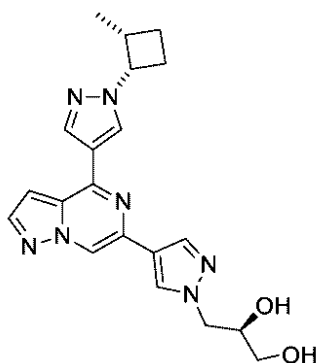
10

20

30

40

【化 2 3 1】



10

ステップA： キャップ付き反応バイアル内のジオキサソラン 1 mL 中の 1 - (cis - 2 - メチルシクロブチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (91 mg、0.35 mmol) の攪拌溶液に、4 - クロロ - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (76 mg、0.35 mmol)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリ - i - プロピル - 1, 1' - ビフェニル (17 mg、0.035 mmol)、及び 2 M K_2CO_3 水溶液 (347 μ L、0.69 mmol) を添加した。反応混合物にアルゴンを 5 分間にわたって噴霧し、次いで、 $Pd_2(dba)_3$ (16 mg、0.017 mmol) を添加した。バイアルにキャップをし、終夜 80 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (15 mL) 及び水 (15 mL) の間で分配した。合わせた有機相を単離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 10 ~ 75 % EtOAc) 上で精製して、4 - (1 - (cis - 2 - メチルシクロブチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (17 mg、収率 15 %) を黄色の固体として得た。

20

【0421】

ステップB： キャップ付き反応バイアル内の DMF 400 μ L 中の 4 - (1 - (cis - 2 - メチルシクロブチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (17 mg、0.05323 mmol) の攪拌溶液に室温で、無溶媒 Cs_2CO_3 (34.69 mg、0.1065 mmol) を固体として、続いて、(S) - 4 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサソラン (14.54 μ L、0.1065 mmol) を添加した。反応混合物にキャップをし、4 時間にわたって 80 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル 15 mL で希釈した。有機相を水及びブラインで洗浄した。合わせた有機相を単離し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン中の 10 ~ 60 % EtOAc) 上で精製して、6 - (1 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (cis - 2 - メチルシクロブチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (11 mg、収率 47 %) を得た。

30

40

【0422】

ステップC： キャップ付きフラスコ内のイソプロピルアルコール 500 μ L 中の 6 - (1 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - (cis - 2 - メチルシクロブチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (11 mg、0.025 mmol) の攪拌懸濁液に室温で、HCl (10 μ L、0.051 mmol、イソプロピルアルコール中の 5 M) を添加した。反応混合物を 3 時間にわたって 60 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、窒素流下で乾燥させ、次いで、ジクロロメタン (10 mL) 及び 20 % 炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) の混合物中で攪拌した。5 分後に、層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮

50

した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 10 % メタノール) 上で精製して、(R) - 3 - (4 - (4 - (1 - (cis - 2 - メチルシクロブチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 1, 2 - ジオール (4 mg、収率 37 %) を白色の泡として得た。質量スペクトル (apci) $m/z = 394.2$ ($M+H$)。 ^1H NMR (CDCl_3)

8.45 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.01 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.17 (pentet, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.49 (br s, 1H), 2.18 (dq, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

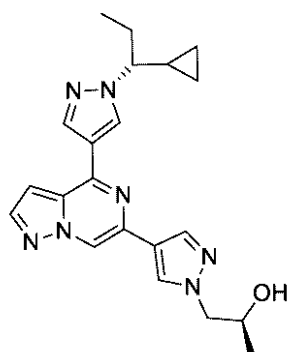
。

【0423】

実施例 218

(S) - 1 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - オール

【化232】



ステップ A: THF (4 mL) 中の (R) - 4 - (1 - (1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン (0.15 g、0.45 mmol) [実施例 285 におけるキラルクロマトグラフィーからのピーク B; 任意に割り当てられたキラリティー] の溶液に、60 % 水素化ナトリウム (0.036 g、0.90 mmol) を、続いて、(S) - 2 - メチルオキシラン (0.052 g、0.90 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc に抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 中の 0 ~ > 100 % EtOAc) 上で精製して、粗製の (S) - 1 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - オール (0.1 g、収率 55 %) を得た。

【0424】

ステップ B: CH_2Cl_2 中の (S) - 1 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - オール (0.1 g、0.3 mmol) の溶液に、1H - イミダゾール (0.03 g、0.5 mmol) 及び tert - ブチルクロロジメチルシラン (0.08 g、0.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を HCl (1N)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾

燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル（0～50% EtOAc / CH₂Cl₂）上で精製して、6 - (1 - ((S) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - ((R) - 1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.50 g、収率39%) を得た。

【0425】

ステップC： イソプロピルアルコール（10 mL）中の6 - (1 - ((S) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - ((R) - 1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (0.050 g、0.099 mmol) の溶液に、濃HCl 4滴を添加し、反応混合物を室温で3時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc及び0.1 M NaOHの間で分配した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル（0～5% MeOH / CH₂Cl₂）上で精製して、(S) - 1 - (4 - (4 - (1 - ((R) - 1 - シクロプロピルプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (0.015 g、0.038 mmol、収率39%) を得た。質量スペクトル (apci) m/z = 392.2 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃) 8.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 - 0.74 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H), 0.46 - 0.34 (m, 2H)。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	1 0 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/02	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)		A 6 1 K 31/675	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
		C 0 7 F 9/6561	Z
		C 0 7 B 61/00	3 0 0

- (72)発明者 アレン, シェリー
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ボイス, マーク ローレンス
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チカレッリ, マーク ジェイ.
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フェル, ジェイ ブラッドフォード
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フィッシャー, ジョン ピー.
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ガウディーノ, ジョン
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヒッケン, エリック ジェイムス
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヒンクリン, ロナルド ジェイ
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0
0, アレイ バイオフィーマ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 クレイサー, クリストファー エフ.
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1, ボールダー, ウォールナット ストリート 3 2 0

- 0, アレイ バイオフーマ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 レアード, エレン
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 320
 0, アレイ バイオフーマ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 ロビンソン, ジョン イー.
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 320
 0, アレイ バイオフーマ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 タン, トニー ピー.
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 320
 0, アレイ バイオフーマ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 バージェス, ローレンス イー.
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 320
 0, アレイ バイオフーマ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 リーガー, ロバート アンドリュウ
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 320
 0, アレイ バイオフーマ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 フェネガー, ジェド
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 320
 0, アレイ バイオフーマ, インコーポレイテッド 気付
 (72)発明者 サトウ, ヨシタカ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92064, パウウェイ, クラウドクロフト ドライブ
 17041
 (72)発明者 レフテリス, カテリーナ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121, サンディエゴ, パスアーリン ウェイ 10
 719
 (72)発明者 ラヘジャ, ラジ ケー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92064, パウウェイ, ビーラー クリーク トレイル
 12739
 (72)発明者 ベネット, ブライドン エル.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92131, サンディエゴ, アシュラー プレイス 10
 835

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2014-528475(JP,A)
 特表2013-523884(JP,A)
 特表2013-519696(JP,A)
 国際公開第2013/143663(WO,A1)
 特表2013-515729(JP,A)
 国際公開第2011/089400(WO,A1)
 特表2010-532772(JP,A)
 PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY, 2013年, Vol.52, p.153-223

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D 487/04
 C07F 9/6561
 Caplus/REGISTRY(STN)