

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-524373
(P2024-524373A)

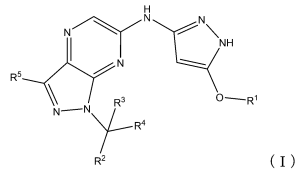
(43)公表日 令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	C 0 7 D	487/04		C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 2 0 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全327頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-580454(P2023-580454)			(71)出願人	515010246
(86)(22)出願日	令和4年6月27日(2022.6.27)				ブループリント メディシNZ コーポレイション
(85)翻訳文提出日	令和6年2月26日(2024.2.26)				アメリカ合衆国 マサチューセツツ 0 2
(86)国際出願番号	PCT/US2022/035122				1 3 9, ケンブリツヅ, シドニー ス
(87)国際公開番号	WO2023/278326				トリート 4 5
(87)国際公開日	令和5年1月5日(2023.1.5)			(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	63/215,901				弁理士 山本 秀策
(32)優先日	令和3年6月28日(2021.6.28)			(74)代理人	100113413
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 森下 夏樹
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(74)代理人	100181674
					弁理士 飯田 貴敏
				(74)代理人	100181641
					弁理士 石川 大輔
				(74)代理人	230113332
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C D K 2 阻害剤

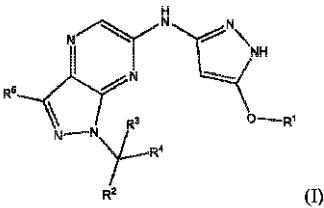
(57)【要約】

本開示は、構造式 (I) :



により表されるがんの治療に有用な化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【選択図】 なし

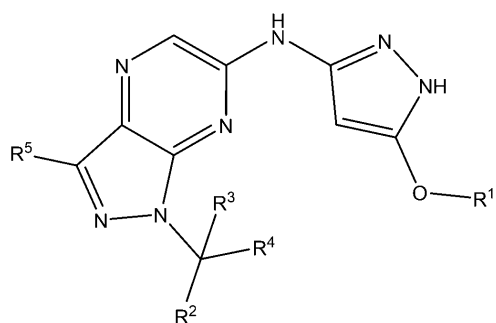


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)、

【化 1 4 3】



(I)

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩（式中、

R^1 は、1～4個のハ口で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは環 A であり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハ口、CN 及び OH からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の基、並びに／もしくは O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリアルルの 1 つの基で置換されていてもよく、

20

R^3 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び 4～12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルはそれぞれ 1～4 個の R^c で置換されていてもよく、ここで、前記 4～12 員ヘテロシクリルは、O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で 1～4 個の R^c で置換されていてもよく、または

R^2 及び R^3 はそれらが結合される炭素原子と一緒になって環 B を形成し、ここで、環 B は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルもしくは 4～12 員ヘテロシクリルであり、ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは 1～4 個の R^b で置換されていてもよく、ここで、前記 4～12 員ヘテロシクリルは、 NR^d 、O 及び S からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で 1～4 個の R^b で置換されていてもよく、

30

環 A は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4～12 員ヘテロシクリル及び 4～12 員ヘテロアリアルルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、前記フェニル及び前記ナフチルはそれぞれ 1～4 個の R^a で置換されていてもよく、ここで、前記 4～12 員ヘテロシクリル及び前記 4～12 員ヘテロアリアルルは、O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で 1～4 個の R^a で置換されていてもよく、

各 R^a は、ハ口、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した 2 つの R^a が $=O$ を形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハ口、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

40

各 R^b は、ハ口、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した 2 つの R^b が $=O$ を形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハ口、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

各 R^c は、ハ口、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した 2 つの R^c が $=O$ を形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハ口、OH 及び

50

C N からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよく、または

各 R^d は独立して H もしくは C₁ ～ C₆ アルキルであり、

R⁴ は H もしくは、ハロ及び OH からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよい C₁ ～ C₄ アルキルであり、

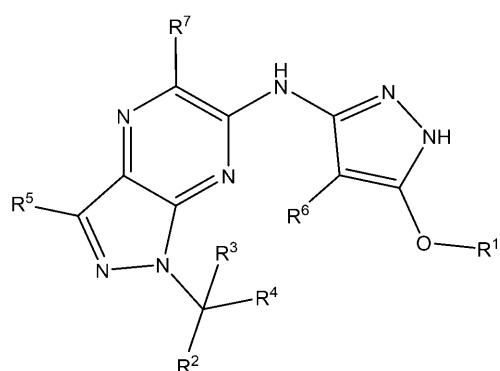
R⁵ は、H、ハロ、CN 及び C₁ ～ C₄ アルキルからなる群から選択され、ここで、前記 C₁ ～ C₄ アルキルは、ハロ及び OH からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよい)。

【請求項 2】

式 (I a)、

10

【化 1 4 4】



(I a)

20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩 (式中、

R¹ は、ハロ及び D からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよい C₁ ～ C₄ アルキルであり、

R² は C₁ ～ C₄ アルキルもしくは環 A であり、ここで、前記 C₁ ～ C₄ アルキルは、ハロ、D、CN 及び OH からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の基、並びに / もしくは O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロアリアルルの 1 つの基で置換されていてもよく、

30

R³ は、H、D、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₁₀ シクロアルキル及び 4 ～ 12 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記 C₁ ～ C₄ アルキル及び前記 C₃ ～ C₁₀ シクロアルキルは 1 ～ 4 個の R^c でそれぞれ置換されていてもよく、ここで、前記 4 ～ 12 員ヘテロシクリルは、O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で 1 ～ 4 個の R^c で置換されていてもよく、または

R² 及び R³ はそれらが結合される炭素原子と一緒になって環 B を形成し、ここで、環 B は C₃ ～ C₁₀ シクロアルキルもしくは 4 ～ 12 員ヘテロシクリルであり、ここで、前記 C₃ ～ C₁₀ シクロアルキルは 1 ～ 4 個の R^b で置換されていてもよく、ここで、前記 4 ～ 12 員ヘテロシクリルは、NR^d、O 及び S からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で 1 ～ 4 個の R^b で置換されていてもよく、

40

環 A は、C₃ ～ C₁₀ シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4 ～ 12 員ヘテロシクリル及び 4 ～ 12 員ヘテロアリアルルからなる群から選択され、ここで、前記 C₃ ～ C₁₀ シクロアルキル、前記フェニル及び前記ナフチルはそれぞれ 1 ～ 4 個の R^a で置換されていてもよく、ここで、前記 4 ～ 12 員ヘテロシクリル及び前記 4 ～ 12 員ヘテロアリアルルは、O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で 1 ～ 4 個の R^a で置換されていてもよく、

各 R^a は、D、ハロ、OH、CN、C₁ ～ C₄ アルキル及び C₁ ～ C₄ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した 2 つの R^a が = O を形成し、

50

ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

各 R^b は、D、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^b が=Oを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

各 R^c は、D、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^c が=Oを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、または

10

各 R^d はH、D及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^4 は、ハロ、D及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、H及びDからなる群から選択され、

R^5 は、H、D、ハロ、CN及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよく、

R^6 はHもしくはDであり、

20

R^7 はHもしくはDである)。

【請求項3】

各 R^a は、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^a が=Oを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

各 R^b は、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^b が=Oを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

30

各 R^c は、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^c が=Oを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよく、または

各 R^d は独立してHもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは環Aであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロ、CN、OHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基、並びに／もしくはO、S及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルルの1つの基で置換されていてもよく、または

40

R^4 は、ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、H及びDからなる群から選択される、請求項2または3に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 はメチルまたはエチルであり、それぞれは1～4個のハロで置換されていてもよい、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 はメチルまたはエチルであり、それぞれは1～4個のハロまたはDで置換されていてもよい、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 7】

R^1 はメチル、エチル、 CF_3 、 CH_2F 及び CHF_2 からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 はメチル、エチル、 CD_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CF_3 、 CH_2F 及び CHF_2 からなる群から選択される、請求項 2～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 は CHF_2 である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

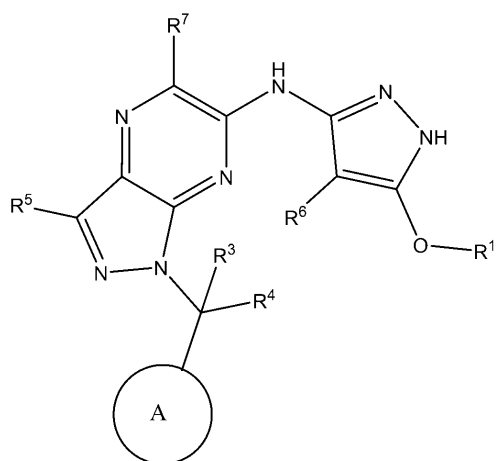
R^1 は CD_3 である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 11】

式 (II a) :

【化 145】



20

(II a)

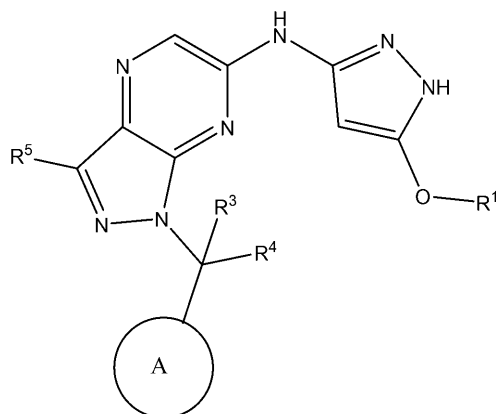
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 2～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

30

式 (II) :

【化 146】



40

(II)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

環 A は、ハロ、OH、=O、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$

50

シクロアルキルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

環Aは、D、ハロ、OH、=O、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい、請求項2～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

環Aは、ハロ、OH、=O、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

環Aは、D、ハロ、OH、=O、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい、請求項2～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

環Aは、ハロ、OH、=O、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクリルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

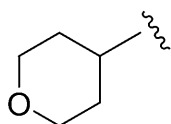
【請求項18】

環Aは、D、ハロ、OH、=O、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクリルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい、請求項2～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

環Aは、

【化147】



である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

環Aは、ハロ、OH、=O、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロアリールであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択され

る 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよい、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

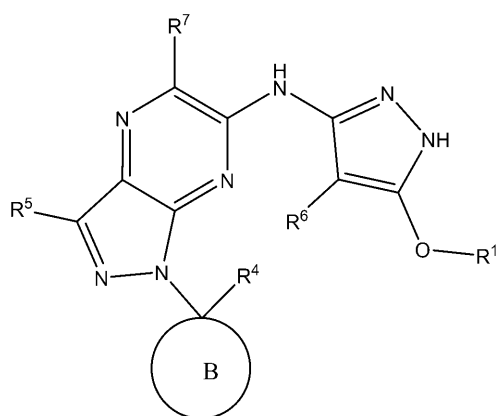
【請求項 2 1】

環 A は、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 個の基で、環炭素上で置換されていてもよい 4 ～ 10 員ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₁～C₄アルキル及び前記 C₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよい、請求項 2 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

式 (I I I a) :

【化 1 4 8】



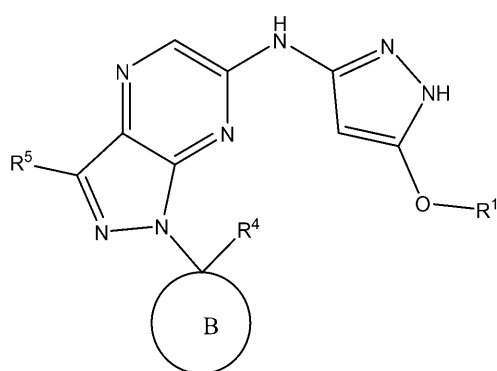
(I I I a)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

式 (I I I) :

【化 1 4 9】



(I I I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

環 B は、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよい C₃～C₈シクロアルキルであり、ここで、前記 C₁～C₄アルキル及び前記 C₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよい、請求項 2 2 または 2 3 に記載の化合物。

【請求項 25】

環 B は、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄ アルキル及び C₁～C₄ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい C₃～C₈ シクロアルキルであり、ここで、前記 C₁～C₄ アルキル及び前記 C₁～C₄ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい、請求項 22 または 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

環 B は、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄ アルキル及び C₁～C₄ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で、環炭素上で置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクリルであり、ここで、前記 C₁～C₄ アルキル及び前記 C₁～C₄ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい、請求項 22 または 23 に記載の化合物。

10

【請求項 27】

環 B は、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄ アルキル及び C₁～C₄ アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で、環炭素上で置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクリルであり、ここで、前記 C₁～C₄ アルキル及び前記 C₁～C₄ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい、請求項 22 または 23 に記載の化合物。

【請求項 28】

R² は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及び tert-ブチルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、ハロ、OH、CN 及び 5～6 員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてもよい、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 29】

R² は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及び tert-ブチルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、D、ハロ、OH、CN 及び 5～6 員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてもよい、請求項 2～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R³ は H、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₈ シクロアルキル及び 4～10 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記 C₁～C₄ アルキル、前記 C₃～C₈ シクロアルキル及び前記 4～10 員ヘテロシクリルはそれぞれ (R³ が 4～10 員ヘテロシクリルの場合には、環炭素上で) ハロ及び OH からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい、請求項 1～21、28 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 31】

R³ は H、D、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₈ シクロアルキル及び 4～10 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記 C₁～C₄ アルキル、前記 C₃～C₈ シクロアルキル及び前記 4～10 員ヘテロシクリルはそれぞれ (R³ が 4～10 員ヘテロシクリルの場合には、環炭素上で) D、ハロ及び OH からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい、請求項 2～21、28 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 32】

R³ は H、メチル、エチル、シクロプロピル及びオキセタニルからなる群から選択され、それらのそれぞれは (R³ がオキセタニルの場合には、環炭素上で) ハロ及び OH からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい、請求項 1～21、28 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R³ は H、D、メチル、エチル、シクロプロピル及びオキセタニルからなる群から選択

50

され、それらのそれぞれは (R^3 がオキセタニルの場合には、環炭素上で) D、ハロ及び OH からなる群からそれぞれ独立して選択される 1～3 個の基で置換されていてもよい、請求項 2～21、28 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

R^3 は H である、請求項 1～21、28 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^3 は D である、請求項 2～21、28 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R^4 は H または CH_3 である、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

R^4 は、H、D 及び CH_3 からなる群から選択される、請求項 2～35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R^4 は H である、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

R^4 は D である、請求項 2～35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R^5 は、H、ハロ、CN、メチル及びエチルからなる群から選択され、ここで、前記メチル及び前記エチルは OH で置換されていてもよい、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

R^5 は、H、D、ハロ、CN、メチル及びエチルからなる群から選択され、ここで、前記メチル及び前記エチルは OH で置換されていてもよい、請求項 2～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R^5 は H である、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物。

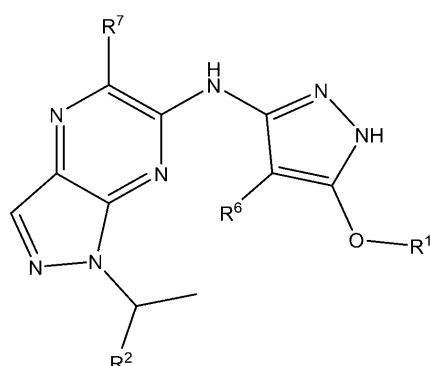
【請求項 43】

R^5 は D である、請求項 2～39 のいずれか一項に記載の化合物。

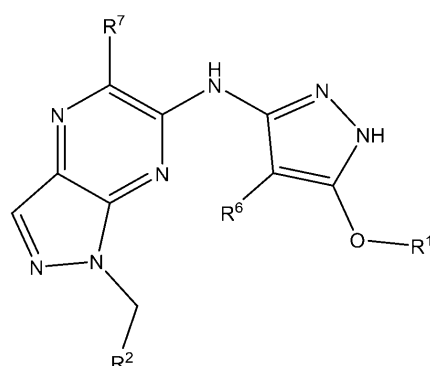
【請求項 44】

式 (IVa-1) もしくは (IVb-1) :

【化 150】



(IVa-1) もしくは



(IVb-1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 2～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

式 (IVa) もしくは (IVb) :

10

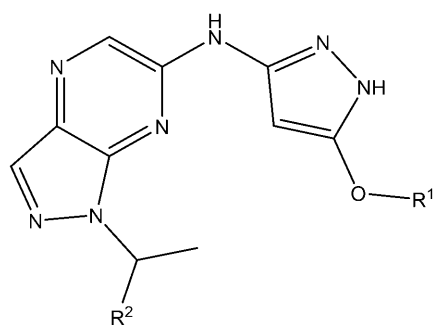
20

30

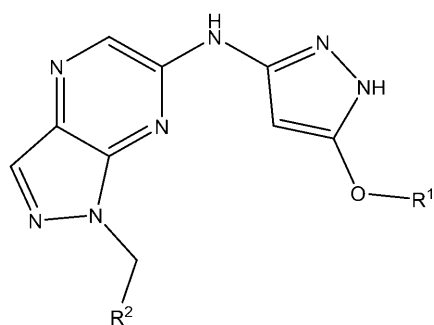
40

50

【化 1 5 1】



(IVa) もしくは



(IVb)

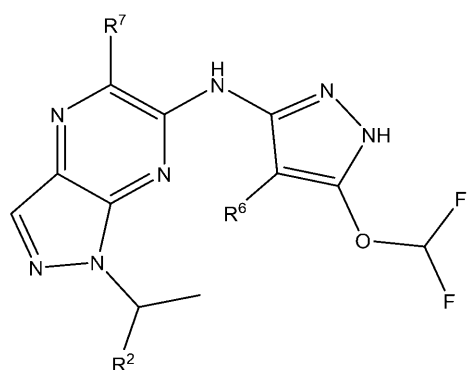
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

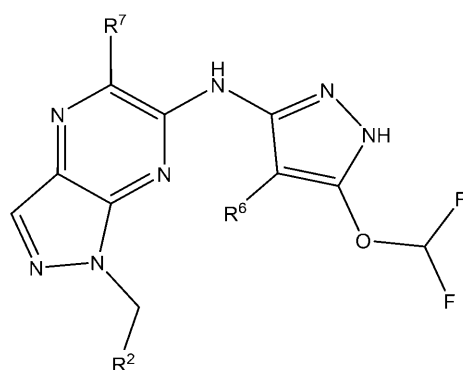
【請求項 4 6】

式 (Va-1)、(Vb-1)、(Vc-1) 及び (Vd-1) :

【化 1 5 2】

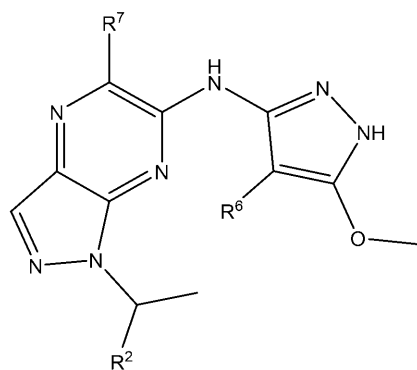


(Va-1)、

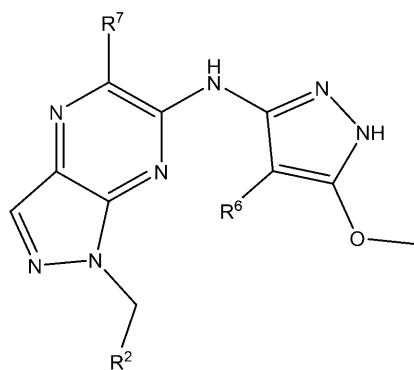


(Vb-1)、

20



(Vc-1) 及び



(Vd-1)

30

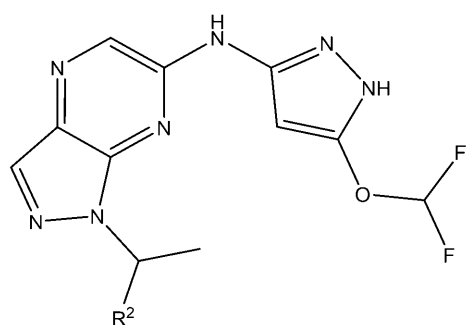
の化合物から選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 ～ 4、28 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

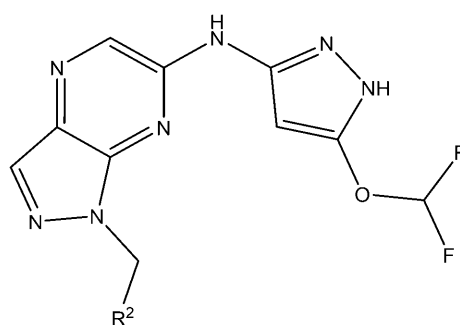
式 (Va)、(Vb)、(Vc) 及び (Vd) :

50

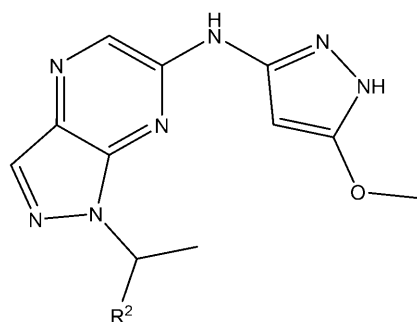
【化 1 5 3】



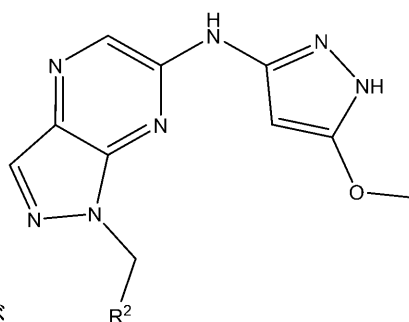
(V a) 、



(V b) 、



(V c) 及び



(V d)

10

20

の化合物から選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 ～ 4 、 2 8 及び 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R⁶ は H である、請求項 2 ～ 1 1 、 1 3 ～ 2 2 、 2 4 ～ 4 4 及び 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R⁶ は D である、請求項 2 ～ 1 1 、 1 3 ～ 2 2 、 2 4 ～ 4 4 及び 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

R⁷ は H である、請求項 2 ～ 1 1 、 1 3 ～ 2 2 、 2 4 ～ 4 4 及び 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 5 1】

R⁷ は D である、請求項 2 ～ 1 1 、 1 3 ～ 2 2 、 2 4 ～ 4 4 及び 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

薬学的に受容可能な担体と、請求項 1 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩とを含む医薬組成物。

【請求項 5 3】

有効量の請求項 1 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項 5 2 に記載の医薬組成物を、がんを治療する必要がある被験者に投与することを含む、がんを治療する方法。

40

【請求項 5 4】

前記がんは乳癌である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記乳癌はホルモン受容体陽性 (H R +) 乳癌である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記乳癌はエストロゲン受容体陽性 (E R +) 乳癌である、請求項 5 4 または 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記乳癌は H R + ヒト上皮成長因子 2 (H E R 2) - 乳癌である、請求項 5 4 または 5

50

5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記乳癌は E R + H E R 2 - 乳癌である、請求項 5 4 または 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記乳癌は C D K 4 / 6 阻害剤による治療に対して応答性である、請求項 5 4 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記乳癌は C D K 4 / 6 阻害剤による治療に対して抵抗性である、請求項 5 4 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記乳癌は C D K 4 / 6 阻害剤による治療にもかかわらず進行した、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 C D K 4 / 6 阻害剤はパルボシクリブである、請求項 6 0 または 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記乳癌はパルボシクリブ及び／またはフルベストラントによる第 1 の治療、並びにアベマシクリブ及び／またはフルベストラントによる第 2 の治療にもかかわらず進行した、請求項 6 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記方法は、有効量の C D K 4 / 6 阻害剤を投与することをさらに含む、請求項 5 4 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、パルボシクリブ及びリボシクリブから選択される、またはそれらの組み合わせである、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記 C D K 4 / 6 阻害剤はリボシクリブである、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記乳癌は C C N E 増幅及び／または過剰発現を有する、請求項 5 4 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記癌はトリプルネガティブ乳癌である、請求項 5 3 または 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記癌は、卵巣癌、子宮内膜癌、胃癌、食道癌、トリプルネガティブ乳癌及び肺腺肉腫からなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記癌は C C N E 1 過剰発現及び／または増幅を有する、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記癌は白金製剤治療にもかかわらず進行した、請求項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記方法は、有効量のカルボプラチン、リボシクリブ、フルベストラントまたはそれらの組み合わせを被験者に投与することをさらに含む、請求項 5 3 ~ 6 3 及び 6 8 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項 5 2 に記載の医薬組成物は、有効量のカルボプラチン、リボシクリブ、フルベストラントまたはそれらの組み合わせと組み合わせて被験者に投与される、請求項 5 3 ~ 6 3 及び 6 8 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

有効量の請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能

10

20

30

40

50

な塩、または請求項 52 に記載の医薬組成物を、CDK2 を阻害する必要がある被験者に投与することを含む、CDK2 を阻害する方法。

【請求項 75】

CDK2 に関連する疾患もしくは障害を有する、またはそれを発症するリスクがある被験者を治療する方法であって、治療的有効量の請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項 52 に記載の医薬組成物を前記被験者に投与することを含み、ここで、前記被験者は、CCNE1 遺伝子の増幅を有し、及び／または CCNE1 の対照発現レベルよりも高い CCNE1 発現レベルを有する、前記方法。

【請求項 76】

10

前記 CDK2 に関連する疾患または前記 CDK2 に関連する障害はがんである、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

CCNE1 の増幅された発現レベルを有すると共に固形腫瘍癌に罹患しているか、またはそれを発症するリスクがある患者を治療する方法であって、治療的有効量の請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項 52 に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 78】

前記固形腫瘍癌は、子宮癌（子宮癌肉腫、子宮体部子宮内膜癌腫を含む）、子宮内膜癌、乳癌（乳房浸潤癌腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、エストロゲン受容体（ER）＋ヒト上皮成長因子 2（HER2）－乳癌、及び HER2＋乳癌を含む）、卵巣癌（例えば、卵巣漿液性嚢胞腺癌腫）、胃癌（胃腺癌）を含む）、胃の癌（消化管間質腫瘍を含む）、結腸直腸癌、膵臓癌、腎臓癌、頭頸部癌、肝臓癌、前立腺癌、皮膚癌、リンパ腫（B 細胞リンパ腫を含む）、肉腫、食道癌（食道癌腫を含む）、膀胱癌（膀胱尿路上皮癌腫を含む）、肺癌（肺扁平上皮癌腫及び非小細胞肺癌、例えば、上皮成長因子受容体変異体（EGFRm）＋非小細胞肺癌を含む）、胆管癌腫、副腎皮質癌腫、または中皮腫のうちの少なくとも 1 つである、請求項 77 に記載の方法。

20

【請求項 79】

前記癌または前記固形腫瘍癌は CCNE1 増幅及び／または過剰発現を有する、請求項 53、54、71～73 及び 76 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 80】

前記癌または前記固形腫瘍癌は CCNE1 増幅及び／または過剰発現を有していない、請求項 53～66、68、69、71～73 及び 76 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021 年 6 月 28 日に出願された米国仮特許出願第 63／215,901 号の利益及び優先権を主張するものであり、その開示は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【背景技術】

【0002】

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は、細胞周期の進行において中心的な役割を有するセリン／スレオニンのプロテインキナーゼである。CDK レベルは、細胞周期全体を通して比較的一定のままであり、特定の CDK の選択的活性化により、細胞周期の進行におけるステップの適切な順序付けが可能になる。CDK の活性化には、サイクリンとして知られる制御サブユニットとのヘテロ二量体化が必要である。細胞周期脱制御は、ヒトがんの一般的な特徴である。

【0003】

サイクリン依存性キナーゼ 2（CDK2）は、一連の生物活性に関与している。CDK

50

2は重要な細胞周期制御因子であり、後期G₁期からS期全体を通して活性である。CDK2は、相同組換え(HR)経路によるDNA損傷応答(DDR)に関与する。CDK2はアポトーシス経路の態様も制御する。サイクリンE1(CCNE1)、サイクリンE2(CCNE2)、サイクリンA1(CCNA1)及びサイクリンA2(CCNA2)、並びにp21Cip1/Waf1、p27Kip1及びp57Kip2(サイクリン-CDK2複合体のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤)は、CDK2活性の主要な制御因子である。がんでは、サイクリンE1、E2、A1またはA2によるCDK2の結合の制御異常、またはサイクリン依存性キナーゼ阻害剤プロテインの活性が生じ得る。(S. Tadesse et al., Drug Discovery Today, Volume 25, Number 2 February 2020を参照)

【0004】

10

CDK2の制御異常は、いくつかの機序により生じ得る。CCNE1の増幅及び／または過剰発現が卵巣癌及び乳癌で生じていることが確認されている(Scaltriti, M. et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, 3761-3766 (2011)、及びEtemadmoghadam, D. et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 110, 19489-19494 (2013)を参照)。胃癌、子宮内膜癌及びその他の癌の転帰不良は、CCNE1の過剰発現及び／または増幅に関連している(Ooi et al., Hum Pathol. (2017) 61:58-67、及びNoske et al., Oncotarget (2017) 8:14794-14805を参照)。

20

これらの発見により、CDK2は、制御されていないCDK2活性を有する癌に対する潜在的な標的であることが示されているが、選択的にCDK2を標的とする薬剤は現在のところ承認されていない。したがって、新たなCDK2阻害剤の開発が必要になっている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】S. Tadesse et al., Drug Discovery Today, Volume 25, Number 2 February 2020

【非特許文献2】Scaltriti, M. et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, 3761-3766 (2011)

【非特許文献3】Etemadmoghadam, D. et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 110, 19489-19494 (2013)

【非特許文献4】Ooi et al., Hum Pathol. (2017) 61:58-67

【非特許文献5】Noske et al., Oncotarget (2017) 8:14794-14805

【発明の概要】

【0006】

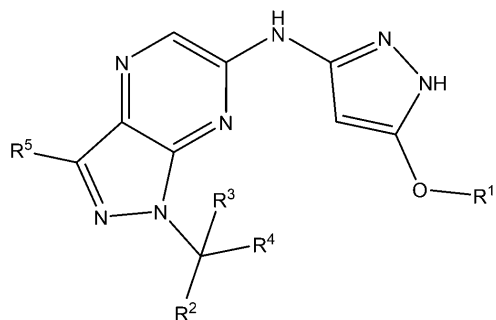
出願人は、CDK2の効果的な阻害剤である新規化合物を発見した(合成例1~227を参照)。特に、本開示の化合物は、CDK2を効果的に阻害することが実証された。本開示の化合物(本明細書では「開示された化合物」とも呼ばれる)またはその薬学的に受容可能な塩は、CDK2を効果的に阻害し(生物学的実施例1を参照)、様々ながんの治療に使用することができる。重要なことに、開示された化合物は選択的CDK2阻害剤であり、すなわち、開示された化合物は、CDKファミリーキナーゼ、最も顕著にはCDK1に対して活性を示さないか、または低い活性を有する。そのような選択性に関連する利点には、効果的な投与の促進、及びCDK1を介した標的上の毒性の低減が含まれ得る。開示された化合物のいくつかには、高いミクロソーム安定性を有するという利点もある。本開示の化合物はまた、他の非キナーゼ標的に関連する好ましい毒性プロファイルを有し得る。

40

50

【0007】

1つの態様において、本開示は、以下の構造式（I）、すなわち
【化1】



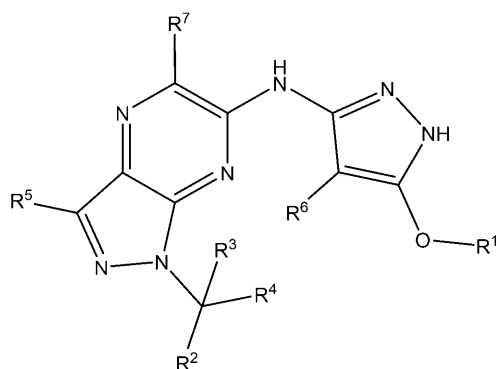
(I)

10

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。各変数の定義を以下に示す。

【0008】

別の態様において、本開示は、以下の構造式（Ia）、すなわち、
【化2】



(Ia)

20

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。各変数の定義を以下に示す。

【0009】

別の態様では、本開示が提供する医薬組成物は、薬学的に受容可能な担体または希釈剤と、本明細書に開示される1つもしくは複数の化合物またはその薬学的に受容可能な塩とを含む（「本開示の医薬組成物」）。

【0010】

本開示は、がんを有する被験者を治療する方法を提供し、この方法は、有効量の本開示の化合物（例えば、式（I）もしくは式（Ia）の化合物）もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本開示の医薬組成物を被験者に投与することを含む。一実施形態では、がんは、子宮癌（子宮癌肉腫（UCS）、子宮体部子宮内膜癌腫（UCEC）を含む）、子宮内膜癌、乳癌（乳房浸潤癌腫（BRCA）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、ホルモン受容体陽性乳癌（HR+乳癌）、エストロゲン受容体陽性乳癌（ER+乳癌）、ホルモン受容体陽性ヒト上皮成長因子2陰性乳癌（HR+HER2-乳癌）、エストロゲン受容体陽性ヒト上皮成長因子2陰性乳癌（ER+HER2-乳癌）、ヒト上皮成長因子2陰性乳癌（HER2-乳癌）、ヒト上皮成長因子2低発現乳癌（HER2低発現乳癌）、ヒト上皮成長因子2陽性乳癌（HER2+乳癌）を含む）、卵巣癌（例えば、卵巣漿液性嚢胞腺癌腫（OV））、胃癌（胃腺癌（STAD）を含む）、胃の癌（消化管間質腫瘍を含む）、結腸直腸癌、膵臓癌（膵臓腺がん（PAAD）を含む）、腎臓癌、頭頸部癌、肝

40

50

臓癌、前立腺癌、皮膚癌、白血病（急性骨髄性白血病（AML）を含む）、リンパ腫（B細胞リンパ腫を含む）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、肉腫（SARC）、食道癌（食道癌腫（ESCA）を含む）、膀胱癌（膀胱尿路上皮癌腫を含む）、肺癌（肺扁平上皮癌腫及び非小細胞肺癌、例えば、上皮成長因子受容体変異体（EGFRm）＋非小細胞肺癌を含む）、胆管癌腫、副腎皮質癌（ACC）、または中皮腫である。いくつかの実施形態では、がんは、乳癌である。一実施形態では、被験者は、CCNE1増幅進行性／再発性腫瘍を有する。一実施形態では、被験者は、CCNE1増幅白金製剤抵抗性または白金製剤不応性の卵巣癌を有する。一実施形態では、被験者は、2つまたはそれより多くの治療方針（白金療法を含む）の後に進行した子宮内膜癌（以前に白金療法で治療されており、例えば、その患者は前もって白金療法で治療されていた）を有する。一実施形態では、被験者は、2つまたはそれより多くの治療方針（以前の白金療法を含んでもよい）に失敗したCCNE1増幅子宮内膜癌を有する。一実施形態では、被験者は、2つまたはそれより多くの治療方針（白金療法を含む）の後に進行した胃の癌（以前に白金療法で治療されており、例えば、その患者は前もって白金療法で治療されていた）を有する。一実施形態では、被験者は、1つまたは複数のCDK4／6阻害剤による治療にもかかわらず進行したER＋HER－乳癌を有する。

10

20

30

40

50

【0011】

一実施形態では、本明細書に記載の治療される癌（例えば、段落0010、0020、0120～0129、0131、及び0133～0148に記載の癌、例えば、乳癌）は、CCNE1増幅及び／または過剰発現を有する。

【0012】

一実施形態では、本明細書に記載の治療される癌（例えば、段落0010、0020、0120～0129、0131、及び0133～0148に記載の癌、例えば、乳癌）は、CCNE1増幅及び／または過剰発現を有さない。

【0013】

本明細書に開示される治療方法はさらに、有効量のパルボシクリブ（例えば、イブランス（登録商標））、リボシクリブ、アベマシクリブ、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ（例えば、リンパルザ（登録商標））、ニラパリブ、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン、カペシタビン（例えば、ゼローダ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、スチバーガ（登録商標））、アフアチニブ（例えば、ジオトリフ（登録商標））、オシメルチニブ（例えば、タグリッソ（登録商標））、ゲフィチニブ（例えば、イレッサ（登録商標））、エルロチニブ（例えば、タルセバ（登録商標））、ラムシルマブ（例えば、サイラムザ（登録商標））、EGFR阻害剤、プラルセチニブ、ABT-263（ナビトクラックス）、MK-1775（アダボセルチブ）、BAY-1895344、ベルゾセルチブ、セララセルチブ、SRA-737、LY2603618（ラブセルチブ）、もしくはトラスツズマブ（例えば、ハーセプチン（登録商標））、またはそれらの組み合わせを、被験者に投与することを含む。EGFR阻害剤は、アフアチニブ、オシメルチニブ、ラパチニブ、エルロチニブ、ダコミチニブ、ボジオチニブ、ネラチニブ、ゲフィチニブJBJ-04-125-02、アルフルチニブ（AST2818）、アウモレルチニブ（旧アルモネルチニブ）（HS10296）、BBT-176、BI-4020、BPI-361175、BPI-D0316、CH7233163、ギルテリチニブ、イコチニブ、JND-3229、ラゼルチニブ、ナザルチニブ（EGF816）、アビチニブ、PCC-0208027、レジベルチニブ（BPI-7711）、TQB3804、ゾリフェルチニブ（AZ-3759）もしくはDZD9008から、またはセツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、HLX07、JMT101などのEGFR抗体から、または二重特異性EGFR及びMET抗体（例えば、アミバンタマブ（（JNJ-61186372、JNJ-372））から選択され得る。

【0014】

本開示は、CDK2を阻害する方法もそれを必要としている被験者に提供し、この方法

は、有効量の本開示の化合物（例えば、式（I）もしくは式（I a）の化合物）もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本開示の医薬組成物を、被験者に投与することを含む。

【0015】

本開示は、がんの治療のための薬剤の調製のため、有効量の本開示の化合物（例えば、式（I）もしくは式（I a）の化合物）もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本開示の医薬組成物の使用も提供する。

【0016】

別の態様では、がんの治療に使用するための本開示の式（I）もしくは式（I a）の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または医薬組成物が本明細書で提供される。

10

【0017】

1つの態様において、本開示は、CDK2に関連する疾患もしくは障害を有する、またはそれを発症するリスクがある被験者を治療する方法を提供し、この方法は、治療的有效量の本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験者に投与することを含み、ここで、前記被験者は、CCNE1遺伝子の増幅を有し、及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1発現レベルを有する。いくつかの実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、がんである。

【0018】

本開示はまた、CDK2に関連する疾患もしくは障害を有する、またはそれを発症するリスクがある被験者を治療する方法を提供し、この方法は、治療的有效量の本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験者に投与することを含み、ここで、前記被験者は、CCNE1遺伝子の増幅を有し、及び／またはCCNE1の対照発現レベルと同様なCCNE1発現レベルを有する。いくつかの実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、がんである。

20

【0019】

また、本明細書では、CCNE1の増幅された発現レベルを有すると共に固形腫瘍癌に罹患しているか、またはそれを発症するリスクがある患者を治療する方法も提供され、この方法は、治療的有效量の本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与することを含む。

30

【0020】

企図される固形腫瘍癌を、子宮癌（子宮癌肉腫、子宮体部子宮内膜癌腫（UCEC）を含む）、子宮内膜癌、乳癌（乳房浸潤癌腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、エストロゲン受容体（ER）＋ヒト上皮成長因子2（HER2）－乳癌、ホルモン受容体（HR）＋ヒト上皮成長因子2（HER2）－乳癌、HER2－乳癌及びHER2＋乳癌を含む）、卵巣癌（例えば、卵巣漿液性嚢胞腺癌腫）、胃癌（胃腺癌）を含む）、胃の癌（消化管間質腫瘍を含む）、結腸直腸癌、膵臓癌、腎臓癌、頭頸部癌、肝臓癌、前立腺癌、皮膚癌、リンパ腫（B細胞リンパ腫を含む）、肉腫、食道癌（食道癌腫及び食道腺癌を含む）、膀胱癌（膀胱尿路上皮癌腫（BLCA）を含む）、肺癌（肺扁平上皮癌腫及び非小細胞肺癌、例えば、上皮成長因子受容体変異体（EGFRm）＋非小細胞肺癌を含む）、胆管癌腫、副腎皮質癌腫、または中皮腫のうちの少なくとも1つとしてもよい。

40

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

本明細書で使用される「ハロ」という用語は、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードを含む。

【0022】

単独で、または「アルコキシ」または「ハロアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される用語「アルキル」は、飽和脂肪族直鎖または分枝状の一価炭化水素基を意味する。特に指定のない限り、アルキル基は通常1～4個の炭素原子を、すなわち（C₁

50

～C₄) アルキルを有する。本明細書で使用される場合、「(C₁～C₄) アルキル」基は、1～4 個の炭素原子を線状または分枝状の配置で有する基を意味する。例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルなどが含まれる。

【0023】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキルにより表される、酸素結合原子を介して結合されたアルキル基を意味する。例えば、「(C₁～C₄) アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びブトキシが含まれる。

【0024】

「シクロアルキル」という用語は、単環式飽和炭化水素環系を指す。特に指定のない限り、シクロアルキルは、3～10 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは3～6 個の炭素原子を有する。例えば、C₃～C₁₀ シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが含まれる。特に記載のない限り、「シクロアルキル」は3～10 個の炭素原子を有する。

10

【0025】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、環炭素原子及び1～4 個の環ヘテロ原子を有する4～12 員非芳香族環系の基を指し、各ヘテロ原子は、窒素、第四級窒素、酸化窒素（例えば、NO）、酸素及び硫黄（スルホキシド及びスルホンを含む）から独立して選択される（「4～12 員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、環炭素原子及び1～4 個の環ヘテロ原子を有する3～6 員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、第四級窒素、酸化窒素（例えば、NO）、酸素及び硫黄（スルホキシド及びスルホンを含む）から独立して選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは1～2 個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は、窒素、第四級窒素、酸化窒素（例えば、NO）、酸素及び硫黄（スルホキシド及びスルホンを含む）から独立して選択される。1つまたは複数の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、原子価が許す限り、結合点を炭素または窒素原子とすることができる。例示的なヘテロシクリル基には、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、テトラヒドロピリジニルなどが含まれる。

20

【0026】

「ヘテロアリール」という用語は、芳香環系に提供される環炭素原子及び1～4 個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される4～12 員の単環式または二環式の4n+2 芳香環系（例えば、環状配列で共有される6 個または10 個のπ 電子を有する）の基を指す（「5～10 員のヘテロアリール」）。1つまたは複数の窒素原子を含むヘテロアリール基において、原子価が許す限り、結合点を炭素または窒素原子とすることができる。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に1つまたは複数のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」はまた、環系を含み、上記で定義されたヘテロアリール環は1つまたは複数のアリール基と縮合し、結合点はアリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにあり、かかる例では、環員数は、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を指定する。一方の環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点はいずれの環にもあり得る。すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）のいずれかにもあり得る。ヘテロアリール基を、例えば、6～10 員ヘテロアリールとして記載してもよい。ここで、「員」という用語は、部分内の非水素環原子を指す。

30

40

【0027】

本明細書に開示される特定の得化合物が互変異性型で存在し得ることは当業者には明らかであり、化合物のそのような互変異性型はすべて本開示の範囲内である。「互変異性体」という用語は、特定の化合物構造の交換可能な形態であると共に、水素原子及び電子の配置が異なる化合物を指す。したがって、2つの構造は、π 電子及び原子（通常はH）の移動によって平衡状態にあり得る。

50

【 0 0 2 8 】

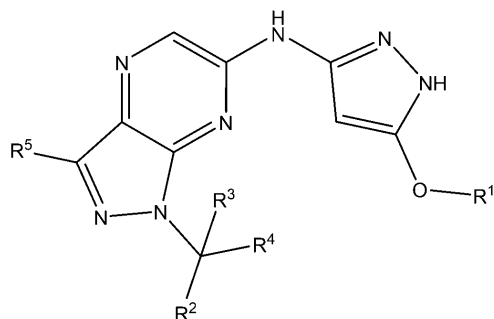
本開示の化合物

本明細書では、式（Ⅰ）または式（Ⅰa）の一般構造を有する化合物の実施形態が開示される。本発明は、がんの治療で使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。これらの化合物は、CDK2の選択的阻害剤である。

【 0 0 2 9 】

第1実施形態において、本開示は、以下の構造式（Ⅰ）、すなわち、

【化3】



(Ⅰ)

10

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する（式中、

R^1 は、1～4個のハ口で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは環Aであり、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハ口、CN及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基、並びに／もしくはO、S及びNR^dからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルルの1つの基で置換されていてもよく、

R^3 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルはそれぞれ1～4個の R^c で置換されていてもよく、ここで、4～12員ヘテロシクリルは、O、S及びNR^dからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で1～4個の R^c で置換されていてもよく、または

20

30

R^2 及び R^3 はそれらが結合される炭素原子と一緒になって環Bを形成し、ここで、環Bは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルもしくは4～12員ヘテロシクリルであり、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは1～4個の R^b で置換されていてもよく、ここで、4～12員ヘテロシクリルは、NR^d、O及びSからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で1～4個の R^b で置換されていてもよく、

環Aは、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4～12員ヘテロシクリル及び4～12員ヘテロアリアルルからなる群から選択され、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、フェニル及びナフチルはそれぞれ1～4個の R^a で置換されていてもよく、ここで、4～12員ヘテロシクリル及び4～12員ヘテロアリアルルは、O、S及びNR^dからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で1～4個の R^a で置換されていてもよく、

40

各 R^a は、ハ口、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^a が=Oを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハ口、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

各 R^b は、ハ口、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^b が=Oを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハ口、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

50

各 R^c は、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^c が $=O$ を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH 及び CN からなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよく、または各 R^d は独立してHもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^4 はHもしくは、ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

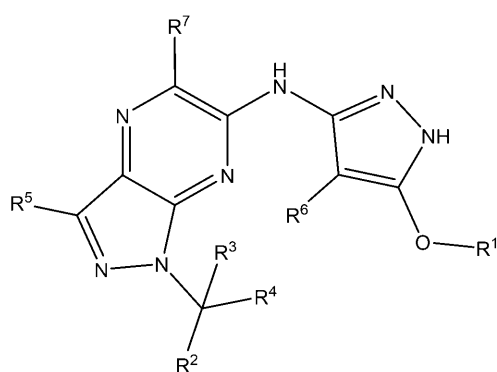
R^5 は、H、ハロ、CN 及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい)。

10

【0030】

別の実施形態において、本開示は、以下の構造式 (I a)、すなわち、

【化4】



(I a)

20

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する (式中、

R^1 は、ハロ及びDからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは環Aであり、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロ、D、CN 及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基、並びに／もしくはO、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール1つの基で置換されていてもよく、

30

R^3 は、H、D、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは1～4個の R^c でそれぞれ置換されていてもよく、ここで、4～12員ヘテロシクリルは、O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で1～4個の R^c で置換されていてもよく、または

R^2 及び R^3 はそれらが結合される炭素原子と一緒になって環Bを形成し、ここで、環Bは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルもしくは4～12員ヘテロシクリルであり、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは1～4個の R^b で置換されていてもよく、ここで、4～12員ヘテロシクリルは、 NR^d 、O 及びSからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で1～4個の R^b で置換されていてもよく、

40

環Aは、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、フェニル、ナフチル、4～12員ヘテロシクリル及び4～12員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、フェニル及びナフチルはそれぞれ1～4個の R^a で置換されていてもよく、ここで、4～12員ヘテロシクリル及び4～12員ヘテロアリールは、O、S 及び NR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、次いで、環炭素上で1～4個の R^a で置換されていてもよく、

50

各 R^a は、D、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^a が $=O$ を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

各 R^b は、D、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^b が $=O$ を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、

各 R^c は、D、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^c が $=O$ を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシは、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基でそれぞれ置換されていてもよく、または

10

各 R^d はH、D及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^4 は、ハロ、D及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、H及びDからなる群から選択され、

R^5 は、H、D、ハロ、CN及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよく、

R^6 はHもしくはDであり、

20

R^7 はHもしくはDである)。

【0031】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^a が $=O$ を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよく、各 R^b は、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^b が $=O$ を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよく、各 R^c は、ハロ、OH、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立して選択され、もしくは同じ原子に結合した2つの R^c が $=O$ を形成し、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよく、または各 R^d は独立してHもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは環Aであり、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロ、CN及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基、並びに／もしくはO、S及びNR^d からなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリーの1つの基で置換されていてもよく、または R^4 は、ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、H及びDからなる群から選択される。

40

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^1 はメチルまたはエチルであり、それぞれは1～4個のハロで置換されていてもよい。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^1 はメチルまたはエチルであり、それぞれは1～4個のハロまたはDで置換されていてもよい。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 はメチル、エチル、 CF_3 、 CH_2F 及び CHF_2 から

50

なる群から選択される。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^1 はメチル、エチル、 CD_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CF_3 、 CH_2F 及び CHF_2 からなる群から選択される。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^1 は CHF_2 である。

【0038】

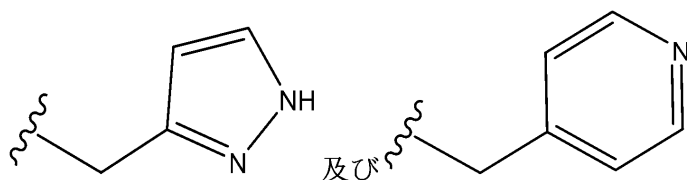
いくつかの実施形態では、 R^1 は CD_3 である。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^2 は環 A、メチル、エチル、 $CH(OH)CH_3$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2OH 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 CH_2 、 CH_2OH 、

10

【化5】



からなる群から選択される。

20

【0040】

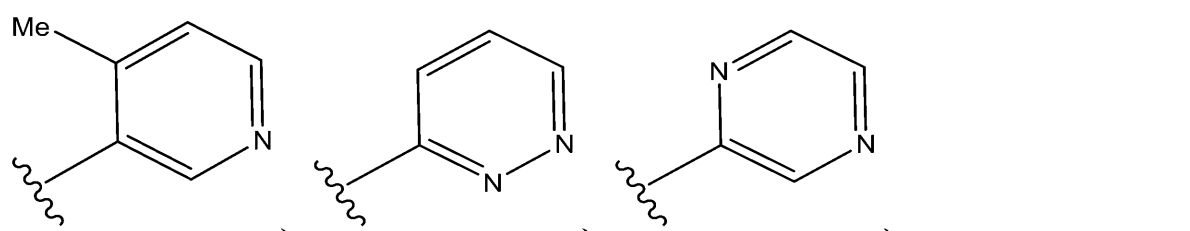
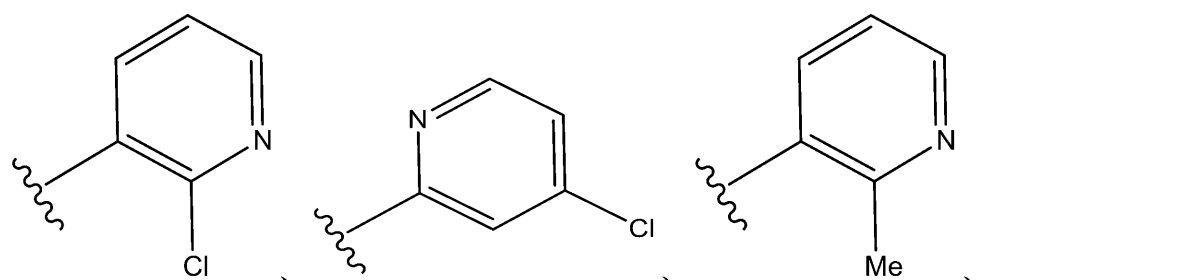
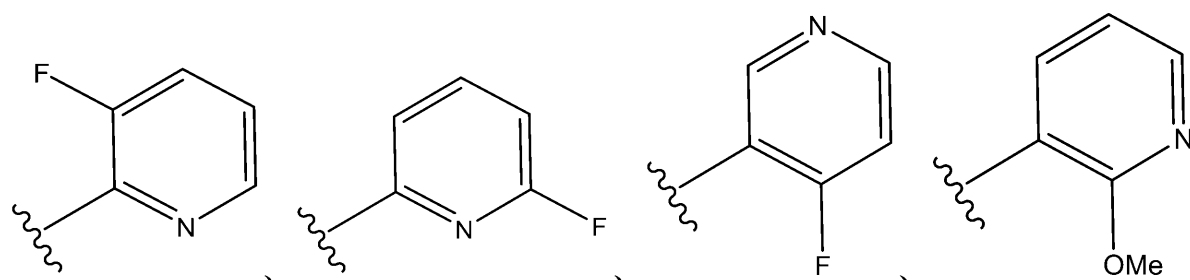
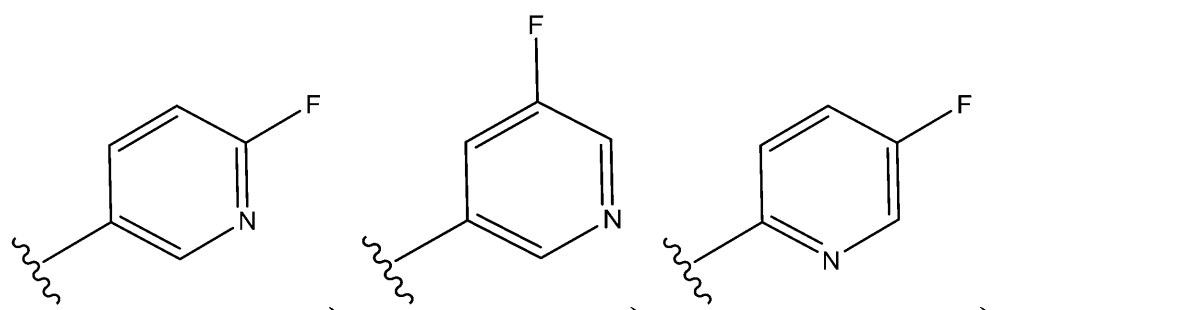
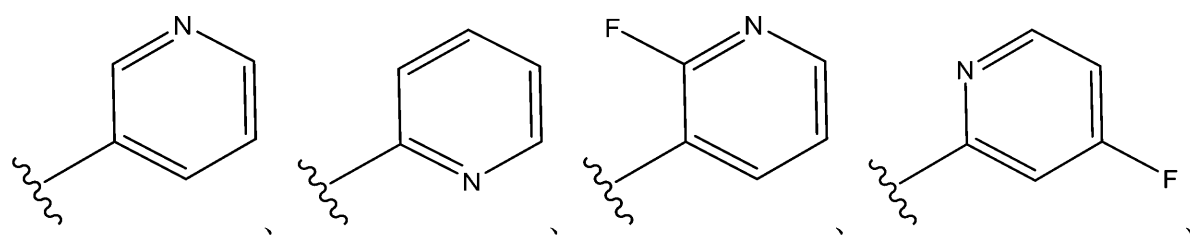
いくつかの実施形態では、環 A は、

30

40

50

【化 6】



10

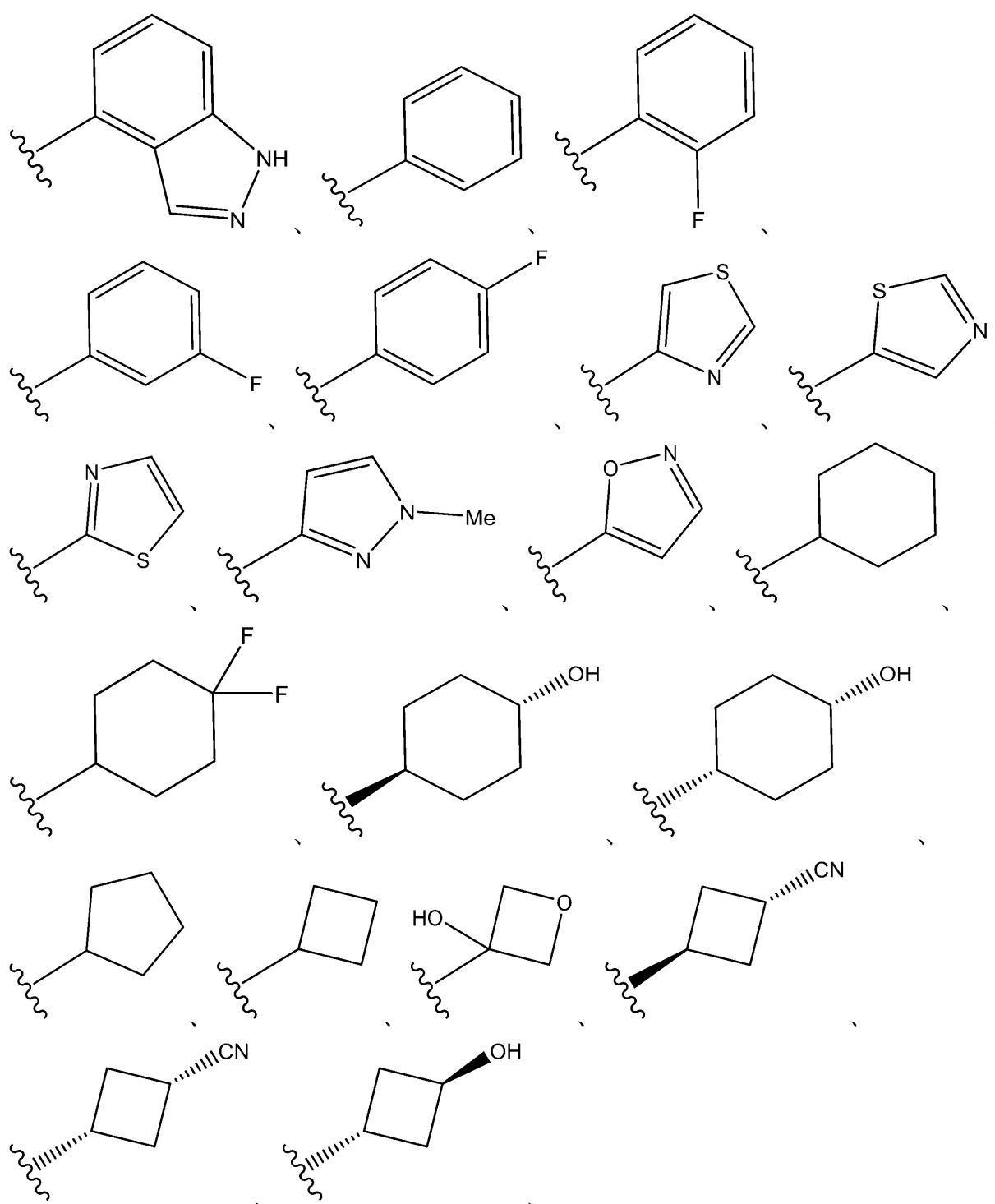
20

30

40

50

【化 7】



10

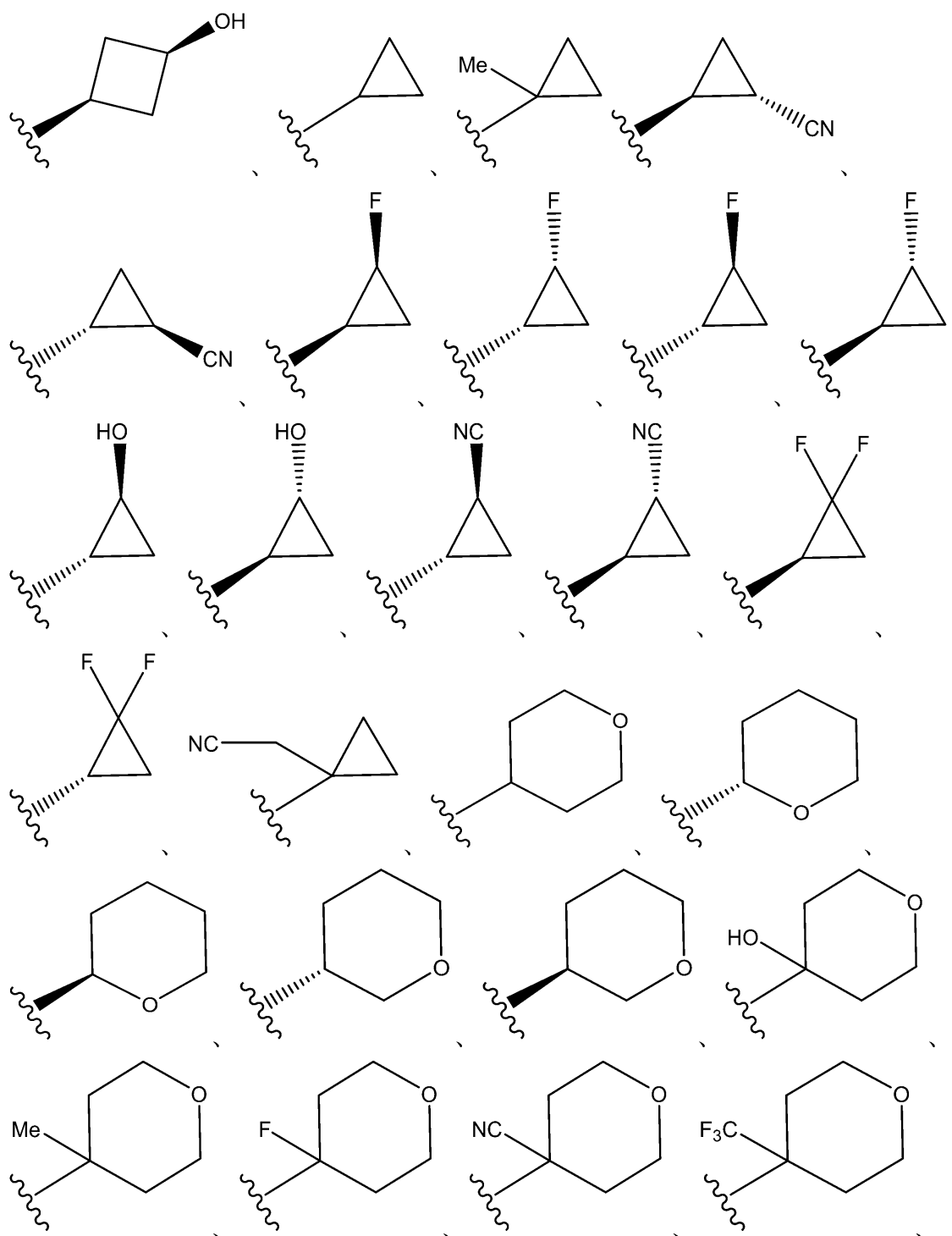
20

30

40

50

【化 8】



10

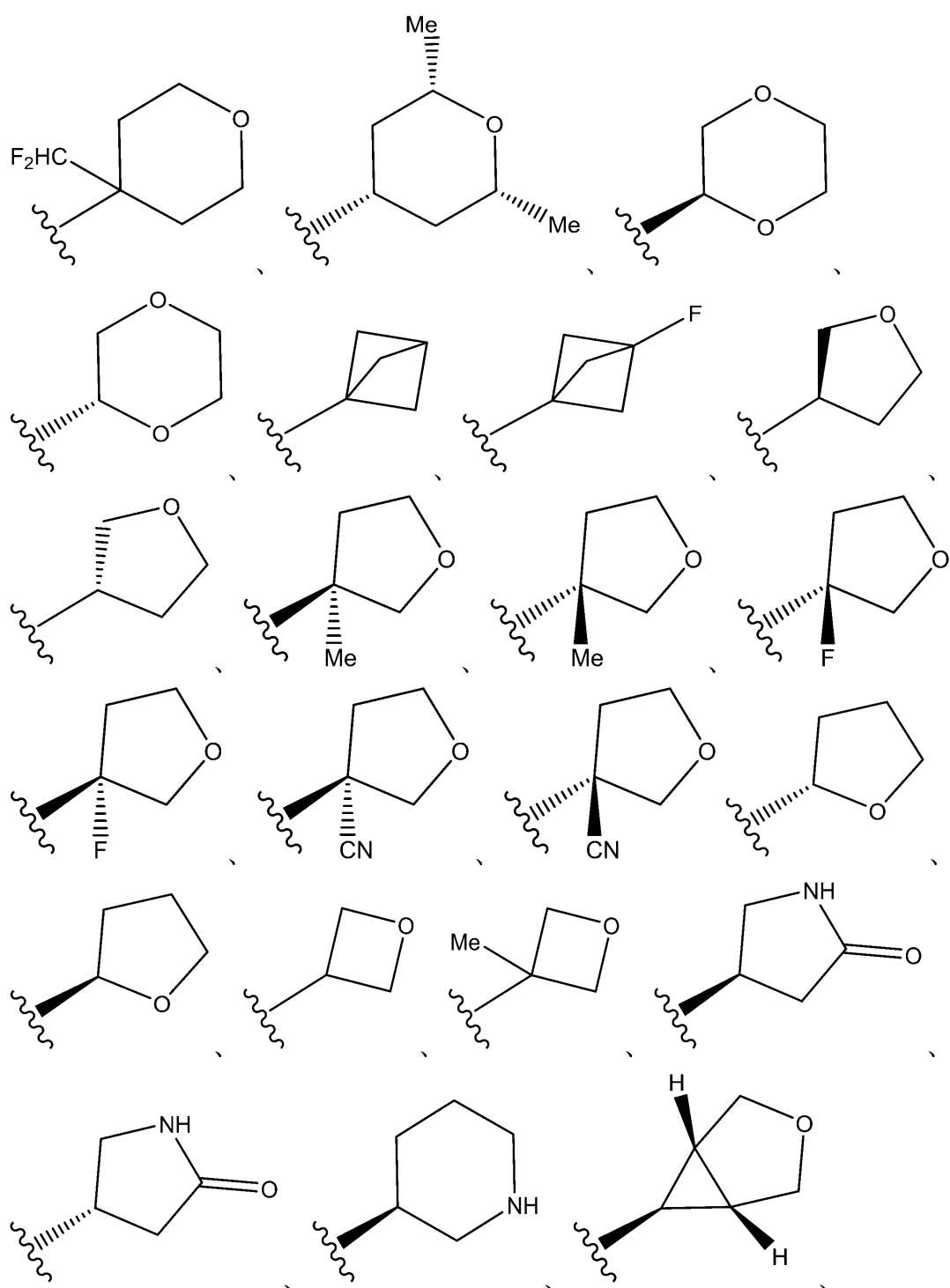
20

30

40

50

【化 9】



10

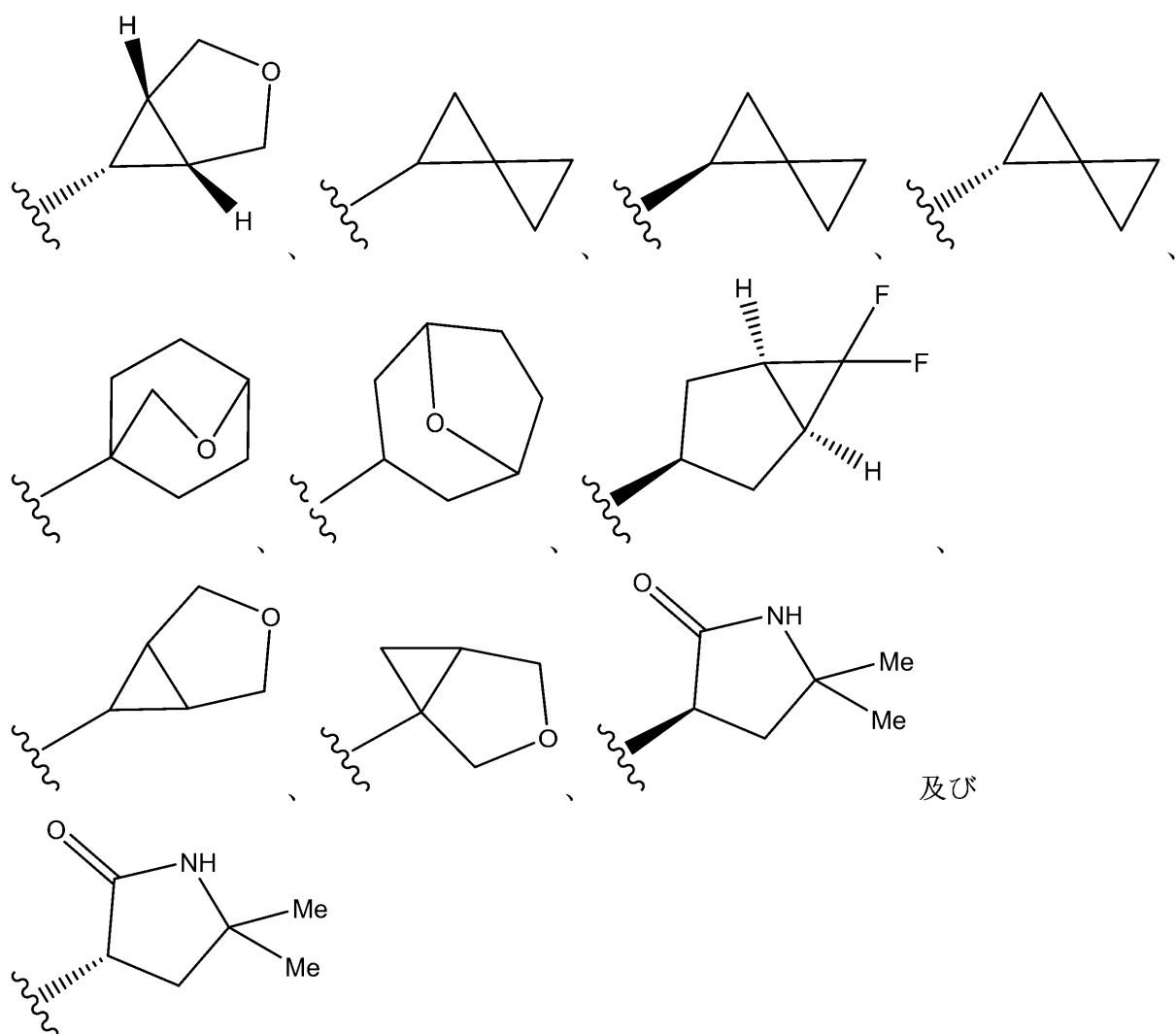
20

30

40

50

【化 10】



10

20

30

からなる群から選択される。

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^a はフルオロ、クロロ、CN、OH、 OCH_3 、メチル、 CH_2CN 、 CF_3 、及び CHF_2 からなる群から選択され、または同じ原子に結合した2つの R^a が $=O$ を形成する。

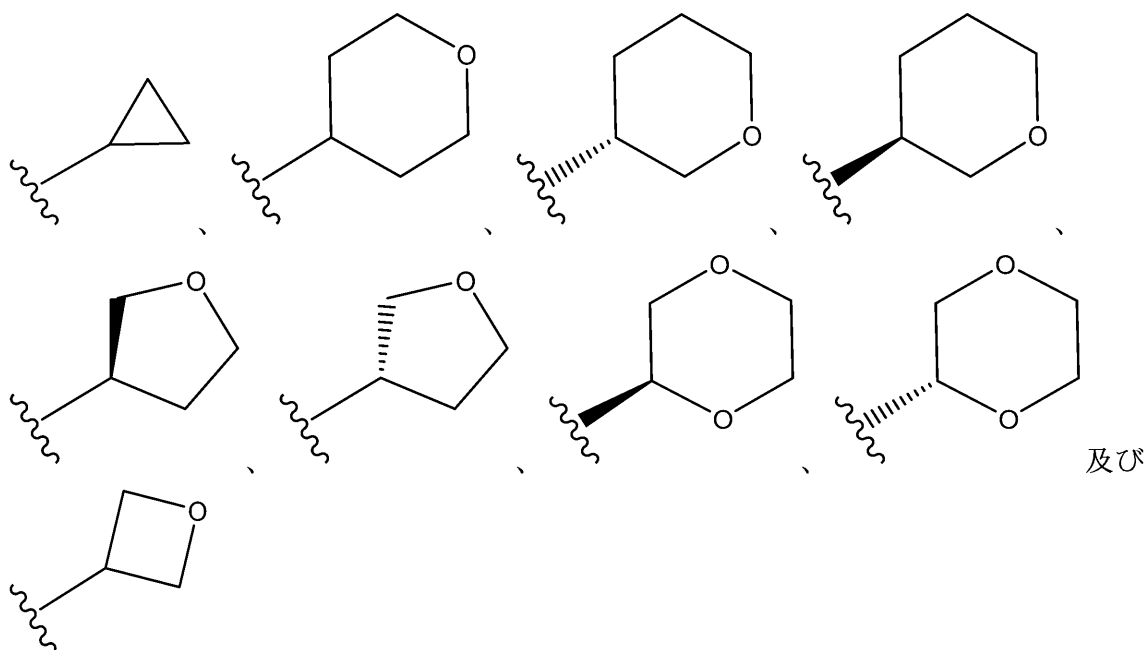
【0042】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、メチル、エチル、 $CH(OH)CH_3$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2OH 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 CH_2 、 CH_2OH 、

40

50

【化 1 1】



10

20

からなる群から選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^c はOH及びFから選択される。

【0044】

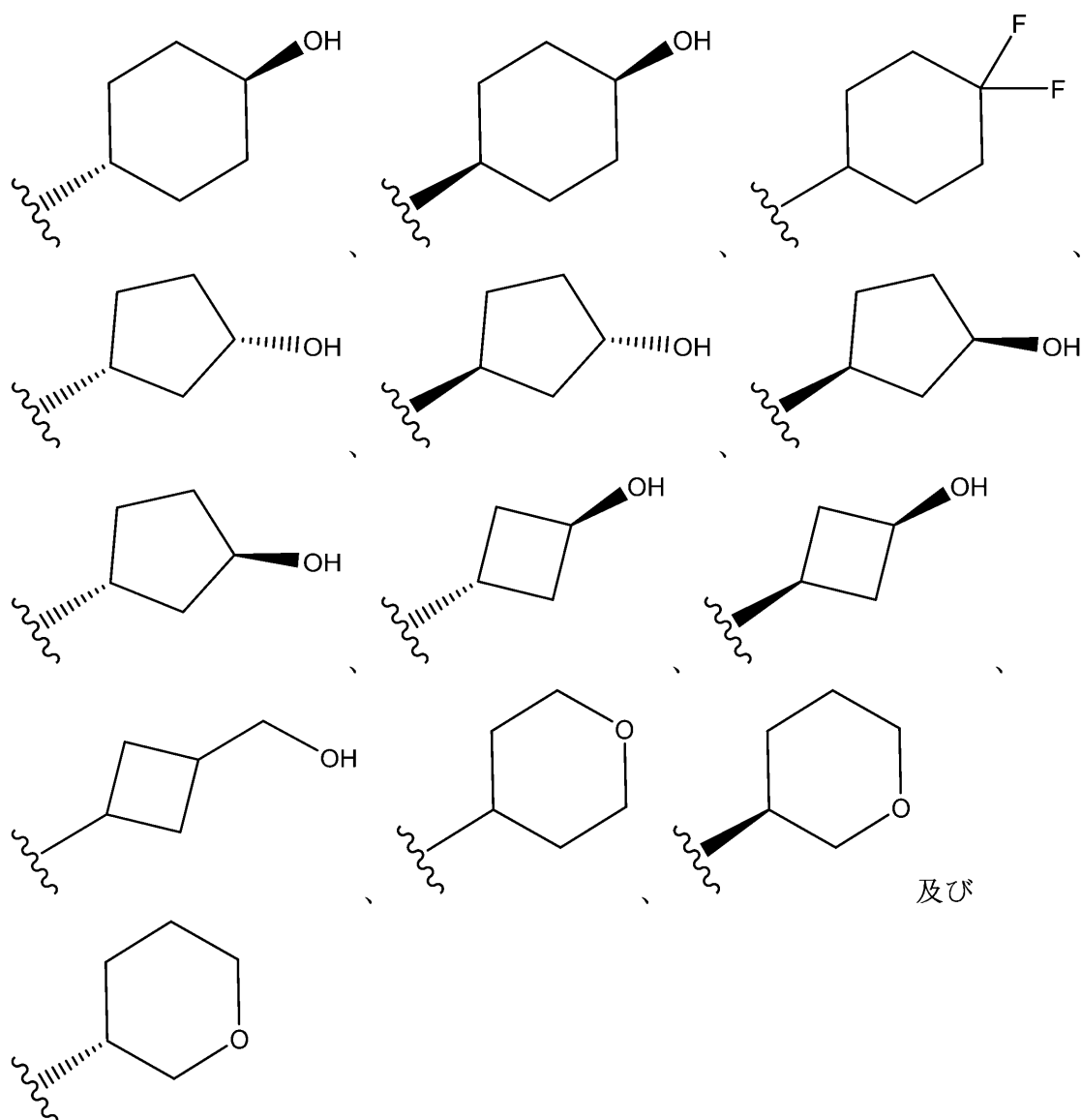
いくつかの実施形態では、環Bは、

30

40

50

【化 1 2】



10

20

及び

30

からなる群から選択される。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^b は、OH、F 及び CH_2OH からなる群から選択される。

。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^4 は H、メチル、エチル、 $CH(OH)CH_3$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2OH 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 CH_2 及び CH_2OH からなる群から選択される。

40

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、OH または F で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^d は H またはメチルである。

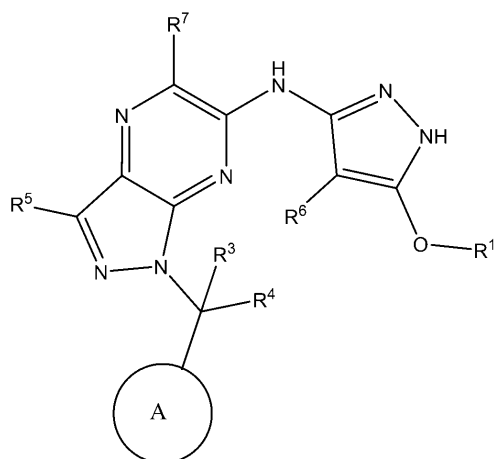
【0049】

いくつかの実施形態では、 R^5 は H、F、Cl、CN、メチル及び $CH(OH)CH_3$ からなる群から選択される。

【0050】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の構造式（ⅠⅠa）、すなわち、
【化13】



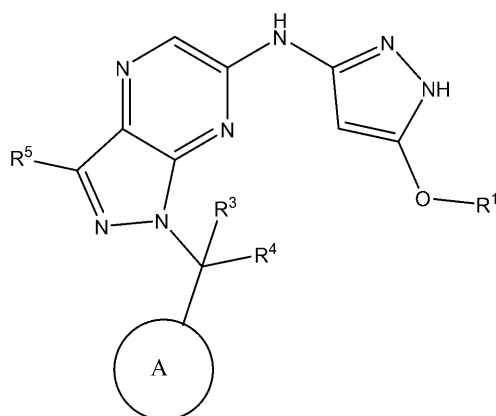
(ⅠⅠa)

10

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0051】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の構造式（ⅠⅠ）、すなわち、
【化14】



(ⅠⅠ)

20

30

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0052】

いくつかの実施形態では、環Aは、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいC₃～C₈シクロアルキルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、環Aは、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいC₃～C₈シクロアルキルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0054】

いくつかの実施形態では、環Aは、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシ

50

はそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0055】

いくつかの実施形態では、環Aは、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0056】

いくつかの実施形態では、環Aは、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクリルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

10

【0057】

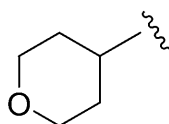
いくつかの実施形態では、環Aは、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクリルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、環Aは

【化15】



である。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、環Aは、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロアリールであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0060】

いくつかの実施形態では、環Aは、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロアリールであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

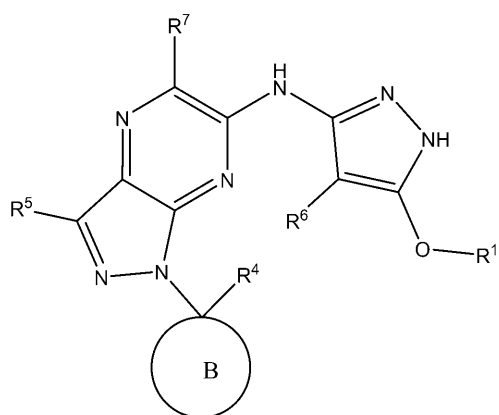
40

【0061】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の構造式(IIIa)、すなわち、

50

【化 1 6】



(I I I a)

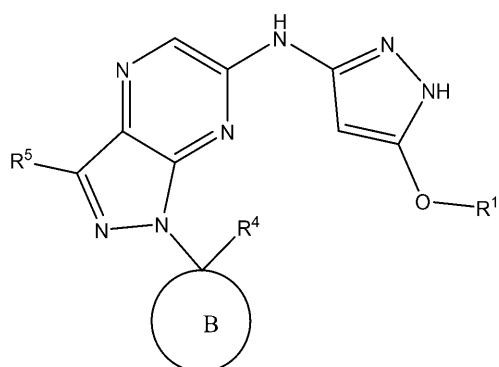
10

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【 0 0 6 2】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の構造式 (I I I)、すなわち、

【化 1 7】



(I I I)

20

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【 0 0 6 3】

いくつかの実施形態では、環 B は、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいC₃～C₈シクロアルキルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【 0 0 6 4】

いくつかの実施形態では、環 B は、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよいC₃～C₈シクロアルキルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

40

【 0 0 6 5】

いくつかの実施形態では、環 B は、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクリルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【 0 0 6 6】

50

いくつかの実施形態では、環 B は、D、ハロ、OH、=O、CN、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で、環炭素上で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクリルであり、ここで、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄アルコキシはそれぞれ、ハロ、OH及びCNからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0067】

いくつかの実施形態では、R²は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、ハロ、OH、CN及び5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、R²は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、D、ハロ、OH、CN及び5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

【0069】

いくつかの実施形態では、R³はH、C₁～C₄アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及び4～10員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、C₁～C₄アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及び4～10員ヘテロシクリルはそれぞれ（R³が4～10員ヘテロシクリルの場合には、環炭素上で）ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

20

【0070】

いくつかの実施形態では、R³はH、D、C₁～C₄アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及び4～10員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、C₁～C₄アルキル、C₃～C₈シクロアルキル及び4～10員ヘテロシクリルはそれぞれ（R³が4～10員ヘテロシクリルの場合には、環炭素上で）D、ハロ及びOHからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0071】

いくつかの実施形態では、R³はH、メチル、エチル、シクロプロピル及びオキセタニルからなる群から選択され、それらのそれぞれは（R³がオキセタニルの場合には、環炭素上で）ハロ及びOHからそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、R³はH、D、メチル、エチル、シクロプロピル及びオキセタニルからなる群から選択され、それらのそれぞれは（R³がオキセタニルの場合には、環炭素上で）D、ハロ及びOHからなる群からそれぞれ独立して選択される1～3個の基で置換されていてもよい。

【0073】

いくつかの実施形態では、R³はHである。

【0074】

いくつかの実施形態では、R³はDである。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、R⁴はHまたはCH₃である。

【0076】

いくつかの実施形態では、R⁴は、H、D及びCH₃からなる群から選択される。

【0077】

いくつかの実施形態では、R⁴はHである。

【0078】

いくつかの実施形態では、R⁴はDである。

【0079】

50

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、ハロ、CN、メチル及びエチルからなる群から選択され、ここで、メチル及びエチルはOHで置換されていてもよい。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、D、ハロ、CN、メチル及びエチルからなる群から選択され、ここで、メチル及びエチルはOHで置換されていてもよい。

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^5 はHである。

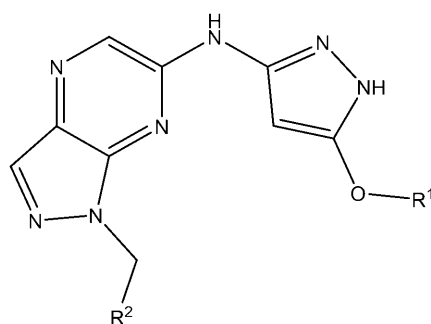
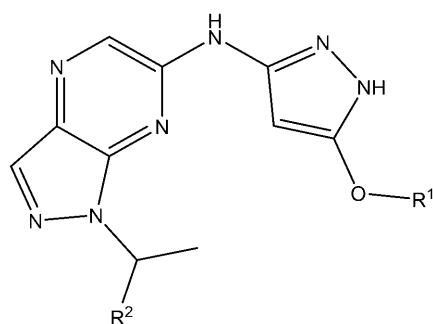
【0082】

いくつかの実施形態では、 R^5 はDである。

【0083】

いくつかの実施形態では、化合物は、式IVa-1もしくはIVb-1、すなわち【化18】

10



20

(IVa-1) もしくは

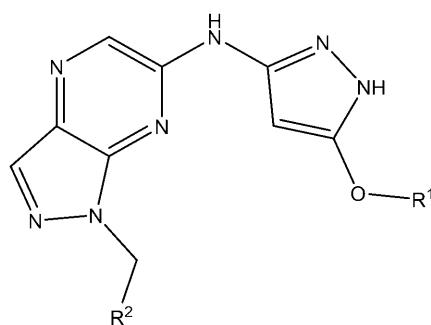
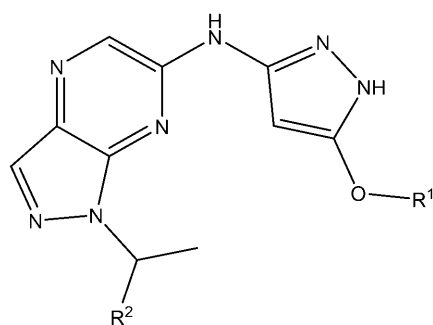
(IVb-1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0084】

いくつかの実施形態では、化合物は、式IVaもしくはIVb、すなわち

【化19】



30

(IVa) もしくは

(IVb)

40

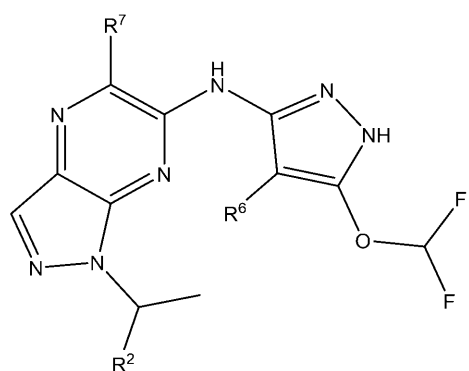
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0085】

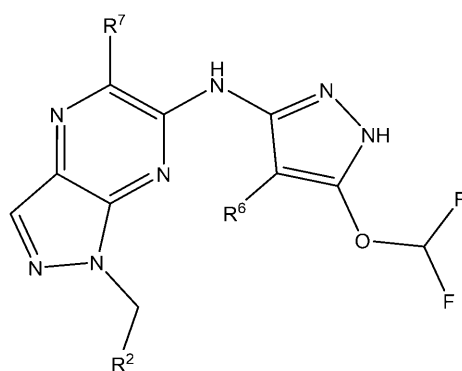
いくつかの実施形態では、化合物は、式Va-1、Vb-1、Vc-1及びVd-1、すなわち

50

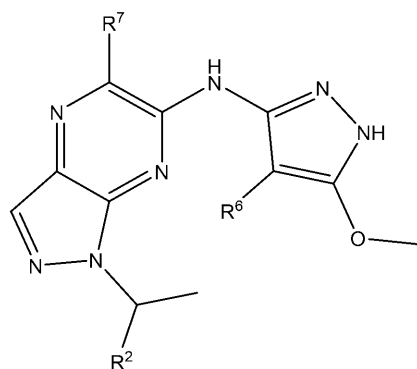
【化 2 0】



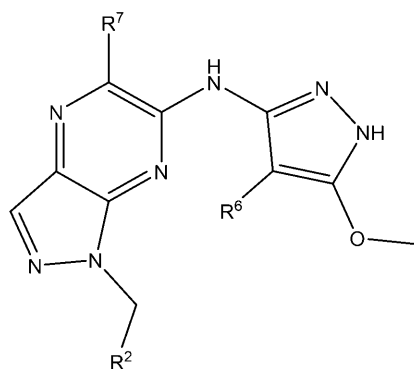
(V a - 1) 、



(V b - 1) 、



(V c - 1) 及び



(V d - 1)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^6 は H である。いくつかの実施形態では、 R^6 は D である

。

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^7 は H である。いくつかの実施形態では、 R^7 は D である

。

【0088】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 V a、V b、V c 及び V d、すなわち

10

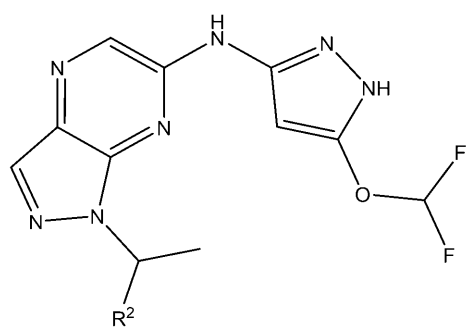
20

30

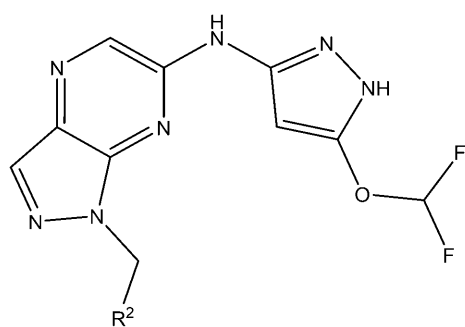
40

50

【化 2 1】

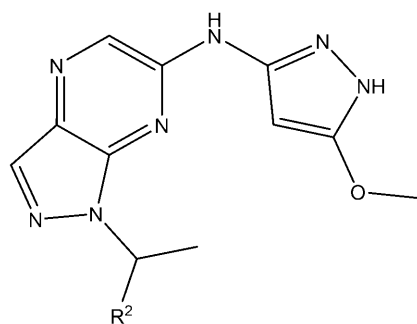


(V a) 、

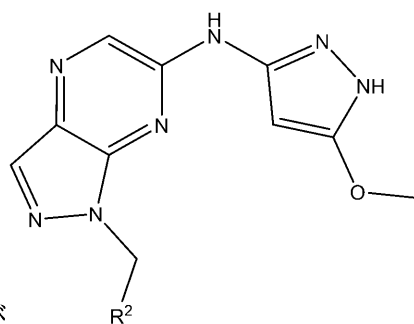


(V b) 、

10



(V c) 及び



(V d)

20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩から選択される。

【0089】

一実施形態では、化合物は、以下の表から選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

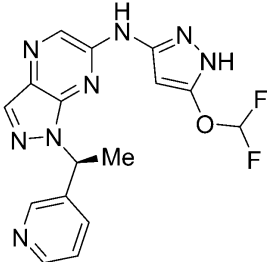
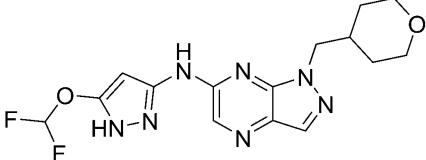
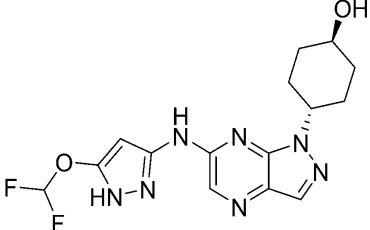
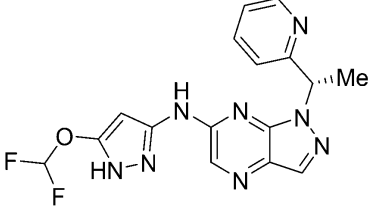
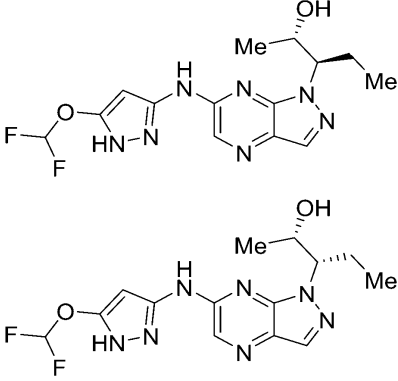
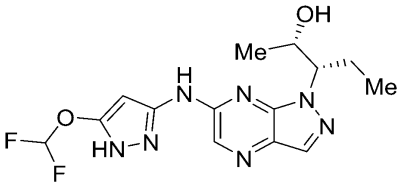
【0090】

30

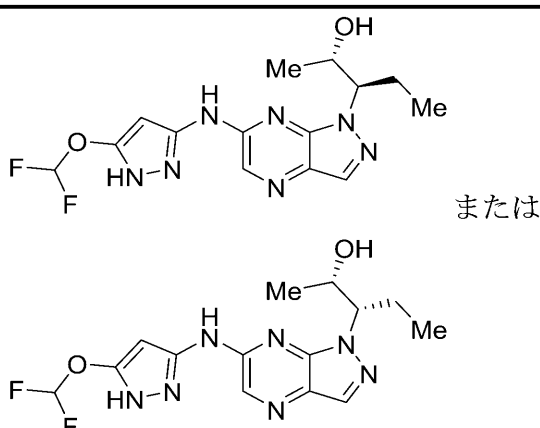
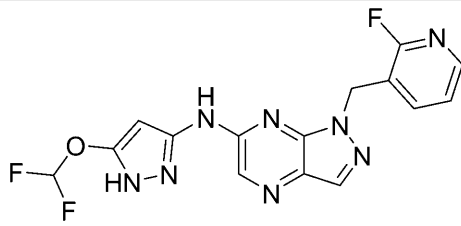
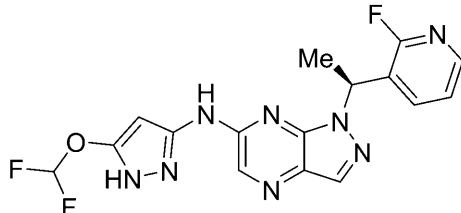
40

50

【表 3 - 1】

実施例番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	 または 

【表 3 - 2】

実施例番号	構造
6	 または
7	
8	

10

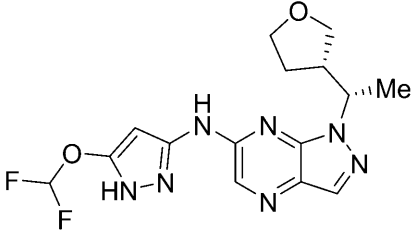
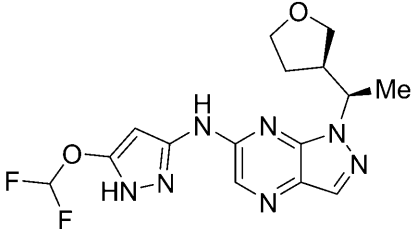
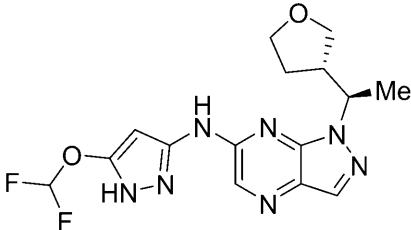
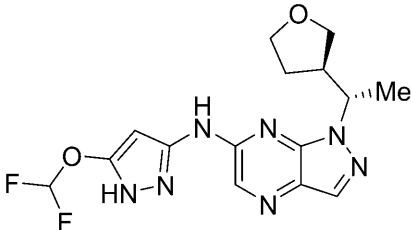
20

30

40

50

【表 3 - 3】

実施例番号	構造
9	 または
	 または
	 または
	

10

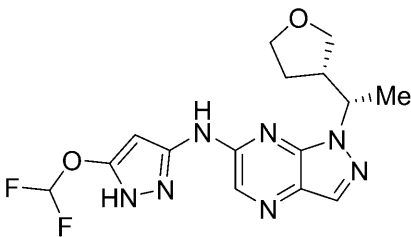
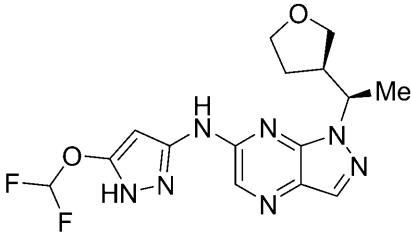
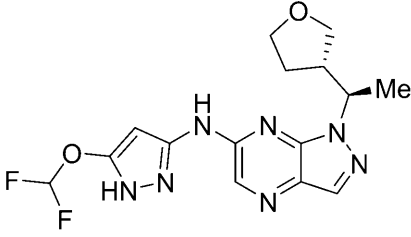
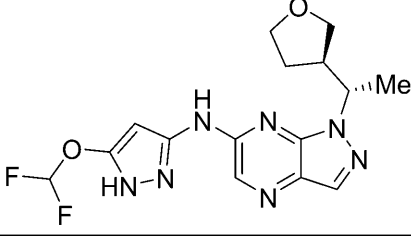
20

30

40

50

【表 3 - 4】

実施例番号	構造
10	 または
	 または
	 または
	

10

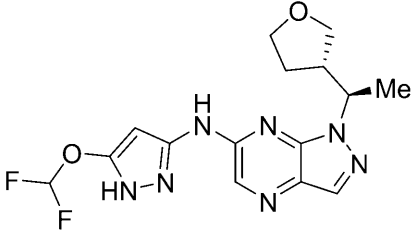
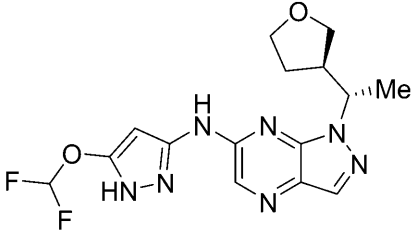
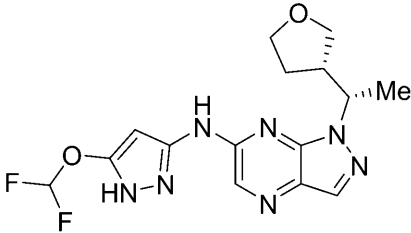
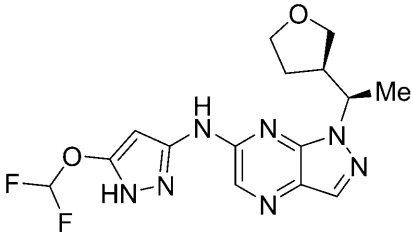
20

30

40

50

【表 3 - 5】

実施例番号	構造
1 1	 または
	 または
	 または
	

10

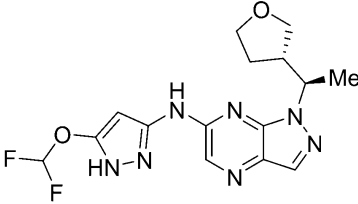
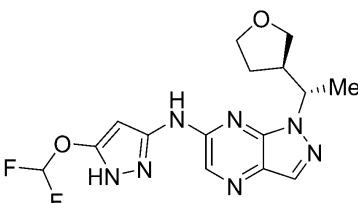
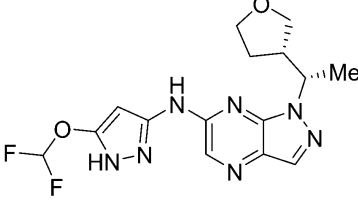
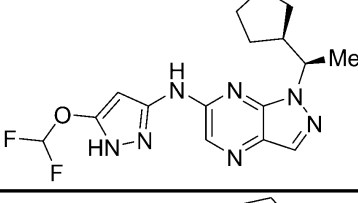
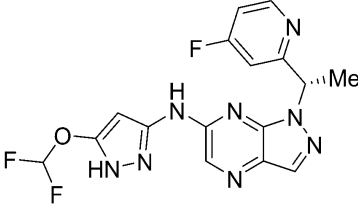
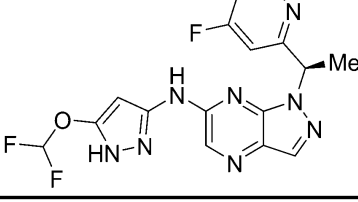
20

30

40

50

【表 3 - 6】

実施例番号	構造
1 2	<chem>CO[C@H](C1CCOC1)c2nc3c(ncn3c2)Nc4cc(COC(F)F)nn4</chem> または
	<chem>CO[C@H](C1CCOC1)c2nc3c(ncn3c2)Nc4cc(COC(F)F)nn4</chem> または
	<chem>CO[C@H](C1CCOC1)c2nc3c(ncn3c2)Nc4cc(COC(F)F)nn4</chem> または
	<chem>CO[C@H](C1CCOC1)c2nc3c(ncn3c2)Nc4cc(COC(F)F)nn4</chem>
1 3	<chem>CO[C@H](c1ccc(F)cn1)c2nc3c(ncn3c2)Nc4cc(COC(F)F)nn4</chem> または
	<chem>CO[C@H](c1ccc(F)cn1)c2nc3c(ncn3c2)Nc4cc(COC(F)F)nn4</chem>

10

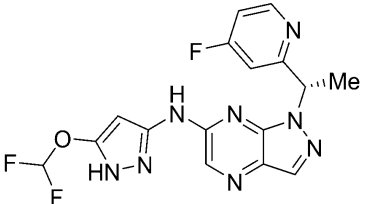
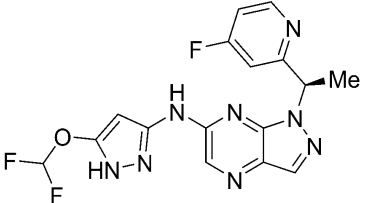
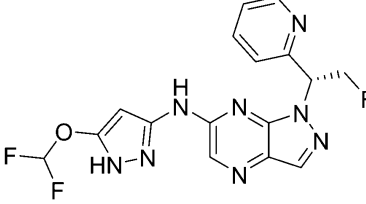
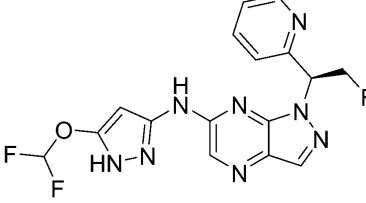
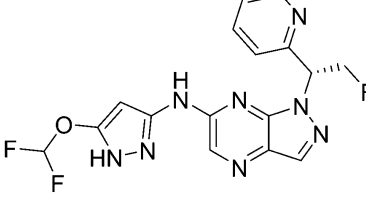
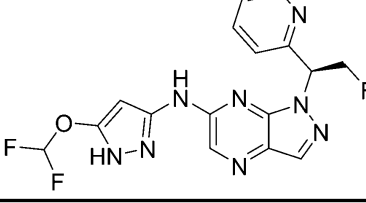
20

30

40

50

【表 3 - 7】

実施例番号	構造
1 4	 または 
1 5	 または 
1 6	 または 

10

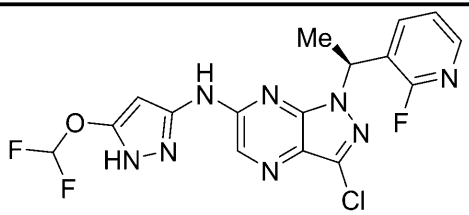
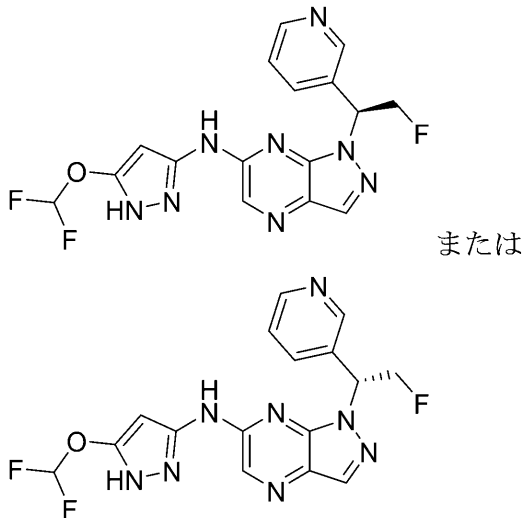
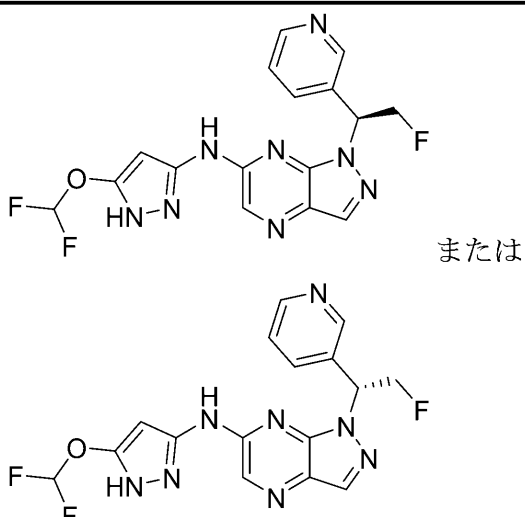
20

30

40

50

【表 3 - 8】

実施例番号	構造
17	
18	 または
19	 または

10

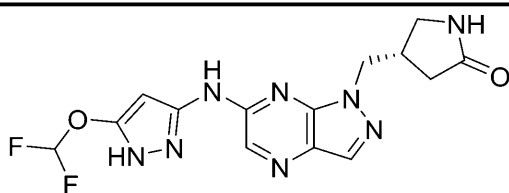
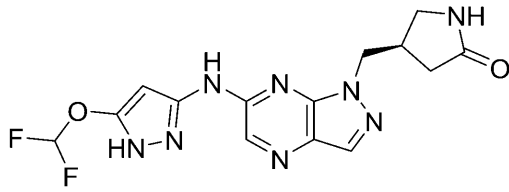
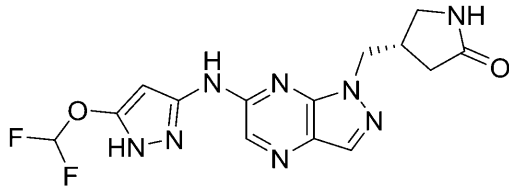
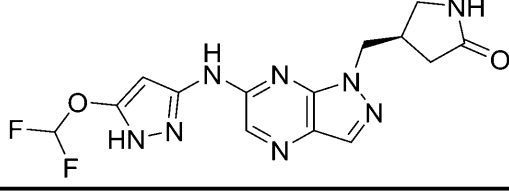
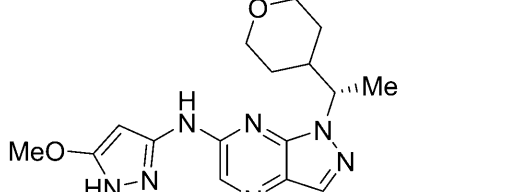
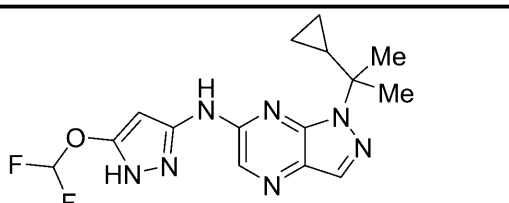
20

30

40

50

【表 3 - 9】

実施例番号	構造
2 0	 または 
2 1	 または 
2 2	
2 3	

10

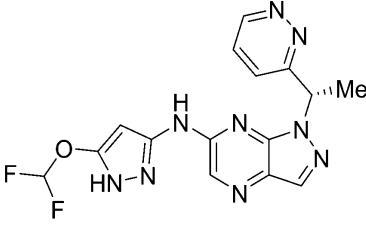
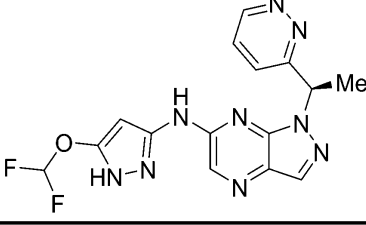
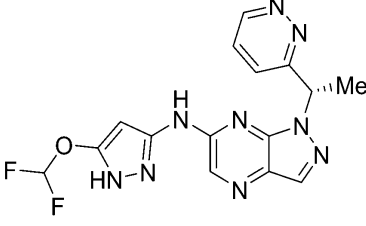
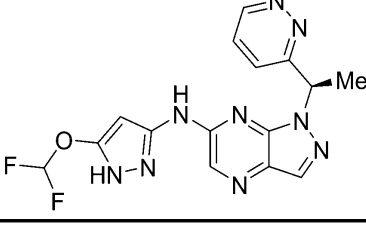
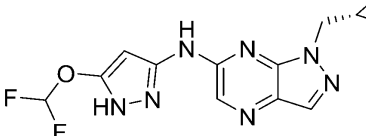
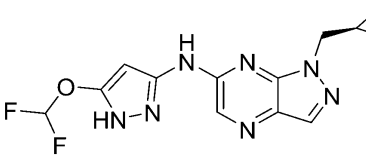
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

実施例番号	構造
2 4	 または 
2 5	 または 
2 6	 または 

10

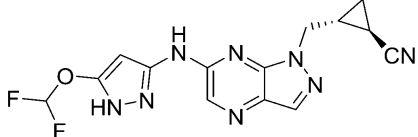
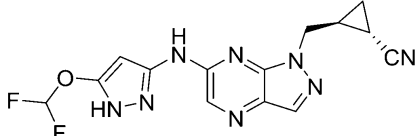
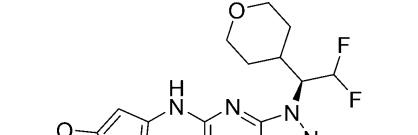
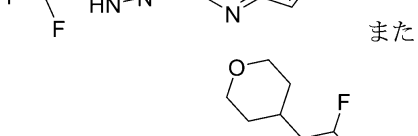
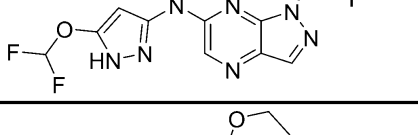
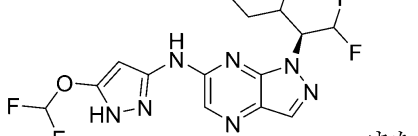
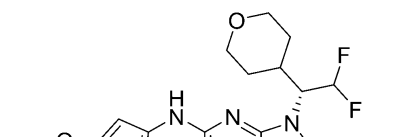
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

実施例番号	構造
27	 または 
28	 または 
29	 または 
30	

10

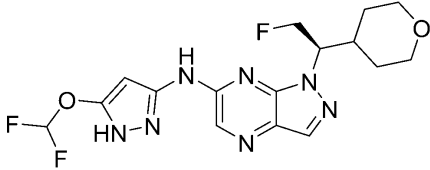
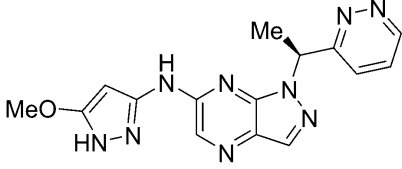
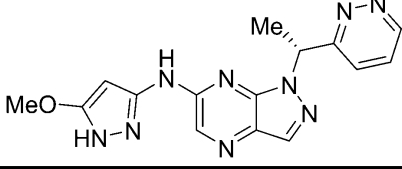
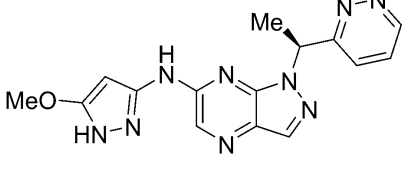
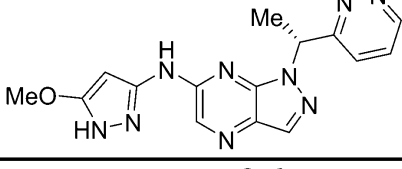
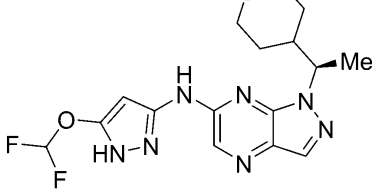
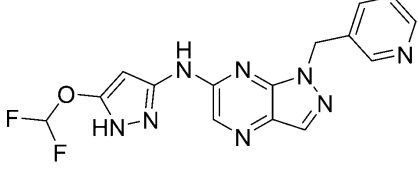
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

実施例番号	構造
3 1	
3 2	 または 
3 3	 または 
3 4	
3 5	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

実施例番号	構造
3 6	
3 7	
3 8	
3 9	
4 0	
4 1	
4 2	

10

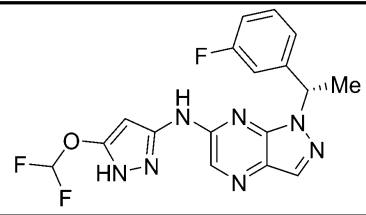
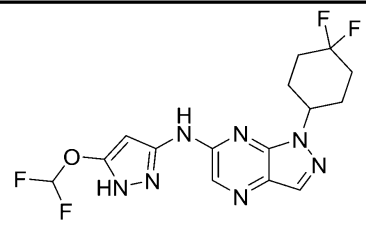
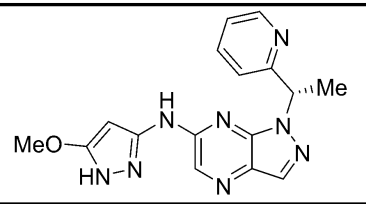
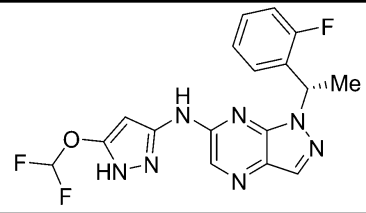
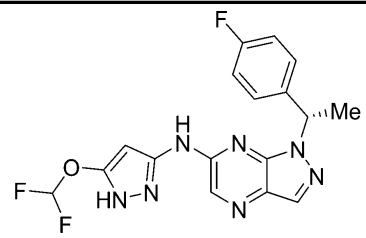
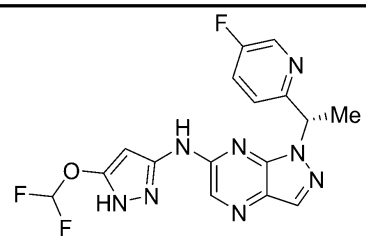
20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

実施例番号	構造
4 3	
4 4	
4 5	
4 6	
4 7	
4 8	

10

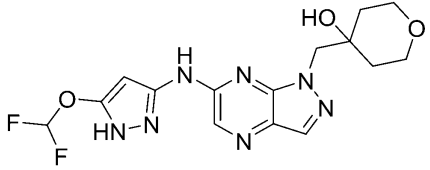
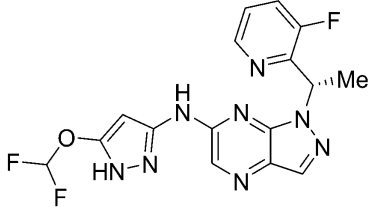
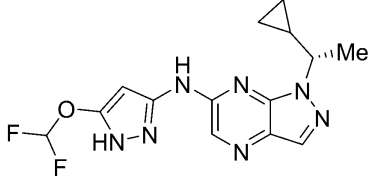
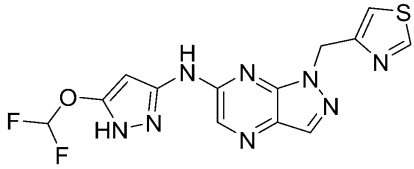
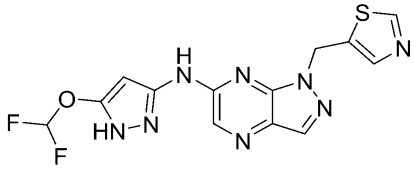
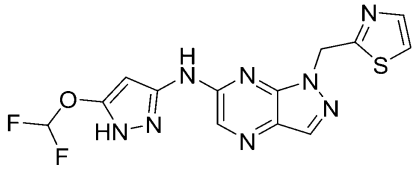
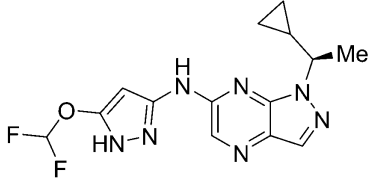
20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

実施例番号	構造
4 9	
5 0	
5 1	
5 2	
5 3	
5 4	
5 5	

10

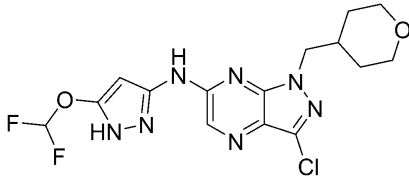
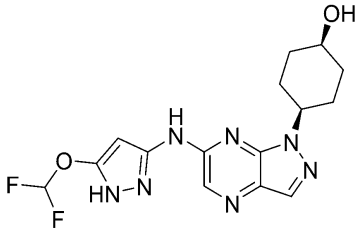
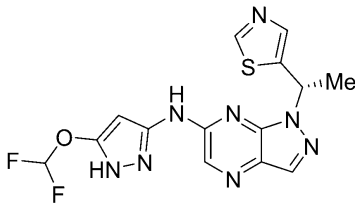
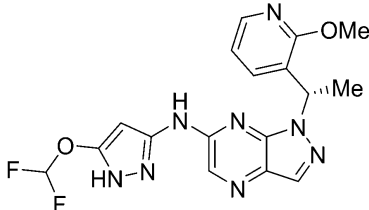
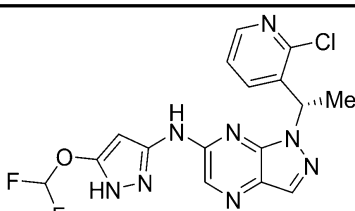
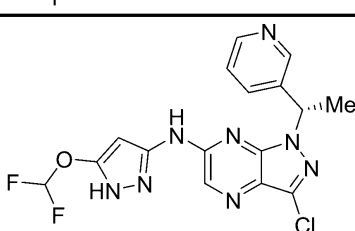
20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

実施例番号	構造
5 6	
5 7	
5 8	
5 9	
6 0	
6 1	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

実施例番号	構造
6 2	
6 3	
6 4	
6 5	
6 6	
6 7	

10

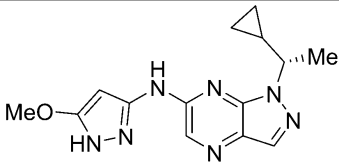
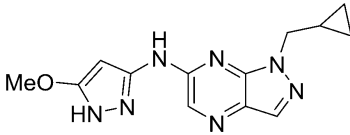
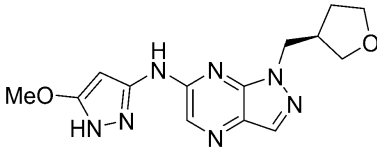
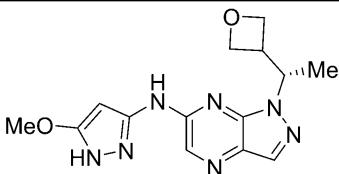
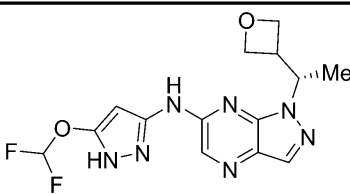
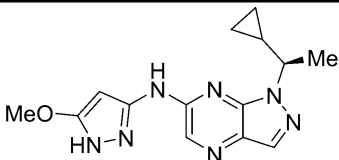
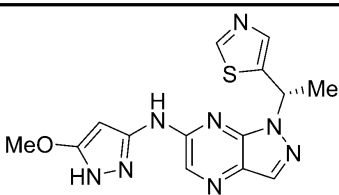
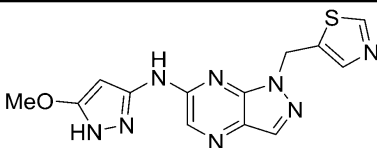
20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

実施例番号	構造
6 8	
6 9	
7 0	
7 1	
7 2	
7 3	
7 4	
7 5	

10

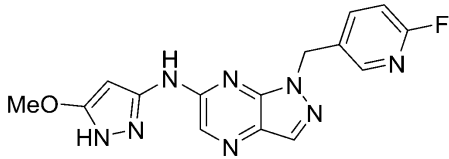
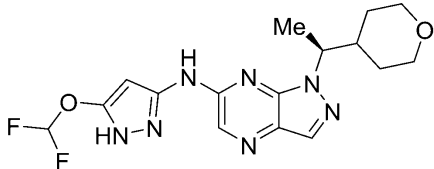
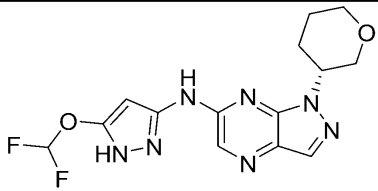
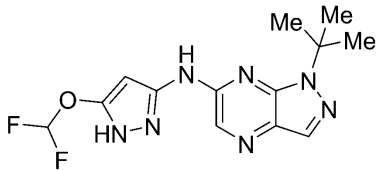
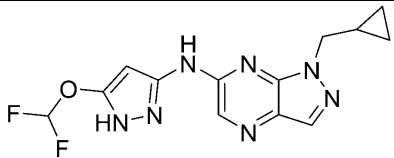
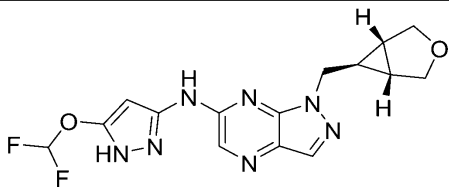
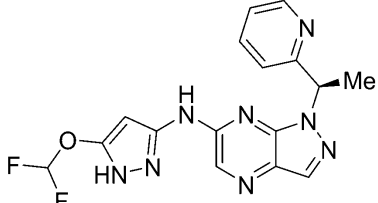
20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

実施例番号	構造
7 6	
7 7	
7 8	
7 9	
8 0	
8 1	
8 2	

10

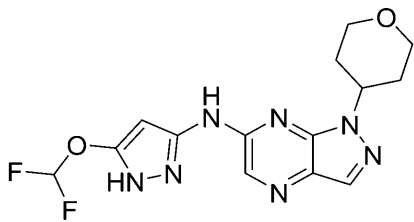
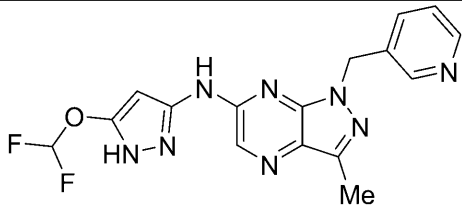
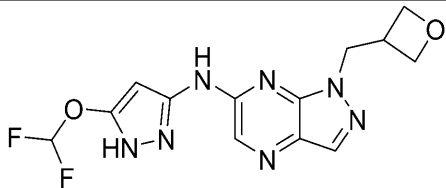
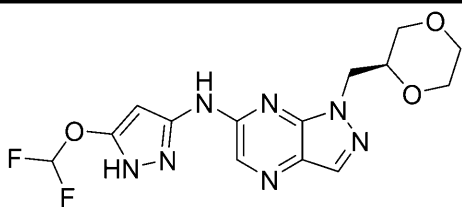
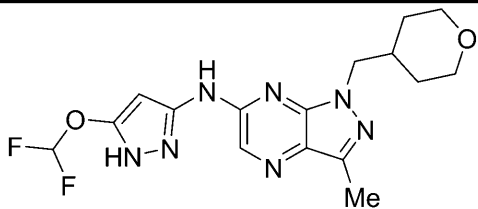
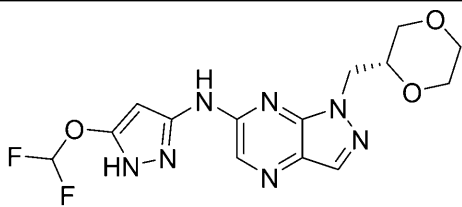
20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

実施例番号	構造
8 3	
8 4	
8 5	
8 6	
8 7	
8 8	

10

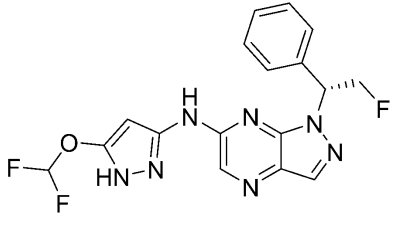
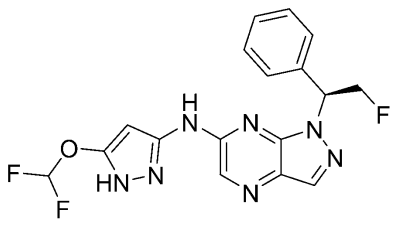
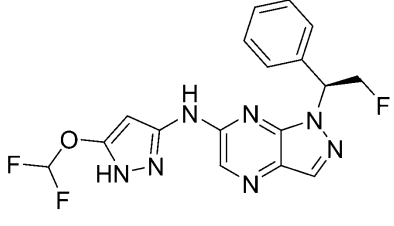
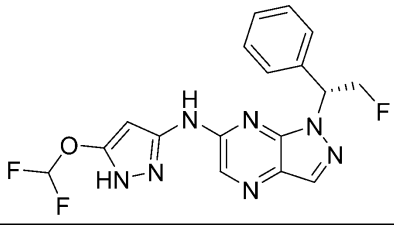
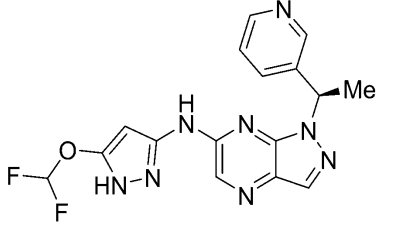
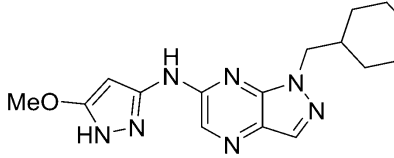
20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

実施例番号	構造
8 9	 または 
9 0	 または 
9 1	
9 2	

10

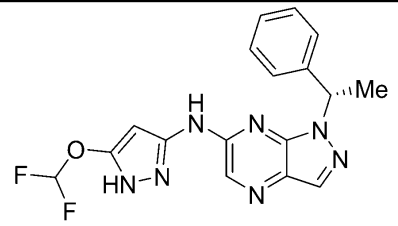
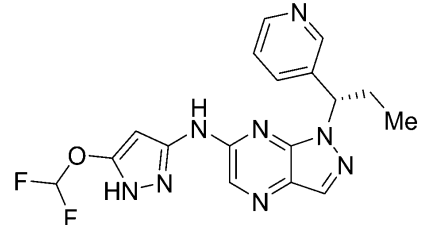
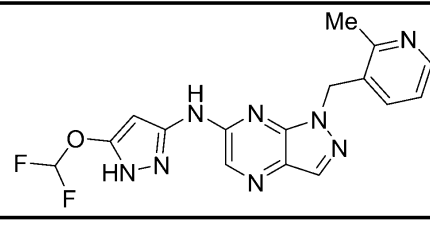
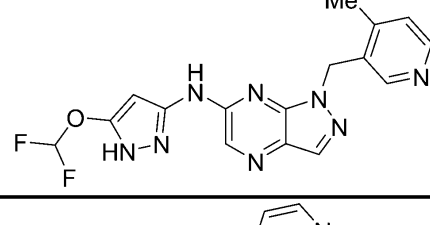
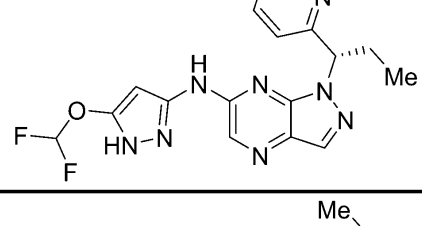
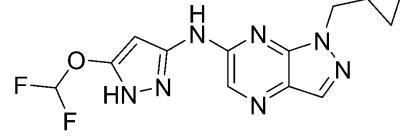
20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

実施例番号	構造
9 3	
9 4	
9 5	
9 6	
9 7	
9 8	

10

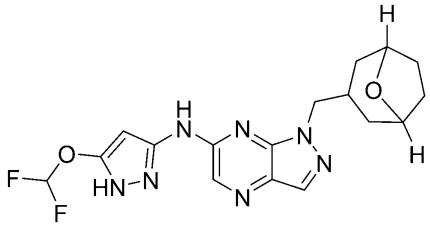
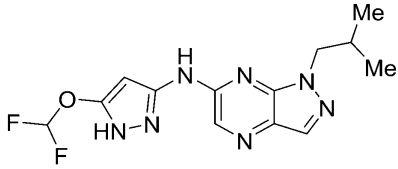
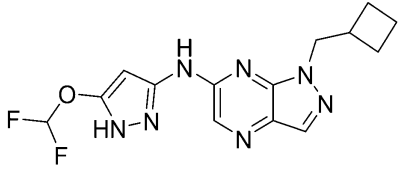
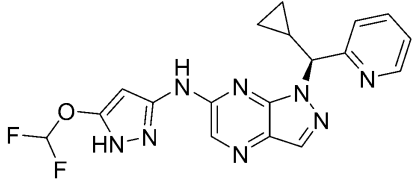
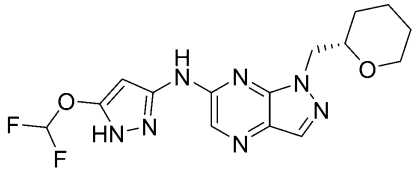
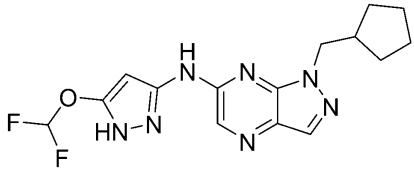
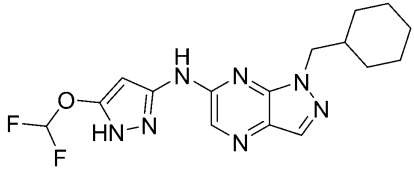
20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

実施例番号	構造
9 9	
1 0 0	
1 0 1	
1 0 2	
1 0 3	
1 0 4	
1 0 5	

10

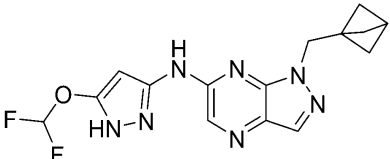
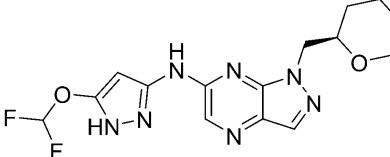
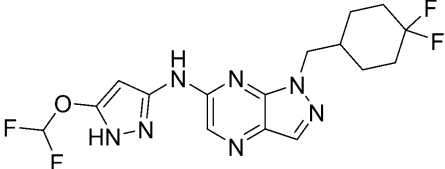
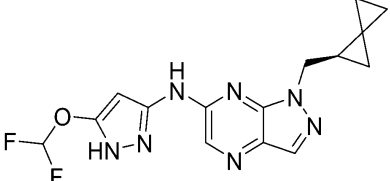
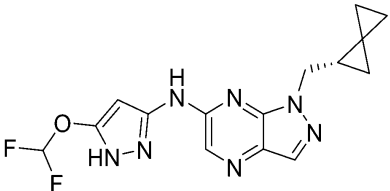
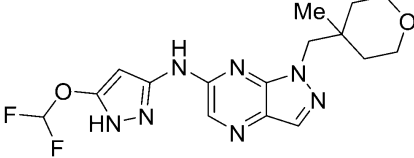
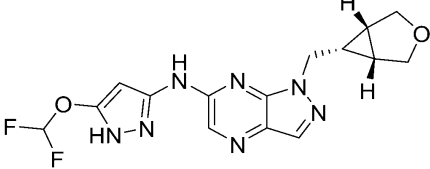
20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

実施例番号	構造
1 0 6	
1 0 7	
1 0 8	
1 0 9	 及び 
1 1 0	
1 1 1	

10

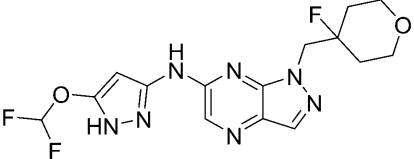
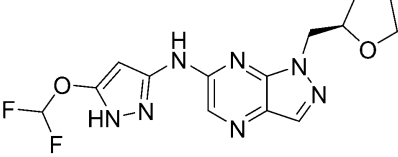
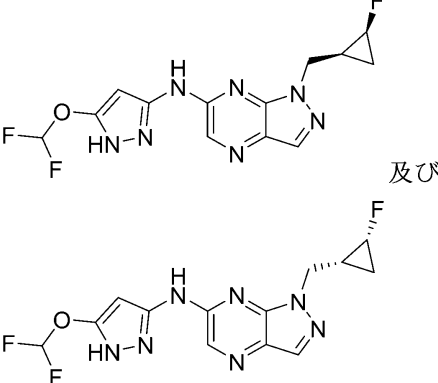
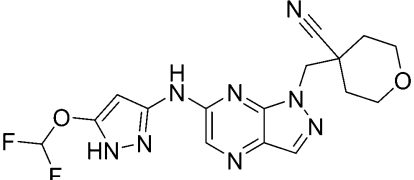
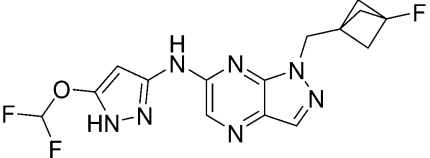
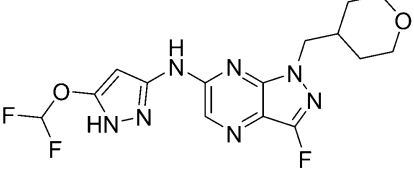
20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

実施例番号	構造
1 1 2	
1 1 3	
1 1 4	
1 1 5	
1 1 6	
1 1 7	

10

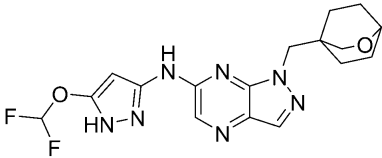
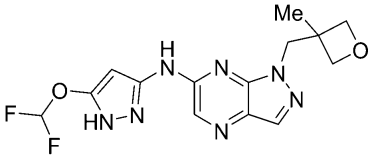
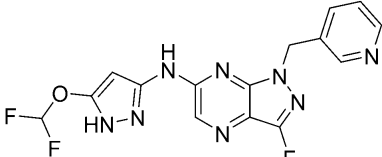
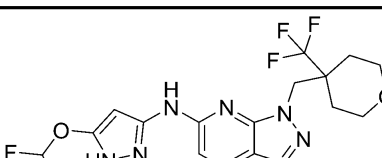
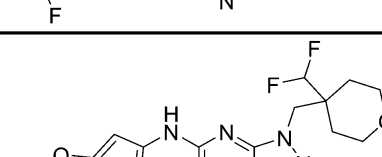
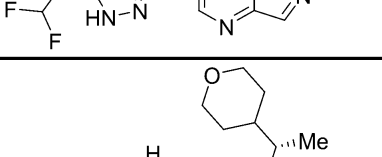
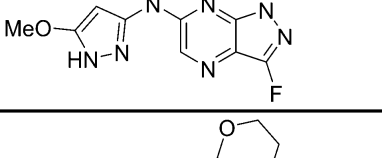
20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

実施例番号	構造
1 1 8	
1 1 9	
1 2 0	
1 2 1	
1 2 2	
1 2 3	
1 2 4	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

実施例番号	構造
1 2 5	
1 2 6	
1 2 7	
1 2 8	
1 2 9	
1 3 0	
1 3 1	
1 3 2	

10

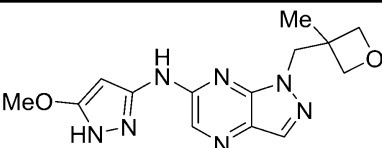
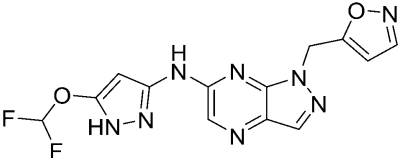
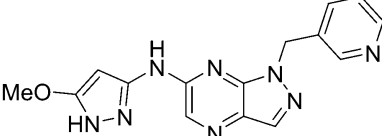
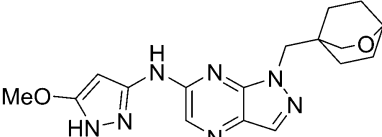
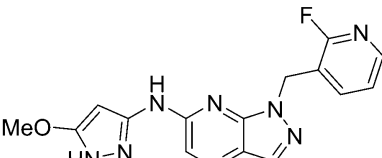
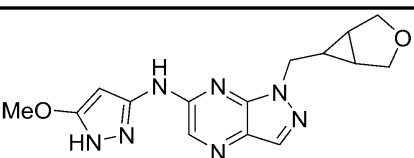
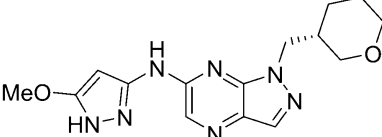
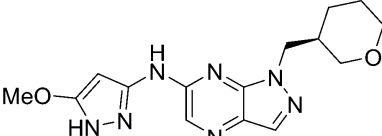
20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

実施例番号	構造
1 3 3	
1 3 4	
1 3 5	
1 3 6	
1 3 7	
1 3 8	
1 3 9	
1 4 0	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

実施例番号	構造
1 4 1	 または
1 4 2	 または
1 4 3	 または

10

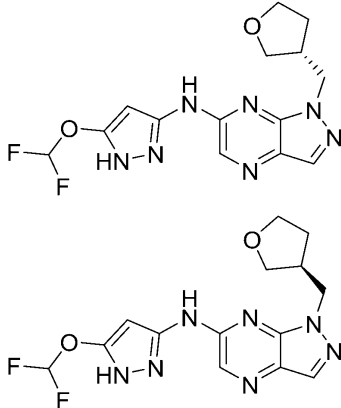
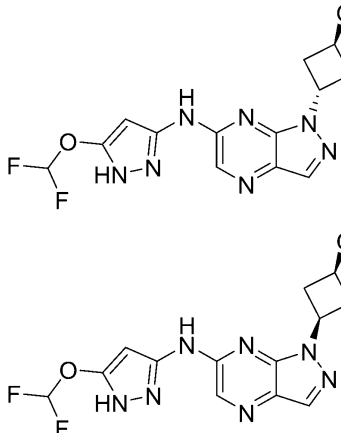
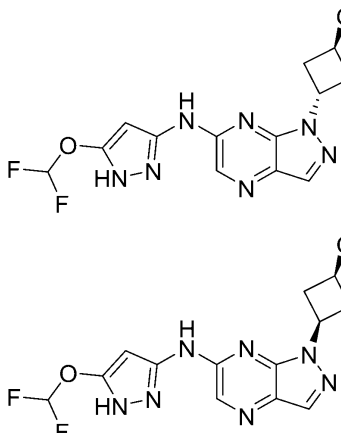
20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

実施例番号	構造
1 4 4	 または
1 4 5	 または
1 4 6	 または

10

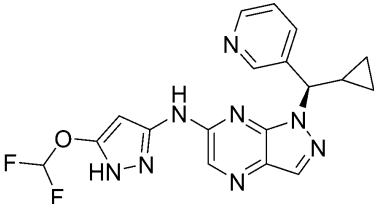
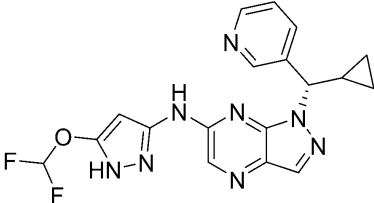
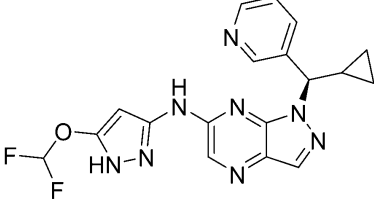
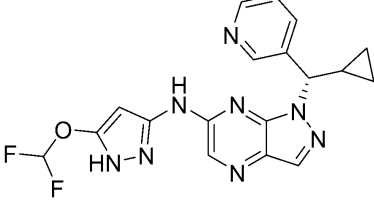
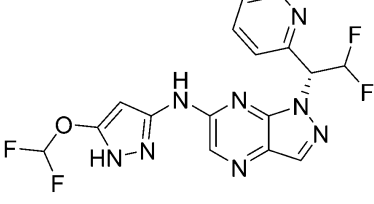
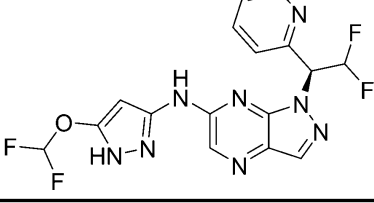
20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

実施例番号	構造
1 4 7	 または 
1 4 8	 または 
1 4 9	 または 

10

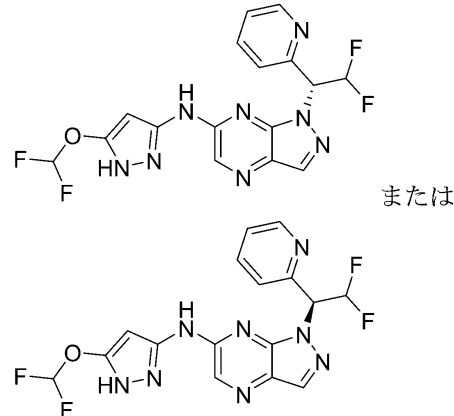
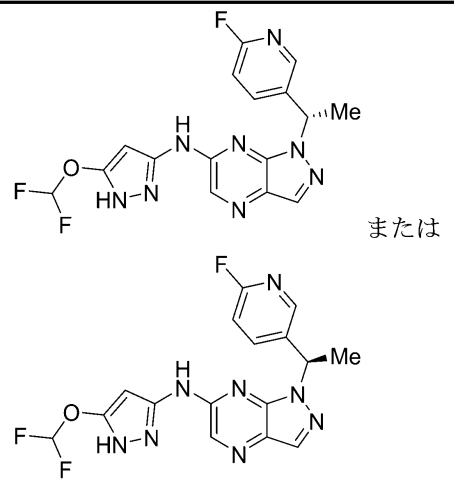
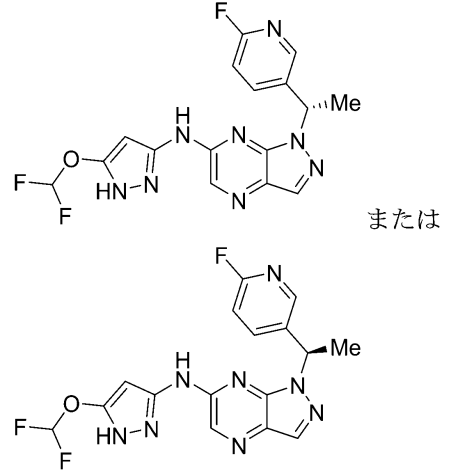
20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

実施例番号	構造
150	 または
151	 または
152	 または

10

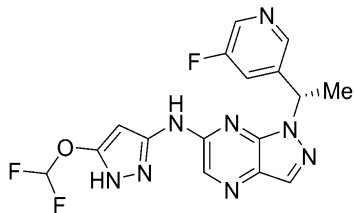
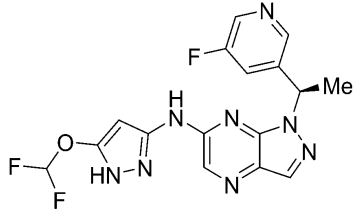
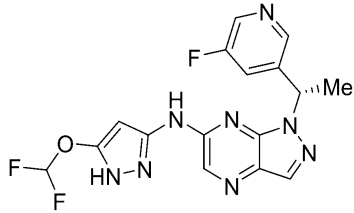
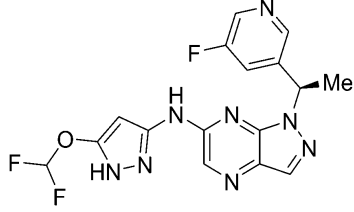
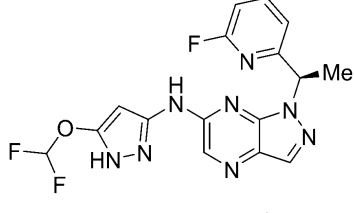
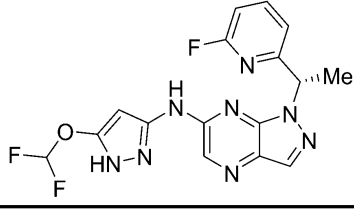
20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

実施例番号	構造
1 5 3	 または 
1 5 4	 または 
1 5 5	 または 

10

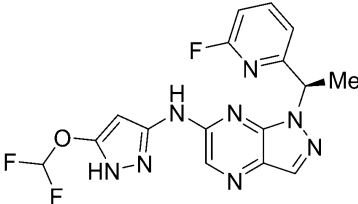
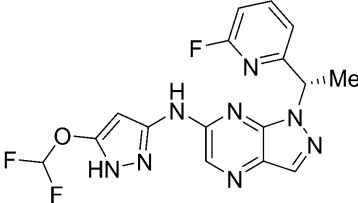
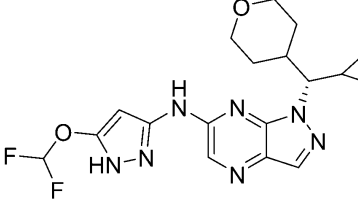
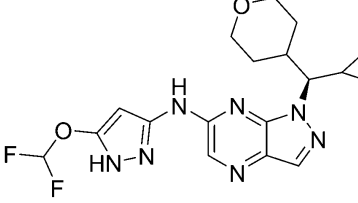
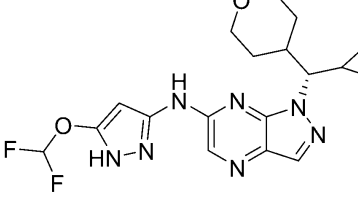
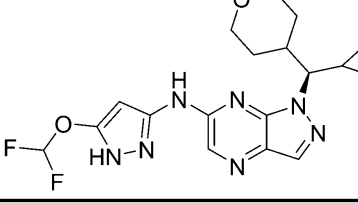
20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

実施例番号	構造
1 5 6	 または 
1 5 7	 または 
1 5 8	 または 

10

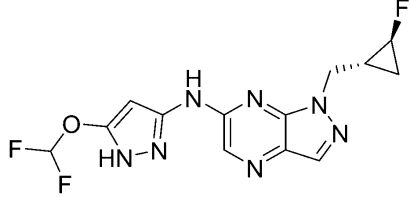
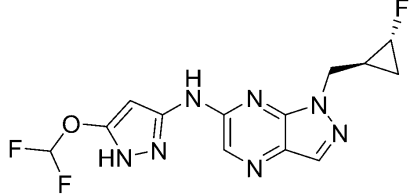
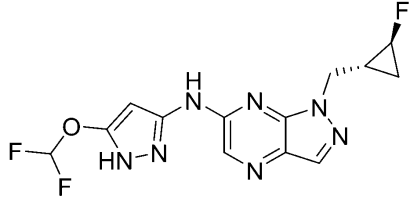
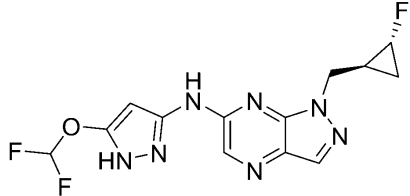
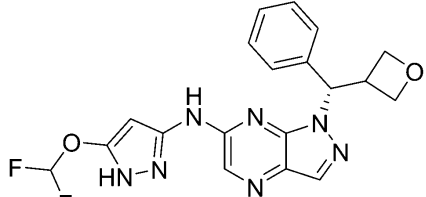
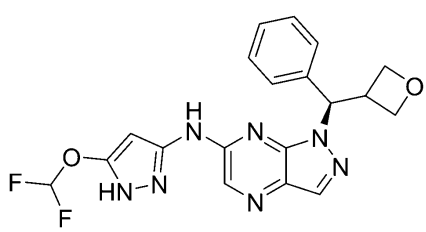
20

30

40

50

【表 3 - 3 5】

実施例番号	構造
1 5 9	 または 
1 6 0	 または 
1 6 1	 または 

10

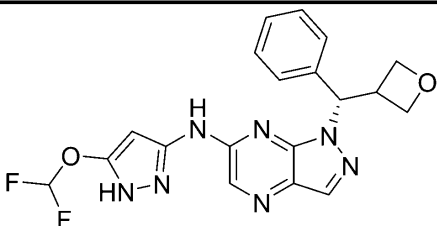
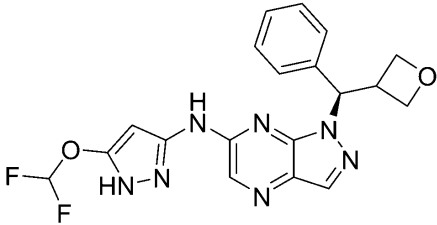
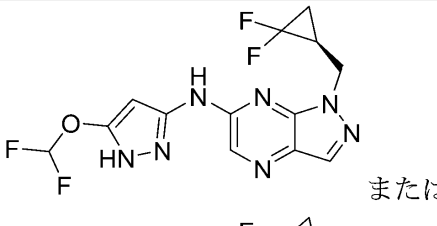
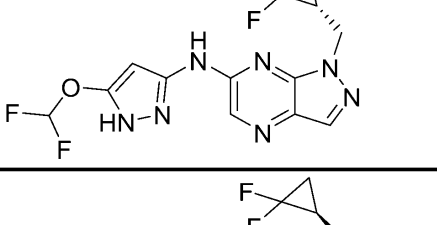
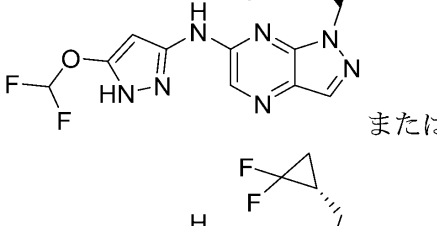
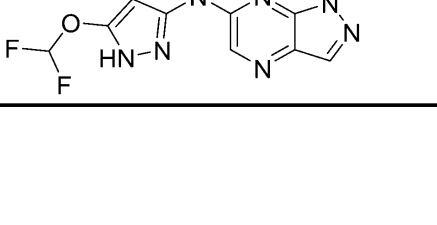
20

30

40

50

【表 3 - 3 6】

実施例番号	構造
1 6 2	 または 
1 6 3	 または 
1 6 4	 または 

10

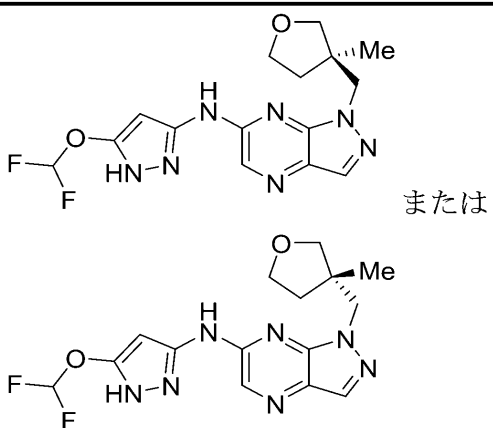
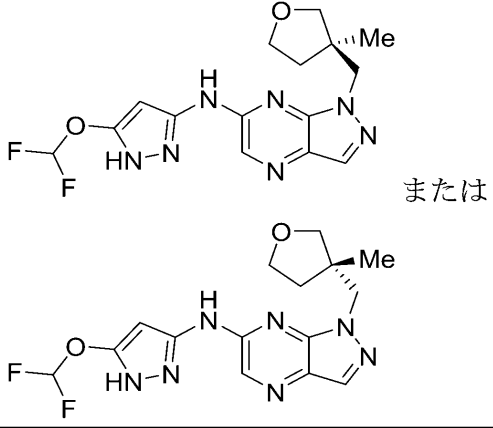
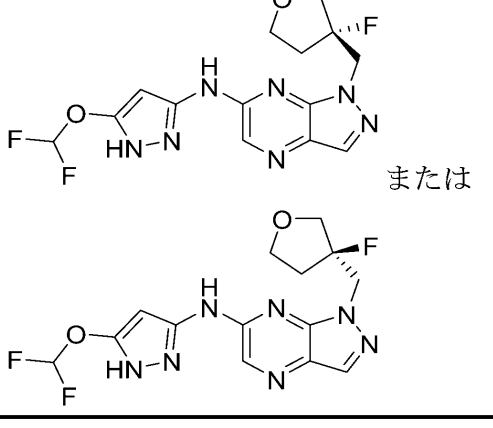
20

30

40

50

【表 3 - 3 7】

実施例番号	構造
1 6 5	 または
1 6 6	 または
1 6 7	 または

10

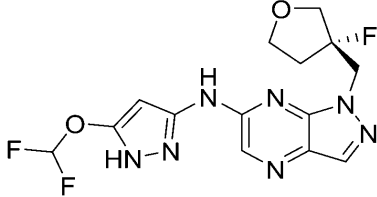
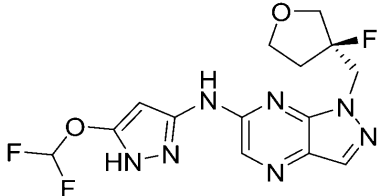
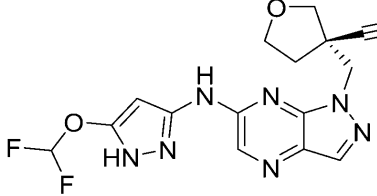
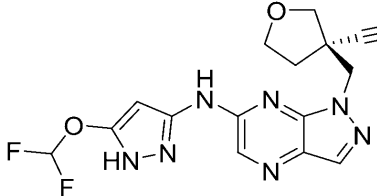
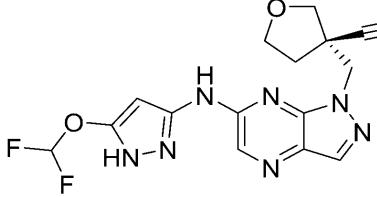
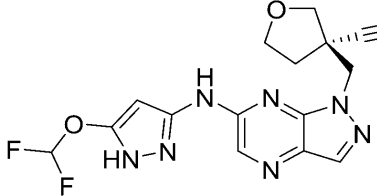
20

30

40

50

【表 3 - 3 8】

実施例番号	構造
1 6 8	 または 
1 6 9	 または 
1 7 0	 または 

10

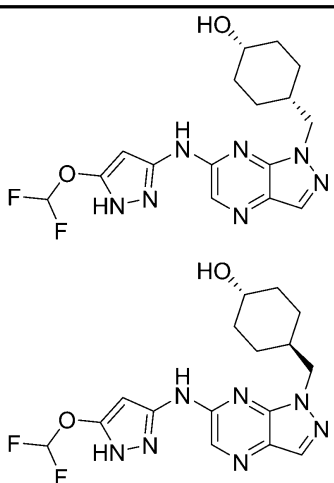
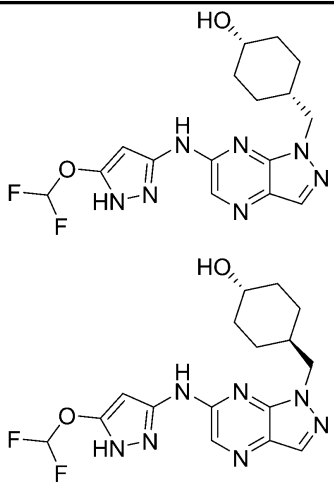
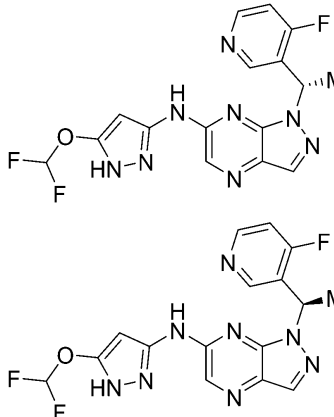
20

30

40

50

【表 3 - 3 9】

実施例番号	構造
171	 または
172	 または
173	 または

10

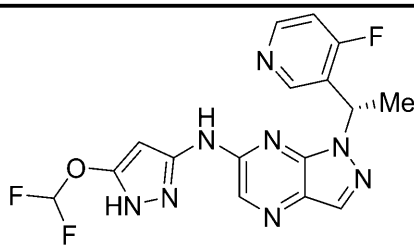
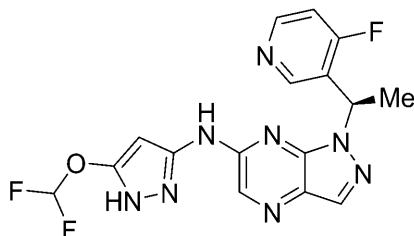
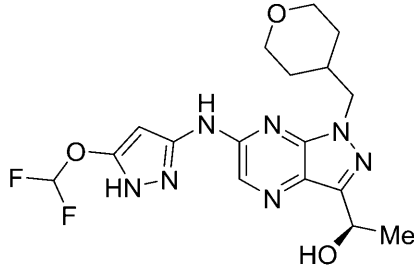
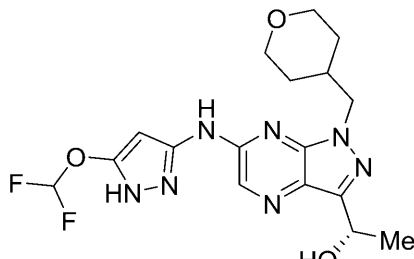
20

30

40

50

【表 3 - 4 0】

実施例番号	構造
174	 または 
175	 または 

10

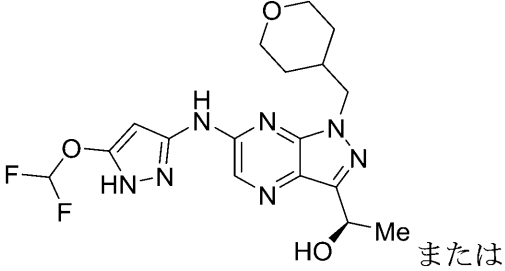
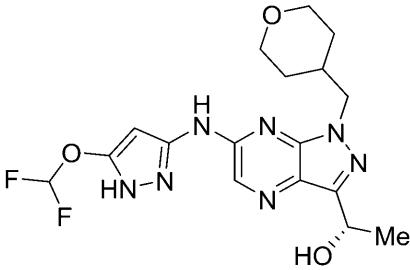
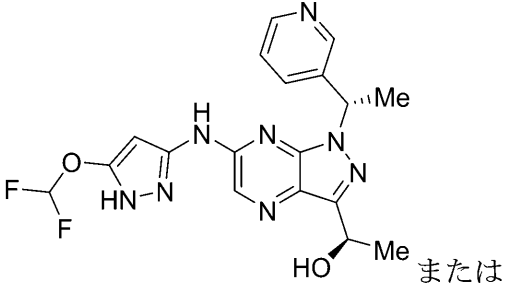
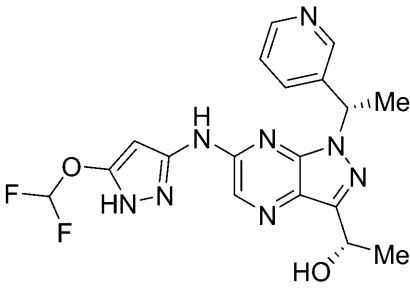
20

30

40

50

【表 3 - 4 1】

実施例番号	構造
1 7 6	 または 
1 7 7	 または 

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 2】

実施例番号	構造
178	または
179	または
180	または

10

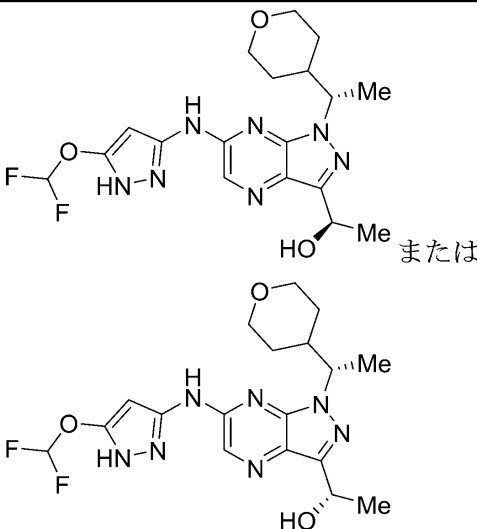
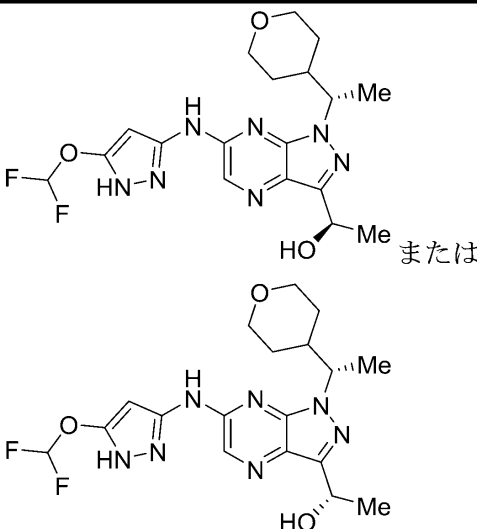
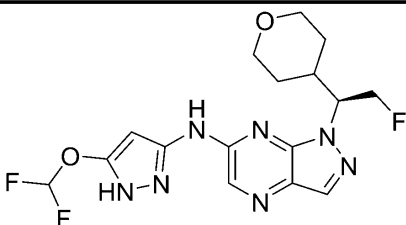
20

30

40

50

【表 3 - 4 3】

実施例番号	構造
1 8 1	 または
1 8 2	 または
1 8 3	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 4】

実施例番号	構造
184	または
185	または
186	または

10

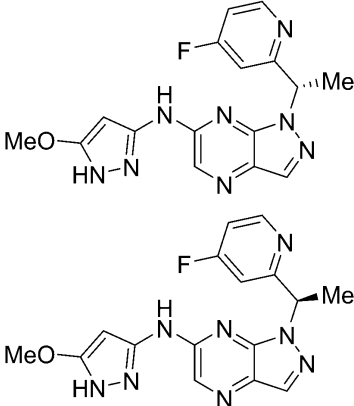
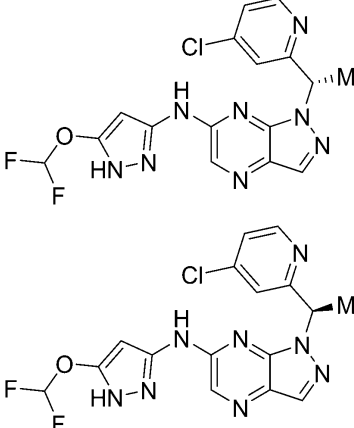
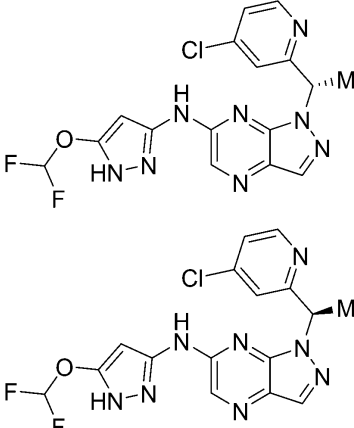
20

30

40

50

【表 3 - 4 5】

実施例番号	構造
187	 または
188	 または
189	 または

10

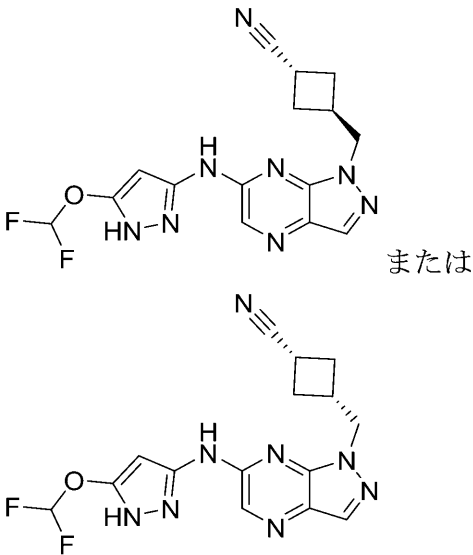
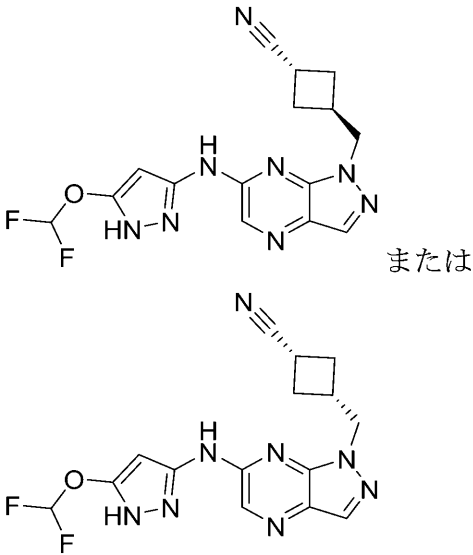
20

30

40

50

【表 3 - 4 6】

実施例番号	構造
1 9 0	 または
1 9 1	 または

10

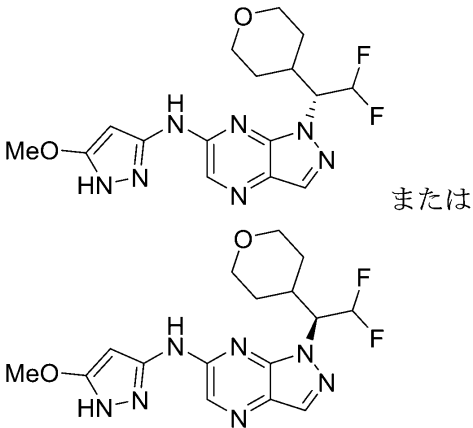
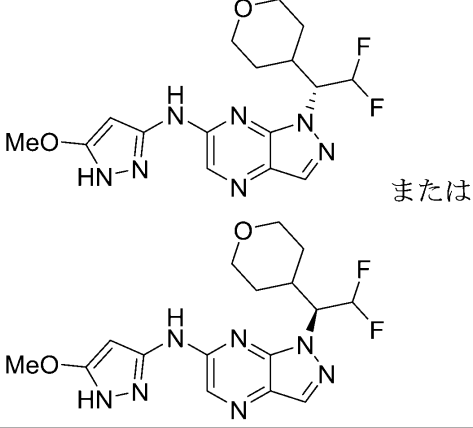
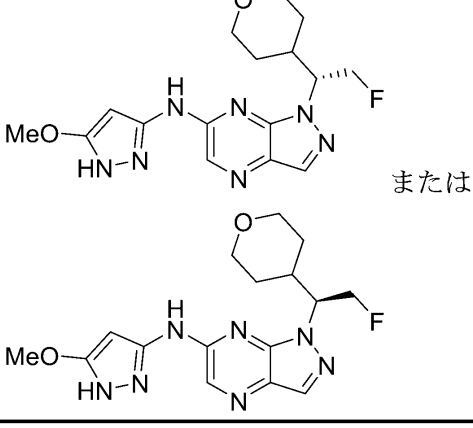
20

30

40

50

【表 3 - 4 7】

実施例番号	構造
1 9 2	 または
1 9 3	 または
1 9 4	 または

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 8】

実施例番号	構造
195	または
196	または
197	または

10

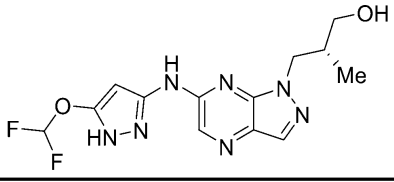
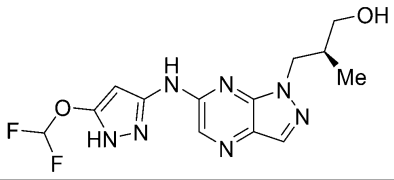
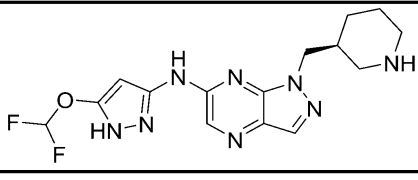
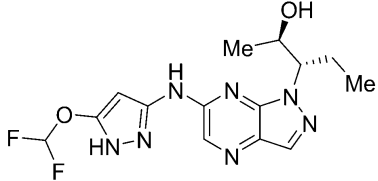
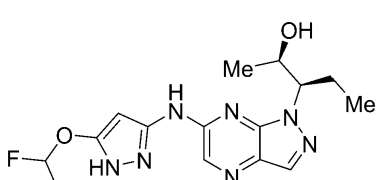
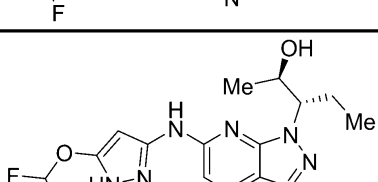
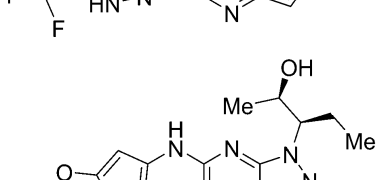
20

30

40

50

【表 3 - 4 9】

実施例番号	構造
1 9 8	
1 9 9	
2 0 0	
2 0 1	 または 
2 0 2	 または 

10

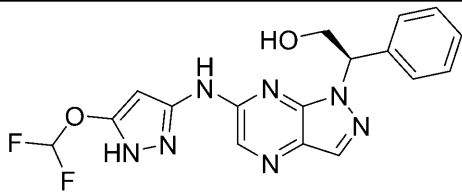
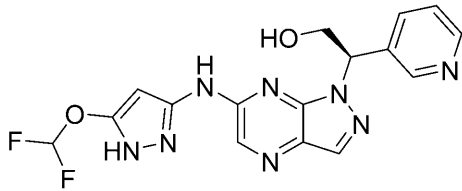
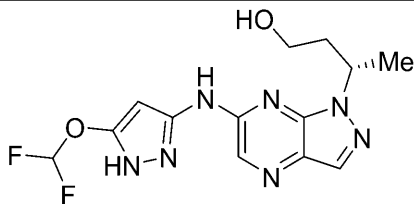
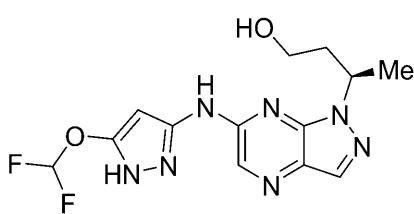
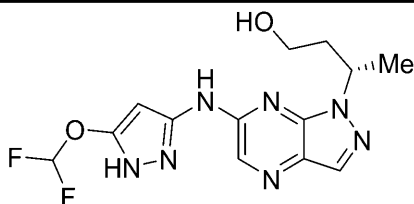
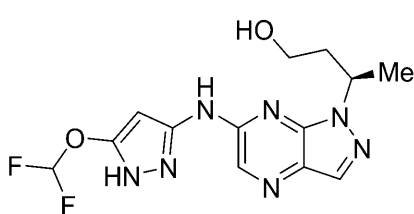
20

30

40

50

【表 3 - 5 0】

実施例番号	構造
2 0 3	
2 0 4	
2 0 5	 または 
2 0 6	 または 

10

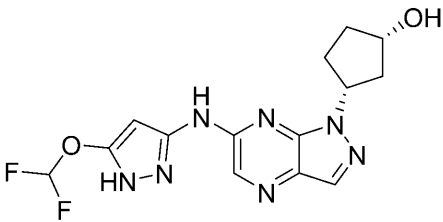
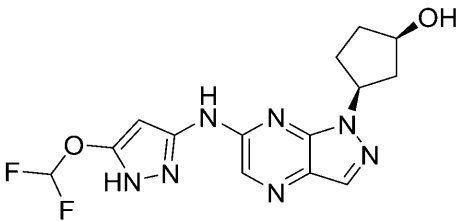
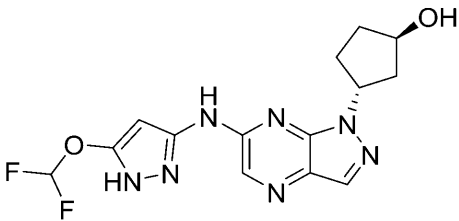
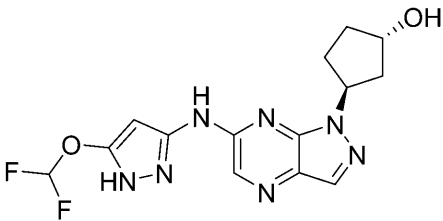
20

30

40

50

【表 3 - 5 1】

実施例番号	構造
207	
	または 
	または 
	または 

10

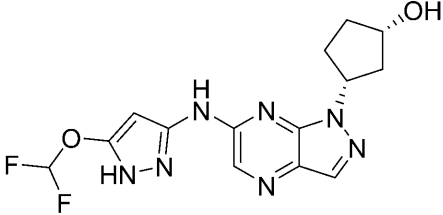
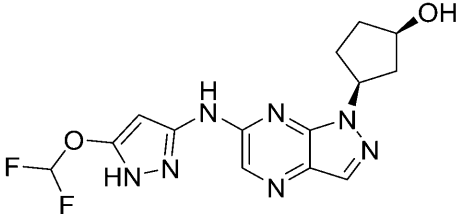
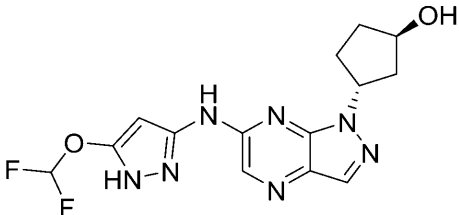
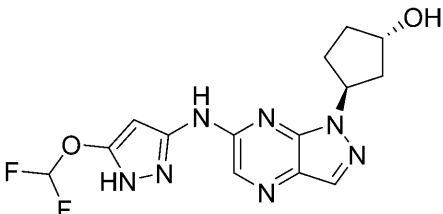
20

30

40

50

【表 3 - 5 2】

実施例番号	構造
208	 または  または  または 

10

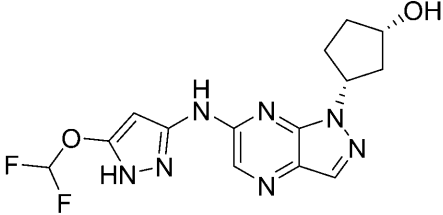
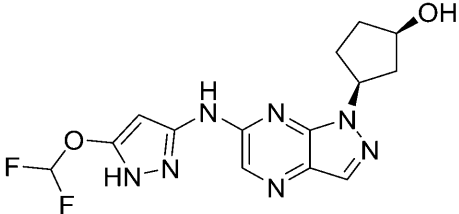
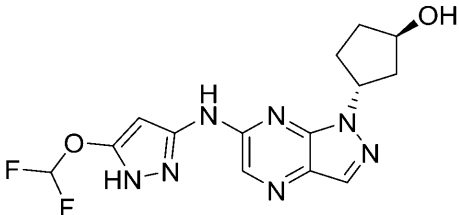
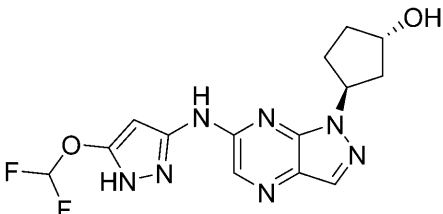
20

30

40

50

【表 3 - 5 3】

実施例番号	構造
209	 または  または  または 

10

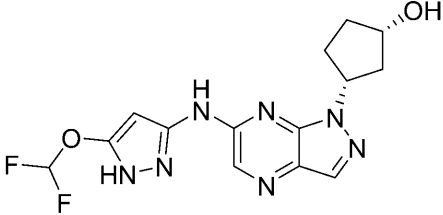
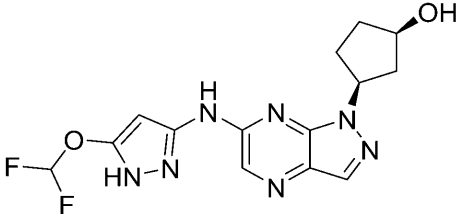
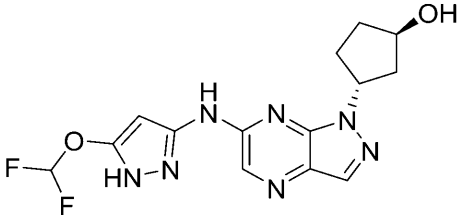
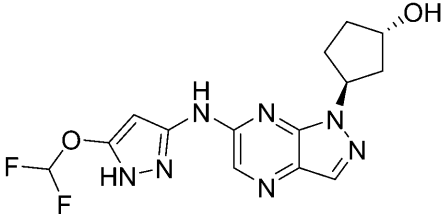
20

30

40

50

【表 3 - 5 4】

実施例番号	構造
2 1 0	 または  または  または 

10

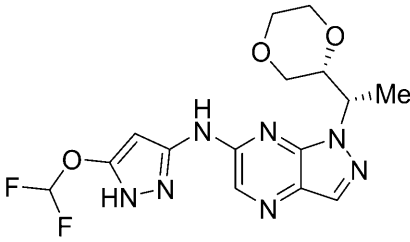
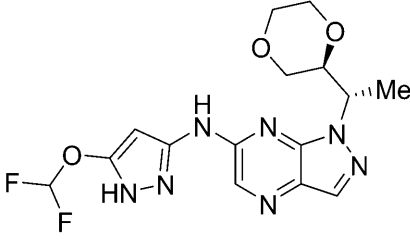
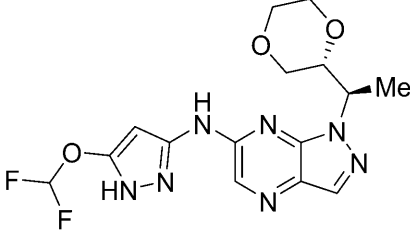
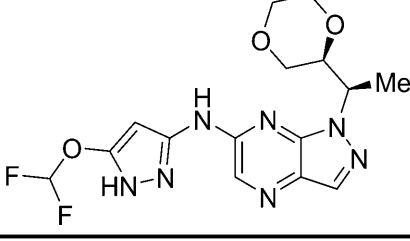
20

30

40

50

【表 3 - 5 5】

実施例番号	構造
2 1 1	 または
	 または
	 または
	

10

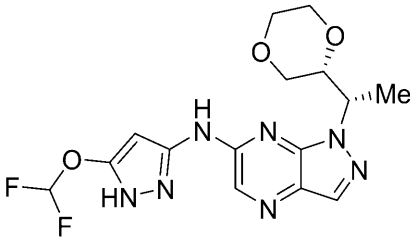
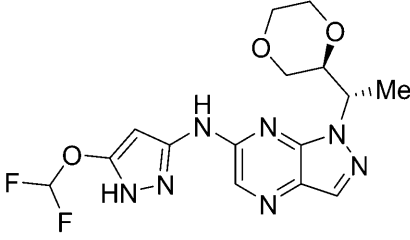
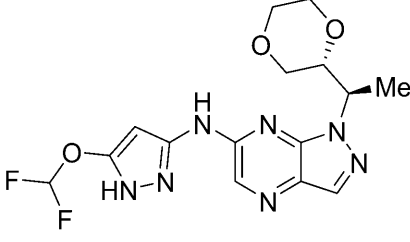
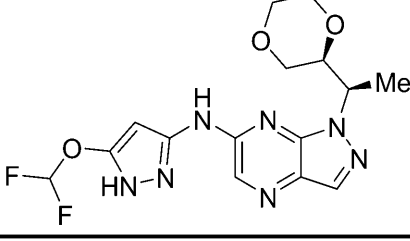
20

30

40

50

【表 3 - 5 6】

実施例番号	構造
2 1 2	 または
	 または
	 または
	

10

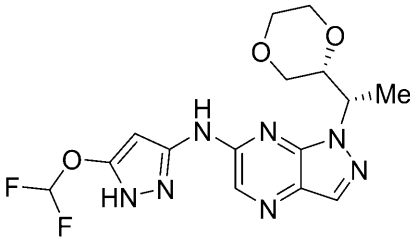
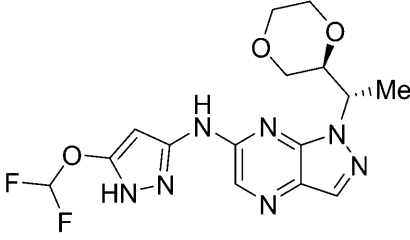
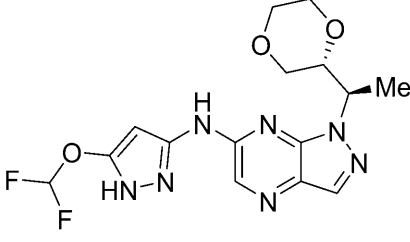
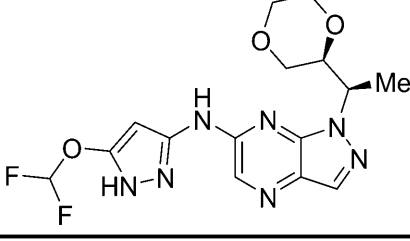
20

30

40

50

【表 3 - 5 7】

実施例番号	構造
2 1 3	 または
	 または
	 または
	

10

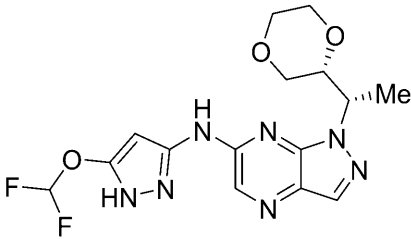
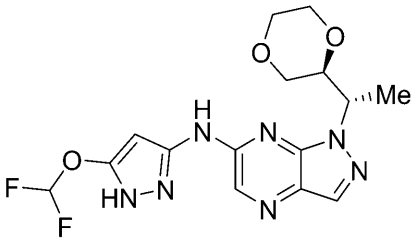
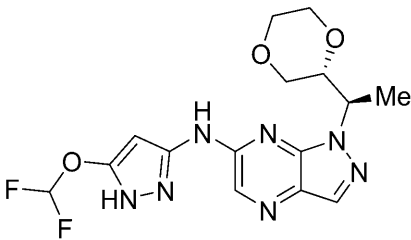
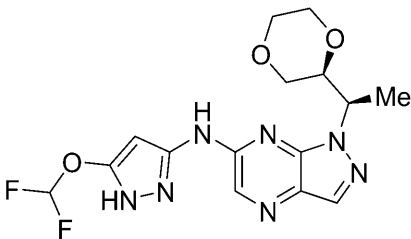
20

30

40

50

【表 3 - 5 8】

実施例番号	構造
2 1 4	 10 または  11 または  12 または  13

10

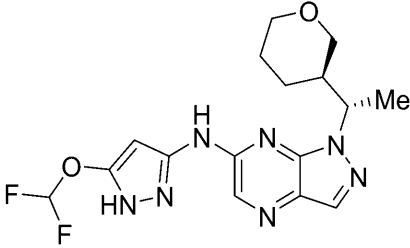
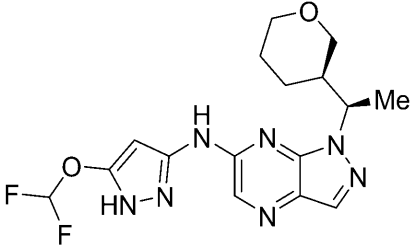
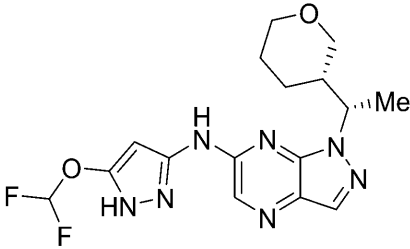
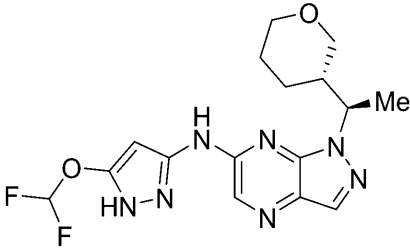
20

30

40

50

【表 3 - 5 9】

実施例番号	構造
2 1 5	 または
	 または
	 または
	

10

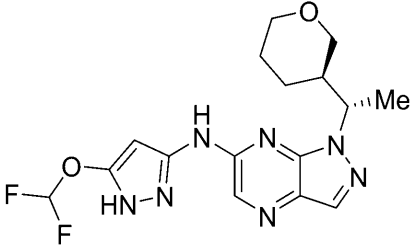
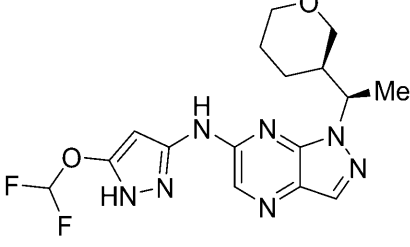
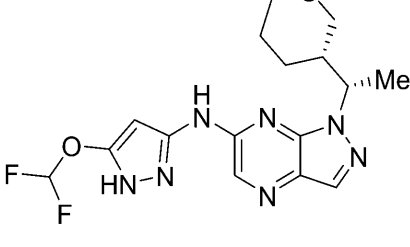
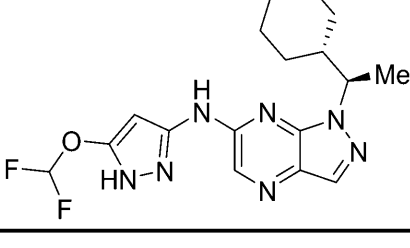
20

30

40

50

【表 3 - 6 0】

実施例番号	構造
2 1 6	 または
	 または
	 または
	

10

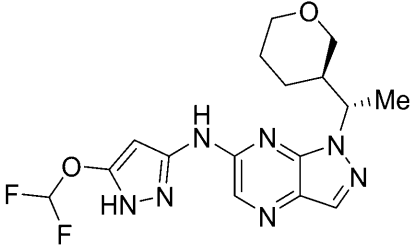
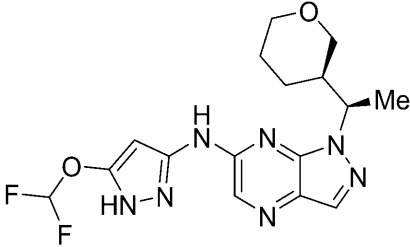
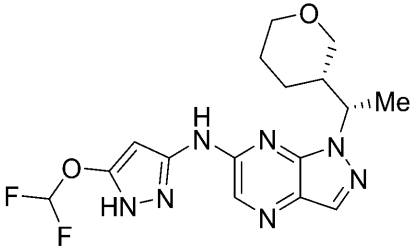
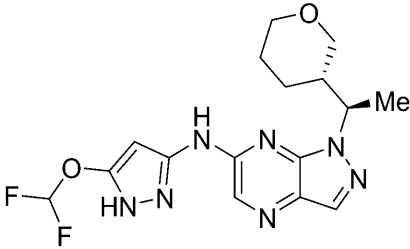
20

30

40

50

【表 3 - 6 1】

実施例番号	構造
2 1 7	 または
	 または
	 または
	

10

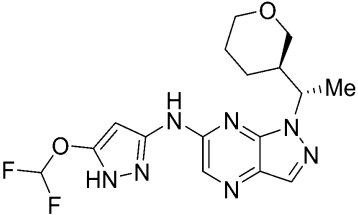
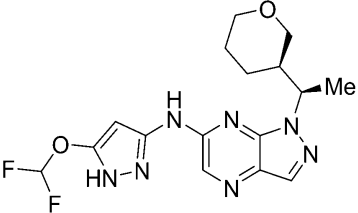
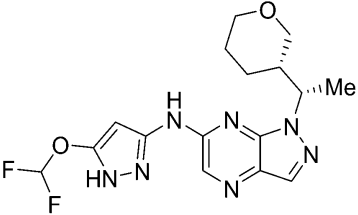
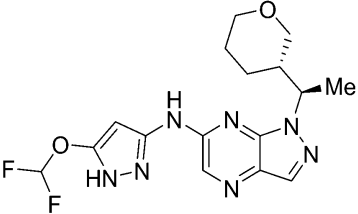
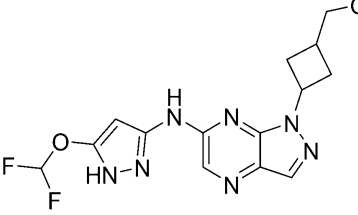
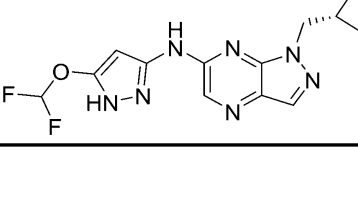
20

30

40

50

【表 3 - 6 2】

実施例番号	構造
218	 または
	 または
	 または
	
219	
220	

10

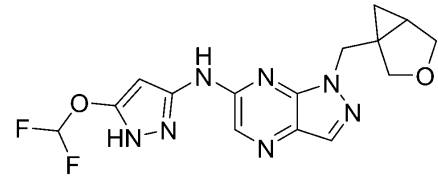
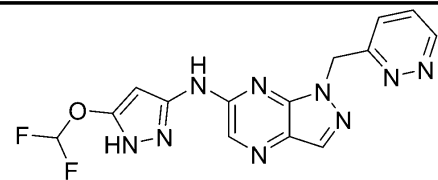
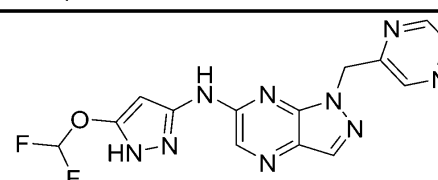
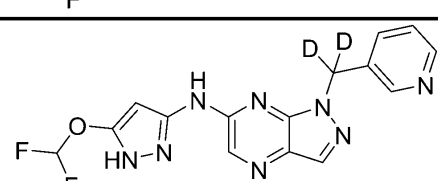
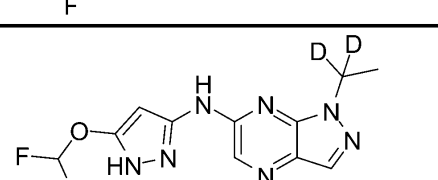
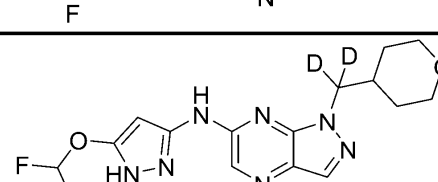
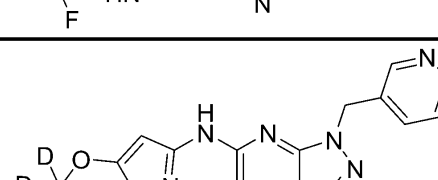
20

30

40

50

【表 3 - 6 3】

実施例番号	構造
2 2 1	
2 2 2	
2 2 3	
2 2 4	
2 2 5	
2 2 6	
2 2 7	

【 0 0 9 1 】
本明細書では、

10

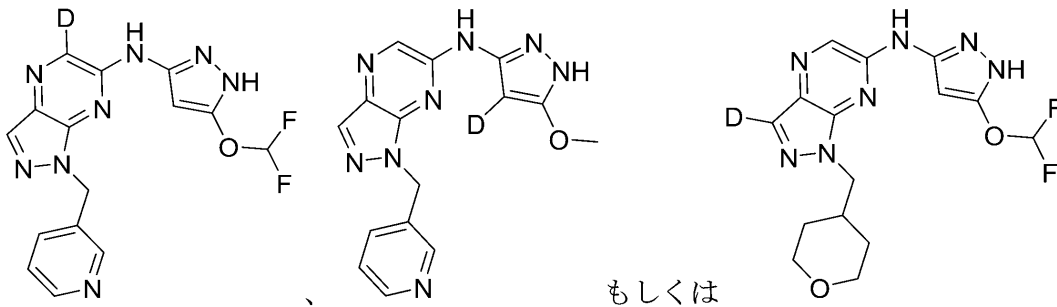
20

30

40

50

【化 2 2】



10

により表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩も企図される。

【0092】

「薬学的に受容可能な塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激及びアレルギー反応を起こすことなくヒト及び下等動物の組織に接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合った薬学的な塩を指す。薬学的に受容可能な塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge et al. は、J. Pharm. Sci.、1977、66、1-19において、薬理学的に受容可能な塩を説明している。

【0093】

本教示には、本明細書に開示された化合物の薬学的に受容可能な塩が含まれる。塩基性基を有する化合物は、薬学的に受容可能な酸（複数可）を用いて薬学的に受容可能な塩を形成することができる。本明細書に記載される化合物の適切な薬学的に受容可能な酸付加塩には、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸など）の塩、及び有機酸（酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、エタンスルホン酸、メタンスルホン酸及びコハク酸など）の塩が含まれる。カルボン酸などの酸性基を有する本教示の化合物は、薬学的に受容可能な塩基（複数可）を用いて薬学的に受容可能な塩を形成することができる。適切な薬学的に受容可能な塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩及びカリウム塩など）並びにアルカリ土類金属塩（マグネシウム塩及びカルシウム塩など）が含まれる。

20

【0094】

1つまたは複数のキラル中心を有する化合物は様々な立体異性体で存在することができ、すなわち、各キラル中心は、R配置またはS配置を有することができ、またはその両方の混合物になり得る。立体異性体は、それらの空間配置においてのみ違いがある化合物である。立体異性体には、化合物のすべてのジアステレオマー形態及び鏡像異性形態が含まれる。鏡像異性体は、互いに鏡像である立体異性体である。ジアステレオマーは、同一でもなく、互いに鏡像でもない、2つまたはそれよりも多くのキラル中心を有する立体異性体である。

30

【0095】

1つまたは複数のキラル中心を有する化合物におけるキラル中心での立体化学配置が、その化学名（例えば、化学名において配置が「R」または「S」で示されている場合）または構造（例えば、配置が「ウェッジ」結合で示されている場合）により示される場合、反対の配置と比較して表示の配置の濃縮が、50%、60%、70%、80%、90%、99%または99.9%よりも大きい（以下の2つの段落で説明するように、構造または名称に「rac」または「ラセミ体」という表示が伴う場合を除く）。「反対の配置と比較して表示の配置の濃縮」はモルパーセントであり、キラル中心（複数可）での表示の立体化学配置を有する化合物の数を、混合物中の同じまたは反対の立体化学配置を有するすべての化合物の総数で割ることによって決定される。

40

【0096】

化合物におけるキラル中心での立体化学配置が化学名（例えば、名称において配置が「

50

R」または「S」で示されている場合)または構造(例えば、配置が「ウェッジ」結合で示されている場合)により示され、かつ構造に「rac」または「ラセミ体」という表示が伴うか、または化学名内で指定されている場合、ラセミ混合物が意図される。

【0097】

2つの立体異性体がその化学名または構造により示され、その名称または構造が「または」により接続されている場合、2つの立体異性体の一方または他方が意図されるが、両方は意図されない。

【0098】

キラル中心を有する開示された化合物が、そのキラル中心での配置を示すことなく構造により示されている場合、この構造は、そのキラル中心でS配置を有する化合物、そのキラル中心でR配置を有する化合物、またはそのキラル中心でR配置及びS配置の混合を有する化合物を包含することを意味している。キラル中心を有する開示された化合物が、そのキラル中心での配置を「S」または「R」で表示することなくその化学名により示している場合、その名称は、そのキラル中心でS配置を有する化合物、そのキラル中心でR配置を有する化合物、またはそのキラル中心でR配置及びS配置の混合を有する化合物を包含することを意味している。

10

【0099】

ラセミ混合物とは、一方の鏡像異性体が50%及びその対応する鏡像異性体が50%の混合物を意味する。本教示は、本明細書に開示される化合物のすべての鏡像異性的に純粋な、鏡像異性的に濃縮された、ジアステレオマー的に純粋な、ジアステレオマー的に濃縮されたラセミ混合物及びジアステレオマー混合物を包含する。

20

【0100】

鏡像異性混合物及びジアステレオマー混合物を、周知の方法により、その成分の鏡像異性体または立体異性体に分解することができ、その例には、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒中での化合物の結晶化などがある。鏡像異性体及びジアステレオマーを、ジアステレオマー的にまたは鏡像異性的に純粋な中間体、試薬及び触媒から、周知の不斉合成方法により得ることも可能である。

【0101】

実験の部における「ピーク1」は、クロマトグラフィー分離／精製から得られる目的反応生成化合物を指し、この反応生成化合物は、同一の前述の反応からの第2目的反応生成化合物よりも早く溶離する。第2目的生成化合物は、「ピーク2」と呼ばれる。

30

【0102】

開示された化合物が、単一の鏡像異性体を示す名称または構造で指定されている場合、別段の表示がない限り、この化合物は、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%または99.9%で光学的に純粋である(「鏡像異性的に純粋」とも呼ばれる)。光学純度は、指定または示された鏡像異性体の混合物中の重量を、両方の鏡像異性体の混合物中の総重量で割ったものである。

【0103】

開示された化合物の立体化学が構造により指定または示され、この指定または示された構造が、(例えば、ジアステレオマー対の場合のように)1つよりも多くの立体異性体を包含する場合、別段の表示がない限り、包含される立体異性体の1つまたは包含される立体異性体の任意の混合物が含まれることが理解されるべきである。指定または示された立体異性体の立体異性的純度は、重量で少なくとも60%、70%、80%、90%、99%または99.9%であることがさらに理解されるべきである。この場合の立体異性的純度は、名称または構造により包含される立体異性体の混合物中の総重量を、すべての立体異性体の混合物中の総重量で割ることにより決定される。

40

【0104】

本開示の化合物において、具体的に「D」または「重水素」で指定される任意の位置は、50%、80%、90%、95%、98%または99%の重水素濃縮を有すると理解さ

50

れる。「重水素濃縮」はモルパーセントであり、表示された位置での重水素を有する化合物の数を、すべての化合物の総数で割ることによって決定される。ある位置が「H」または「水素」で指定される場合、その位置はその天然の存在量で水素を有する。ある位置が、水素または重水素が存在するかどうかについて無指定の場合、その位置はその天然の存在量で水素を有する。1つの具体的かつ代替的な実施形態は、具体的に「D」とも「重水素」とも指定されていない1つまたは複数の位置で少なくとも5%、10%、25%、50%、80%、90%、95%、98%または99%の重水素濃縮を有する本開示の化合物を対象とする。

【0105】

本明細書で使用される場合、多くの部分（例えば、アルキル、アルコキシ、シクロアルキルまたはヘテロシクリル）は、「置換されている」または「置換されていてもよい」と呼ばれる。部分が、これらの用語のうちの1つにより修飾される場合、特に明記されない限り、置換に利用可能であることが当業者に知られている部分の任意の部分が置換され得ることを意味し、これには、1つまたは複数の置換基が含まれる。1つよりも多くの置換基が存在する場合、各置換基を独立して選択してもよい。そのような置換手段は、当該技術分野において周知であり、及び／または本開示により教示される。任意選択の置換基を、この部分に結合するのに適した任意の置換基とすることができる。

【0106】

本開示の化合物は、CDK2阻害剤である。本明細書で使用される場合、「選択的CDK2阻害剤」という用語は、他のCDK及びキノームよりもCDK2を選択的に阻害する化合物を意味する。換言すれば、選択的CDK2阻害剤は、他のCDK及びキノームに対して活性を示さないか、または低い活性を有する。選択的CDK2阻害剤のCDK2に対する阻害活性は、他のCDK及び多くの他のキナーゼに対する阻害活性と比較して、IC₅₀値（すなわち、IC₅₀値はナノモル以下である）の観点ではより有効である。有効性を、公知の生化学アッセイを使用して測定することができる。

【0107】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、CDK1と対比すると、CDK2に対して選択的である。そのようないくつかの実施形態では、化合物は、CDK1と対比すると、CDK2に対して少なくとも10倍の選択性を示す。他の実施形態では、化合物は、CDK1と対比すると、CDK2に対して少なくとも20倍の選択性を示す。特定の実施形態では、化合物は、CDK1と対比すると、CDK2に対して少なくとも30倍の選択性を示す。特定の実施形態では、化合物は、CDK1と対比すると、CDK2に対して少なくとも40倍の選択性を示す。他の実施形態では、化合物は、CDK1と対比すると、CDK2に対して少なくとも50倍の選択性を示す。例えば、化合物は、CDK1と対比すると、CDK2に対して少なくとも100倍の選択性を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、CDK4及び／またはCDK6と対比すると、CDK2に対して選択的である。そのようないくつかの実施形態では、化合物は、CDK4及び／またはCDK6と対比すると、CDK2に対して少なくとも10倍の選択性を示す。他の実施形態では、化合物は、CDK4及び／またはCDK6と対比すると、CDK2に対して少なくとも20倍の選択性を示す。特定の実施形態では、化合物は、CDK4及び／またはCDK6と対比すると、CDK2に対して少なくとも30倍の選択性を示す。

【0108】

本開示のいくつかの化合物は、代謝的安定性が良好であるという利点を有する。良好な代謝的安定性の1つの指標が、高いミクロソーム安定性である。肝代謝は、小分子薬物の卓越した排泄経路である。化合物の肝代謝によるクリアランスは、ヒト肝ミクロソーム（HLM）またはヒト肝細胞を使用して、インビトロで評価することができる。化合物を、HLMプラス適切な補因子またはヒト肝細胞とともにインキュベートし、化合物の消耗を測定して、インビトロでの固有クリアランス（CL_{int}）を決定する。CL_{int}を全身クリアランス（CL）にスケーリングし、CLをヒトの標準的な肝血流量で割ることにより肝抽出率（ER）を決定する。低い肝抽出率を有する化合物は、良好な代謝的安定性

10

20

30

40

50

を有していると考えられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、 <0.3 、 <0.4 、 <0.5 、 <0.6 の計算されたERを有する。

【0109】

医薬組成物

本開示の医薬組成物（本明細書では「開示された医薬組成物」とも呼ばれる）は、1つもしくは複数の薬学的に受容可能な担体（複数可）または希釈剤（複数可）と、本開示の化合物（例えば、式（I）もしくは式（Ia）の化合物）またはその薬学的に受容可能な塩とを含む。

【0110】

「薬学的に受容可能な担体」及び「薬学的に受容可能な希釈剤」は、活性薬剤の被験者への処方及び／もしくは投与、並びに／または被験者による吸収を補助すると共に、被験者に重大な有害毒性作用を生じさせることなく本開示の医薬組成物に含めることができる物質を指す。薬学的に受容可能な担体及び／または希釈剤の非限定的な例には、水、NaCl、生理食塩水、ラクトリンゲル液、通常スクロース、通常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、香料、塩溶液（リンゲル溶液など）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物（ラクトース、アミロースまたはデンプンなど）、ヒドロキシメチルセルロース、脂肪酸エステル、ポリビニルピロリジン及び着色剤などが含まれる。そのような調製物を殺菌し、所望により助剤と混合することができ、その助剤の例には、本明細書で提供される化合物と有害に反応したりその活性を妨げたりしない滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色剤及び／または芳香物質などがある。当業者は、他の医薬賦形剤が、開示された化合物またはその薬学的に受容可能な塩との使用に適していることを認識するであろう。

【0111】

本開示の医薬組成物は、1つまたは複数の薬学的に受容可能な担体及び／またはそのための希釈剤を含んでいてもよく、その例には、ラクトース、デンプン、セルロース及びデキストロースがある。香料添加剤、甘味料などの他の賦形剤、及びメチル、エチル、プロピル及びブチルパラベンなどの保存剤もまた、含まれ得る。Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)) には、適切な賦形剤のより完全な一覧が記載されている。当業者であれば、様々な種類の投与経路に適した製剤を調製する方法を知っているであろう。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-20th edition)、及び1999年に発表されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。担体、希釈剤及び／または賦形剤は、医薬組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害ではないという意味で「受容可能」である。

【0112】

治療の方法

本明細書に開示された化合物はCDK2を阻害するので、CDK2が制御不全である疾患、例えば、癌の治療に有用である。本開示は、CDK2を阻害する必要がある被験者においてCDK2を阻害する方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に開示された化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示された医薬組成物を被験者に投与することを含む。

【0113】

いくつかの実施形態では、本開示は、患者においてCDK2に関連する疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、治療的有效量の式（I）もしくは式（Ia）または本明細書に記載のいずれかの式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、サイクリンE1（CCNE1）遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の過剰発現に関連する。

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。

【0114】

「CDK2を阻害する必要がある」被験者は、CDK2を阻害することにより有益な治療効果、例えば、疾患の進行の遅延、疾患に関連する1つまたは複数の症状の緩和、または疾患を考慮した被験者の寿命の延長、を達成し得る疾患を有する被験者である。

【0115】

いくつかの実施形態では、本開示は、CDK2に関連する、またはCDK2によって調節される疾患／状態／またはがんを治療する方法を提供し、ここで、前記CDK2の阻害は治療上有益であり、この有益にはがんの治療を必要とする被験者におけるがんの治療が含まれるが、これに限定されない。この方法は、有効量の本明細書に開示された化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示された医薬組成物を被験者に投与することを含む。

10

【0116】

別の実施形態では、本開示は、がんを有する被験者を治療する方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に開示された化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示された医薬組成物を被験者に投与することを含む。別の実施形態では、がんは、CCNE1またはCCNE2の増幅及び／または過剰発現を特徴とする。

【0117】

したがって、本方法のいくつかの実施形態では、被験者または患者は、被験者または患者から得られた生体サンプルにおいてサイクリンE1（CCNE1）遺伝子の増幅、及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1発現レベルを有していると前もって決定されている。

20

【0118】

別の実施形態では、本開示は、インビトロで腫瘍（例えば、がん）細胞の増殖を阻害するための方法を提供する。この方法は、インビトロで腫瘍（例えば、がん）細胞を、式（I）もしくは式（Ia）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と接触させることを含む。別の実施形態では、本開示は、被験者または患者におけるCCNE1の増幅及び／または過剰発現を伴う、腫瘍（例えば、がん）細胞の増殖を阻害する方法を提供する。この方法は、治療的有效量の式（I）もしくは式（Ia）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、それを必要とする被験者または患者に投与することを含む。

30

【0119】

別の実施形態では、本開示は、がんを有する被験者を治療する方法を提供し、この方法は、以下に説明するように、他の薬剤または標準的ながん治療と併用して、有効量の本明細書に開示された化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示された医薬組成物を被験者に投与することを含む。

【0120】

本明細書で使用される場合、「がん」は、異常な細胞増殖によって引き起こされる任意の悪性及び／または侵襲性の成長または腫瘍を指す。がんには、形成する細胞の種類にちなんで名付けられた固形腫瘍、血液、骨髄またはリンパ系の癌が含まれる。固形腫瘍の例には、肉腫及び癌腫が含まれる。血液の癌には、白血病、リンパ腫及び骨髄腫が含まれるが、これらに限定されない。また、がんには、体内の特定部位に発生する原発性癌、発生した場所から身体他の部分に拡散した転移性癌、寛解後の最初の原発性癌の再発、及び第2原発性癌（後者とは異なる種類の以前の癌の病歴を有する人における新たな原発性癌）が含まれる。そのようないくつかの実施形態では、がんは、CCNE1及び／またはCCNE2の増幅及び／または過剰発現を特徴とする。

40

【0121】

開示された方法に従って治療されるがんには、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌（例えば、子宮癌肉腫）、前立腺癌、肺癌（NSCLC、SCLC、扁平上皮癌腫（例えば、肺扁平上皮癌腫（LUSC））または腺癌（例えば、肺腺癌（LUAD））を含む）、食道癌、頭頸部癌、結腸直腸癌（例えば、結腸癌、結腸直腸腺癌（COADREAD））、腎臓

50

癌（RCCを含む）、肝臓癌（HCCを含む）、膵臓癌、胃癌（すなわち、胃の癌）、尿路上皮癌、脳癌、中皮腫（MESO）、皮膚癌（例えば、黒色腫）、肉腫、または甲状腺癌、リストされているすべての癌の転移（特に脳転移）が含まれる。いくつかの実施形態では、がんは、本明細書に記載のCCNE1及び／またはCCNE2の過剰発現及び／または増幅を特徴とする。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、被験者は、CCNE1及び／またはCCNE2の増幅及び／または過剰発現によって特徴付けられる癌を有すると確認されている。

【0122】

本明細書で提供される方法のさらなる実施形態では、がんは、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌、食道癌、肝臓癌、膵臓癌または胃癌である。そのようないくつかの実施形態では、がんは、CCNE1及び／またはCCNE2の増幅及び／または過剰発現を特徴とする。

10

【0123】

本明細書で提供される方法のさらなる実施形態では、がんは、卵巣癌、子宮内膜癌、胃の癌、食道癌、トリプルネガティブ乳癌及び肺腺肉腫からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、CCNE1過剰発現及び／または増幅を特徴とする。いくつかの実施形態では、がんは白金製剤治療にもかかわらず進行した。

【0124】

いくつかの実施形態では、がんは、白金製剤抵抗性及び／または白金製剤難治性である。いくつかの実施形態では、がんは白金製剤治療にもかかわらず進行した。

20

【0125】

いくつかの実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、腺癌、癌腫または嚢胞腺癌嚢胞腺癌腫である。

【0126】

他の実施形態では、がんは、例えば、ER陽性／HR陽性、HER2陰性の乳癌、ER陽性／HR陽性、HER2陽性の乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）または炎症性乳癌を含む乳癌である。いくつかの実施形態では、乳癌は、化学療法もしくは放射線療法耐性乳癌、内分泌耐性乳癌、トラスツズマブ耐性乳癌、またはCDK4／CDK6阻害に対する原発性もしくは後天的耐性を示す乳癌である。いくつかの実施形態では、乳癌は進行性乳癌または転移性乳癌である。前述のそれぞれのいくつかの実施形態では、乳癌は、CCNE1及び／またはCCNE2の増幅及び／または過剰発現を特徴とする。

30

【0127】

いくつかの実施形態では、がんはHR陽性乳癌である。いくつかの実施形態では、その乳癌はER陽性乳癌である。いくつかの実施形態では、その乳癌はHR陽性HER2陰性の乳癌である。いくつかの実施形態では、その乳癌はER陽性HER2陰性の乳癌である。いくつかの実施形態では、その乳癌はCDK4／6阻害剤による治療に対して応答性である。いくつかの実施形態では、その乳癌はCDK4／6阻害剤による治療に対して抵抗性である。いくつかの実施形態では、その乳癌はCDK4／6阻害剤による治療にもかかわらず進行した。いくつかの実施形態では、そのCDK4／6阻害剤はパルボシクリブである。いくつかの実施形態では、その乳癌はパルボシクリブ及び／またはフルベストラントによる第1の治療、並びにアベマシクリブ及び／またはフルベストラントによる第2の治療にもかかわらず進行した。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量のCDK4／6阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、そのCDK4／6阻害剤は、パルボシクリブ及びリボシクリブから選択される、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、そのCDK4／6阻害剤はリボシクリブである。いくつかの実施形態では、その乳癌はCCNE増幅及び／または過剰発現を有する。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、その乳癌はトリプルネガティブ乳癌である。

【0129】

いくつかの実施形態では、がんは卵巣癌である。そのようないくつかの実施形態では、

50

がんは、CCNE1及び／またはCCNE2の増幅及び／または過剰発現を特徴とする卵巣癌である。そのようないくつかの実施形態では、がんは、(a)卵巣癌、(b)サイクリンE1(CCNE1)もしくはサイクリンE2(CCNE2)の増幅及び／もしくは過剰発現によって特徴付けられる、または(c)(a)及び(b)の両方である。いくつかの実施形態では、がんは卵巣癌である。

【0130】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、第1選択療法として投与される。他の実施形態では、本開示の化合物は、第2(またはそれより後の)選択療法として投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、内分泌治療剤及び／またはCDK4/CDK6阻害剤での治療に続く第2(またはそれより後の)選択療法として投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、例えば、アロマターゼ阻害剤、SERMまたはSERDといった内分泌治療剤での治療に続く第2(またはそれより後の)選択療法として投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、CDK4/CDK6阻害剤での治療に続く第2(またはそれより後の)選択療法として投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、例えば、タキサンまたは白金薬剤を含む1つまたは複数の化学療法レジメンでの治療に続く第2(またはそれより後の)選択療法として投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、HER2を標的とした薬剤(例えば、トラスツズマブ)での治療に続く第2(またはそれより後の)選択療法として投与される。

10

【0131】

いくつかの実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、N-myc増幅神経芽腫細胞(Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31):12968-12973を参照)、K-Ras変異肺癌(Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015, 14(11):2576-85を参照)、並びにFBW7変異及びCCNE1過剰発現を伴う癌(Takada, et al., Cancer Res, 2017, 77(18):4881-4893を参照)である。

20

【0132】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を治療するために使用することができる。

30

【0133】

本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例には、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼球内の悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌腫、子宮内膜癌腫、子宮内膜癌、子宮頸癌腫、陰癌腫、外陰部癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病を含む慢性または急性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、小児期固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿道の癌、腎盂癌腫、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍の血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるがんを含む環境誘発がん、及び前記癌の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。本開示の化合物は、転移性癌の治療にも有用である。

40

【0134】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物によって治療可能ながんには、黒色腫(例えば、転移性悪性黒色腫、BRAF及びHSP90阻害耐性黒色腫、皮膚黒色腫(SKCM))、腎癌(例えば、明細胞癌腫)、前立腺癌(例えば、ホルモン抵抗性前立腺癌)、乳癌、結腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌)、扁平上皮頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮癌腫(NHSC))、尿路上皮癌(例えば、膀胱)、及び高いマイクロサテライト不安定性(MSIhigh)を有する癌が含まれるが、これらに限定されない。さらに、本開示は、本開示の化合物を使用することで増殖が阻害され得る難治性また

50

は再発性の悪性腫瘍を含む。

【0135】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、脾臓癌、胃の癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、白血病（急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）など）、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性もしくは難治性のNHLL及び再発濾胞性を含む濾胞性リンパ腫）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫）、及び当該癌の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、胆管癌腫、胆管癌、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌腫（例えば、肝臓の肝細胞癌腫（LIHC））、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽腫、神経線維腫、基底細胞癌腫、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌、卵管癌、消化管癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、島細胞癌、口の癌、口腔癌、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌腫、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊髄癌、舌癌、管状腺癌腫、尿道癌、及び尿管癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0137】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物で治療可能ながんには、がんにおける重要な標的のゲノム同定（GISTIC）並びに、褐色細胞腫及び傍神経節腫（PCPG）が含まれる。

20

【0138】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物で治療可能ながんには、進行性／再発性腫瘍、CCNE1増幅白金製剤抵抗性または白金製剤難治性卵巣癌、2つまたはそれより多くの治療方針の後に進行した子宮内膜癌（以前に白金療法で治療されていた）、2つまたはそれより多くの治療方針の後に進行した胃の癌（以前に白金療法で治療されていた）、CDK4／6iにもかかわらず進行したER＋HER2－乳癌が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物で治療可能ながんには、白金製剤抵抗性または白金製剤難治性CCNE1増幅卵巣癌、2つまたはそれより多くの治療方針に失敗したCCNE1増幅子宮内膜癌、他のグループに属さないCCNE1増幅進行性／再発性腫瘍、CDK4／6iにもかかわらず進行したER＋HER2－乳癌、白金製剤抵抗性または白金製剤難治性CCNE1増幅卵巣癌、CDK4／6iにもかかわらず進行したER＋HER2－乳癌が含まれる。

30

【0139】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、消化管癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0140】

例示的な血液癌には、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性のNHLL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、及び本態性血小板血症（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）並びに多発性骨髄腫（MM）が含まれる。

40

【0141】

例示的な肉腫には、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維

50

肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が含まれる。

【0142】

例示的な肺癌には、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、気管支癌腫、扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、肺胞上皮（細気管支）癌腫、気管支腺腫、軟骨性過誤腫及び中皮腫が含まれる。例示的な消化管癌には、食道癌（扁平上皮癌腫、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓癌（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）及び結腸直腸癌が含まれる。

10

【0143】

例示的な尿生殖路癌には、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍、[腎芽細胞腫]）、膀胱癌及び尿道癌（扁平上皮癌腫、移行上皮癌腫、腺癌）、前立腺癌（腺癌（PRAD）、肉腫）、並びに睾丸癌（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌腫、肉腫、間質細胞癌腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）が含まれる。

【0144】

例示的な肝臓癌には、肝癌（肝細胞癌腫）、胆管癌腫、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫及び血管腫が含まれる。

【0145】

例示的な骨癌には、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫瘍が含まれる。

20

【0146】

例示的な神経系癌には、頭蓋骨癌（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜癌（髄膜腫、髄膜肉腫、グリオマトーシス）、脳癌（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、脳低悪性度神経膠腫（LGG）、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫（GBM）、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄癌（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、並びに神経芽腫及びレルミット・ダクロス病が含まれる。

30

【0147】

例示的な婦人科癌には、子宮癌（子宮内膜癌腫）、子宮頸癌（子宮頸癌腫、子宮頸扁平上皮癌腫（CESC）、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣癌（卵巣癌腫（漿液性嚢胞腺癌腫、ムチン性嚢胞腺癌腫、分類不能癌腫）、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部癌（扁平上皮癌腫、上皮内癌腫、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰癌（明細胞癌腫、扁平上皮癌腫、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管（上皮性悪性腫瘍）の癌が含まれる。

【0148】

例示的な皮膚癌には、黒色腫、基底細胞癌腫、メルケル細胞癌腫、扁平上皮癌腫、カボジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫及びケロイドが含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌腫が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0149】

組み合わせ

本開示の化合物を、単一の薬剤として投与してもよいし、または他の抗がん治療剤、特に特定のがんにとって適切なケア剤の標準と組み合わせ投与してもよい。

【0150】

50

本明細書で使用される「追加の抗がん治療剤」という用語は、がんの治療に使用されるか、または使用され得る、本開示の化合物以外の任意の1つまたは複数の治療剤を意味する。いくつかの実施形態では、そのような追加の抗がん治療剤には、以下の分類に由来する化合物が含まれる。その分類とは、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、抗血管新生剤、トポイソメラーゼⅠ及びⅡ阻害剤、植物性アルカロイド、ホルモン剤及び拮抗剤、増殖因子阻害剤、放射線、プロテイン・チロシン・キナーゼ及び／またはセリン／スレオニンキナーゼの阻害剤などのシグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、生物学的反応修飾物質、酵素阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体、細胞毒性薬、免疫腫瘍学薬剤である。

【0151】

10

いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、アロマターゼ阻害剤、SERDまたはSERMなどの内分泌薬剤である。

【0152】

いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤はPIK3CA阻害剤であり、これにはアルペリシブ（PIQRAY）、BEBT-908、BPI-21668、ブパリシブ、イナボリシブ、TQB-3525、RLY-2608、ミランセルチブ、MEN-1611、LOXO-783、HS-10352、HH-CYH33、ゲダトリシブ及びフィメピノスタットが含まれるが、これに限定されない。

【0153】

20

いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は抗体薬物複合体であり、これにはトラスツズマブ・デルクステカン（Enhertu）、トラスツズマブ・デュオカルマジン、トラスツズマブ・エムタンシン（Kadcyla）、ウピフィタマブ・リルソドチン、ミルベツキシマブ・ソラフタンシン、ティソツマブ・ベドチン（Tivdak）、プラルザタマブ・ラヴタンシン、サシツズマブ・ゴビテカンまたはサシツズマブ・ゴビテカン-hzy（Trodelvy）、ダトポタマブ・デルクステカン、ラディラツズマブ・ベドチン、パトリツマブ・デルクステカン、STRO-002、MORab-202、DS-6000、アネツマブ、アヴタンシン、XMT-2056、ディシタマブ・ベドチン（RC48-ADC、Aidexi）が含まれるが、これに限定されない。

【0154】

30

いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤はPLK1阻害剤であり、これにはオンバンセルチブ、BI2536、BI6727、GSK461364A、TAK960、リゴセルチブが含まれるが、これに限定されない。

【0155】

いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤はエストロゲンPROTAC（ARV-471、H3B-5942）である。

【0156】

他の実施形態では、本開示の化合物を、標準的なケア剤と組み合わせて投与してもよい。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を、内分泌療法、例えばレトロゾール、フルベストラント、タモキシフェン、エキセメスタンまたはアナストロゾールなどの薬剤と組み合わせて投与してもよい。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を、化学療法剤（例えばドセタキセル、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビンORELビンまたはリポソームドキソルビシン）と組み合わせて投与してもよい。他の実施形態では、本発明の化合物を、抗HER2剤（例えば、トラスツズマブまたはペルツズマブ）と組み合わせて投与してもよい。

40

【0157】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物（例えば、式（I）、式（Ia）、式（II）、式（IIa）、式（III）、式（IIIa）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVa-1）、式（IVb-1）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Va-1）、式（Vb-1）、式（Vc-1）もしくは式（Vd-1））またはその薬学的に受容可能な塩を、有効量のカルボプラチン、リボシクリブ、フルベストラントま

50

たはそれらの組み合わせと組み合わせて投与してもよい。

【0158】

いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は抗血管新生剤であり、それには、例えば、VEGF阻害剤、VEGFR阻害剤、TIE-2阻害剤、PDGFR阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、PKCb阻害剤、COX-2（シクロオキシゲナーゼII）阻害剤、インテグリン（アルファ-v／ベータ-3）、MMP-2（マトリックスメタロプロテアーゼ2）阻害剤、及びMMP-9（マトリックスメタロプロテアーゼ9）阻害剤が含まれる。好ましい抗血管新生剤には、スニチニブ（スーテント（商標））、ベバシズマブ（アバスタ（商標））、アキシチニブ（AG13736）、SU14813（Pfizer）及びAG13958（Pfizer）が含まれる。追加の抗血管新生剤には、バタラニブ（CGP79787）、ソラフェニブ（ネクサバル（商標））、ペガプタニブオクタナトリウム（マクジェン（商標））、バンデタニブ（Zactima（商標））、PF-0337210（Pfizer）、SU14843（Pfizer）、AZD2171（AstraZeneca）、ラニズマブ（ルセンティス（商標））、ネオバスタット（商標）（AE941）、テトラチオモリブデータ（Coprex（商標））、AMG706（Amgen）、VEGF Trap（AVE0005）、CEP7055（Sanofi-Aventis）、XL880（エクセリクス）、テラチニブ（BAY57-9352）及びCP-868,596（Pfizer）が含まれる。他の抗血管新生剤には、エンザスタウリン（LY317615）、ミドスタウリン（CGP41251）、ペリフォシン（KRX0401）、テブレノン（Selbex（商標））及びUCN01（Kyowa Hakko）が含まれる。抗血管新生剤の他の例には、セレコキシブ（Celebrex（商標））、パレコキシブ（Dynastat（商標））、ドラコキシブ（SC59046）、ルミラコキシブ（Preige（商標））、バルデコキシブ（Bextra（商標））、ロフェコキシブ（Vioxx（商標））、イグラチモド（Carelam（商標））、IP751（Investdus）、SC-58125（ファルマシア）及びエトリコキシブ（Arcoxia（商標））が含まれる。さらに別の抗血管新生剤には、エクシシュリンド（Aptosyn（商標））、サルサラート（Amigesic（商標））、ジフルニサル（Dolobid（商標））、イブプロフェン（モトリン（商標））、ケトプロフェン（オルディス（商標））、ナブメトン（リラフェン（商標））、ピロキシカム（フェルデン（商標））、ナプロキセン（Aleve（商標））、Naprosyn（商標）、ジクロフェナク（ボルタレン（商標））、インドメタシン（Indocin（商標））、スリンダク（クリノリル（商標））、トルメチン（Tolectin（商標））、エトドラク（Lodine（商標））、ケトロラック（Toradol（商標））及びオキサプロジン（Daypro（商標））が含まれる。さらに別の抗血管新生剤には、ABT510（Abbott）、アプラタスト（TMI005）、AZD8955（AstraZeneca）、インシクリニド（Metastat（商標））、及びPCK3145（Procyon）が含まれる。

【0159】

さらに別の抗血管新生剤（VEGFR／PDGFR阻害剤を含む）には、ポナチニブ（Iclusig）、BT1718、アンロチニブ、レンバチニブ（Lenvima）、チボザニブ（Fotivda）、ドビチニブ、プロルシズマブ（Beovu）、アフリベルセプト（Eylea）及びファリシマブが含まれるが、これらに限定されない。

【0160】

さらに別の抗血管新生剤には、アシトレチン（ネオティガソン（商標））、プリチデブシン（アブリジン（商標））、シレンタイド（EMD121974）、コンプレタスタチンA4（CA4P）、フェンレチニド（4HPR）、ハロフジノン（テンポスタチン（商標））、Panzem（商標）（2-メトキシエストラジオール）、PF-03446962（ファイザー）、レビマスタット（BMS275291）、カトゥマキソマブ（Removab（商標））、レナリドマイド（Revlimid（商標））、スクアラミン（EVI ZON（商標））、サリドマイド（Thalomid（商標））、ウクライナ（商

10

20

30

40

50

標) (NSC631570)、V i t a x i n (商標) (M E D I 5 2 2)、及びゾレドロン酸 (Z o m e t a (商標)) が含まれる。

【0161】

他の実施形態では、追加の抗がん剤は、いわゆるシグナル伝達阻害剤 (例えば、細胞増殖、分化及び生存の基本プロセスを支配する調節分子が細胞内で伝達される方法を阻害する) である。シグナル伝達阻害剤には、小分子、抗体及びアンチセンス分子が含まれる。シグナル伝達阻害剤には、例えば、キナーゼ阻害剤 (例えば、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤) 及び細胞周期阻害剤が含まれる。より具体的には、シグナル伝達阻害剤には、例えば、ファルネシル・プロテイン・トランスフェラーゼ阻害剤、E G F 阻害剤、E r b B - 1 (E G F R)、E r b B - 2、パンエルブ、I G F 1 R 阻害剤、メック、c - K i t 阻害剤、F L T - 3 阻害剤、K - R a s 阻害剤、P I 3 キナーゼ阻害剤、J A K 阻害剤、S T A T 阻害剤、R a f キナーゼ阻害剤、A k t 阻害剤、m T O R 阻害剤、P 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤、W N T 経路の阻害剤及びいわゆる多標的キナーゼ阻害剤が含まれる。本発明の化合物及び本明細書に記載される医薬組成物と併せて使用され得るシグナル伝達阻害剤の追加の例には、B M S 2 1 4 6 6 2 (ブリストル・マイヤーズスクイブ社)、ロナファルニブ (サラサル (商標))、ペリトレキソール (A G 2 0 3 7)、マツズマブ (E M D 7 2 0 0)、ニモツズマブ (T h e r a C I M h - R 3 (商標))、パニツムマブ (V e c t i b i x (商標))、バンデタニブ (Z a c t i m a (商標))、パゾパニブ (S B 7 8 6 0 3 4)、A L T 1 1 0 (A l t e r i s T h e r a p e u t i c s)、B I B W 2 9 9 2 (ベーリンガーインゲルハイム)、及びセルベン (商標) (T P 3 8) が含まれる。シグナル伝達阻害剤の他の例には、ゲフィチニブ (イレッサ (商標))、セツキシマブ (E r b i t u x (商標))、エルロチニブ (タルセバ (商標))、トラスツズマブ (ハーセプチン (商標))、スニチニブ (スーテント (商標))、イマチニブ (グリベック (商標))、クリゾチニブ (P f i z e r)、ロルラチニブ (P f i z e r)、ダコミチニブ (P f i z e r)、ボスチニブ (P f i z e r)、ゲダトリシブ (P f i z e r)、カネルチニブ (C I 1 0 3 3)、ペルツズマブ (O m n i t a r g (商標))、ラパチニブ (T y c e r b (商標))、ペリチニブ (E K B 5 6 9)、ミルテフォシン (ミルテフォシン (商標))、B M S 5 9 9 6 2 6 (ブリストル・マイヤーズスクイブ社)、ラピュルーセル-T (N e u v e n g e (商標))、N e u V a x (商標) (E 7 5 がんワクチン)、オシデム (商標) (I D M 1)、ムブリチニブ (T A K - 1 6 5)、C P - 7 2 4, 7 1 4 (P f i z e r)、パニツムマブ (V e c t i b i x (商標))、A R R Y 1 4 2 8 8 6 (A r r a y B i o p h a r m)、エベロリムス (C e r t i c a n (商標))、ゾタロリムス (E n d e a v o r (商標))、テムシロリムス (トリセル (商標))、A P 2 3 5 7 3 (A R I A D)、及び V X 6 8 0 (V e r t e x)、X L 6 4 7 (エクセリクシス)、ソラフェニブ (ネクサバル (商標))、L E - A O N (ジョージタウン大学) 並びに G I - 4 0 0 0 (グローバルミュン) が含まれる。他のシグナル伝達阻害剤には、A B T 7 5 1 (A b b o t t)、アルボシディブ (フラボピリドール)、B M S 3 8 7 0 3 2 (B r i s t o l M y e r s)、E M 1 4 2 1 (エリモス)、インディシュラム (E 7 0 7 0)、セリシクリブ (C Y C 2 0 0)、B I O 1 1 2 (O n c B i o)、B M S 3 8 7 0 3 2 (ブリストル・マイヤーズスクイブ社)、パルボシクリブ (P f i z e r) 及び A G 0 2 4 3 2 2 (P f i z e r) が含まれる。

【0162】

他の実施形態では、追加の抗がん剤は、いわゆる古典的な抗腫瘍剤である。古典的な抗腫瘍剤には、ホルモンなどのホルモン調節因子、抗ホルモン、アンドロゲンアゴニスト、アンドロゲン拮抗剤及び抗エストロゲン治療剤、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤、サイレンシング剤または遺伝子活性化剤、リボヌクレアーゼ、プロテオソミクス、トポイソメラーゼ I 阻害剤、カンプトテシン誘導体、トポイソメラーゼ I I 阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ - 1 (P A R P - 1) 阻害剤 (例えば、タラゾパリブ、オラパリブ、

ルカパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、ベリパリブなど）、マイクロチューブリン阻害剤、抗生物質、植物由来の紡錘体阻害剤、白金配位化合物、遺伝子治療剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、血管標的薬（VTA）及びスタチンが含まれるが、これらに限定されない。本発明の化合物との併用療法（1つまたは複数の他の薬剤と併用していてもよい）に使用される古典的な抗腫瘍剤の例には、糖質コルチコイド（デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなど）、メドロキシprogesteroneなどのprogesterone、酢酸メゲストロール（メガエース）、ミフェプリストン（RU-486）、選択的エストロゲン受容体調節物質（SERM；タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、アフィモキシフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、フィスベミフェン、オルメロキシフェン、オスペミフェン、テスマリフェン、トレミフェン、トリロスタン、CHF4227（Cheisi）など）、選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（SERD；フルベストラント、LSZ102、GIT48、RAD1901、エレーストラント、GDC-9545、ギリデストラント、SAR439859、amcenesstrant、AZD9833、カミザント、LY3484356、Zn-c5、D-0502など）、エキセメスタン（アロマシン）、アナストロゾール（アリミデックス）、アタメスタン、ファドロゾール、レトロゾール（フェマール）、フォルメスタン；性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH；一般的に黄体形成ホルモン放出ホルモン〔LHRH〕とも呼ばれる）アゴニスト（ブセレリン（Suprefact）、ゴセレリン（Zoladex）、リュープロレリン（Lupron）及びトリプトレリン（Trelstar）など）、アバレリクス（プレナクシス）、シプロテロン、フルタミド（ユーレキシン）、メゲストロール、ニルタミド（ニランドロン）及びオサテロン、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、ノコギリパルメット、PHL00801、アバレリクス、ゴセレリン、リュープロレリン、トリプトレリン、ピカルタミド；エンザルタミド、酢酸アピラテロン、ピカルタミド（Casodex）などの抗アンドロゲン剤；並びにそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。本発明の化合物と組み合わせて使用される古典的な抗腫瘍剤の他の例には、スベロラニリドヒドロキサム酸（SAHA、Merck Inc. / Aton Pharmaceuticals）、デブシペプチド（FR901228またはFK228）、G2M-777、MS-275、ピバロイルオキシメチルブチレート及びPXD-101；オンコナーゼ（ランビルナーゼ）、PS-341（MLN-341）、ベルケイド（ボルテゾミブ）、9-アミノカンプトテシン、ベロテカン、BN-80915（ロシュ）、カンプトテシン、ディフロモテカン、エドテカリン、エキサテカン（Daiichi）、ギマテカン、10-ヒドロキシカンプトテシン、イリノテカンHCl（カンプトサル）、ルルトテカン、オラセシン（ルビテカン、スーパージェン）、SN-38、トポテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、SN-38、エドテカリン、トポテカン、アクリルピシン、アドリアマイシン、アモナフィド、アムルピシン、アナマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エルサミトルシン、エピルビシン、エトポシド、イダルビシン、ガラルビシン、ヒドロキシカルバミド、ネモルビシン、ノバントロン（ミトキサントロン）、ピラルビシン、ピサントロン、プロカルバジン、レベッカマイシン、ソブゾキサン、タフルボシド、バルルビシン、Zinecard（デクスラゾキサン）、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロホスファミド、AMD-473、アルトレタミン、AP-5280、アパジクオン、プロスタリシン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボクオン、カルムスチン、クロランブシル、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、イフォスファミド、KW-2170、ロムスチン、マホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ及び白金配位アルキル化合物（例えば、シスプラチン、パラプラチン（カルボプラチン）、エプタプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、エロキサチン（オキサリプラチン、サノフィ）、ストレプトゾシン、サトルプラチン）並びにそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0163】

さらなる他の実施形態では、追加の抗がん剤は、いわゆるジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤（メトトレキサート及びニュートレキシン（グルクロン酸トリメトレキサート）など）、プリン拮抗剤（6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、6-チオグアニン、クラドリビン、クロファラビン（Clofar）、フルダラビン、ネララビン、ラルチトレキセドなど）、ピリミジン拮抗剤（5-フルオロウラシル（5-FU）、アリムタ（プレメトレキサド二ナトリウム、LY231514、MTA）、カペシタビン（ゼローダ（商標））、シトシンアラビノシド、ジェムザール（商標）（ゲムシタビン、Eli Lilly）、テガフル（UFT OrzelまたはUforal、及びテガフル、ギメスタット及びオトスタットのTS-1組み合わせを含む）、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン（オクホスフェート、リン酸ステアレート、徐放性及びリポソーム形態を含む）、エノシタビン、5-アザシチジン（ビダーザ）、デシタビン及びエチニルシチジン）、及び他の代謝拮抗物質、例えばエフロルニチン、ヒドロキシ尿素、ロイコボリン、ノラトレキセド（チミタック）、トリアピン、トリメトレキサート、N-（5-[N-（3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル）-N-メチルアミノ]-2-テノイル）-L-グルタミン酸、AG-014699（Pfizer Inc.）、ABT-472（Abbott Laboratories）、INO-1001（Inotek Pharmaceuticals）、KU-0687（Kudos Pharmaceuticals）、及びGPI18180（Guilford Pharm） Inc）、並びにそれらの組み合わせである。

10

20

【0164】

古典的な抗腫瘍性細胞毒性剤の他の例には、アブラキサン（Abraxis Bioscience, Inc.）、バタブリン（Amgen）、EPO906（Novartis）、ビンフルニン（ブリストル・マイヤーズスクイブ社）、アクチノマイシンD、プレオマイシン、マイトマイシンC、ネオカルチノスタチン（ジノスタチン）、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン（ナベルビン）、ドセタキセル（タキソテル）、オルタタキセル、パクリタキセル（DHA／パシルタキセル複合体であるタキソブレキシンを含む）、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン（エロキサチン）、サトラプラチン、カンプトサル、カペシタビン（ゼローダ）、オキサリプラチン（エロキサチン）、タキソテルアリトレチノイン、カンフォスファミド（Telcyta（商標））、DMXAA（アンチソーマ）、イバンドロン酸、L-アスパラギナーゼ、ペガスパルガス（Oncaspar（商標））、エファプロキシラル（Efaproxyn（商標）-放射線療法）、ベキサロテン（ターグレチン（商標））、テスミリフェン（DPPE-細胞毒性薬の有効性を増強する）、セラトープ（商標）（バイオミラ）、トレチノイン（ベサノイド（商標））、チラパザミン（Trizaone（商標））、モテキサフィンガドリニウム（Xcytrin（商標））Cotara（商標）（mAb）、及びNBI-3001（Prottox Therapeutics）、ポリグルタミン酸-パクリタキセル（Xyotax（商標））並びにそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。古典的な抗腫瘍剤のさらなる例には、アドベキシン（ING201）として、TNFerade（GeneVec、放射線療法に応じてTNFαを発現する化合物）、RB94（Baylor College of Medicine）、ゲナセン（オブリマーセン、Genta）、コンプレタスタチンA4P（CA4P）、オキシ-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、アトルバスタチン（リビトール、Pfizer Inc.）、プロバスタチン（Pravachol、ブリストル・マイヤーズスクイブ社）、ロバスタチン（Mevacor、Merck Inc.）、シンバスタチン（Zocor、Merck Inc.）、フルバスタチン（Lescol、Novartis）、セリバスタチン（バイコル、Bayer）、ロスバスタチン（クレストール、AstraZeneca）、ロボスタチン、ナイアシン（Advicor、Kos Pharmaceuticals）、カデュエット、リビトール、トルセトラピブ及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

50

【0165】

他の実施形態では、追加の抗がん剤は、エピジェネティックモジュレーター、例えば、阻害剤もしくはEZH2、スマルカ4、PBRM1、ARID1A、ARID2、ARID1B、DNMT3A、TET2、MLL1/2/3、NSD1/2、SETD2、BRD4、DOT1L、HKMTsanti、PRMT1-9、LSD1、UTX、IDH1/2またはBCL6である。

【0166】

さらなる実施形態では、追加の抗がん剤は、免疫調節剤であり、その例には、CTLA-4（例えば、イピリマブ）、PD-1またはPD-L1（例えば、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、センプリマブまたはドスターリマブ）、LAG-3（例えば、レマトリマブ、TIM-3、TIGIT、4-1BB、OX40、GITR、CD40またはCAR-T細胞療法の阻害剤があるが、これに限定されない。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、アファチニブなどのEGFR阻害剤、オシメルチニブ、ラパチニブ、エルロチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、ネラチニブもしくはゲフィチニブもしくはセツキシマブなどのEGFR抗体、パニツムマブまたはネシツムマブである。

【0168】

代替的に、本開示の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示される医薬組成物を、EGFR阻害剤ではない他の抗がん剤と組み合わせて、例えば、MEKと組み合わせて、投与することができ、その例には、変異型MEK阻害剤（トラメチニブ、コビムテチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、レファメチニブ）；c-MET、変異体c-Met阻害剤（サボリチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ）及びMET抗体（エミベツズマブ）；有糸分裂キナーゼ阻害剤（パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシシリブ、レロシクリブ、トリラシクリブ、ダルピシクリブ、BPI-16350などのCDK4/6阻害剤）；抗血管新生剤（例えば、ベバシズマブ、ニンテダニブ）；Bcl-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス、オバトクラクス、ナビトクラックス）及びMcl-1阻害剤（例えば、AZD-5991、AMG-176、S-64315）などのアポトーシス誘導剤；並びにmTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リドフォロリムス）が含まれる。

20

30

【0169】

本開示の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示される医薬組成物は、有効量のパルボシクリブ（例えば、イブランス（登録商標））、リボシクリブ、アベマシクリブ、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ（例えば、リンパルザ（登録商標））、ニラパリブ、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン、カペシタビン（例えば、ゼロダ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、スチバーガ（登録商標））、アファチニブ（例えば、ジオトリフ（登録商標））、オシメルチニブ（例えば、タグリッソ（登録商標））、ゲフィチニブ（例えば、イレッサ（登録商標））、エルロチニブ（例えば、タルセバ（登録商標））、ラムシルマブ（例えば、サイラムザ（登録商標））、EGFR阻害剤、ブラルセチニブ、ABT-263（ナビトクラックス）、MK-1775（アダボセルチブ）、BAY-1895344、ベルゾセルチブ、セララセルチブ、SRA-737、LY2603618（ラブセルチブ）及びトラスツズマブ（例えば、ハーセプチン（登録商標））、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される第2薬剤と組み合わせて投与することもできる。EGFR阻害剤は、アファチニブ、オシメルチニブ、ラパチニブ、エルロチニブ、ダコミチニブ、ポジオチニブ、ネラチニブ、ゲフィチニブJBJ-04-125-02、アルフルチニブ（AST2818）、アウモレルチニブ（旧アルモネルチニブ）（HS10296）、BBT-176、BI-4020、BPI-361175、BPI-D0316、CH7233163、ギルテリチニブ、イコチニブ、JND-32

40

50

29、ラゼルチニブ、ナザルチニブ（EGF816）、アピチニブ、PCC-0208027、レジベルチニブ（BPI-7711）、TQB3804、ゾリフェルチニブ（AZ-3759）もしくはDZD9008から、またはセツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、HLX07、JMT101などのEGFR抗体から、または二重特異性EGFR及びMET抗体（例えば、アミバンタマブ（（JNJ-61186372、JNJ-372））から選択され得る。

【0170】

バイオマーカー及び薬力学マーカー

本開示はさらに、予測マーカー（例えば、バイオマーカー及び薬力学マーカー、例えば、遺伝子コピー回数、遺伝子配列、発現レベル、またはリン酸化レベル）を提供して、CDK2阻害剤の投与が効果的である可能性が高いCDK2に関連する疾患または障害を、有している、有する疑いがある、または発症するリスクがあるヒト被験者を特定する（本明細書で使用される「CDK2阻害剤」とは、本開示の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を指す）。

【0171】

CCNE1

一実施形態では、バイオマーカーはCCNE1である。特に、生体サンプル中のサイクリンE1（CCNE1）遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の発現レベルは、患者または被験者が式（I）もしくは式（Ia）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の投与から利益を得る可能性があることを示すであろう。

【0172】

CCNE1は、G1／S移行での細胞周期の制御に必須の細胞周期因子である（Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624）。CCNE1は、CDK2の制御サブユニットとして作用し、CDK2と相互作用して、セリン／スレオニン・キナーゼ・ホロ酵素複合体を形成する。このホロ酵素複合体のCCNE1サブユニットは、複合体の基質特異性を提供する（Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463）。CCNE1は、サイクリンE1（「CCNE1」）遺伝子によってコード化されている（ジェンバンク・アクセッション番号NM_001238）。ヒトCCNE1のアミノ酸配列は、ジェンバンク・アクセッション番号NP_001229／UniProtKBアクセッション番号P24864）に記載されている。

【0173】

1つの態様において、本開示は、CDK2に関連する疾患もしくは障害を有する、またはそれを発症するリスクがある被験者を治療する方法を提供し、この方法は、治療的有効量の本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示される医薬組成物を被験者に投与することを含み、ここで、前記被験者は、CCNE1遺伝子の増幅を有し、及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1発現レベルを有する。いくつかの実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、がんである。

【0174】

また、本明細書では、CCNE1の増幅された発現レベルを有すると共に固形腫瘍癌に罹患しているか、またはそれを発症するリスクがある患者を治療する方法も提供され、この方法は、治療的有効量の本明細書に開示される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書に開示される医薬組成物を患者に投与することを含む。

【0175】

CCNE1遺伝子の増幅及び／またはCCNE1の対照発現レベルよりも高いCCNE1発現レベルは、CDK2に関連する疾患または障害を有する、または発症するリスクがあるヒト被験者がCDK2阻害剤に反応することを表示／予測する。いくつかの実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1のmRNAのレベルであってもよい。他の実施形態では、CCNE1の発現レベルは、CCNE1のプロテインのレベルであっても

10

20

30

40

50

よい。

【0176】

他のバイオマーカー

いくつかの実施形態では、企図されるバイオマーカーを、p16（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A、サイクリン依存性キナーゼ4阻害剤A、多発性腫瘍サプレッサー1、及びp16-INK4aとしても知られている）としてもよく、CDK4及びCDK6と相互作用することにより、通常細胞の増殖の負の制御因子として作用する。他の実施形態では、企図されるバイオマーカーを、アミノ酸位置780に対応するセリンでのRbのリン酸化としてもよい。Rbは細胞周期の制御因子であり、腫瘍サプレッサーとして作用する。Rbは、Ser780及びSer795でのサイクリンD-CDK4/6、及びSer807及びSer811でのサイクリンE/CDK2によりリン酸化されると活性化される。

10

【0177】

また、企図されるバイオマーカーを、RB1、RBL1、RBL2、CDKN2A、CDKN1A、CDKN1B、FBXW7、CCNE1、CCNE2、CCNA1、CCNA2、CCND1、CCND2、CCND3、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDKN2A、CDKN1A、CDKN1B、E2F1、E2F2、E2F3、MYC、MYCL、MYCN、EZH2、ER、HER2、HER3、HPV+及びEGFRからなる群から選択してもよい。

20

【0178】

生体サンプル

本明細書に記載された方法に適した生体サンプルは、治療を必要とするヒト被験者から得られた、またはそれに由来する血液または腫瘍細胞を含む任意のサンプルを含む。例えば、生体サンプルは、固形腫瘍に罹患した患者の生検による腫瘍細胞を含むことができる。当技術分野で知られている様々な手段によって腫瘍生検を得ることができる。代替的に、血液癌に罹患している患者から血液サンプルを得ることができる。

【0179】

CDK2に関連する疾患または障害を、有している、有する疑いがある、または発症するリスクがあるヒト被験者から生体サンプルを得ることができる。いくつかの実施形態では、CDK2に関連する疾患または障害は、癌（例えば、上記で説明したものなど）である。

30

【0180】

サンプル中の分子（例えば、核酸またはプロテイン）の活性または完全性を保存するサンプルを取得及び／または保管する方法は、当業者には周知である。例えば、生体サンプルを、緩衝剤及び／または阻害剤などの1つまたは複数の追加の薬剤（ヌクレアーゼ、プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤のうちの1つまたは複数を含む）とさらに接触させることができ、それらはサンプル中の分子の変化を保存または最小限に抑える。

【0181】

投与方法及び剤形

被験者に「有効量」を提供するために投与される化合物の正確な量は、投与様式、がんの種類及び重症度、並びに被験者の特性（全体的な健康、年齢、性別、体重及び薬物に対する耐性など）に依存するであろう。当業者であれば、これらの及び他の因子に応じて、適切な投薬量を決定可能であろう。他の治療剤と組み合わせて投与される場合、例えば、抗がん剤と組み合わせて投与される場合、任意の追加の治療剤（複数可）の「有効量」は、使用される薬物の種類に依存することになる。承認された治療剤の適切な投薬量は公知であり、例えば文献に報告され、Physician's Desk Reference（57th Ed.、2003）で推奨されている投薬量に従うことによって、被験者の条件、治療されている状態（複数可）の種類、及び使用される式（I）または式（Ia）の化合物の量により、当業者によって調節され得る。

40

【0182】

50

「治療すること」または「治療」は、所望の薬理学的効果及び／または生理学的効果を得ることを指す。その効果は治療的なものであり、これには部分的または実質的に以下の結果のうちの1つまたは複数を達成することが含まれる。すなわち、疾患、状態またはがんの程度を部分的または実質的に低減する；疾患、状態またはがんに関連する臨床症状または指標を改善または向上させる；疾患、状態またはがんの進行の可能性を遅らせ、阻害し、または低下させる；または疾患、状態またはがんの再発の可能性を低下させる。

【0183】

「有効量」という用語は、被験者に投与されたときに、有益なまたは所望の結果（臨床結果を含む）をもたらす量を意味し、この量は、例えば、対照と比較して被験者において治療されている状態の症状を阻害し、抑制し、または低減する。例えば、治療的有效量を単位剤形で与えることができる（例えば、1日あたり0.1mgから約50g、代替的に1日あたり1mgから約5グラム、さらに代替的に1日あたり10mgから1グラム）。

【0184】

本明細書で使用される、用語「投与する」「投与すること」「投与」などは、所望の生物作用部位への組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法には、関節内（intraarticular、in the joints）、静脈内、筋肉内、腫瘍内、皮内、腹腔内、皮下、経口、局所、髄腔内、吸入、経皮、直腸などが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載の薬剤及び方法とともに採用することができる投与技術が、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; 及び Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa に記載されている。

【0185】

さらに、本開示の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本開示の医薬組成物を、他の治療剤と同時投与することができる。本明細書で使用される場合、「同時投与」「と組み合わせて投与される」という用語、及びそれらの文法上の同等物は、単一の被験者への2つまたはそれよりも多くの治療剤の投与を包含することを意味しており、薬剤が、同じもしくは異なる投与経路により、または同じもしくは異なる時間に投与される治療レジメンを含むことを意図している。いくつかの実施形態では、本開示の1つまたは複数の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または本開示の医薬組成物は、他の薬剤と同時投与されることになる。これらの用語は、被験者に2つまたはそれよりも多くの薬剤を投与することにより、両薬剤及び／またはそれらの代謝産物とその被験者において同時に存在することを包含する。それらは、別々の組成物での同時投与、別々の組成物での異なる時間での投与、及び／または両薬剤が存在する組成物での投与を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び他の薬剤（複数可）は、単一の組成物で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び他の薬剤（複数可）は、その組成物中に混合される。

【0186】

特定の投与様式及び投薬量レジメンは、症例の詳細（例えば、被験者、疾患、関与する疾患状態、特定の治療）を考慮して、主治臨床医によって選択される。治療では、数日から数か月、場合によっては数年の期間にわたって、毎日または毎日複数回または毎日未満（毎週、毎月など）の投与量を含む場合がある。しかしながら、当業者は、指針として開示されたCDK2阻害剤を使用して疾患を治療するための承認された組成物の投薬量を見て、適切な及び／または同等の投与量を直ちに認識するであろう。

【0187】

当業者には理解されるように、本開示の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、選択された投与経路に応じて様々な形態で患者に投与することができる。本教示の化合物を、例えば、経口、非経口、頬側、舌下、経鼻、直腸、パッチ、ポンプまたは経皮投与によって、及びそれに応じて製剤化された医薬組成物によって投与してもよい。非経口投与に

は、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、経上皮投与、経鼻投与、肺内投与、くも膜下投与、直腸投与及び局所投与様式が含まれる。非経口投与を、選択された期間にわたる連続注入によるものとすることができる。

【0188】

本開示の医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するように製剤化される。ある実施形態では、組成物は、ヒトに対する静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内または局所投与に適合した医薬組成物として、慣例となった手順に従って製剤化される。好ましい実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与用に製剤化される。

【0189】

通常は、経口治療投与の場合、本開示の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、賦形剤と共に組み込まれ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシ

10

ル、懸濁液、シロップ、カシェなどの形態で使用され得る。

【0190】

通常は、非経口投与の場合、本開示の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の溶液を、概して、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合された水中で調製することができる。また、分散液を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSO、及びアルコールを含むかまたは含まないそれらの混合物中、並びに油中で調製することができる。これらの調製物は、通常の保管条件及び使用条件下で、微生物の増殖を阻止するための保存剤を含む。

【0191】

通常は、注射での使用の場合、滅菌注射用溶液または分散液の用時調製には、本開示の化合物の滅菌水溶液または分散液及び滅菌粉末が適切である。

20

【実施例】

【0192】

以下の実施例は、例示を意図したものであり、決して本開示の範囲を限定することを意図したものではない。

例示的な化合物の調製

定義

AcOHは、酢酸を意味する；

t-AmOHは、tert-アミルアルコールを意味する；

30

Aq. は、水溶液を意味する；

Bnは、ベンジルを意味する；

Boc、tert-ブトキシカルボニルを意味する；

Boc₂Oは、ジ-tert-ブチルジカルボナートを意味する；

(BPin)₂は、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロランを意味する；

brは、幅広線を意味する；

Brettphosは、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルを意味する；

BrettPhos Pd G3は、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホナートを意味する；

40

n-BuOHは、ブタン-1-オールを意味する；

t-BuOHは、第三級ブタノールを意味する；

t-BuOKは、カリウムtert-ブトキシドを意味する；

t-BuXPhos Pd G3は、(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)パラジウム(II)メタンスルホナートを意味する；

°Cは、摂氏を意味する；

50

C D C l ₃ は、重水素化クロロホルムを意味する；	
C s ₂ C O ₃ は、炭酸セシウムを意味する；	
C u C N は、シアニ化銅を意味する；	
δ は、化学シフトを意味する；	
d は、二重線を意味する；	
d d は、二重の二重線を意味する；	
d q は、四重の二重線を意味する；	
d t は、三重の二重線を意味する；	
D A S T は、三フッ化ジエチルアミノ硫黄を意味する；	
D B U は、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカ－7－エンを意味する；	10
D C M は、ジクロロメタンを意味する；	
D E A は、ジエチルアミンを意味する；	
D E A D は、ジエチルアゾジカルボキシラートを意味する；	
D I A D は、ジイソプロピルアゾジカルボキシラートを意味する；	
D I B A L－H は、水素化ジイソブチルアルミニウムを意味する；	
D I P E A は、N－エチルジイソプロピルアミンまたはN，N－ジイソプロピルエチルアミンを意味する；	
D M A は、N，N－ジメチルアセトアミドを意味する；	
D M F は、N，N－ジメチルホルムアミドを意味する；	
D M S O は、ジメチルスルホキシドを意味する；	20
D M S O－d ₆ は、ヘキサ重水素ジメチルスルホキシドを意味する；	
E A は、酢酸エチルを意味する；	
E t は、エチルを意味する；	
E t ₂ O は、ジエチルエーテルを意味する；	
E t O A c は、酢酸エチルを意味する；	
E t O H は、エタノールを意味する；	
E q は、同等物を意味する；	
g はグラムを意味する；	
H A T U は、1－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－1 H－1，2，3－トリアゾロ〔4，5－b〕ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスファートを意味する；	30
H B F ₄ は、テトラフルオロホウ酸を意味する；	
H C l は、塩酸を意味する；	
H C O H は、ホルムアルデヒドを意味する；	
H C O ₂ H は、ギ酸を意味する；	
H e p t は七重線を意味する；	
¹ H N M R は、プロトン核磁気共鳴を意味する；	
H ₂ O は、水を意味する；	
H ₂ O ₂ は、過酸化水素を意味する；	
H P L C は、高圧液体クロマトグラフィーを意味する；	
h は、時間を意味する；	40
I P A は、2－プロパノールを意味する；	
K ₂ C O ₃ は、炭酸カリウムを意味する；	
K I は、ヨウ化カリウムを意味する；	
K O H は、水酸化カリウムを意味する；	
K ₃ P O ₄ は、三塩基性リン酸カリウムを意味する；	
L は、リットルを意味する；	
L C M S は、液体クロマトグラフィー質量分析を意味する；	
L D A は、リチウムジイソプロピルアミドを意味する；	
L i A l H ₄ は、水素化アルミニウムリチウムを意味する；	
L i O H は水酸化リチウムを意味する；	50

mは、多重線を意味する；	
Mは、モル濃度を意味する；	
Meは、メチルを意味する；	
MeCNは、アセトニトリルを意味する；	
MeIは、ヨードメタンを意味する；	
MeLiは、メチルリチウムを意味する；	
MeMgBrは臭化メチルマグネシウムを意味する；	
MeNH ₂ は、メチルアミンを意味する；	
MeOHは、メタノールを意味する；	
MeOH-d ₄ は、重水素化メタノールを意味する；	10
mgは、ミリグラムを意味する；	
MgSO ₄ は、硫酸マグネシウムを意味する；	
MHzは、メガヘルツを意味する；	
minsは、分を意味する；	
mLは、ミリリットルを意味する；	
mmolは、ミリモルを意味する；	
MPLCは、中圧液体クロマトグラフィーを意味する；	
MS m/zは、質量スペクトルピークを意味する；	
MTBEは、メチルtert-ブチルエーテルを意味する；	
N ₂ は、窒素を意味する；	20
NaBH ₄ は、水素化ホウ素ナトリウムを意味する；	
Na ₂ CO ₃ は、炭酸ナトリウムを意味する；	
NaHは、水素化ナトリウムを意味する；	
NaHCO ₃ は、重炭酸ナトリウムを意味する；	
NaOHは、水酸化ナトリウムを意味する；	
Na ₂ SO ₄ は、硫酸ナトリウムを意味する；	
NCSはN-クロロコハク酸イミドを意味する；	
NH ₃ は、アンモニアを意味する；	
NH ₄ Clは、塩化アンモニウムを意味する；	
NH ₄ HCO ₃ は、炭酸アンモニウムを意味する；	30
NH ₂ OHは、ヒドロキシルアミンを意味する；	
NH ₄ OHは、水酸化アンモニウムである；	
NMPは、N-メチルピロリジン	
PEは、石油エーテルを意味する；	
Pd(amphos)Cl ₂ は、ビス(ジーtert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)を意味する；	
Pd(t-Bu ₃ P) ₂ は、ビス(トリtert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)を意味する；	
Pd(OAc)は酢酸パラジウムを意味する；	
Pd ₂ (dba) ₃ は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を意味する；	40
Pd(dppf)Cl ₂ は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を意味する；	
Pd(PPh ₃) ₄ は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を意味する；	
Pd(PPh ₃)Cl ₂ は、パラジウム(II)ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロリドを意味する；	
Pd/Cは、パラジウム/木炭を意味する；	
Pd(OH) ₂ は、水酸化パラジウムを意味する；	
PPh ₃ は、トリフェニルホスフィン	50

q は、四重線を意味する；
 r t は、室温を意味する；
 R T は、保持時間を意味する；
 Ru P h o s Pd G 3 は、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホナートを意味する；

s は、一重線を意味する；
 s a t . は、飽和したことを意味する；
 S F C は、超臨界流体クロマトグラフィーを意味する；
 s o l n . は、溶液を意味する；
 t は、三重線を意味する；

T B A F は、フッ化テトラブチルアンモニウムを意味する；
 T B D M S C l は、t e r t -ブチル (クロロ) ジメチルシランを意味する；
 T E A は、トリエチルアミンを意味する；
 T F A は、トリフルオロ酢酸を意味する；
 T f O H は、トリフルオロエタンスルホン酸を意味する；
 T H F は、テトラヒドロフランを意味する；
 T L C は、薄層クロマトグラフィーを意味する；
 T s O H は、p-トルエンスルホン酸を意味する；

μ L は、マイクロリットルを意味する；
 μ m o l は、マイクロモルを意味する；
 X a n t p h o s は、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテンを意味する；

X a n t p h o s Pd G 2 は、クロロ [(4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) を意味する；

X a n t p h o s Pd G 3 は、[(4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホナートを意味する；

X P h o s Pd G 2 は、クロロ (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-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) を意味する。

【0193】

本発明の化合物を調製するための方法は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る適切な溶媒中で実施され得る。適切な溶媒を、反応が行われる温度 (例えば、溶媒の凝固点から溶媒の沸点までの範囲に及び温度) で、出発原料 (反応物質)、中間体または生成物と実質的に非反応性とすることができる。所定の反応を、1つの溶媒または1つよりも多くの溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応ステップに応じて、当業者は特定の反応ステップに適した溶媒を選択することができる。

【0194】

本発明の化合物の調製には、様々な化学基の保護及び脱保護が関与し得る。保護及び脱保護の必要性、並びに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、W u t s a n d G r e e n e , P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s , 5 t h e d . , J o h n W i l e y & S o n s : N e w J e r s e y , (2 0 1 4) に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0195】

反応を、当技術分野で知られている任意の適切な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成を、核磁気共鳴 (NMR) 分光法 (例えば、 ^1H もしくは ^{13}C)、赤外線 (IR) 分光法、分光測色法 (例えば、紫外-可視)、質量分析法 (MS) など

10

20

40

50

の分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー法によって、監視することができる。化合物の特性評価のための分析機器及び方法：

【0196】

LC-MS：液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）データを、Agilent Technologies 1200 Series LCMSDを使用して取得した。このLCMSDは、API-ESIイオン化法を利用しており、摂氏50度の（Sunfire C18、粒径3.5 μm、寸法4.6 x 50 mm）逆相カラムを備えている。移動相は、水中の0.01% TFA、及びアセトニトリル中の0.01% TFAの溶媒の混合物から成っていた。1.3分以内に5%から95%有機へ増加し、1.7分間95%有機である一定の勾配を利用した。流量は2 mL/分で一定であった。代替的に、液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）データを、Agilent Technologies 1200 Series LCMSDを使用して取得した。このLCMSDは、ESIイオン化法を利用するAPI-ESIイオン化法を利用しており、摂氏45度の（XBridge C18、粒径3.5 μm、寸法4.6 x 50 mm）逆相カラムを備えている。移動相は、水及びアセトニトリル中の10 mMのNH₄HCO₃の溶媒の混合物から成っていた。1.4分以内に5%から95%有機へ増加し、1.6分間95%有機である一定の勾配を利用した。流量は1.8 mL/分で一定であった。

10

【0197】

Prep LC-MS：分取HPLCを、摂氏20度のWelch Xtimate 10u C18 100A、AXIA packed、250 x 21.2 mm逆相カラムを備えるGilson 281分取システムで実行した。移動相は、水中の0.1%ギ酸、及びアセトニトリル中の0.1%ギ酸の溶媒の混合物から成っていた。15分の期間にわたる70%水/30%有機から30%水/70%有機までの移動相の一定の勾配を利用した。流量は30 mL/分で一定であった。代替的に、カラム（Welch Xtimate 10u C18 21.2 x 250 mm, 10 μm）を備えており、移動相は、溶媒水（10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.05% NH₃・H₂O）及びアセトニトリルの混合物から成っていた。15分の期間にわたる70%水/30%有機から30%水/70%有機までの移動相の一定の勾配を利用した。流量は30 mL/分で一定であった。

20

【0198】

シリカゲルクロマトグラフィー：シリカゲルクロマトグラフィーを、Biotage（登録商標）Isolera One装置、またはBiotage（登録商標）Isolera Prime装置で実行した。

30

【0199】

プロトンNMR：¹H NMRスペクトルを、Bruker AVANCE III 400 MHz、400 MHz NMR機器（取得時間＝1秒の遅延を伴う3.16秒；8～32スキャン）またはBruker AVANCE III 400 MHz、400 MHz NMR機器（取得時間＝1秒の遅延を伴う3.98秒；8～32スキャン）またはBruker AVANCE III 500 MHz、500 MHz NMR機器（取得時間＝1秒の遅延を伴う3.17秒；8～32スキャン）で実行した。別段の表示がない限り、DMSO-d₆溶媒中のすべてのプロトンは、残留DMSO（2.50 ppm）に対する100万分の1（ppm）として報告された。

40

【0200】

SFC：Waters分取システム（SFC80，SFC150，SFC200，SFC350）。

【0201】

キラル-HPLC：Gilson 281（製造供給元：GILSON）

【0202】

当業者であれば、勾配、カラム長及び流量の変更が可能であること、並びに分析対象の化学種に応じてある条件が他の条件よりも化合物の特性評価により得適している場合があ

50

ることを、認識するであろう。

【0203】

以下の記号は、好ましい実施例及び調製の部に示されて使用される分取HPLC条件を指す。個々の勾配は、各化合物に対して適切に最適化された。

【表4】

分取HPLC記号	条件
HPLC-1	X t i m a t e 150A, 21. 2 x 250mm, 10mm; 15-95%MeCN/H ₂ O (0.1%NH ₄ HCO ₃)
HPLC-2	X t i m a t e 150A, 21. 2 x 250mm, 10mm; 15-95%MeCN/H ₂ O (0.1%NH ₄ HCO ₃ +NH ₄ OH)
HPLC-3	X t i m a t e 150A, 21. 2 x 250mm, 10mm; 15-95%MeCN/H ₂ O (10mM NH ₄ HCO ₃)
HPLC-4	X t i m a t e 150A, 21. 2 x 250mm, 10mm; 15-95%MeCN/H ₂ O (10mM NH ₄ HCO ₃ +NH ₄ OH)
HPLC-5	X t i m a t e 150A, 21. 2 x 250mm, 10mm; 15-95%MeCN/H ₂ O (0.1%HCO ₂ H)

10

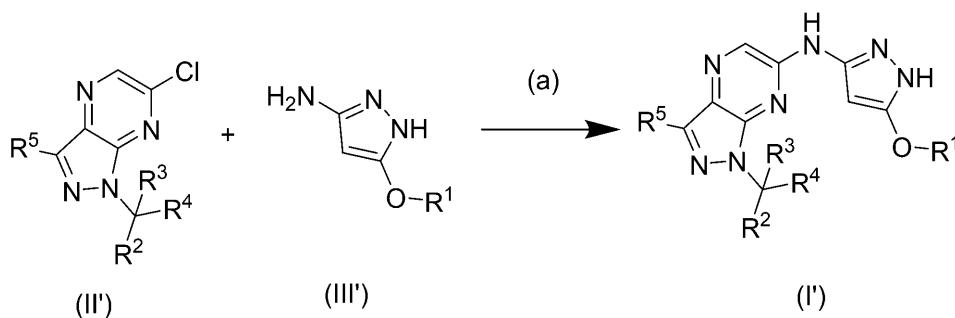
20

【0204】

全体的スキーム

第1プロセスにより、スキーム1に示すように、式(I')の化合物を式(II')及び(III')の化合物から調製してもよい。

【化23】



30

スキーム1

【0205】

式(I')の化合物を、プロセスステップ(a)バックワルド・ハートウィッグクロスカップリングに従って、式(II')及び(III')の化合物から調製してもよい。典型的な条件は、高い温度での適切な溶媒中の適切な無機塩基及び適切な触媒の存在下での式(III')のアミン及び式(II')の塩化物の反応を含む。好ましい条件は、90℃から130℃の間でのジオキサン、トルエン、t-AmOH、NMPまたはDMFなどの適切な溶媒中のCs₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄またはKOAcなどの適切な塩基の存在下で、BrettPhos Pd G3, tBuBrettPhos Pd G3, BrettPhos Pd G4, tBuBrettPhos Pd G4, t-BuXphos Pd G3, tBuXphos Pd G4またはXantphos Pd G3もしくはPd₂(dba)₃/tBuXPhosの存在下での式(II')及び(I

40

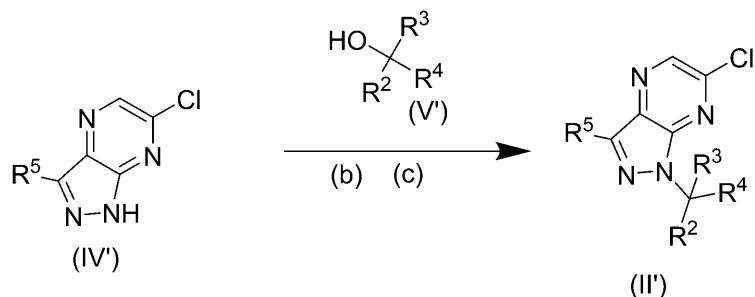
50

ⅠⅠ') の化合物の反応を含む。

【 0 2 0 6 】

第 2 プロセスにより、スキーム 2 に示すように、式 (ⅠⅠ') の化合物を式 (ⅠⅤ') 及び (Ⅴ') の化合物から調製してもよい。

【 化 2 4 】



スキーム 2

10

【 0 2 0 7 】

式 (ⅠⅠ') の化合物 (ここで、 R^3 または R^4 の少なくとも 1 つは H である) を、プロセスステップ (b) Mitsunobu 反応に従って、式 (ⅠⅤ') 及び (Ⅴ') の化合物から調製してもよい。典型的な条件は、 0°C から 80°C の間での THF またはトルエンなどの適切な溶媒中の PPh_3 の存在下で、DIAD または DEAD などの適切なアゾジカルボキシラートの存在下での式 (ⅠⅤ') の化合物及び式 (Ⅴ') のアルコールの反応を含む。

20

【 0 2 0 8 】

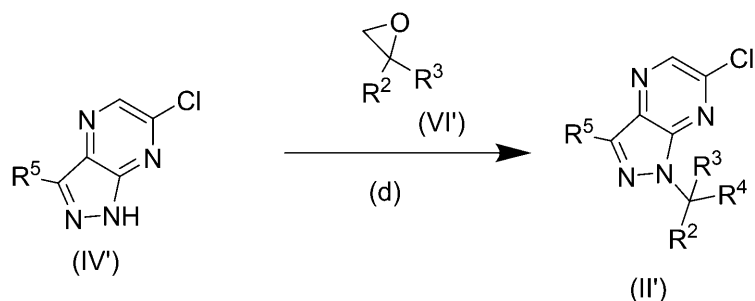
代替的に、式 (ⅠⅠ') の化合物 (ここで、 R^3 及び R^4 の両方ともが H でない) を、プロセスステップ (c) アルキル化反応に従って、式 (ⅠⅤ') 及び (Ⅴ') の化合物から調製してもよい。典型的な条件は、 0°C から室温の間での DCM などの適切な極性非プロトン性溶媒中で、 TfOH などの酸触媒の存在下での式 (ⅠⅤ') 及び (Ⅴ') の化合物の反応を含む。

【 0 2 0 9 】

第 3 プロセスにより、スキーム 3 に示すように、式 (ⅠⅠ') の化合物を式 (ⅠⅤ') 及び (ⅤⅠ') の化合物から調製してもよい。

30

【 化 2 5 】



スキーム 3

40

【 0 2 1 0 】

式 (ⅠⅠ') の化合物を、プロセスステップ (d) エポキシド開環反応により、式 (ⅠⅤ') 及び (ⅤⅠ') の化合物から調製してもよい。典型的な条件は、室温から高い温度 (90°C など) の間での MeCN などの適切な極性非プロトン性溶媒中で、 K_2CO_3 などの適切な無機塩基の存在下での式 (ⅠⅤ') 及び (ⅤⅠ') の化合物の反応を含む。

【 0 2 1 1 】

50

式 (I I')、(I V')、(V') 及び (V I') の化合物は、市販されているか、または文献で知られている方法、もしくは以下の実験の部で説明される方法から類推して調製されてもよい。

【0212】

式 (I')、(I I') 及び (I V') の化合物を、当業者には既知である標準的な化学変換によって式 (I')、(I I') 及び (I V') の代替化合物に変換してもよい。これらの変換の例には次のものが含まれるが、これらに限定されない。

【0213】

NaBH₄ を使用したケトンの第二級アルコールへの還元、セレクトフルオールもしくは DAST を使用したフッ素化、HBF₄ と併せて NCS を使用した塩素化、スティル法を使用したヨウ化アリールのケトンへの変換、または CuCN を使用したヨード基のニトリルへの変換。

10

【0214】

I' 当業者であれば、式 (I') の化合物の調製には、適切な保護基戦略を利用することが必要な場合があることを理解するであろう。典型的な保護基は、ピラゾールを含むアミンの保護にカルバマート、好ましくは Boc、または第一級もしくは第二級アルコールを保護するための TIPS もしくはベンジル基を含んでもよい。

【0215】

スキームで説明されている順序とは異なる順序で変換を実行する、または本発明の所望の化合物を提供するために1つまたは複数の変換を変更することが必要になる、または望まれる場合があることをさらに理解するであろう。

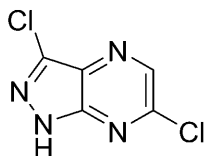
20

【0216】

調製

調製1 3, 6-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

【化26】



30

【0217】

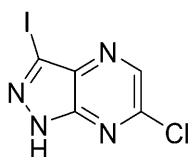
BF₄ (852 mg、9.71 mmol)、続いて NCS (864 mg、6.47 mmol) を、MeCN (12 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (500 mg、6.47 mmol) の懸濁液に添加し、反応物を 90 °C で一晩加熱した。冷却した混合物を真空中で濃縮し、1 M の NaOH (9.5 mL) を添加して溶液を中和した。その結果として得られた懸濁物質を濾過して取り除き、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を淡黄色固体として得た (596 mg)。LCMS m/z = 191 [M+H]⁺。

【0218】

40

調製2 6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

【化27】



【0219】

HBF₄ (1.704 g、19.4 mmol) 及び 1-ヨードピロリジン-2, 5-ジオ

50

ン (2.91 g、12.9 mmol) を、MeCN 中の 6-クロロ-1H-ピラゾール [3, 4-b] ピラジン (1.0 g、6.47 mmol) 溶液に添加し、反応物を 80℃ に 2 時間加熱した。冷却した反応物を真空中で濃縮し、残留物を水で希釈し、次いで、NaOH (2.5 mL) 及びチオ硫酸ナトリウムを、赤みがかった色が一様に淡黄色に変わるまで添加した。混合物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を得た (1.71 g、収率 94%)。LCMS $m/z = 281$ $[M+H]^+$ 。

【0220】

調製 3 6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン

【化28】

10



【0221】

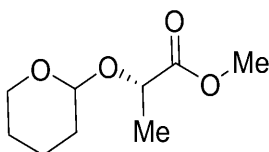
MeCN (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (500 mg、3.23 mmol) 及びセレクトフルオル (2.28 g、6.46 mmol) の混合物を密閉管中で、100℃ で 15 時間攪拌した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc/PE (1/1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (120 mg、収率 22%)。LCMS $m/z = 173$ $[M+H]^+$ 。

20

【0222】

調製 4 メチル = (2S) - 2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) プロパノアート

【化29】



30

【0223】

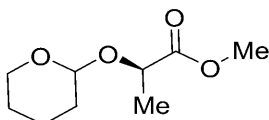
DCM (100 mL) 中のメチル = (S) - 2 - ヒドロキシプロパノアート (10.0 g、96.1 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (8.08 g、96.1 mmol) 及び TsOH (1.65 g、9.61 mmol) の混合物を、3 時間攪拌した。反応混合物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/30) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た (9.70 g、収率 53%)。

40

【0224】

調製 5 メチル = (2R) - 2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) プロパノアート

【化30】



50

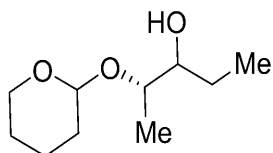
【0225】

調製4に記載の手順に従って、メチル＝(R)－2－ヒドロキシプロパノアートから、表題化合物を黄色油として得た(97.7g、53%)。

【0226】

調製6 (2S)－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)ペンタン－3－オール

【化31】



10

【0227】

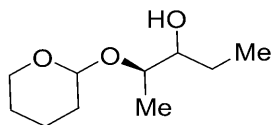
N₂下で、トルエン(30mL)中のメチル＝(2S)－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)プロパノアート(調製4、700mg、3.72mmol)の混合物にDIBAL-H(1.5M/トルエン、2.8mL、4.2mmol)を－78℃で滴加し、混合物を－70℃で30分間攪拌した。臭化エチルマグネシウム(THF中の1.0M、6.0mL、6.0mmol)を添加し、反応物を－70℃で20分間攪拌し、ゆっくり室温まで温めた。反応混合物を氷水に注ぎ、すべての沈殿物が溶解するまでHCl水溶液(10%)を添加した。水相をTHF/トルエンで抽出し、併せた有機層を水、NaOH水溶液(1M)及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE(1/5)で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た(600mg、収率85%)。

20

【0228】

調製7 (2R)－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)ペンタン－3－オール

【化32】



30

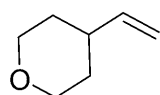
【0229】

調製7に記載の手順に従って、メチル＝(2R)－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)オキシ)プロパノアート(調製5)から、表題化合物を黄色油として得た(600mg、85%)。

【0230】

調製8 4－ビニルテトラヒドロ－2H－ピラン

【化33】



40

【0231】

THF(25mL)中の水素化ナトリウム(2.08g、52.5mmol)の混合物に臭化メチルトリフェニルホスファニウム(18.70g、52.5mmol)を添加し

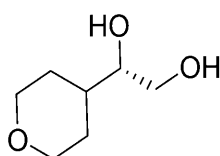
50

、混合物を2時間還流しながら加熱した。室温まで冷却した後、オキサン-4-カルバルデヒド (5.00 g、43.8 mmol) を添加し、反応物を室温で15時間攪拌した。反応物をエーテルで希釈し、NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc/PE (1/5) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、表題化合物を無色油として得た (0.9 g、収率18%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.83–5.75 (m, 1H), 5.02–4.93 (m, 2H), 3.85–3.82 (m, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 2.19–2.14 (m, 1H), 1.32–1.24 (m, 4H)。

【0232】

調製9 (S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エタン-1, 2-ジオール

【化34】



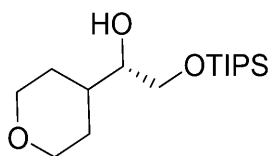
【0233】

t-BuOH:H₂O 1:1 (150 mL) 中のAD-mix-α (12.7 g、16 mmol) の混合物に4-ビニルテトラヒドロ-2H-ピラン (調製8、0.9 g、8 mmol) を0℃で添加し、溶液を室温まで温めた。反応物をアルミホイルで覆って光を遮断し、次いで室温で2日間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、亜硫酸ナトリウム (15 g) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。EtOAcを添加し、層を分離し、水層をEtOAc (2x) 及びDCM:MeOH 10:1で抽出した。併せた有機層を乾燥させ、減圧下で蒸発させて、表題化合物を黄色油として得た (0.6 g、収率51%)。LCMS m/z = 147 [M+H]⁺。

【0234】

調製10 (S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ) エタン-1-オール

【化35】



【0235】

DCM (6 mL) 中の (1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エタン-1, 2-ジオール (調製9、600 mg、4.10 mmol) 及び1H-イミダゾール (830 mg、12.2 mmol) の混合物にクロロトリス (プロパン-2-イル) シラン (790 mg、4.10 mmol) を0℃で添加し、反応物を室温で15時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を真空中で蒸発させ、残留物を、EtOAc/PE (1/5) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た (0.7 g、収率56%)。LCMS m/z = 303 [M+H]⁺。

【0236】

調製11 2, 2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エタン-1-オール

10

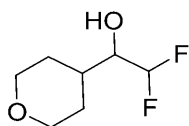
20

30

40

50

【化 3 6】



【0 2 3 7】

DMF (5 mL) 中のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (500 mg、4.38 mmol)、(ジフルオロメチル)トリメチルシラン (543 mg、4.38 mmol) 及び CsF (1.99 g、13.14 mmol) の混合物を一晩攪拌した。TBAF (5 当量) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/4) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (230 mg、収率 31%)。LCMS m/z = 167 [M+H]⁺。

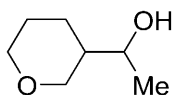
10

【0 2 3 8】

調製 12 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エタン-1-オール

【化 3 7】

20



【0 2 3 9】

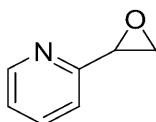
THF (20 mL) 中のテトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルバルデヒド (500 mg、4.38 mmol) の溶液に MeMgBr (THF 中の 1 M、4.4 mL、4.4 mmol) を 0℃ で添加し、反応物をこの温度で 30 分間攪拌し、次いで室温まで温め、さらに 2 時間攪拌した。その結果として得られた混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させ、粗表題化合物を得て、それを次のステップで直接使用した。

30

【0 2 4 0】

調製 13 2-(オキシラン-2-イル)ピリジン

【化 3 8】



40

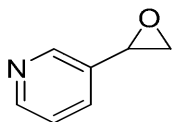
【0 2 4 1】

H₂O (25 mL) 及びジオキサン (90 mL) の溶液に、2-エテニルピリジン (14 g、133 mmol) 及び AcOH (7.98 g、133 mmol) を添加し、次いで 1-ブロモピロリジン-2, 5-ジオン (25.9 g、146 mmol) をゆっくり添加し、混合物を 1 時間攪拌した。Na₂CO₃ (42.2 g、399 mmol) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を真空中で約 20 mL まで濃縮し、次いで、EtOAc/PE (1/2) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、表題化合物を黄色油として得た (14 g、87%)。LCMS m/z = 122 [M+H]⁺。

【0 2 4 2】

50

調製 1 4 3 - (オキシラン-2-イル) ピリジン
【化 3 9】

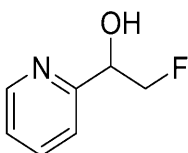


【0 2 4 3】

調製 1 3 に記載の手順に従って、3-エテニルピリジンから、表題化合物を黄色油として得た (4 g、収率 35%)。LCMS $m/z = 122$ $[M+H]^+$ 。 10

【0 2 4 4】

調製 1 5 2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル) エタン-1-オール
【化 4 0】



20

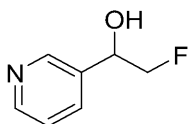
【0 2 4 5】

2-(オキシラン-2-イル) ピリジン (調製 1 3、8 g、66.0 mmol) 及び 1 M の TBAF/THF (120 mL) の混合物を還流下で 1 日間加熱した。冷却した反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を真空中で約 20 mL まで濃縮し、次いで、EtOAc/PE (1/3) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製することにより、表題化合物を黄色油として得た (1 g、収率 11%)。LCMS $m/z = 142$ $[M+H]^+$ 。

【0 2 4 6】

調製 1 6 2-フルオロ-1-(ピリジン-3-イル) エタン-1-オール
【化 4 1】

30

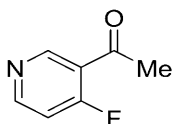


【0 2 4 7】

調製 1 5 に記載の手順に従って、3-(オキシラン-2-イル) ピリジン (調製 1 4) から、表題化合物を黄色油として得た (120 mg、収率 3%)。LCMS $m/z = 142$ $[M+H]^+$ 。 40

【0 2 4 8】

調製 1 7 1-(4-フルオロピリジン-3-イル) エタン-1-オン
【化 4 2】



【0 2 4 9】

50

パート１。DMF（５ｍＬ）中の４－フルオロピリジン－３－カルボン酸（３００ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、メトキシ（メチル）アミン塩酸塩（３１０ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）及びDIPEA（５４８ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ）の溶液にHATU（９６５ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc／PE（１／１）で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４－フルオロ－N－メトキシ－N－メチルニコチンアミド（２５０ｍｇ、収率６４％）を黄色固体として得た。

【０２５０】

パート２。THF（５ｍＬ）中の４－フルオロ－N－メトキシ－N－メチルピリジン－３－カルボキサミド（パート１、２００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の混合物にMeMgBr（THF中の２Ｍ、２．２ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、残留物を、EtOAc／PE（１／１）で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た（１５０ｍｇ、収率８０％）。LCMS $m/z = 140$ $[M+H]^+$ 。

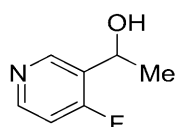
10

【０２５１】

調製１８ １－（４－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化４３】

20



【０２５２】

MeOH（４ｍＬ）中の１－（４－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オン（調製１７、１５０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の混合物にNaBH₄（１６２ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１０分間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc／PE（２／１）で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た（１００ｍｇ、収率６６％）。LCMS $m/z = 142$ $[M+H]^+$ 。

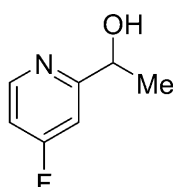
30

【０２５３】

調製１９ １－（４－フルオロピリジン－２－イル）エタン－１－オール

【化４４】

40



【０２５４】

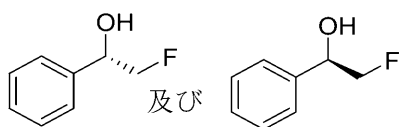
THF（５０ｍＬ）中の０℃の４－フルオロピリジン－２－カルバルデヒド（２．５ｇ、１９．９ｍｍｏｌ）の溶液にMeMgBr（THF中の２Ｍ、１５ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc／PE（２／１）で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た（１．７ｇ、６４％）。LCMS $m/z = 142$ $[M+H]^+$ 。

50

【0255】

調製20及び21 (S)-2-フルオロ-1-フェニルエタン-1-オール及び(R)-2-フルオロ-1-フェニルエタン-1-オール

【化45】



10

【0256】

N_2 下で、MeCN/H₂O (100 mL / 50 mL) 中のスチレン (10.0 g、96.01 mmol) 及びセレクトフルオール試薬 (51.0 g、144.02 mmol) の混合物を、90℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAcで抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/20~1/5) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-フルオロ-1-フェニルエタン-1-オール (2.50 g、収率73%) を黄色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.40-7.25 (m, 5H), 5.72 (d, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.50-4.01 (m, 2H)。

20

【0257】

これを、OD-H20 x 250 mm、10 μm (Daicel) のカラム、移動相: 70 g/minにてCO₂/MeOH (0.2% MeOH/NH₃) = 85/15を使用し、SFCによってさらに精製し、以下を提供する。

【0258】

鏡像異性体1: (S)-2-フルオロ-1-フェニルエタン-1-オールまたは(R)-2-フルオロ-1-フェニルエタン-1-オール、300 mg。

【0259】

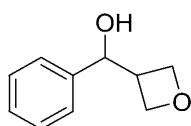
鏡像異性体2: (R)-2-フルオロ-1-フェニルエタン-1-オールまたは(S)-2-フルオロ-1-フェニルエタン-1-オール (300 mg)。

30

【0260】

調製22 オキセタン-3-イル(フェニル)メタノール

【化46】



【0261】

N_2 下で、THF (10 mL) 中のオキセタン-3-カルバルデヒド (500 mg、5.80 mmol) の溶液にフェニルリチウム (13 mL、17.4 mmol) を-78℃でゆっくり添加し、反応物を-78℃で30分間、さらに室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を減圧下で蒸発させ、表題化合物を得た (1.2 g、粗製物)。

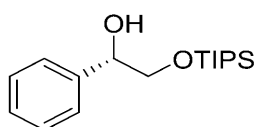
40

【0262】

調製23 (S)-1-フェニル-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)エタン-1-オール

50

【化 4 7】



【0 2 6 3】

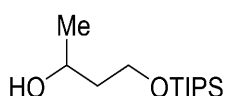
DMF (10 mL) 中の (S) - 1 - フェニルエタン - 1 , 2 - ジオール (1.50 g、10.8 mmol) 及び 1 H - イミダゾール (2.20 g、32.5 mmol) の混合物に、クロロトリイソプロピルシラン (2.09 g、10.8 mmol) を 25 °C で滴加し、反応物を一晩攪拌した。反応物を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc / PE (1 / 30) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た (900 mg、収率 28%)。

10

【0 2 6 4】

調製 2 4 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ブタン - 2 - オール

【化 4 8】



20

【0 2 6 5】

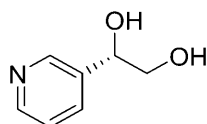
DCM (30 mL) 中のブタン - 1 , 3 - ジオール (2 g、22.1 mmol) 及び 1 H - イミダゾール (4.51 g、66.3 mmol) の混合物にクロロトリス (プロパン - 2 - イル) シラン (4.26 g、22.1 mmol) を 0 °C で添加し、反応物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、有機層を真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc / PE (1 / 5) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油として得た (2 g、収率 37%)。LCMS m/z = 247 [M+H]⁺。

30

【0 2 6 6】

調製 2 5 (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオール

【化 4 9】



40

【0 2 6 7】

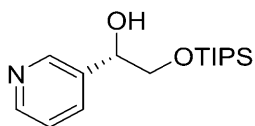
調製 9 に記載した手順と同様の手順に従って、3 - ビニルピリジンから、表題化合物を黄色油として得た (700 mg、収率 38%)。LCMS m/z = 140 [M+H]⁺。

【0 2 6 8】

調製 2 6 (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エタン - 1 - オール

50

【化 5 0】



【0 2 6 9】

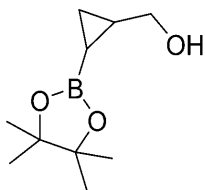
調製 2 3 に記載の方法に従って、(1 S) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオール (調製 2 5) から、表題化合物を黄色油として得た (7 0 0 m g、収率 4 7 %)。LCMS $m/z = 296$ $[M+H]^+$ 。

10

【0 2 7 0】

調製 2 7 (2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロプロピル) メタノール

【化 5 1】



20

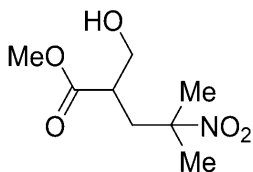
【0 2 7 1】

THF (2 0 m L) 中のエチル = 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (3 0 0 m g、1 . 2 4 m m o l) の溶液に $LiAlH_4$ (1 5 0 m g、3 . 7 2 m m o l) を 0 °C で添加し、反応物を 1 8 時間攪拌した。反応混合物を $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ でクエンチし、混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を黄色油として得て (2 0 6 m g、粗製物)、これを次のステップで直接使用した。

【0 2 7 2】

30

調製 2 8 メチル = 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 4 - ニトロペンタノアート
【化 5 2】



【0 2 7 3】

40

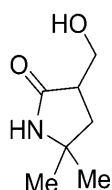
THF (8 m L) 中の 2 - ニトロプロパン (9 1 7 m g、1 0 . 3 m m o l) の溶液に DBU (1 3 1 m g、0 . 8 6 1 m m o l) を添加した。6 5 °C で 1 0 分間攪拌した後、メチル = 2 - (ヒドロキシメチル) プロパー - 2 - エノアート (1 g、8 . 6 1 m m o l) を滴加した。反応混合物を 8 0 °C で 2 時間、次いで 2 5 °C で 1 6 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、有機層を真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc / PE (1 / 4) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た (9 0 0 m g、収率 5 1 %)。

【0 2 7 4】

調製 2 9 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン

50

【化 5 3】



【0 2 7 5】

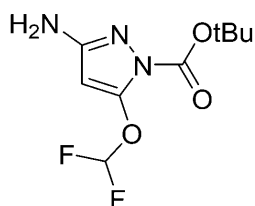
EtOH (5 mL) 中のメチル＝2－（ヒドロキシメチル）－4－メチル－4－ニトロペンタノアート（調製 28、350 mg、1.70 mmol）の溶液にラネー Ni（100 mg）を添加し、反応物を 25℃、2 バールの H₂ 下で 16 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を白色固体として得た（200 mg、収率 82%）。LCMS m/z = 144 [M+H]⁺。

10

【0 2 7 6】

調製 30 tert-ブチル＝3－アミノ－5－（ジフルオロメトキシ）－1H－ピラゾール－1－カルボキシレート

【化 5 4】



20

【0 2 7 7】

DCM (200 mL) 中の 5－（ジフルオロメトキシ）－1H－ピラゾール－3－アミン（24 g、64.39 mmol、純度 40%）の溶液に、KOH（4.5 M、114.47 mL）及び Boc₂O（28.10 g、128.77 mmol）を添加し、反応物を 50℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を DCM（40 mL × 3）で抽出し、併せた有機層をブライン（40 mL × 3）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO 0～13% EtOAc / PE）によって精製し、表題化合物を白色固体として得た（5 g、収率 31.16%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 7.52－7.11（m, 1H），6.66（br s, 2H），5.12（s, 1H），1.52－1.61（m, 9H）。

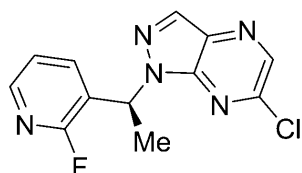
30

【0 2 7 8】

調製 31 (S)－6－クロロ－1－（1－（2－フルオロピリジン－3－イル）エチル）－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

40

【化 5 5】



【0 2 7 9】

THF (8 mL) 中の 6－クロロ－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（400 m

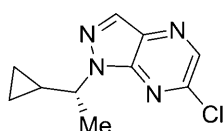
50

g、2.59 mmol)、(R)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エタン-1-オール(438 mg、3.11 mmol)及び PPh_3 (815 mg、2.59 mmol)の混合物を氷浴中で冷却した。DIAD(628 mg、3.11 mmol)を滴加し、反応物を室温までゆっくり温め、一晚攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルに予めロードし、Iscoクロマトグラフィー(0から60% EtOAc/Hex)により精製して、無色油を得た。これを逆相Isco(0から100% MeCN/0.1% TFA水溶液)によってさらに精製した。生成物を、 NaHCO_3 を使用して中和し、DCM(3×)で抽出した。併せた有機抽出物を減圧下で蒸発させて、表題化合物を無色油として得た(320 mg、収率44.6%)。LCMS m/z = 278 [$M+H$] $^+$ 。

10

【0280】

調製32 (R)-6-クロロ-1-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン
【化56】



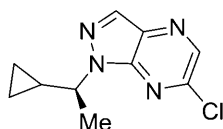
20

【0281】

THF中の6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(300 mg、1.94 mmol)、(S)-1-シクロプロピルエタン-1-オール(167 mg、1.94 mmol)及び PPh_3 (611 mg、2.329 mmol)の混合物を氷浴中で冷却した。DIAD(471 mg、2.329 mmol)を滴加し、反応物を室温までゆっくり温めた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルに予めロードし、Iscoクロマトグラフィー(0から60% EtOAc/Hex)により精製して、無色油を得た。これを逆相Isco(0から100% MeCN/0.1% TFA水溶液)によってさらに精製し、表題化合物を無色油として得た(70 mg)。

【0282】

調製33 (S)-6-クロロ-1-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン
【化57】



30

【0283】

調製32に記載した手順と同様の手順に従って、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン及び(R)-1-シクロプロピルエタン-1-オールから、表題化合物を無色油として得た(152 mg、収率35.2%)。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.22 (p, 1H), 1.71 (dd, 3H), 0.70 (p, 1H), 0.41 (t, 2H), 0.35 (t, 2H)。

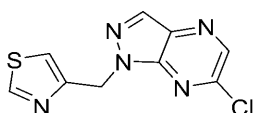
40

【0284】

調製34 4-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)チアゾール

50

【化 5 8】



【0 2 8 5】

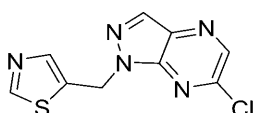
調製 3 2 に記載した手順と同様の手順に従って、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン及びチアゾール-4-イルメタノールから、表題化合物を無色油（そのままにしておくで固化した）として得た（242 mg、収率 49.5%）。LCMS $m/z = 252, 253$ $[M+H]^+$ 。

10

【0 2 8 6】

調製 3 5 5-（（6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル）メチル）チアゾール

【化 5 9】



20

【0 2 8 7】

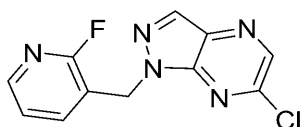
調製 3 2 に記載した手順と同様の手順に従って、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン及びチアゾール-5-イルメタノールから、表題化合物を白色固体として得た（243 mg、収率 49.5%）。LCMS $m/z = 252, 253$ $[M+H]^+$ 。

【0 2 8 8】

調製 3 6 6-クロロ-1-（（2-フルオロピリジン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

【化 6 0】

30



【0 2 8 9】

THF（5 mL）中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン（200 mg、1.294 mmol）、（2-フルオロピリジン-3-イル）メタノール（197 mg、1.553 mmol）及び PPh_3 （407 mg、1.553 mmol）の混合物を氷浴中で冷却した。DIAD（314 mg、1.553 mmol）を滴加し、反応物を室温までゆっくり温めた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルに予めロードし、Isco クロマトグラフィー（0 から 100% EtOAc/Hex）により精製して、表題化合物を無色油（そのままにしておくで固化した）として得た（216 mg、収率 63.5%）。LCMS $m/z = 264$ $[M+H]^+$ 。

40

【0 2 9 0】

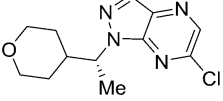
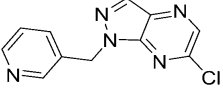
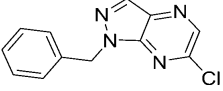
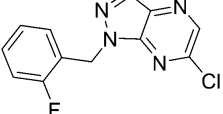
調製 3 7 ~ 5 7

【0 2 9 1】

調製 3 6 に記載した手順と同様の手順に従って、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン及び適切なアルコールから、以下の表内の化合物を調製した。

50

【表 5 - 1】

調製番号	名称／構造／アルコール／データ
37	(R) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(S) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エタン - 1 - オール 250mg、収率83%、白色固体として。LCMS $m/z = 267$ $[M+H]^+$
38	6 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：ピリジン - 3 - メタノール 153mg、収率38.5%、無色油（そのままにしておくで固化した）。LCMS $m/z = 247$ $[M+H]^+$
39	1 - ベンジル - 6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：ベンジルアルコール 201mg、収率50.8%、無色油（そのままにしておくで固化した）として。LCMS $m/z = 245$ $[M+H]^+$
40	6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(2 - フルオロフェニル) メタノール 243mg、収率71.5%、無色油（そのままにしておくで固化した）として。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 12.24 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.24-7.10 (m, 3H), 5.80 (s, 2H)。

10

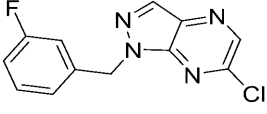
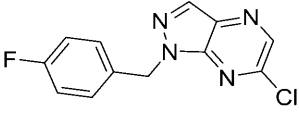
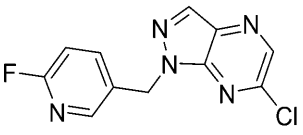
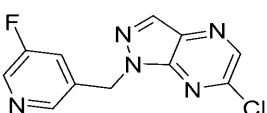
20

30

40

50

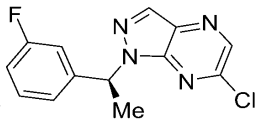
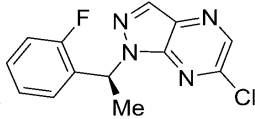
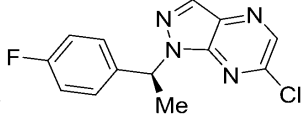
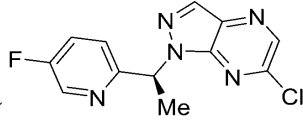
【表 5 - 2】

4 1	6-クロロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：(3-フルオロフェニル)メタノール 193mg、収率56.8%、無色油として。LCMS $m/z = 263$, 264 $[M+H]^+$	10
4 2	6-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：(4-フルオロフェニル)メタノール 243mg、収率71.5%、無色油として。LCMS $m/z = 263$, 264 $[M+H]^+$	20
4 3	6-クロロ-1-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：(6-フルオロピリジン-3-イル)メタノール 170mg、収率49.8%、無色油（そのままにしておくと固化した）。LCMS $m/z = 264$ $[M+H]^+$	30
4 4	6-クロロ-1-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：(5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール 179mg、収率52.5%、白色固体として。LCMS $m/z = 265$ $[M+H]^+$	40

40

50

【表 5 - 3】

45	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H  ーピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン アルコール: (R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール 216 mg、収率 60.3%、淡黄色油として。LCMS $m/z = 277, 278$ $[M+H]^+$
46	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H  ーピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン アルコール: (R) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール 188 mg、収率 35%、淡黄色油。LCMS $m/z = 277$ $[M+H]^+$
47	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H  ーピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン アルコール: (R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール 276 mg、収率 51.4%、淡黄色油。^1H NMR (500 Hz, $CDCl_3$) δ: 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.00 (dd, 2H), 6.16 (q, 1H), 2.00 (d, 3H)。
48	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール: (R) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オール 481 mg、収率 66.9%、無色粘稠油として。LCMS $m/z = 278, 279$ $[M+H]^+$

10

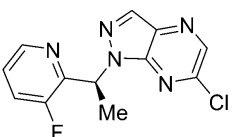
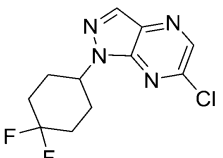
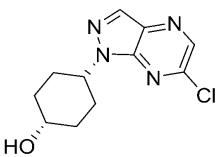
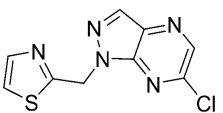
20

30

40

50

【表 5 - 4】

49	(S) - 6-クロロ-1-(1-(3-フルオロピリジン-2-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：(R) - 1-(3-フルオロピリジン-2-イル) エタン-1-オール 481mg、収率66.9%、無色粘稠油として。LCMS $m/z = 278, 279$ $[M+H]^+$
50	6-クロロ-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 232mg、収率65.7%、白色固体として。LCMS $m/z = 273, 274$ $[M+H]^+$
51	(1s, 4s) - 4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロヘキサン-1-オール  アルコール：(1r, 4r) - シクロヘキサン-1,4-ジオール。 95mg、収率19.4%、白色固体として。LCMS $m/z = 253$ $[M+H]^+$
52	2-(6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) チアゾール  アルコール：チアゾール-2-イルメタノール 243mg、収率49.7%、粘稠油として。LCMS $m/z = 252, 253$ $[M+H]^+$

10

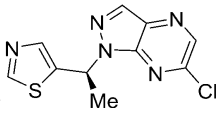
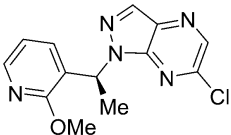
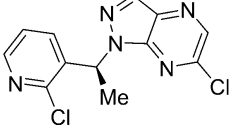
20

30

40

50

【表 5 - 5】

5 3	(S) - 5 - (1 - (6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) エチル) チアゾール  アルコール：(R) - 1 - (チアゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オール 3 7 9 m g、収率 5 5. 1 %、淡黄色油として。LCMS $m/z = 266$ $[M+H]^+$
5 4	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 4 3 7 m g、収率 5 8. 3 %、白色固体として。LCMS $m/z = 290$ $[M+H]^+$
5 5	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 4 7 3 m g、収率 6 2. 1 %、白色固体として。LCMS $m/z = 296$ $[M+H]^+$
5 6	6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：2, 2 - ジフルオロ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オール 5 3 m g、収率 3 8 %、淡黄色固体として。LCMS $m/z = 296, 297$ $[M+H]^+$

10

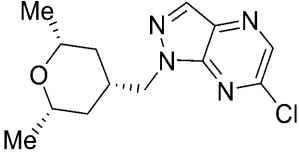
20

30

40

50

【表 5 - 6】

57	6-クロロ-1-((2R, 4r, 6S)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：((2R, 4r, 6S)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール 793mg、87%、粘稠油として。LCMS $m/z = 281$ [M+H]⁺

10

【0292】

調製58～61

20

【0293】

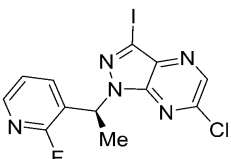
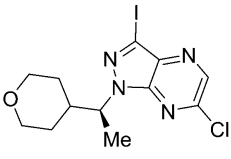
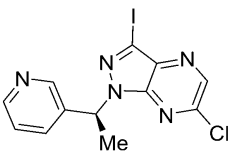
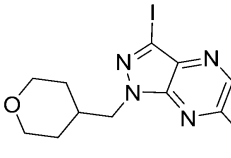
調製36に記載した手順と同様の手順に従って、6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン及び適切なアルコールから、以下の表内の化合物を調製した。

30

40

50

【表 6】

調製 番号	名称／構造／アルコール／データ
58	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 1. 08 g、収率 70.9%、白色固体として。LCMS $m/z = 405$ $[M+H]^+$
59	(S) - 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタン - 1 - オール 602 mg、収率 86%、オフホワイト色固体として。LCMS $m/z = 393$ $[M+H]^+$
60	(S) - 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 583 mg、収率 56.5%、オフホワイト色固体として。
61	6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 イル) メタノール 1. 03 g、収率 76%、白色結晶性固体として。

【0294】

調製 62 (S) - 3, 6 - ジクロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン

10

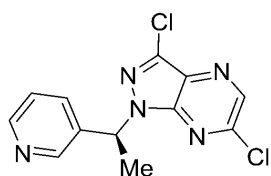
20

30

40

50

【化 6 1】



【0295】

THF (8 mL) 中の 3, 6-ジクロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (300 mg、1.587 mmol)、(R)-1-(ピリジン-3-イル) エタン-1-オール (215 mg、1.746 mmol) 及び PPh₃ (500 mg、1.905 mmol) の混合物を氷浴中で冷却した。DIAD (385 mg、1.905 mmol) を滴加し、反応物を室温までゆっくり温めた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルに予めロードし、Isco クロマトグラフィー (0 から 40% EtOAc / Hex) により精製した。生成物をさらに Isco (0 ~ 60% EtOAc / DCM) で精製して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た (230 mg)。LCMS m/z = 296 [M+H]⁺。

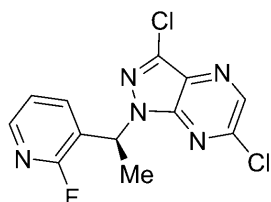
10

【0296】

調製 63 (S)-3, 6-ジクロロ-1-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル) エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン

20

【化 6 2】



30

【0297】

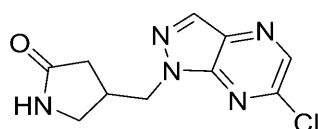
THF (8 mL) 中の 3, 6-ジクロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (213 mg、1.127 mmol)、(R)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル) エタン-1-オール (175 mg、1.24 mmol) 及び PPh₃ (355 mg、1.352 mmol) の混合物を氷浴中で冷却した。DIAD (273 mg、1.352 mmol) を滴加し、反応物を室温までゆっくり温めた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルに予めロードし、Isco クロマトグラフィー (0 から 40% EtOAc / Hex) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (182 mg)。LCMS m/z = 314 [M+H]⁺。

【0298】

調製 64 4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) ピロリジン-2-オン

40

【化 6 3】



【0299】

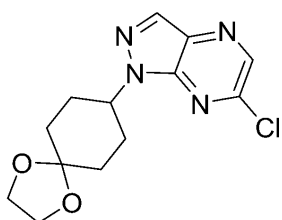
50

THF (10 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (300 mg、1.94 mmol)、4-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン (246 mg、2.135 mmol) 及び PPh₃ (611 mg、2.329 mmol) の混合物に DIAD (471 mg、2.329 mmol) を 0℃ で滴加し、反応物を室温まで温めた。反応を真空中で濃縮し、残留物を、MeOH/DCM (0 から 5%) で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト色固体として得た (152 mg)。LCMS m/z = 252 [M+H]⁺。

【0300】

調製 65 6-クロロ-1-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン
【化 64】

10



【0301】

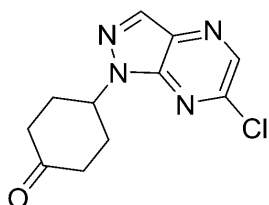
THF (8 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (300 mg、1.94 mmol)、1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-オール (368 mg、2.34 mmol) 及び PPh₃ (611 mg、2.34 mmol) の混合物を氷浴中で冷却した。DIAD (471 mg、2.34 mmol) を滴加し、反応物を室温までゆっくり温めた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルに予めロードし、Isco クロマトグラフィー (0 から 50% EtOAc/Hex) により精製して、表題化合物を無色油 (そのままにしておくで結晶化した) として得た (324 mg)。LCMS m/z = 295 [M+H]⁺。

20

【0302】

調製 66 4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロヘキサン-1-オン
【化 65】

30



40

【0303】

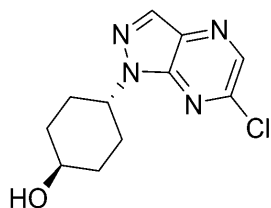
THF (3 mL) 中の 6-クロロ-1-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製 65、270 mg、0.92 mmol) の溶液に 1M の HCl (2.75 mL) を添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。反応物を 60℃ に 1 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、NaHCO₃ 水溶液を使用して中和した。その結果として得られた懸濁物質を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (194 mg、77.3%)。LCMS m/z = 251 [M+H]⁺。

【0304】

調製 67 (1r, 4r)-4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジ

50

ン-1-イル) シクロヘキサン-1-オール
【化66】



10

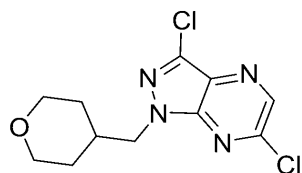
【0305】

MeOH (4 mL) 中の4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン(調製66、160 mg、0.638 mmol)の氷冷溶液にNaBH₄ (36 mg、0.957 mmol)を添加し、反応物を1時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して飽和NH₄Cl水溶液、次いで水を加えた。その結果として得られた懸濁液を数分間撹拌し、次いで濾過し、水で洗浄し、吸引乾燥させて、白色固体を得た(130 mg)。これをMeCNから再結晶させて、表題化合物を白色針状物として得た(90 mg)。LCMS m/z = 253 [M+H]⁺。

【0306】

調製68 3,6-ジクロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン
【化67】

20



【0307】

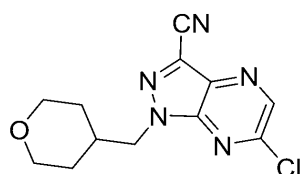
MeCN (2 mL) 中の6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製87、209 mg、0.827 mmol)の溶液にNCS (221 mg、1.654 mmol)及びHBF₄ (218 mg、2.481 mmol)を添加し、反応物を90℃で一晩加熱した。冷却した混合物を真空中で濃縮し、その結果として得られたスラリーを1MのNaOH (150 μL)で中和し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。これをIscoクロマトグラフィー(0から25% EtOAc/Hex)で精製して、白色固体の表題化合物を得た(135 mg、56.8%)。LCMS m/z = 289 [M+H]⁺。

30

【0308】

調製69 6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-カルボニトリル
【化68】

40



50

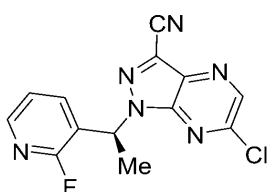
【0309】

DMSO (1.5 mL) 中の6-クロロ-3-ヨード-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製61、209 mg、0.552 mmol)の溶液にCuCN(54 mg、0.607 mmol)を添加し、反応物を150℃で1.5時間加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。二相混合物を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液を分離した。有機層を水で、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をIscoクロマトグラフィー(0から40% EtOAc/Hex)で精製して、表題化合物を白色固体として得た(62 mg、40.4%)。LCMS $m/z = 278$ [M+H]⁺。

10

【0310】

調製70 (S)-6-クロロ-1-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-カルボニトリル
【化69】



20

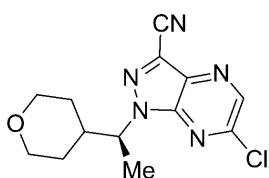
【0311】

調製69に記載の手順に従って、(S)-6-クロロ-1-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製58)から、表題化合物を白色固体として得た(105 mg、収率46.7%)。LCMS $m/z = 303$ [M+H]⁺。

【0312】

調製71 (S)-6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-カルボニトリル
【化70】

30



【0313】

調製69に記載の手順に従って、(S)-6-クロロ-3-ヨード-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製59)から、表題化合物を白色固体として得た(170 mg、収率37.9%)。LCMS $m/z = 292$ [M+H]⁺。

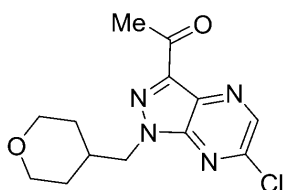
40

【0314】

調製72 1-(6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オン

50

【化 7 1】



【0315】

ジオキサン（10 mL）中の 6-クロロ-3-ヨード-1-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製 61、1.0 g、2.64 mmol）、トリブチル（1-エトキシビニル）スタンナン（1.002 g、2.77 mmol）及び Pd（PPh₃）Cl₂（93 mg、0.132 mmol）の混合物を、90℃で一晩撹拌した。反応物を 60℃に冷却し、1 M の HCl（2.6 mL）を添加し、混合物を 45 分間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、1 M の NaOH（2.6 mL）を添加し、混合物を EtOAc で希釈し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を Isco クロマトグラフィー（0 から 100% EtOAc/Hex）で精製して、表題化合物を淡黄色結晶性固体として得た（697 mg、収率 90%）。LCMS m/z = 295 [M+H]⁺。

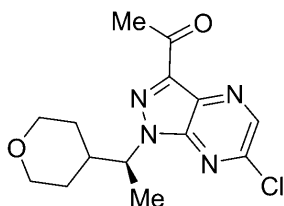
10

20

【0316】

調製 73 （S）-1-（6-クロロ-1-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル）エタン-1-オン

【化 7 2】



30

【0317】

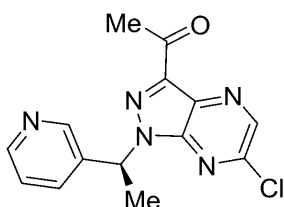
調製 72 に記載の手順に従って、（S）-6-クロロ-3-ヨード-1-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製 59）から、表題化合物をオフホワイト色固体として得た（634 mg、収率 80%）。LCMS m/z = 309 [M+H]⁺。

【0318】

調製 74 （S）-1-（6-クロロ-1-（1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル）エタン-1-オン

40

【化 7 3】



50

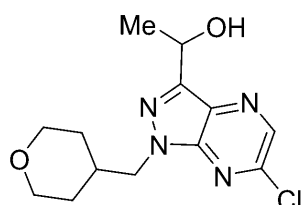
【0319】

調製72に記載の手順に従って、(S)-6-クロロ-3-ヨード-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製60)から、表題化合物を淡黄結晶性固体として得た(697mg、収率88%)。LCMS $m/z = 302$ $[M+H]^+$ 。

【0320】

調製75 1-(6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール
【化74】

10



【0321】

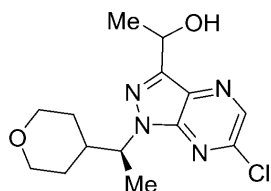
-40℃のMeOH(7mL)中の1-(6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オン(調製72、352mg、1.194mmol)の溶液にNaBH₄(45mg、1.194mmol)を添加し、反応物を室温までゆっくり温めた。飽和NH₄Cl水溶液及び水を加え、混合物を真空中で濃縮した。その結果として得られた水性スラリーを水とDCMとの間で区分化し、層を分離し、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をIscoクロマトグラフィー(0から100%EtOAc/Hex)で精製して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(217mg、61.2%)。LCMS $m/z = 297$ $[M+H]^+$ 。

20

【0322】

調製76 1-(6-クロロ-1-(1-(S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール
【化75】

30



【0323】

調製75に記載した手順と同様の手順に従って、(S)-1-(6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オン(調製73)から、表題化合物を無色粘稠油として得た(412mg、収率81%)。

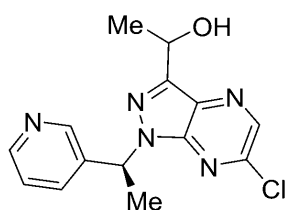
40

【0324】

調製77 1-(6-クロロ-1-(1-(S)-1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール

50

【化 7 6】



【0325】

10

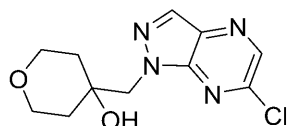
MeOH (5 mL) に溶解した (S)-1-(6-クロロ-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オン (調製 7 4、297 mg、0.98 mmol) の溶液に NaBH₄ (45 mg、1.18 mmol) を添加し、氷浴で冷却し、反応物を 20 分間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液で、次いで水でクエンチし、混合物を DCM で抽出した。併せた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を Isco クロマトグラフィー (0 から 5% MeOH / DCM) で精製して、表題化合物を黄褐色泡状物として得た (103 mg、34.4%)。LCMS m/z = 304 [M+H]⁺。

【0326】

20

調製 7 8 4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化 7 7】



【0327】

30

MeCN (3 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (175 mg、1.132 mmol)、1,6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン (155 mg、1.359 mmol) 及び K₂CO₃ (313 mg、2.265 mmol) の混合物を 90 °C で 2 日間加熱した。冷却した混合物を EtOAc で希釈し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。これを Isco クロマトグラフィー (0 から 100% EtOAc / Hex) で精製して、4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールの 33 mg の無色油 (そのままにしておくと結晶化した)、及び 4-(6-クロロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールの 36 mg の無色油 (そのままにしておくと結晶化した) を得た。NOE 分析により、構造割り当てを確認した。LCMS m/z = 269, 270 [M+H]⁺。

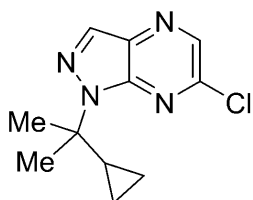
40

【0328】

調製 7 9 6-クロロ-1-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

【化 7 8】



【0329】

10

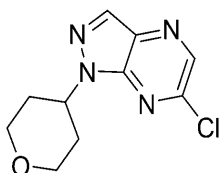
DCM (30 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (1.35 g、8.78 mmol) 及び 2-シクロプロピルプロパン-2-オール (440 mg、4.39 mmol) の溶液にトリフルオロメタンスルホン酸 (658 mg、4.39 mmol) を 0℃ で滴加し、反応物を 0℃ で 30 分間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残留物を、PE/EtOAc (9/1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油として得た (320 mg、収率 31%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.65–1.58 (m, 1H), 0.42–0.40 (m, 4H)。

20

【0330】

調製 80 6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化 7 9】



30

【0331】

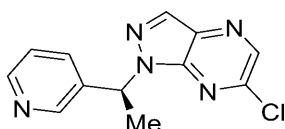
THF (10 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (200 mg、1.29 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (197 mg、1.93 mmol) 及び PPh₃ (506 mg、1.93 mmol) の混合物に DIAD (390 mg、1.93 mmol) を 0℃ で滴加し、反応物を N₂ 下で、室温で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/4) で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (150 mg、収率 49%)。LCMS m/z = 239 [M+H]⁺。

40

【0332】

調製 81 (S)-6-クロロ-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化 8 0】



50

【0333】

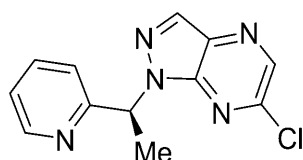
THF (30 mL) 中の6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(1.0 g、6.46 mmol)、(R)-1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(1.19 g、9.69 mmol)及びPPh₃(2.54 g、9.69 mmol)の混合物に、DIAD(1.95 g、9.69 mmol)を0℃で滴加し、反応物を一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE(1/4)で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た(1.5 g、収率89%)。LCMS m/z = 260 [M+H]⁺。

10

【0334】

調製82 (S)-6-クロロ-1-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化81】



20

【0335】

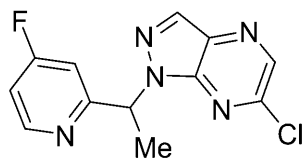
THF (20 mL) 中の6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(900 mg、5.82 mmol)、(R)-1-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(859 mg、6.98 mmol)及びPPh₃(2.28 g、8.73 mmol)の混合物に、DIAD(1.76 g、8.73 mmol)を0℃で滴加し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE(1/5)で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た(900 mg、収率59%)。LCMS m/z = 260 [M+H]⁺。

30

【0336】

調製83 6-クロロ-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化82】



40

【0337】

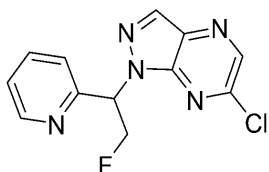
THF (10 mL) 中の6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(200 mg、1.29 mmol)、1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エタノール(200 mg、1.40 mmol)及びPPh₃(510 mg、1.94 mmol)の混合物にDIAD(254 mg、1.94 mmol)を0℃で滴加し、反応物を一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE(1/10)で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た(120 mg、収率29%)。LCMS m/z = 278 [M+H]⁺。

50

【0338】

調製84 6-クロロ-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化83】



10

【0339】

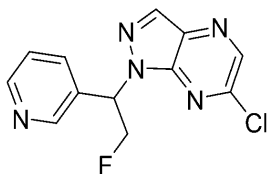
THF (10 mL) 中の2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オール (調製15、400 mg、2.83 mmol)、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (437 mg、2.83 mmol) 及び PPh_3 (1.11 g、4.24 mmol) の混合物に、DIAD (857 mg、4.24 mmol) をゆっくり添加し、反応物を室温で15時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油として得た (400 mg、51%)。LCMS $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0340】

調製85 6-クロロ-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化84】



30

【0341】

トルエン (5 mL) 中の6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (120 mg、0.776 mmol)、2-フルオロ-1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オール (調製16、109 mg、0.776 mmol) 及び PPh_3 (304 mg、1.16 mmol) の混合物にDIAD (234 mg、1.16 mmol) を添加し、反応物を80℃で2時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (2/1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油として得た (180 mg、収率84%)。LCMS $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

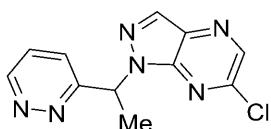
40

【0342】

調製86 6-クロロ-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

【化 8 5】



【0 3 4 3】

THF (10 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (850 mg、5.49 mmol)、1-(ピリダジン-3-イル)エタン-1-オール (681 mg、5.49 mmol) 及び PPh_3 (2.15 g、8.23 mmol) の混合物に、DIAD (1.66 g、8.23 mmol) を 0℃ で滴加し、反応物を 25℃ で 18 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/4) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (550 mg、収率 38%)。LCMS $m/z = 261, 263$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

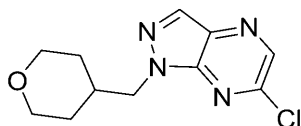
10

【0 3 4 4】

調製 87 6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

20

【化 8 6】



【0 3 4 5】

THF (30 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (1.0 g、6.5 mmol)、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール (1.13 g、9.75 mmol) 及び PPh_3 (2.56 g、9.75 mmol) の混合物に、DIAD (1.96 g、9.75 mmol) を 0℃ で添加し、反応物を N_2 下で、室温で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/3) で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た (1.57 g、収率 95%)。LCMS $m/z = 253$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

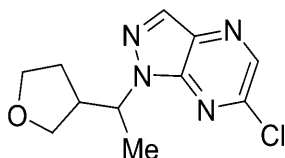
30

【0 3 4 6】

調製 88 6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

40

【化 8 7】



【0 3 4 7】

THF (10 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (200 mg、3.34 mmol)、1-(テトラヒドロフラン-3-イル)エタノール (400

50

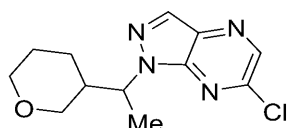
mg、3.40 mmol) 及び PPh_3 (1.02 g、3.88 mmol) の混合物に DIAD (508 mg、3.88 mmol) を 0°C で滴加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、 EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、 EtOAc/PE (1/10) で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (240 mg、収率 29%)。LCMS $m/z = 253$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0348】

調製 89 6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化 88】

10



【0349】

THF (8 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (300 mg、1.94 mmol)、 PPh_3 (760 mg、2.90 mmol) 及び 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エタン-1-オール (調製 12、377 mg、2.90 mmol) の混合物に DIAD (586 mg、2.90 mmol) を 0°C で添加し、反応物を一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、 EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、 EtOAc/PE (1/4) で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た (323 mg、収率 62%)。LCMS $m/z = 267$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

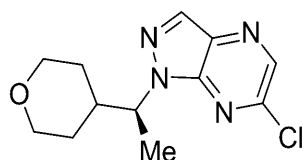
20

【0350】

調製 90 (S)-6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化 89】

30



【0351】

THF (10 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (250 mg、1.62 mmol)、(R)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタン-1-オール (200 mg、1.70 mmol) 及び PPh_3 (636 mg、2.43 mmol) の混合物に DIAD (422 mg、2.43 mmol) を 0°C で滴加し、反応物を一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、 EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、 EtOAc/PE (1/10) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (80 mg、収率 19%)。LCMS $m/z = 267$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

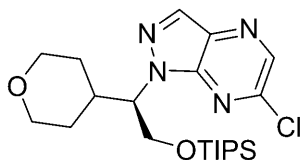
【0352】

調製 91 (R)-6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]

50

] ピラジン

【化 9 0】



【0353】

トルエン (5 mL) 中の (S) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エタン - 1 - オール (調製 10、700 mg、2.31 mmol)、6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (357 mg、2.31 mmol) 及び PPh₃ (907 mg、3.46 mmol) の混合物に DIAD (699 mg、3.46 mmol) を 0℃ で添加し、反応物を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc / PE (1 / 1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た (700 mg、収率 69%)。LCMS m/z = 439 [M + H]⁺。

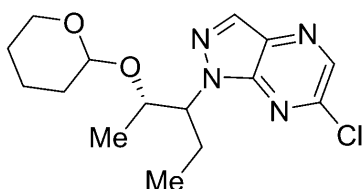
10

【0354】

調製 92 6 - クロロ - 1 - ((2S) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン

20

【化 9 1】



30

【0355】

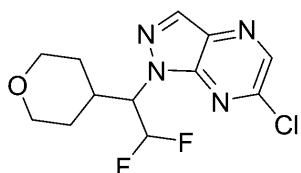
THF (10 mL) 中の 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (400 mg、2.59 mmol)、(2S) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 3 - オール (調製 6、730 mg、3.88 mmol) 及び PPh₃ (784 mg、3.88 mmol) の混合物に DIAD (1.02 g、3.88 mmol) を 0℃ で滴加し、次いで反応物を一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc / PE (1 / 10) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (180 mg、収率 21%)。LCMS m/z = 241 [M - 84 + H]⁺。

40

【0356】

調製 93 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン

【化 9 2】



50

【0357】

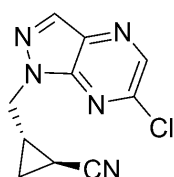
THF (10 mL) 中の 2, 2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタン-1-オール (調製 11、200 mg、1.20 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (185 mg、1.20 mmol) 及び PPh_3 (471 mg、1.8 mmol) の混合物に DIAD (363 mg、1.8 mmol) を 0℃ で滴加し、反応物を一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/4) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (250 mg、収率 69%)。LCMS $m/z = 303$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0358】

調製 94 トランス-*rac*-2-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

【化 93】



20

【0359】

トランス-ラセミ体

【0360】

トルエン (10 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン (794 mg、5.14 mmol)、トランス-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル (500 mg、5.14 mmol) 及び PPh_3 (1.61 g、6.16 mmol) の混合物に、DIAD (1.24 g、6.16 mmol) を 0℃ で滴加し、反応物を 80℃ で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE (1/4) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た (400 mg、収率 33%)。LCMS $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0361】

調製 95 ~ 182

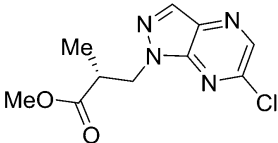
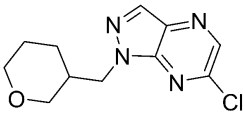
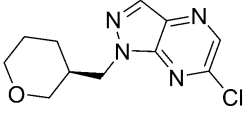
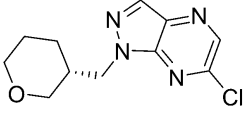
【0362】

THF 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジンまたは 6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン (調製 3) (1 当量) (表に表示する)、適切なアルコール (1.0 から 3.0 当量) 及び PPh_3 (1.5 から 2.0 当量) の混合物に DIAD (1.5 から 2.0 当量) を 0℃ で滴加し、出発原料が消費されるまで反応物を室温で撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc/PE で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

40

50

【表 7 - 1】

調製番号	名称／構造／アルコール／データ
6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジンを使用	
9 5	メチル = (R) - 3 - (6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニ-1-イル) - 2-メチルプロパノアート  アルコール：メチル = (R) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノアート 200mg、収率40%、白色固体として。LCMS $m/z = 255$, $257 [M+H]^+$
9 6	6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メタノール 1.2g、収率92%、白色固体として。LCMS $m/z = 253 [M+H]^+$
9 7 ^A	(S) - 6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：(S) - (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メタノール 501mg、収率88%、黄色固体として。LCMS $m/z = 253 [M+H]^+$
9 8	(R) - 6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：(R) - (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メタノール 320mg、収率65%、固体として。LCMS $m/z = 253 [M+H]^+$

10

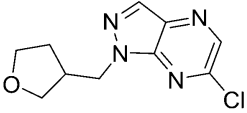
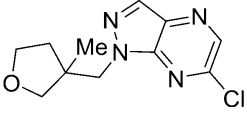
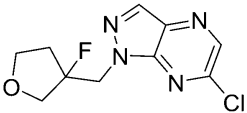
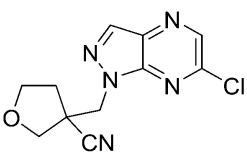
20

30

40

50

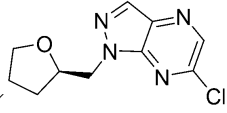
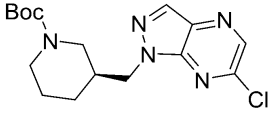
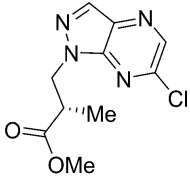
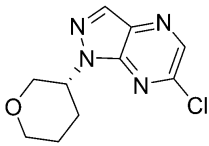
【表 7 - 2】

99	6-クロロ-1-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)メタノール 1.0g、収率80%、白色固体として。LCMS $m/z = 239$ $[M+H]^+$	10
100	6-クロロ-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メタノール 300mg、収率61%、白色固体として。LCMS $m/z = 253$ $[M+H]^+$	20
101	6-クロロ-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メタノール 150mg、収率42%、白色固体として。LCMS $m/z = 271$ $[M+H]^+$	30
102	3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル  アルコール：3-(ヒドロキシメチル)オキサラン-3-カルボニトリル 200mg、収率78%、白色固体として。LCMS $m/z = 264$ $[M+H]^+$	40

40

50

【表 7 - 3】

103	(R) - 6-クロロ-1- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール: (R) - (テトラヒドロフラン-2-イル) メタノール 200 mg、収率86%、黄色固体として。LCMS $m/z = 239$ $[M+H]^+$
104	tert-ブチル = (S) - 3- ((6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシラート  アルコール: tert-ブチル = (S) - 3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシラート 300 mg、収率52%、黄色固体として。LCMS $m/z = 352$ $[M+H]^+$
105	メチル = (S) - 3- (6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) - 2-メチルプロパノアート  アルコール: メチル = (S) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノアート 100 mg、収率24%、黄色固体として。LCMS $m/z = 255$ $[M+H]^+$
106	(R) - 6-クロロ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール: (S) - テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール 80 mg、収率51%、白色固体として。LCMS $m/z = 239$ $[M+H]^+$

10

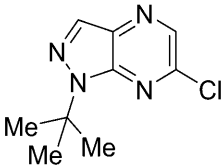
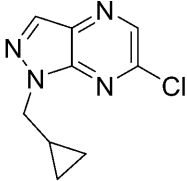
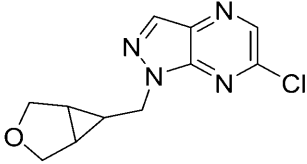
20

30

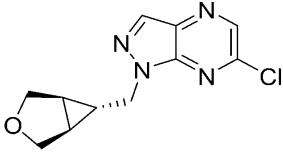
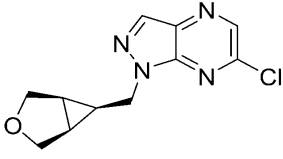
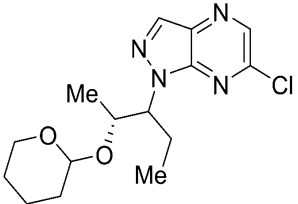
40

50

【表 7 - 4】

107	1- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：2-メチルプロパン-2-オール 126 mg、収率60%、黄色固体として。LCMS $m/z = 211$ $[M+H]^+$	10
108	6-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：シクロプロピルメタノール 100 mg、収率74%、白色固体として。LCMS $m/z = 209$ $[M+H]^+$	20
109 ^A	1-((3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) メチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール：(3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) メタノール 200 mg、収率41%、白色固体として。LCMS $m/z = 251$ $[M+H]^+$	30

【表 7 - 5】

1 1 0	1 - (((1 R, 5 S, 6 r) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール: ((1 R, 5 S, 6 r) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) メタノール 270 mg、収率84%、黄色固体として。LCMS $m/z = 251$ [M+H]⁺
1 1 1	1 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール: ((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) メタノール 280 mg、収率57%、黄色油として。LCMS $m/z = 251$ [M+H]⁺
1 1 2	6 - クロロ - 1 - ((2 R) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール: (2 R) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 3 - オール (調製7) 90 mg、収率42%、黄色固体として。LCMS $m/z = 241$ [M+H]⁺

10

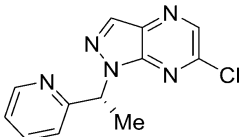
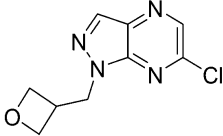
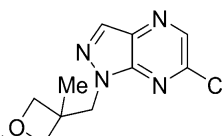
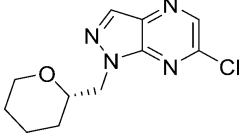
20

30

40

50

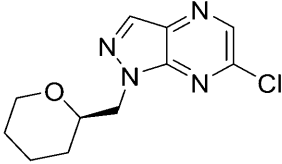
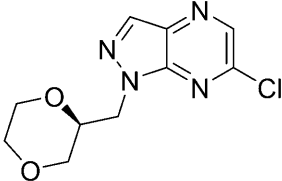
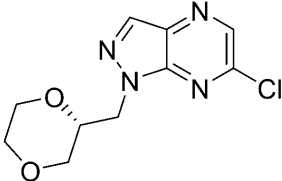
【表 7 - 6】

113	(R) - 6-クロロ-1- (1- (ピリジン-2-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール: (S) - 1- (ピリジン-2-イル) エタノール 200 mg、収率59%、黄色固体として。LCMS $m/z = 260$ $[M+H]^+$	10
114	6-クロロ-1- (オキセタン-3-イルメチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール: (オキセタン-3-イル) メタノール 110 mg、収率75%、白色固体として。LCMS $m/z = 225$ $[M+H]^+$	20
115	6-クロロ-1- ((3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール: (3-メチルオキセタン-3-イル) メタノール 180 mg、収率77%、白色固体として。LCMS $m/z = 239$ $[M+H]^+$	30
116	(S) - 6-クロロ-1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン  アルコール: (S) - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メタノール 220 mg、収率67%、黄色固体として。LCMS $m/z = 253$ $[M+H]^+$	40

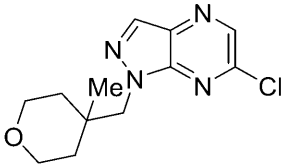
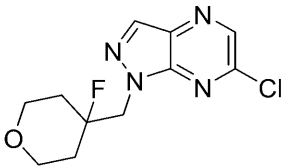
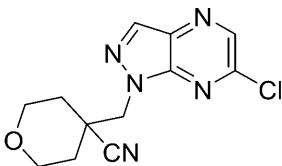
40

50

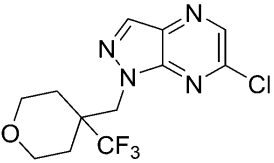
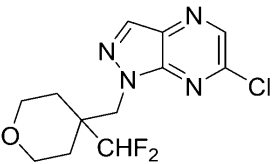
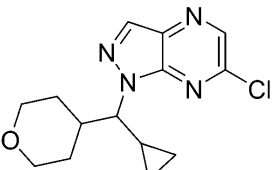
【表 7 - 7】

117	(R) - 6 - クロロ - 1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メタノール 300mg、収率92%、黄色固体として。LCMS m/z = 253 [M+H]⁺	10
118	(S) - 1 - ((1, 4 - ジオキササン - 2 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(S) - (1, 4 - ジオキササン - 2 - イル) メタノール 80mg、収率19%、黄色固体として。LCMS m/z = 255 [M+H]⁺	20
119	(R) - 1 - ((1, 4 - ジオキササン - 2 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - (1, 4 - ジオキササン - 2 - イル) メタノール 80mg、収率19%、黄色油として。LCMS m/z = 255 [M+H]⁺	30

【表 7 - 8】

120	6-クロロ-1-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール 200mg、収率25%、白色固体として。LCMS $m/z = 267$ $[M+H]^+$	10
121	6-クロロ-1-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール 150mg、収率42%、白色固体として。LCMS $m/z = 271$ $[M+H]^+$	20
122	4-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル  アルコール：4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル 400mg、収率89%、白色固体として。LCMS $m/z = 278$ $[M+H]^+$	30

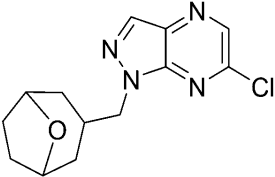
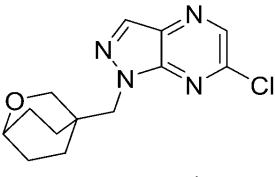
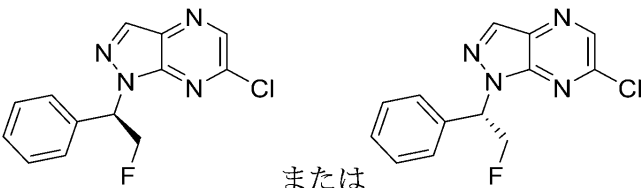
【表 7 - 9】

1 2 3 ^A	6-クロロ-1-((4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ2H-ピラン-4-イル)メタノール 60mg、収率28%、白色固体として。LCMS $m/z = 321$ $[M+H]^+$	10
1 2 4 ^A	6-クロロ-1-((4-(ジフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(4-(ジフルオロメチル)テトラヒドロ2H-ピラン-4-イル)メタノール 300mg、収率36%、白色固体として。LCMS $m/z = 303$ $[M+H]^+$	20
1 2 5	6-クロロ-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール 180mg、収率64%、黄色固体として。LCMS $m/z = 293$ $[M+H]^+$	30

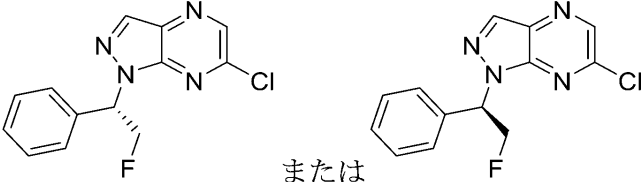
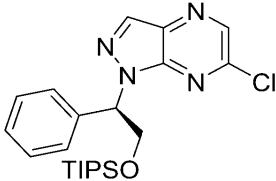
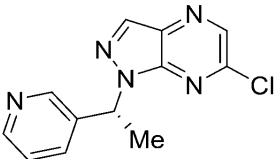
40

50

【表 7 - 1 0】

1 2 6	1 - ((8 - オキサビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : (8 - オキサビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メタノール 2 4 6 m g 、収率 5 7 % 、黄色固体として。LCMS $m/z = 279$ $[M+H]^+$
1 2 7	1 - ((2 - オキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 4 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : (2 - オキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 4 - イル) メタノール 1 5 0 m g 、収率 8 3 % 、白色固体として。LCMS $m/z = 279$ $[M+H]^+$
1 2 8	(R) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジンまたは (S) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : 鏡像異性体 1 (調製 2 0 及び 2 1) 1 5 0 m g 、収率 5 4 % 、黄色油として。LCMS $m/z = 277$ $[M+H]^+$

【表 7 - 1 1】

1 2 9	(S) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジンまたは (R) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  または アルコール：鏡像異性体 2 (調製 2 0 及び 2 1) 1 5 0 m g、収率 5 4 %、黄色油として。LCMS $m/z = 277$ [M+H]⁺
1 3 0	(R) - 6 - クロロ - 1 - (1 - フェニル - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  TIPSO アルコール：(S) - 1 - フェニル - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エタン - 1 - オール (調製 2 3) 7 0 0 m g、収率 5 3 %、黄色固体として。
1 3 1	(R) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  Me アルコール：(S) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 2 0 0 m g、収率 5 9 %、白色固体として。LCMS $m/z = 260$ [M+H]⁺

10

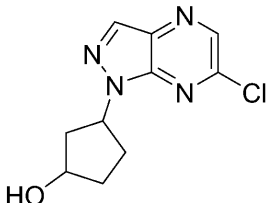
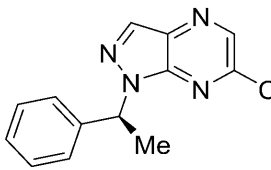
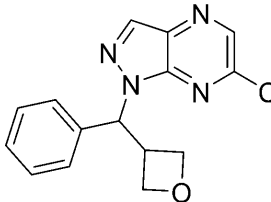
20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

1 3 2	3 - (6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタン - 1 - オール  アルコール：シクロペンタン - 1, 3 - ジオール 200 mg、収率 43%、白色固体として。LCMS $m/z = 239$ $[M+H]^+$
1 3 3	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - フェニルエタン - 1 - オール 550 mg、収率 66%。LCMS $m/z = 259$ $[M+H]^+$
1 3 4	6 - クロロ - 1 - (オキセタン - 3 - イル (フェニル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：オキセタン - 3 - イル (フェニル) メタノール (調製 2) 300 mg、収率 30%。LCMS $m/z = 301$ $[M+H]^+$

10

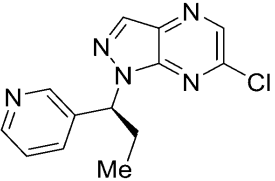
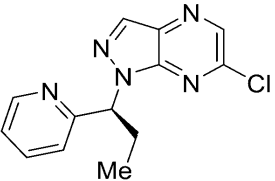
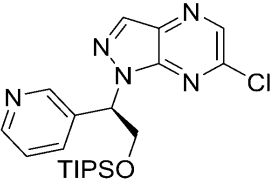
20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

1 3 5	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール 1 2 0 m g、収率 4 4 %、黄色油として。LCMS $m/z = 274$ $[M+H]^+$
1 3 6	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール 2 0 0 m g、収率 5 6 %、黄色油として。LCMS $m/z = 274$ $[M+H]^+$
1 3 7 ^A	(R) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(S) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エタン - 1 - オール (調製 2 6) 6 0 0 m g、収率 5 9 %、黄色油として。LCMS $m/z = 432$ $[M+H]^+$

10

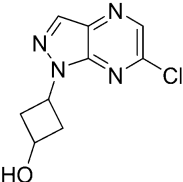
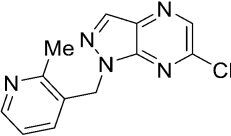
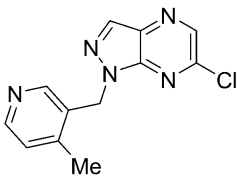
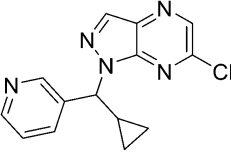
20

30

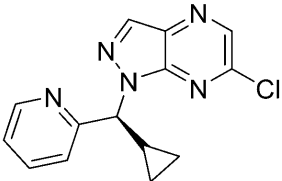
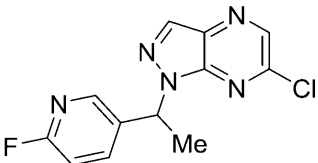
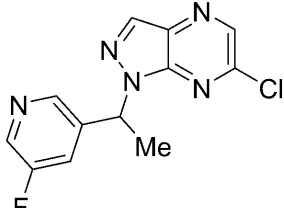
40

50

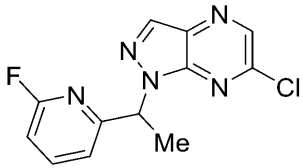
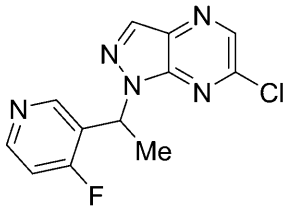
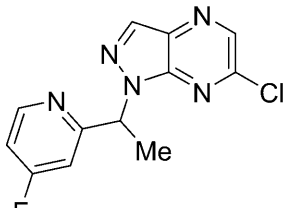
【表 7 - 1 4】

1 3 8	3 - (6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - オール  アルコール：シクロブタン - 1, 3 - ジオール 1 3 5 m g、収率 4 7 %、白色固体として。LCMS $m/z = 225$ $[M+H]^+$	10
1 3 9	6 - クロロ - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(2 - メチルピリジン - 3 - イル) メタノール 3 0 0 m g、収率 7 1 %、黄色固体として。LCMS $m/z = 260$ $[M+H]^+$	20
1 4 0	6 - クロロ - 1 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(4 - メチルピリジン - 3 - イル) メタノール 2 6 0 m g、収率 7 7 %、黄色固体として。LCMS $m/z = 260$ $[M+H]^+$	30
1 4 1	6 - クロロ - 1 - (シクロプロピル (ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：シクロプロピル (ピリジン - 3 - イル) メタノール 2 5 0 m g、収率 4 7 %、黄色油として。LCMS $m/z = 286$ $[M+H]^+$	40

【表 7 - 1 5】

1 4 2	(S) - 6 - クロロ - 1 - (シクロプロピル (ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：(R) - シクロプロピル (ピリジン - 2 - イル) メタノール塩酸塩 50 mg、収率 16%、黄色油として。LCMS $m/z = 286$ $[M+H]^+$	10
1 4 3	6 - クロロ - 1 - (1 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：1 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 450 mg、収率 83%、白色固体として。LCMS $m/z = 278$ $[M+H]^+$	20
1 4 4	6 - クロロ - 1 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 120 mg、収率 55%、黄色固体として。LCMS $m/z = 278$ $[M+H]^+$	30

【表 7 - 1 6】

1 4 5	6-クロロ-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オール 560mg、収率78%、黄色固体として。LCMS $m/z = 278$ $[M+H]^+$
1 4 6	6-クロロ-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エタン-1-オール (調製18) 70mg、収率36%、黄色固体として。LCMS $m/z = 278$ $[M+H]^+$
1 4 7	6-クロロ-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オール (調製19) 210mg、収率53%、黄色固体として。LCMS $m/z = 278$ $[M+H]^+$

10

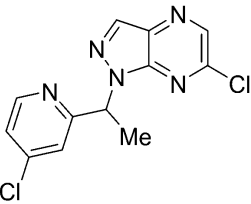
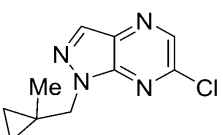
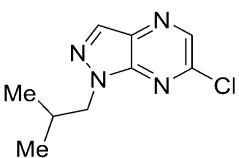
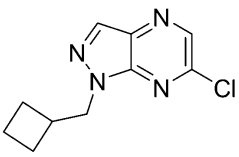
20

30

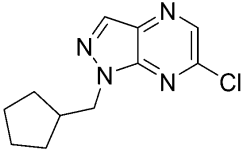
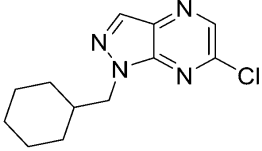
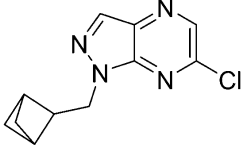
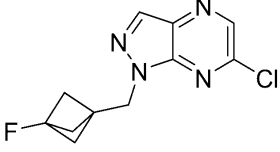
40

50

【表 7 - 1 7】

1 4 8	6-クロロ-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：1-(4-クロロピリジン-2-イル)エタン-1-オール 320mg、収率37%。LCMS $m/z = 294$ $[M+H]^+$	10
1 4 9	6-クロロ-1-((1-メチルシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：(1-メチルシクロプロピル)メタノール 130mg、収率90%、黄色油として。LCMS $m/z = 223$ $[M+H]^+$	20
1 5 0	6-クロロ-1-イソブチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：2-メチルプロパン-1-オール 150mg、収率55%。LCMS $m/z = 211$ $[M+H]^+$	30
1 5 1	6-クロロ-1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：シクロブチルメタノール 150mg、収率52%。LCMS $m/z = 223$ $[M+H]^+$	40

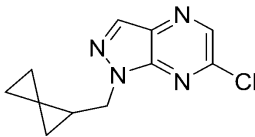
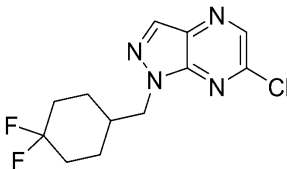
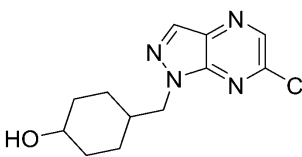
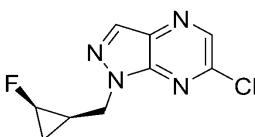
【表 7 - 1 8】

1 5 2	6-クロロ-1-(シクロペンチルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：シクロペンチルメタノール 170mg、収率56%。LCMS m/z = 237 [M+H]⁺	10
1 5 3	6-クロロ-1-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：シクロヘキシルメタノール 160mg、収率50%。LCMS m/z = 251 [M+H]⁺	20
1 5 4	1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメタノール 180mg、収率59%。LCMS m/z = 235 [M+H]⁺	30
1 5 5	6-クロロ-1-(3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  アルコール：(3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール 88mg、収率53%、黄色固体として。LCMS m/z = 253 [M+H]⁺	40

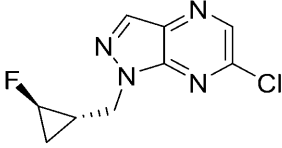
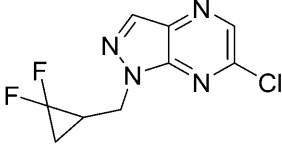
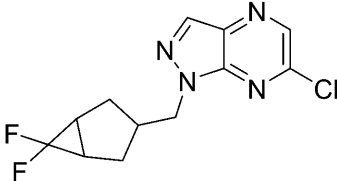
40

50

【表 7 - 1 9】

1 5 6	6-クロロ-1-(スピロ[2.2]ペンタン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：スピロ[2.2]ペンタン-1-イルメタノール 520mg、収率85%、無色油として。LCMS $m/z = 235$ $[M+H]^+$	10
1 5 7	6-クロロ-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：4,4-ジフルオロシクロヘキシルメタノール 120mg、収率42%。LCMS $m/z = 287$ $[M+H]^+$	20
1 5 8	4-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロヘキサノール  アルコール：4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール 600mg、収率87%。LCMS $m/z = 267$ $[M+H]^+$	
1 5 9	シス-Rac-6-クロロ-1-((2-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  シス-ラセミ体 アルコール：シス-rac-(2-フルオロシクロプロピル)メタノール 150mg、収率61%。LCMS $m/z = 227$ $[M+H]^+$	30

【表 7 - 2 0】

1 6 0	トランス-<i>r a c</i>-6-クロロ-1-((2-フルオロシクロプロピル)メチル)-1<i>H</i>-ピラゾロ[3, 4-<i>b</i>]ピラジン  トランス-ラセミ体 アルコール：トランス-<i>r a c</i>-(2-フルオロシクロプロピル)メタノール 490mg、収率83%、無色油として。LCMS $m/z = 227$ $[M+H]^+$
1 6 1	6-クロロ-1-((2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1<i>H</i>-ピラゾロ[3, 4-<i>b</i>]ピラジン  アルコール：(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール 125mg、収率27%、黄色固体として。LCMS $m/z = 245$ $[M+H]^+$
1 6 2 ^A	6-クロロ-1-((6, 6-ジフルオロビスクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル)メチル)-1<i>H</i>-ピラゾロ[3, 4-<i>b</i>]ピラジン  アルコール：(6, 6-ジフルオロビスクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル)メタノール 260mg、収率91%、白色固体として。LCMS $m/z = 285$ $[M+H]^+$

10

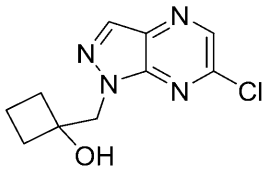
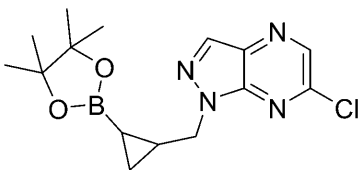
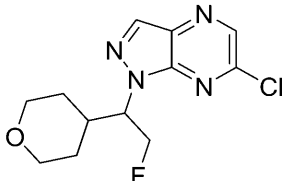
20

30

40

50

【表 7 - 2 1】

1 6 3 ^A	1 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - オール  アルコール：1 - (ヒドロキシメチル) シクロブタン - 1 - オール 1 8 0 m g 、 7 5 % 、 白色固体として。LCMS m/z = 2 3 9 [M+H]⁺
1 6 4	6 - クロロ - 1 - ((2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロプロピル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール：(2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロプロピル) メタノール (調製 2 7) 8 0 m g 、 2 3 % 、 黄色固体として。LCMS m/z = 3 3 5 [M+H]⁺
1 6 5 ^A	6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール：2 - フルオロ - 1 - (オキサソ - 4 - イル) エタン - 1 - オール 9 0 0 m g 、 5 9 % 、 黄色油として。LCMS m/z = 2 8 5 [M+H]⁺

10

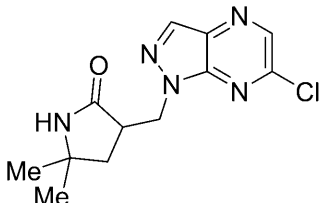
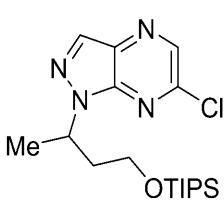
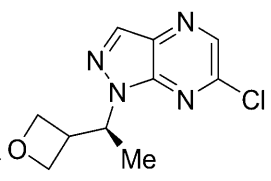
20

30

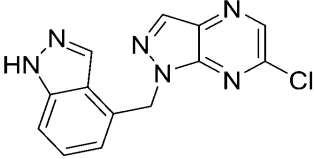
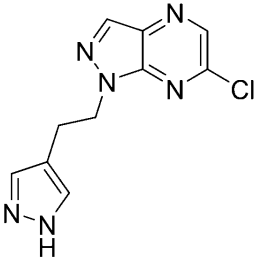
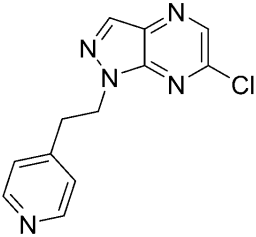
40

50

【表 7 - 2 2】

1 6 6 ^A	3 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン  アルコール : 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン (調製 2 9) 3 0 0 m g 、 3 8 % 、 黄色固体として。LCMS $m/z = 280$ $[M+H]^+$
1 6 7	6 - クロロ - 1 - (4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ブタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ブタン - 2 - オール (調製 2 4) 3 0 0 m g 、 収率 3 9 % 、 白色固体として。LCMS $m/z = 383$ $[M+H]^+$
1 6 8	(S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (オキシタン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : (R) - 1 - (オキシタン - 3 - イル) エタン - 1 - オール 3 2 0 m g 、 7 7 % 、 黄色油として。LCMS $m/z = 239$ $[M+H]^+$

【表 7 - 2 3】

1 6 9	1 - ((1 H - インダゾール - 4 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : (1 H - インダゾール - 4 - イル) メタノール 1 5 0 m g 、 3 9 % 、 黄色固体として。LCMS $m/z = 285$ [M+H]⁺
1 7 0	1 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル) - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノール 3 0 0 m g 、 9 7 % 、 黄色固体として。LCMS $m/z = 249$ [M+H]⁺
1 7 1 ^A	6 - クロロ - 1 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン  アルコール : 2 - (ピリジン - 4 - イル) エタノール 3 0 0 m g 、 7 1 % 、 黄色油として。LCMS $m/z = 260$ [M+H]⁺

10

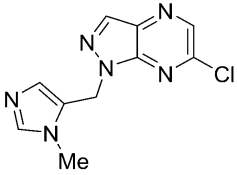
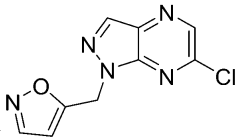
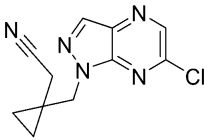
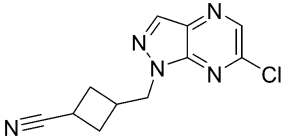
20

30

40

50

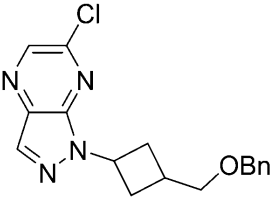
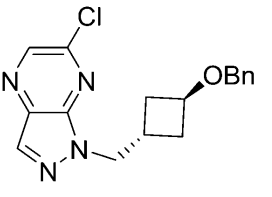
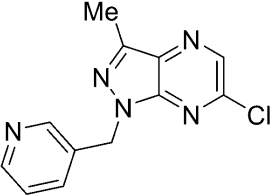
【表 7 - 2 4】

172 ^A	6-クロロ-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール 257mg、58%、黄色油として。LCMS m/z = 249 [M+H]⁺	10
173	5-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)イソオキサゾール  アルコール：(イソオキサゾール-5-イル)メタノール 65mg、21%。LCMS m/z = 236 [M+H]⁺	20
174 ^A	2-(1-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)アセトニトリル  アルコール：2-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アセトニトリル 90mg、14%、固体として。LCMS m/z = 248 [M+H]⁺	30
175 ^A	3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル  アルコール：3-(ヒドロキシメチル)シクロブタン-1-カルボニトリル 280mg、84%、黄色油として。LCMS m/z = 248 [M+H]⁺	40

40

50

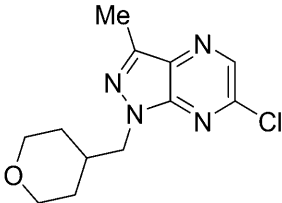
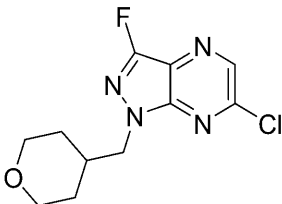
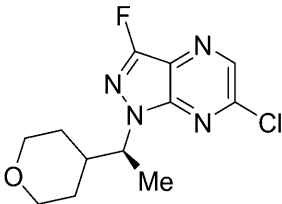
【表 7 - 2 5】

176 ^A	1 - (3 - ((ベンジルオキシ)メチル)シクロブチル) - 6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：3 - ((ベンジルオキシ)メチル)シクロブタン - 1 - オール 460mg、53%、黄色固体として。LCMS $m/z = 329$ $[M+H]^+$	10
177 ^A	1 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブチル)メチル - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アルコール：トランス - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブチル)メタノール 450mg、58%、黄色固体として。LCMS $m/z = 329$ $[M+H]^+$	20
6 - クロロ - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジンを使用		
178	6 - クロロ - 3 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  アルコール：ピリジン - 3 - イルメタノール 450mg、収率58%。LCMS $m/z = 260$ $[M+H]^+$	30

40

50

【表 7 - 2 6】

179	6-クロロ-3-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール 580mg、収率92%。LCMS $m/z = 267$ $[M+H]^+$
6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを使用(調製3)	
180	6-クロロ-3-フルオロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール 100mg、収率64%。LCMS $m/z = 271$ $[M+H]^+$
181 ^A	(S)-6-クロロ-3-フルオロ-1-(1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  アルコール：(R)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタン-1-オール 1.38g、収率60%、白色固体として。LCMS $m/z = 285$ $[M+H]^+$

10

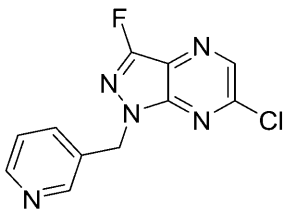
20

30

40

50

【表 7 - 2 7】

1 8 2 ^A	6-クロロ-3-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1  H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン アルコール: (ピリジン-3-イル) メタノール 80mg、収率35%。LCMS m/z = 264 [M+H] ⁺

10

【0363】

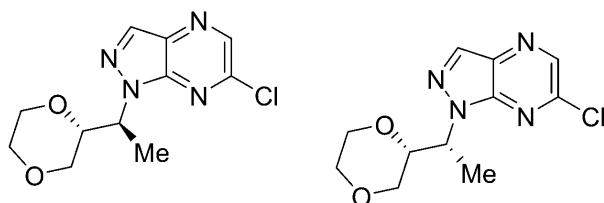
A-トルエンを溶媒とし、すべての出発原料が消費されるまで反応物を80℃で撹拌した。

【0364】

調製183及び184 トランス-rac-1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン及びシス-rac-1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

20

【化94】



30

【0365】

トランス-ラセミ体及びシス-ラセミ体

【0366】

THF (10mL) 中の6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (540mg、3.5mmol)、1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エタン-1-オール (400mg、3.0mmol) 及びPPh₃ (917mg、3.5mmol) の氷冷溶液にDEAD (783mg、4.5mmol) を滴加し、反応物を20℃で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲル (PE : EtOAc = 4 : 1) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、以下を提供する。

40

【0367】

生成物1: トランス-rac-1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンまたはシス-rac-1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (90mg、収率11%)

【0368】

生成物2: シス-rac-1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-6

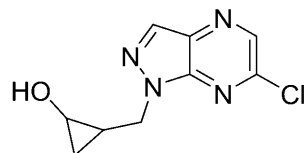
50

ークロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンまたはトランス-*rac*-1-(1-(1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(230mg、収率29%)。LCMS m/z = 269, 271 $[M+H]^+$ 。

【0369】

調製185 2-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-オール

【化95】



10

【0370】

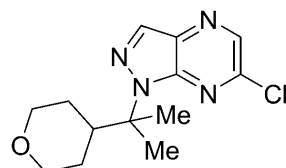
0℃のAcOH(2mL)中の6-クロロ-1-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製164、80mg、0.239mmol)の溶液にH₂O₂(30wt%、1mL)を添加し、反応物を25℃で18時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc/PE(1/5)で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た(20mg、収率37%)。LCMS m/z = 225 $[M+H]^+$ 。

20

【0371】

調製186 6-クロロ-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化96】



30

【0372】

DCM(15mL)中の6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(426mg、2.76mmol)及び2-(オキサン-4-イル)プロパン-2-オール(200mg、1.38mmol)の溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(621mg、4.14mmol)を0℃で滴加し、反応物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、有機層を真空中で濃縮した。残留物を、PE/EtOAc(10/1)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た(70mg、収率18%)。LCMS m/z = 281 $[M+H]^+$ 。

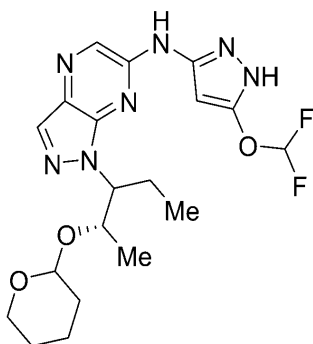
40

【0373】

調製187 N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ペンタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

50

【化 9 7】



10

【0374】

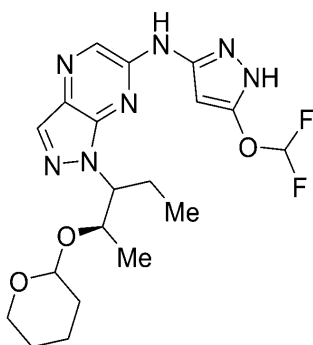
N₂下で、ジオキサン（5.0 mL）中の6-クロロ-1-（（2S）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製92、180 mg、0.554 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（124 mg、0.831 mmol）、BrettPhos Pd G₄（19.5 mg、20 μmol）及びKOAc（163 mg、1.66 mmol）の混合物を、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc／PE（1／1）で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油として得た（90 mg、収率37%）。LCMS m/z = 438 [M+H]⁺。

20

【0375】

調製188 N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（2R）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化 9 8】



30

【0376】

調製187に記載の手順に従って、6-クロロ-1-（（2R）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製112）及び5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミンから、表題化合物を得た（80 mg、収率66%）。LCMS m/z = 438 [M+H]⁺。

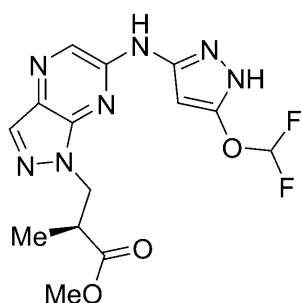
40

【0377】

調製189 メチル=（S）-3-（6-（（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル）-2-メチルプロパノアート

50

【化 9 9】



10

【0378】

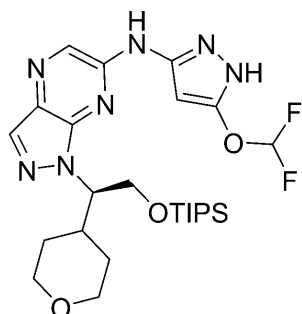
調製 187 に記載の手順に従って、メチル = (S) - 3 - (6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパノアート (調製 105) 及び 5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから、表題化合物を黄色油として得た (70 mg、収率 48%)。LCMS m/z = 368 $[M+H]^+$ 。

【0379】

調製 190 (R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン

20

【化 100】



30

【0380】

N_2 下で、ジオキサン (8 mL) 中の (R) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 91、600 mg、1.36 mmol)、5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (243 mg、1.63 mmol)、KOAc (400 mg、4.08 mmol) 及び Brett Phos Pd G4 (100 mg、0.11 mmol) の混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc / PE (2 / 1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (600 mg、収率 80%)。LCMS m/z = 552 $[M+H]^+$ 。

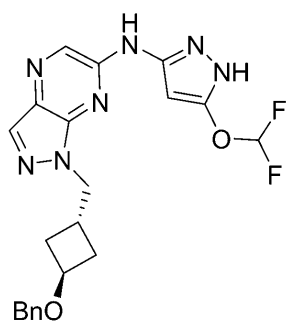
40

【0381】

調製 191 1 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル) メチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン

50

【化 1 0 1】



10

【0 3 8 2】

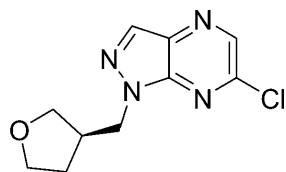
N_2 下で、ジオキサン (10 mL) 中の 1-((トランス-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)メチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製 177、400 mg、1.21 mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン (216 mg、1.45 mmol)、*t*-BuXPhos Pd G3 (96.6 mg、12.1 μ mol) 及び KOAc (355 mg、3.62 mmol) の混合物を、100℃で一晩攪拌した。冷却した混合物を真空中で濃縮し、残留物を、EtOAc/PE (1/1) で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (350 mg、収率 65%)。LCMS m/z = 442 $[M+H]^+$ 。

20

【0 3 8 3】

調製 192 (R)-6-クロロ-1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化 1 0 2】



30

【0 3 8 4】

THF (10 mL) 中の 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (300 mg、1.94 mmol)、R-((テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール (198 mg、1.94 mmol) 及び PPh_3 (611 mg、2.33 mmol) の氷冷溶液に DIAD (471 mg、2.33 mmol) を添加した。その結果として得られた混合物をゆっくり温め、5℃に達した時点で反応は完了した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を Isco クロマトグラフィー (0~40% EtOAc/Hex) により精製して、表題化合物を無色粘稠油として得た (381 mg、82%)。LCMS m/z = 239 $[M+H]^+$ 。

40

【0 3 8 5】

好適な実施例

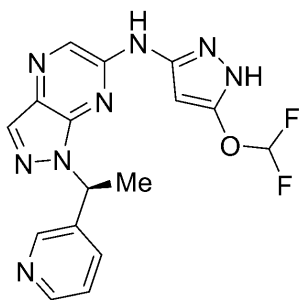
実施例 1

【0 3 8 6】

(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

50

【化 103】



10

【0387】

ジオキサン（15 mL）中の（S）-6-クロロ-1-（1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製81、600 mg、2.4 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（413 mg、2.77 mmol）、Pd2(dba)3（423 mg、0.46 mmol）、tBuXPhos（196 mg、0.46 mmol）及びKOAc（453 mg、4.62 mmol）の混合物を、N₂（×3）で脱気し、次いでN₂下で100℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮することで残留物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂；50% EtOAc／PE）により精製し、次いで分取HPLC-1により精製することで、表題化合物を黄色固体として得た（168 mg、18%）。LCMS m/z = 373 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ：12.29（s，1H），10.86（s，1H），8.59（s，1H），8.45（d，1H），8.23（s，1H），8.21（s，1H），7.74（d，1H），7.36-7.32（m，1H），7.31（t，1H），6.65-6.60（m，1H），5.92（s，1H），1.92（d，3H）。

20

【0388】

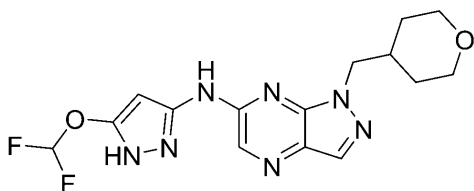
実施例2

【0389】

N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

30

【化 104】



40

【0390】

N₂下で、ジオキサン（15 mL）中の6-クロロ-1-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製87、780 mg、3.09 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（554 mg、3.72 mmol）、tBuXPhos Pd G3（150 mg、0.19 mmol）及びKOAc（892 mg、9.08 mmol）の混合物を90℃で6時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC-4で精製して、表題化合物を白色固体として得た（361.4 mg、32%）。LCMS m/z = 366 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ：12.21（s，1H），10.82（s，1H），8.19（s，1H），8.17（s，

50

1 H), 7.32 (t, 1 H), 5.98 (d, 1 H), 4.40 (d, 2 H), 3.87–3.75 (m, 2 H), 3.29–3.16 (m, 2 H), 2.24–2.11 (m, 1 H), 1.46–1.29 (m, 4 H)。

【0391】

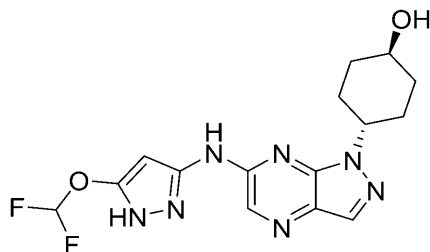
実施例 3

【0392】

(1r, 4r)–4–(6–((5–(ジフルオロメトキシ)–1H–ピラゾール–3–イル)アミノ)–1H–ピラゾロ[3, 4–b]ピラジン–1–イル)シクロヘキサン–1–オール

【化105】

10



【0393】

ジオキサン (1 mL) 中の (1r, 4r)–4–(6–クロロ–1H–ピラゾロ[3, 4–b]ピラジン–1–イル)シクロヘキサン–1–オール (調製 67、45 mg、0.178 mmol)、5–(ジフルオロメトキシ)–1H–ピラゾール–3–アミン (29 mg、0.196 mmol)、^tBuBrettPhos Pd G3 (7.61 mg、8.9 mmol) 及び KOAc (52 mg、0.534 mmol) の混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を DMSO に溶解し、濾過し、逆相 Isco (0 から 80 % MeCN / H₂O (+0.1 % TFA)) により精製した。適切な画分を NaHCO₃ で処理し、10 % MeOH / DCM (4 x) で抽出した。併せた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させて、表題化合物を淡黄色固体として得た (21.3 mg、33%)。LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.95–4.82 (m, 1 H), 4.69 (d, 1 H), 3.61–3.49 (m, 1 H), 2.07–1.84 (m, 6 H), 1.56–1.41 (m, 2 H)。

20

30

【0394】

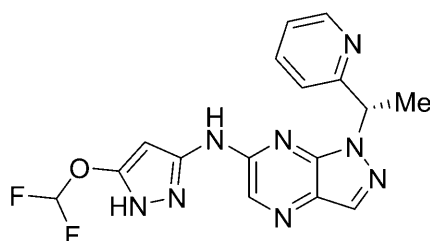
実施例 4

【0395】

(S)–N–(5–(ジフルオロメトキシ)–1H–ピラゾール–3–イル)–1–(1–(ピリジン–2–イル)エチル)–1H–ピラゾロ[3, 4–b]ピラジン–6–アミン

40

【化106】



50

【0396】

N₂下で、ジオキサン（10 mL）中の（S）-6-クロロ-1-（1-（ピリジン-2-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製82、980 mg、3.77 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（562 mg、3.77 mmol）、t-BuXPhos Pd G4（100 mg、0.126 mmol）及びKOAc（1.10 g、11.3 mmol）の混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、4:1 EtOAc/PE）により精製し、続いて分取HPLC-1により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（205 mg、14%）。LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 1.95 (d, 3H)。

10

【0397】

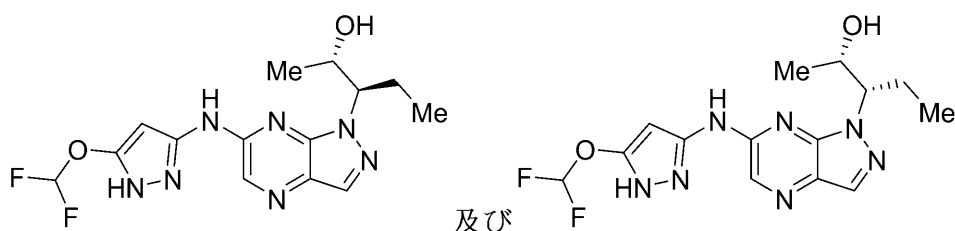
実施例5及び6

【0398】

（2S, 3R）-3-（6-（（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル）ペンタン-2-オール及び（2S, 3S）-3-（6-（（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル）ペンタン-2-オール

20

【化107】



30

【0399】

0℃のDCM（20 mL）中のN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（2S）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）ペンタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン（調製187、90 mg、0.205 mmol）の混合物にTFA（200 mg、2.06 mmol）を添加し、その結果として得られる混合物を25℃で5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC-1により精製し、続いてキラル-SFC（Daicel IC 20x250 mm、10 mm; CO₂中の40% MeOH（+0.2% MeOH/NH₃））によりさらに精製して、白色固体として表題化合物を得た。

40

【0400】

ピーク1、実施例5、（2S, 3R）-3-（6-（（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル）ペンタン-2-オールまたは（2S, 3S）-3-（6-（（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル）ペンタン-2-オール（17.8 mg）: LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.19 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4

50

. 60-4.53 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.61 (t, 3H)。

【0401】

ピーク2、実施例6、(2S, 3S)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ペンタン-2-オールまたは(2S, 3R)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ペンタン-2-オール (6.4mg): LCMS m/z = 354 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.23 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 0.59 (t, 3H)。

10

【0402】

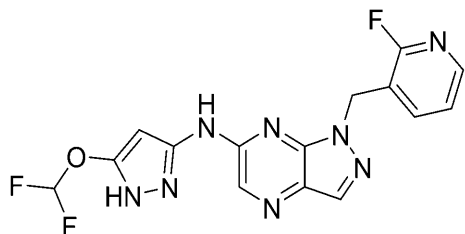
実施例7

【0403】

N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((2-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

20

【化108】



【0404】

ジオキサン(1mL)中の6-クロロ-1-((2-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製36、65mg、0.247mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(40mg、0.271mmol)、 $tBuBrettPhos$ Pd G3(10.5mg、12mmol)及びKOAc(73mg、0.740mmol)の混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をDMSOに溶解し、濾過し、逆相Isco(0から80%MeCN/ H_2O (+0.1%TFA))により精製した。適切な画分をNaHCO₃で処理し、10%MeOH/DCM(4x)で抽出した。併せた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させて、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(33mg、36%)。LCMS m/z = 376 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.47-7.12 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.83 (s, 2H)。

30

40

【0405】

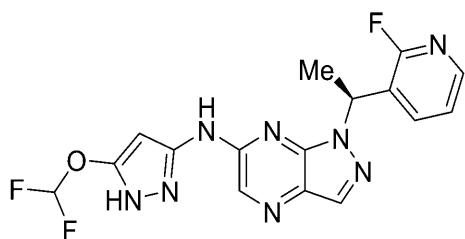
実施例8

【0406】

(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

50

【化 1 0 9】



10

【0 4 0 7】

ジオキサン（1 mL）中の（S）-6-クロロ-1-（1-（2-フルオロピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製31、73 mg、0.263 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（43 mg、0.289 mmol）、^tBuBrettPhos Pd G3（11 mg、13 mmol）及びKOAc（77 mg、0.789 mmol）の混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をDMSOに溶解し、濾過し、逆相Isco（0から80% MeCN/H₂O（+0.1% TFA））により精製した。適切な画分をNaHCO₃で処理し、10% MeOH/DCM（4x）で抽出した。併せた有機物を乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で蒸発乾固させて、表題化合物を黄色固体として得た（26 mg、30%）。LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ: 12.24（s, 1H）, 10.82（s, 1H）, 8.23（s, 1H）, 8.22（s, 1H）, 8.16（d, 1H）, 7.91（ddd, 1H）, 7.47-7.12（m, 2H）, 6.65（q, 1H）, 5.95（d, 1H）, 1.89（d, 3H）。

20

【0 4 0 8】

実施例 9、10、11 及び 12

【0 4 0 9】

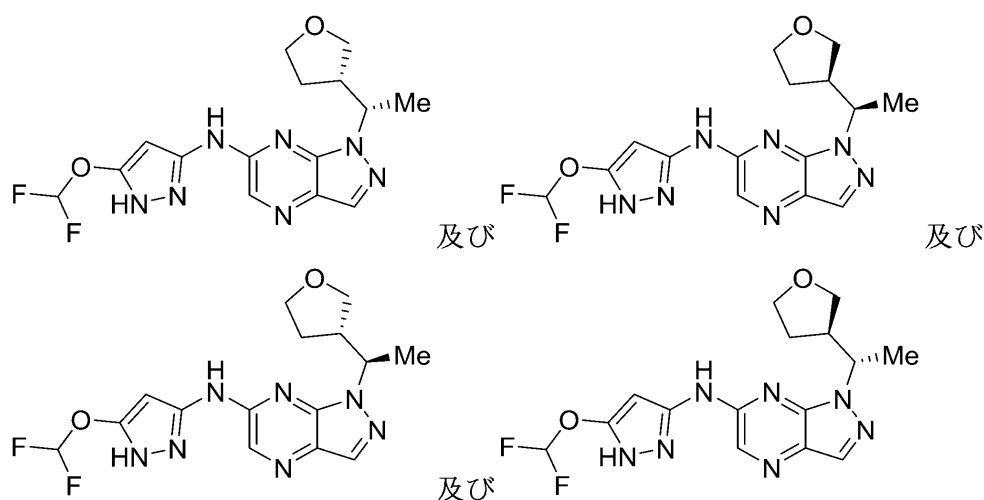
N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（S）-1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及びN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（R）-1-（（R）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及びN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（R）-1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及びN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（S）-1-（（R）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

30

40

50

【化 1 1 0】



10

【0 4 1 0】

パート1。N₂下で、ジオキサン（5 mL）中の6-クロロ-1-（1-（テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン（調製88、240 mg、0.94 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（212 mg、1.42 mmol）、BrettPhos Pd G4（40 mg、0.42 mmol）及びKOAc（280 mg、1.42 mmol）の混合物を90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で蒸発乾固させ、残留物をシリカゲル（50% EtOAc / PE）でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで分取HPLC-1により精製して、次のものを得た。

20

【0 4 1 1】

黄色固体として中間ピーク1（100 mg、29%）及び中間ピーク2（130 mg、37%）。

【0 4 1 2】

パート2。パート1の中間ピーク1を分取SFC（Daicel OD；20 x 250 mm、10 mm；CO₂中の40% MeOH（0.2% MeOH / NH₃））により精製して、次のものを得た。

30

【0 4 1 3】

ピーク1、実施例9、N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（S）-1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（R）-1-（（R）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（S）-1-（（R）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（R）-1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン（30.5 mg）；LCMS m/z = 366 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ：12.22（br s, 1H），10.93（br s, 1H），8.22（s, 1H），8.17（s, 1H），7.31（t, 1H），5.95（s, 1H），5.15-5.05（m, 1H），3.89-3.85（m, 1H），3.67-3.51（m, 3H），2.83-2.77（m, 1H），2.83-2.77（m, 1H），1.53-1.38（m, 5H）。

40

【0 4 1 4】

50

ピーク2、実施例10、N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(29.6mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.67-3.51 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 5H)。

10

【0415】

パート3。パート1の中間ピーク2を分取SFC(DaiceI OZ; 20x250mm、10mm; CO₂中の30% MeOH (0.2% MeOH/NH₃))により精製して、次のものを得た。

20

【0416】

ピーク3、実施例11、N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(45.4mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-11.90 (br s, 1H), 11.05-10.65 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)。

30

【0417】

ピーク4、実施例12、N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(48.1mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.3

40

50

5-11.90 (br, 1H), 11.05-10.65 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)。

【0418】

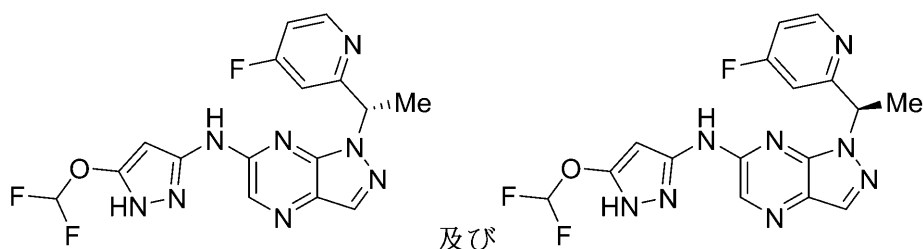
実施例13及び14

【0419】

(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

10

【化111】



20

【0420】

N₂下で、ジオキサン(5mL)中の6-クロロ-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製147、120mg、0.43mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(96mg、0.64mmol)、BrettPhosPdG4(20mg、0.021mmol)及びKOAc(127mg、1.30mmol)の混合物を90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 50%EtOAc/PE)により精製し、次いで分取HPLC-1により精製して、N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンを黄色固体として得た(60mg、35%)。ラセミ体をキラル分取SFC(DaiceL OX 20x250mm、10mm; CO₂中の35%MeOH(0.2%MeOH/NH₃))により分離して、表題化合物を白色固体として得た。

30

【0421】

ピーク1、実施例13、(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(8.8mg、5%)。LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.80-11.40 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 1.89 (d, 3H)。

40

【0422】

50

ピーク 2、実施例 14、(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(8.3mg、5%)。LCMS m/z = 391 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.24 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 1.89 (d, 3H)。

10

【0423】

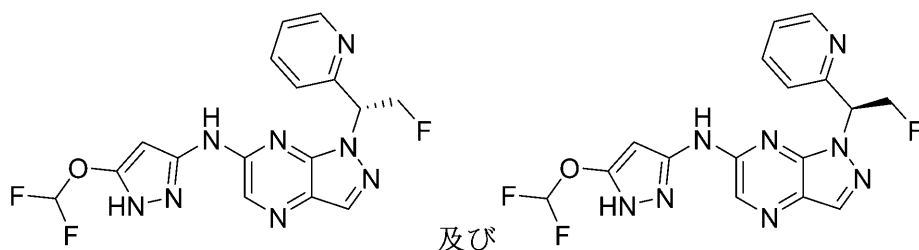
実施例 15 及び 16

【0424】

(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化112】

20



【0425】

ジオキサン(5mL)中の6-クロロ-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製84、400mg、1.44mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(256mg、1.72mmol)、KOAc(422mg、4.31mmol)及びBrettPhos Pd G4(80mg)の混合物を90℃に2時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 3:1 EtOAc/PE)により精製して、N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(100mg、18%)を得た。これをキラル-SFC(DaiceI AD-H, 20x250mm、10mm; CO₂中の30%MeOH)により分離して、次のものを得た。

30

【0426】

ピーク1、実施例15、(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン白色固体(20.2mg、3%): LCMS m/z = 391 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 12.36 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6

40

50

． 9 2 - 6 . 8 9 (m , 1 H) , 5 . 8 4 (s , 1 H) , 5 . 5 0 - 5 . 3 4 (m , 2 H) 。

【 0 4 2 7 】

ピーク 2、実施例 16、(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン白色固体(13.2 mg、2%)：LCMS $m/z = 391$ $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.36 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.85-5.83 (m, 1H), 5.48-5.30 (m, 2H)。

10

【 0 4 2 8 】

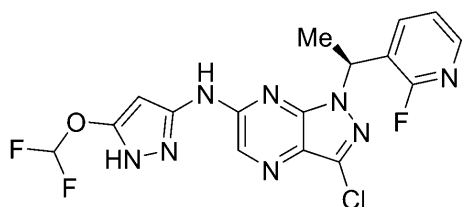
実施例 17

【 0 4 2 9 】

(S)-3-クロロ-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

20

【 化 1 1 3 】



【 0 4 3 0 】

ジオキサン(1 mL)中の(S)-3,6-ジクロロ-1-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製63、89 mg、0.285 mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(47 mg、0.314 mmol)、 $tBuBrettPhos Pd G3$ (12 mg、14 mmol)及びKOAc(84 mg、0.855 mmol)の混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をDCMに溶解し、濾過し、Isco(0~10% MeOH/DCM)により精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た(46.4 mg、38%)。LCMS $m/z = 425$ $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.31 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H), 7.50-7.11 (m, 2H), 6.67 (q, 1H), 5.99 (d, 1H), 1.87 (d, 3H)。

30

40

【 0 4 3 1 】

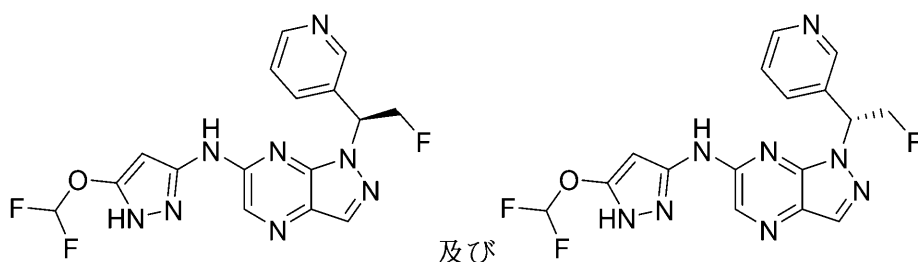
実施例 18 及び 19

【 0 4 3 2 】

(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

50

【化 1 1 4】



10

【0 4 3 3】

ジオキサン（5 mL）中の 6-クロロ-1-（2-フルオロ-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン（調製 85、180 mg、0.65 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（115 mg、0.78 mmol）、KOAc（190 mg、1.94 mmol）及び Brett P h o s P d G 4（40 mg）の混合物を 90℃で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂, 3:1 EtOAc / PE）により精製し、次いで分取 HPLC-1 により精製して、N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（2-フルオロ-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンを得た（約 100 mg）。これをキラル分取 SFC（Daicel AD, 20 x 250 mm、10 mm; CO₂ 中の 35% MeOH（0.2% MeOH / NH₃））により分離して、表題化合物を得た。

20

【0 4 3 4】

ピーク 1、実施例 18、（S）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（2-フルオロ-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは（R）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（2-フルオロ-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン（25.9 mg、10%）：LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ: 12.34 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53-8.50 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.90-5.87 (m, 1H), 5.39-5.05 (m, 2H)。

30

【0 4 3 5】

ピーク 2、実施例 19、（R）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（2-フルオロ-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは（S）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（2-フルオロ-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン（30.7 mg、12%）：LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ: 12.50-11.90 (br, 1H), 11.30-10.85 (br, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.41-5.05 (m, 2H)。

40

【0 4 3 6】

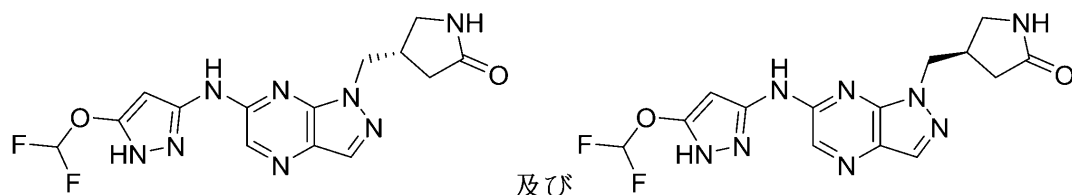
実施例 20 及び 21

【0 4 3 7】

50

(S) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン及び (R) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン

【化 1 1 5】



10

【 0 4 3 8 】

ジオキサン (2 m L) 中の 4 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン (調製 6 4 、 1 5 2 m g 、 0 . 6 0 m m o l) 、 5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (9 9 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 K O A c (1 7 8 m g 、 1 . 8 1 m m o l) 及び B r e t t t P h o s P d G 4 (2 6 m g) の混合物を 9 0 ° C で 2 時間攪拌した。混合物を 5 % M e O H / D C M で希釈し、水で洗浄した。併せた有機物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空中で蒸発乾固させ、残留物を I s c o クロマトグラフィー (S i O ₂ 、 0 ~ 1 0 % M e O H / D C M) で精製して、4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オンを得た (8 9 m g 、 4 0 %) 。ラセミ体をキラル分取 S F C (D a i c e l A D 、 2 0 x 2 5 0 m m 、 1 0 m m ; C O ₂ 中の 4 0 % M e O H (0 . 2 % M e O H / N H ₃)) により分離して、表題化合物を得た。

20

【 0 4 3 9 】

ピーク 1 、実施例 2 0 、 (S) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オンまたは (R) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン (黄色固体、 3 0 . 5 m g 、 6 8 %) ; L C M S m / z = 3 6 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 6 4 - 1 1 . 7 4 (b r s , 1 H) , 1 1 . 7 4 - 1 0 . 3 8 (b r s , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (t , 1 H) , 5 . 8 6 (s , 1 H) , 4 . 8 2 - 4 . 7 2 (m , 1 H) , 4 . 5 3 (d d , 1 H) , 3 . 1 1 - 3 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 9 2 (m , 1 H) , 2 . 8 9 - 2 . 8 3 (m , 1 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 8 7 - 1 . 7 9 (m , 1 H) 。

30

【 0 4 4 0 】

ピーク 2 、実施例 2 1 、 (R) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オンまたは (S) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン (黄色固体、 3 3 . 2 m g 、 7 4 %) ; L C M S m / z = 3 6 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 5 (s , 1 H) , 1 0 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (t , 1 H) , 5 . 8 3 (s , 1 H) , 4 . 8 2 - 4 . 7 7 (m , 1 H) , 4 . 5 3 (d d , 1 H) , 3 . 1 1 - 3 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 9 2 (m , 1 H) , 2 . 8 9 - 2 . 8 3 (m , 1 H)

40

50

, 2.04-1.97 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H)。

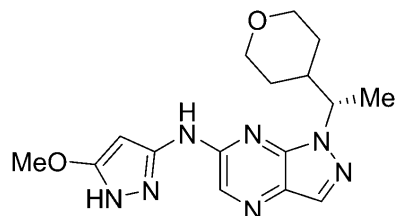
【0441】

実施例22

【0442】

(S)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化116】



10

【0443】

N₂下で、ジオキサン(10mL)中の(S)-6-クロロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製90、350mg、1.31mmol)、5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-アミン塩酸塩(294mg、1.97mmol)、BrettPhosPdG4(20mg、0.21mmol)及びKOAc(643mg、6.56mmol)の混合物を90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 50%EtOAc/PE)により精製し、次いで分取HPLC-1により精製して、表題化合物を白色固体として得た(116mg、25%)。LCMS m/z = 344 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.10-11.60 (m, 1H), 10.59 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.40-1.25 (m, 1H), 1.25-1.11 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 1H)。

20

30

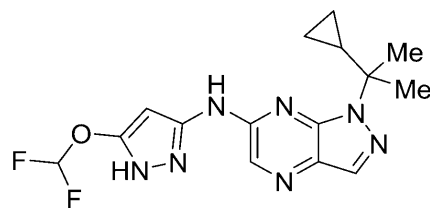
【0444】

実施例23

【0445】

1-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化117】



40

【0446】

ジオキサン(2mL)中の6-クロロ-1-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製79、100mg、0.422mmol)

50

l)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(62.9mg、0.422mmol)、BrettPhosPdG4(64.6mg、0.042mmol)及びKOAc(123mg、1.26mmol)の混合物をN₂(x3)で脱気し、N₂下で、90℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で蒸発乾固させた。残留物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(50%EtOAc/PE)により精製し、次いで分取HPLC-1により精製して、表題化合物を黄色固体として得た(25.2mg、17%)。LCMS m/z = 349 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.30-11.48(br, 1H), 11.06-10.26(br, 1H), 8.19(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.22(t, 1H), 6.22(s, 1H), 1.68(s, 6H), 1.65-1.62(m, 1H), 0.36-0.33(m, 4H)。

10

【0447】

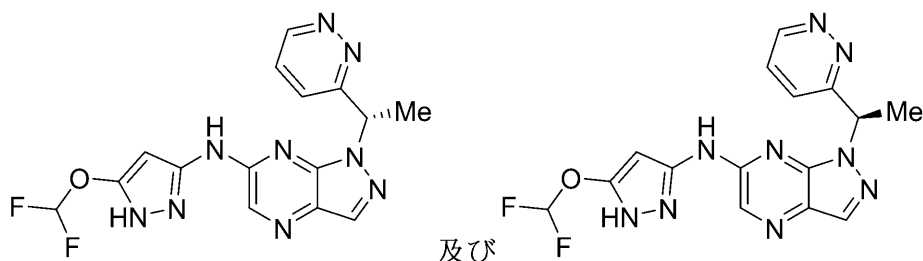
実施例24及び25

【0448】

(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化118】

20



【0449】

ジオキサン(20mL)中の6-クロロ-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製86、1.1g、4.23mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(693mg、4.65mmol)、BrettPhosPdG4(195mg、0.21mmol)及びKOAc(1.24g、12.7mmol)の混合物を、N₂(x3)で脱気し、次いでN₂下で100℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、4:1 EtOAc/PE)により精製し、次いで分取HPLC-1により精製して、N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンを得た(600mg、38%)。ラセミ

30

40

【0450】

ピーク1、実施例24、(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(297mg): LCMS m/z = 374 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.29(

50

s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.15 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.83 (q, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.02 (d, 3H)。

【0451】

ピーク2、実施例25、(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン(269mg、89%)：LCMS m/z = 374 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.28 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 9.14 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.00 (d, 3H)。

10

【0452】

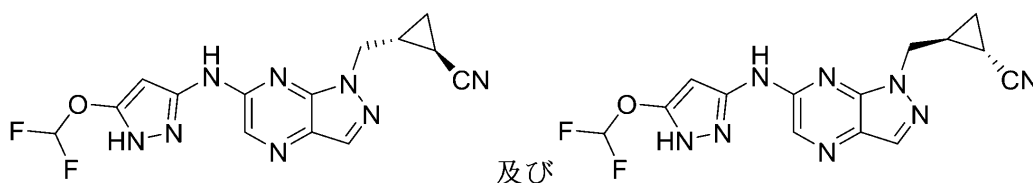
実施例26及び27

【0453】

(1R, 2R)-2-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル及び(1S, 2S)-2-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

20

【化119】



30

【0454】

N₂下で、ジオキサン(10mL)中のトランス-rac-2-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(調製94、370mg、1.58mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(235mg、1.58mmol)、BrettPhos Pd G4(145mg、0.158mmol)及びKOAc(465mg、4.74mmol)の混合物を100℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮することで残留物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 50% EtOAc/PE)により精製し、分取HPLC-1により精製することで、表題化合物のラセミ混合物を得た(200mg、36%)。ラセミ混合物をキラル-SFC(DaiceL OD, 20x250mm、10mm; CO₂中の30% IPA(+0.2% MeOH/NH₃))により分離して、表題化合物を黄色固体として得た。

40

【0455】

ピーク1、実施例26、(1R, 2R)-2-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリルまたは(1S, 2S)-2-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル(83.6mg)：LCMS m/z = 347 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.84 (s, 1

50

H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.19 (m, 1H)。

【0456】

ピーク2、実施例27、(1S, 2S)-2-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリルまたは(1R, 2R)-2-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル (90.6mg): LCMS m/z = 347 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.25 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H)。

10

【0457】

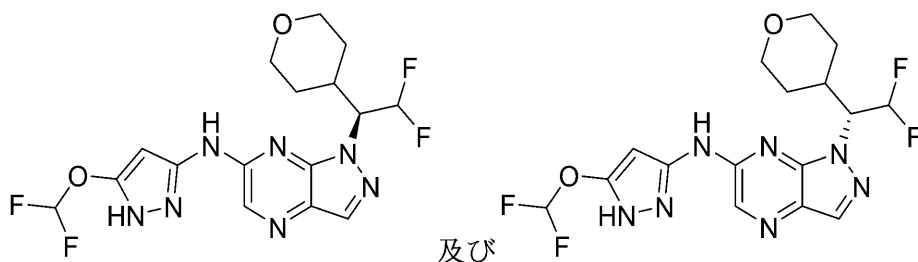
実施例28及び29

【0458】

(S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

20

【化120】



30

【0459】

ジオキサン (5mL) 中の6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製93、230mg、0.76mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン (113mg、0.76mmol)、BrettPhos Pd G4 (165mg、0.1mmol) 及びKOAc (223mg、2.28mmol) の混合物を N_2 (x3) で脱気し、次いで N_2 下で、90℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮することで残留物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーにより精製し、次いで分取HPLC-3により精製することで、1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンを得た (150mg、48%)。ラセミ物質をキラル-SFCにより分離して、表題化合物を黄色固体として得た。

40

【0460】

ピーク1、実施例28、(S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾ

50

ル-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(55.4mg):LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.57 (dt, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.50-1.21 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 1H)。

10

【0461】

ピーク2、実施例29、(R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(60.6mg):LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.57 (dt, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.50-1.21 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 1H)。

20

【0462】

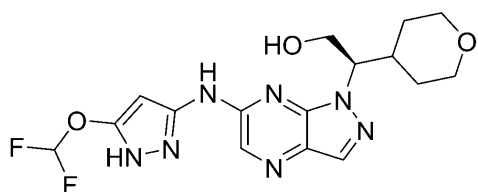
実施例30

【0463】

(R)-2-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタン-1-オール

【化121】

30



【0464】

(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((トリイソプロピルシリル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(調製190、500mg、0.906mmol)及び1MのTBAF/THFの混合物を0.5時間加熱還流した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄した。併せた有機物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、5:1 EtOAc/PE)により精製し、次いで分取HPLC-1により精製して、表題化合物を白色固体として得た(250mg、70%)。LCMS m/z = 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.72

40

50

− 3.67 (m, 1H), 3.33−3.25 (m, 1H), 3.17−3.11 (m, 1H), 2.21−2.18 (m, 1H), 1.77−1.74 (m, 1H), 1.45−1.35 (m, 2H), 0.86−0.83 (m, 1H)。

【0465】

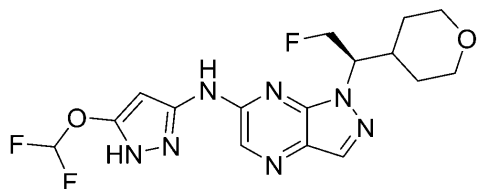
実施例 31

【0466】

(R)−N−(5−(ジフルオロメトキシ)−1H−ピラゾール−3−イル)−1−(2−フルオロ−1−(テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)エチル)−1H−ピラゾロ[3, 4−b]ピラジン−6−アミン

【化122】

10



【0467】

DCM (2 mL) 中の (R)−2−(6−((5−(ジフルオロメトキシ)−1H−ピラゾール−3−イル)アミノ)−1H−ピラゾロ[3, 4−b]ピラジン−1−イル)−2−(テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)エタン−1−オール (実施例 30、140 mg、0.354 mmol) の混合物に 0℃で DAST (114 mg、0.708 mmol) を添加し、その結果として得られる混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC−1 により精製して、表題化合物を白色固体として得た (10 mg、7%)。LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO−d₆) δ: 12.21 (br, s, 1H), 10.84 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.40−5.30 (m, 1H), 5.00−4.97 (m, 1H), 4.89−4.85 (m, 1H), 3.88−3.84 (m, 1H), 3.72−3.69 (m, 1H), 3.33−3.28 (m, 1H), 3.20−3.12 (m, 1H), 2.21−2.18 (m, 1H), 1.77−1.74 (m, 1H), 1.45−1.40 (m, 1H), 1.40−1.35 (m, 1H), 0.86−0.83 (m, 1H)。

20

30

【0468】

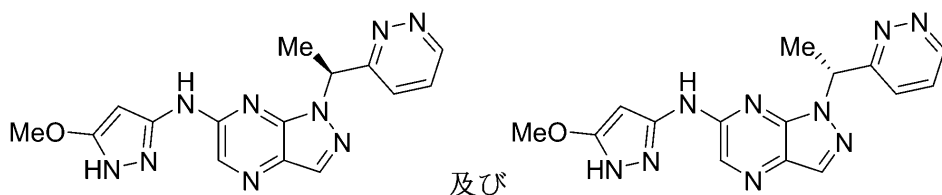
実施例 32 及び 33

【0469】

(S)−N−(5−メトキシ−1H−ピラゾール−3−イル)−1−(1−(ピリダジン−3−イル)エチル)−1H−ピラゾロ[3, 4−b]ピラジン−6−アミン及び (R)−N−(5−メトキシ−1H−ピラゾール−3−イル)−1−(1−(ピリダジン−3−イル)エチル)−1H−ピラゾロ[3, 4−b]ピラジン−6−アミン

40

【化123】



及び

【0470】

N₂ 下で、ジオキサン (20 mL) 中の 6−クロロ−1−(1−(ピリダジン−3−イ

50

ル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製86、2.0g、7.67mmol)、5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-アミン(867mg、7.67mmol)、BrettPhosPdG4(352mg、0.383mmol)及びKOAc(3.00g、60.6mmol)の混合物を100℃で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、50%EtOAc/PE)により精製し、次いで分取HPLC-1で精製して、ラセミのN-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンを得た(800mg、30%)。ラセミ化合物(800mg)をキラル-SFC(DaiceIAD20x250mm、10mm;CO₂中の40%MeOH(0.2%MeOH/NH₃))により分離して、表題化合物を黄色固体として得た。

10

【0471】

ピーク1、実施例32、(S)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(266mg):LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.76(br s, 1H), 10.57(br s, 1H), 9.14(dd, 1H), 8.22(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 6.70-6.52(m, 1H), 5.70-5.52(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.01(d, 3H)。

20

【0472】

ピーク2、実施例33、(R)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(346mg):LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75(br s, 1H), 10.58(br s, 1H), 9.14(dd, 1H), 8.22(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 6.70-6.52(m, 1H), 5.70-5.52(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.01(d, 3H)。

30

【0473】

実施例34-140

【0474】

実施例8について記載した方法と類似の方法を使用して、表題化合物を、適切なアミン(アミン-1、アミン-2またはアミン-3)と、適切な塩化物(RCl)と、適切なPd触媒系とから調製した。以下の表に示すように、ISCOまたはHPLCにより精製した。

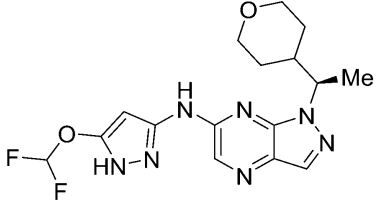
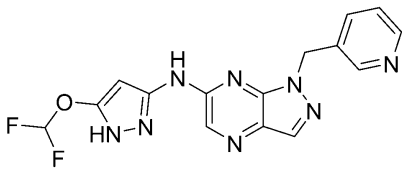
40

【0475】

アミン-1: 5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン; アミン-2: 5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-アミン; アミン-3: 5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-アミン

50

【表 8 - 1】

実施例番号	名前／構造／アミン／RC1／触媒／データ
34	(R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; RC1 : (R) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 37) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 淡黄色固体 (22.1 mg、26%) ; LCMS m/z = 381 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.19 (d, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.11 (td, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.76 (dt, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.35 (qd, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.79 (d, 1H) - 1つのピークが水シグナルにより不明瞭である。
35	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; RC1 : 6 - クロロ - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 38) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 淡黄色固体 (35.4 mg、32%) ; LCMS m/z = 359 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.30 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.51 - 7.14 (m, 2H), 5.82 (s, 2H)。

10

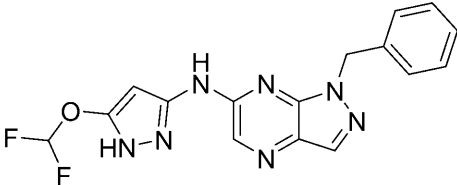
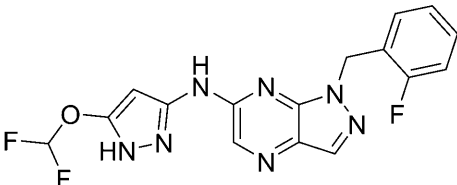
20

30

40

50

【表 8 - 2】

36	1-ベンジル-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 1-ベンジル-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製39) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 淡黄色固体 (26.7mg、30%) ; LCMS $m/z = 358$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 12.24 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57-6.99 (m, 7H), 5.94 (d, 1H), 5.75 (s, 2H)。
37	N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製40) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 淡黄色固体 (34.5mg、39%) ; LCMS $m/z = 376$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 12.24 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49-7.07 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 5.80 (s, 2H)。

10

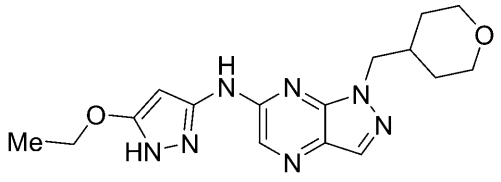
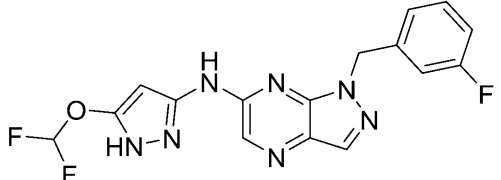
20

30

40

50

【表 8 - 3】

38	N- (5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-2 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製87) ; tBuBrettPhos Pd G3 ISCO : 淡黄色固体 (20.8 mg、26%) ; LCMS m/z = 344 [M+H]⁺
39	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製41) ; tBuBrettPhos Pd G3 ISCO : 淡黄色固体 (37.8 mg、43%) ; LCMS m/z = 376 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.26 (s, 1H) , 10.85 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 7.50-7.13 (m, 2H) , 7.13-7.02 (m, 3H) , 5.90 (s, 1H) , 5.78 (s, 2H) 。

10

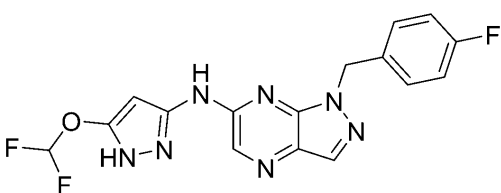
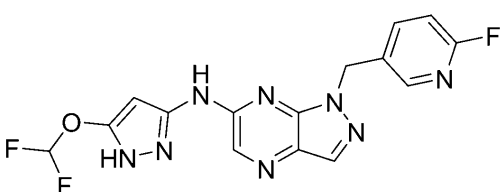
20

30

40

50

【表 8 - 4】

40	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (4-フルオロベンジル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- (4-フルオロベンジル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製42) ; tBuBrettPhos Pd G3 ISCO : 淡黄色固体 (24.7 mg、28%) ; LCMS m/z = 376 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.26 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48-7.08 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.74 (s, 2H)。
41	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((6-フルオロピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((6-フルオロピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製43) ; tBuBrettPhos Pd G3 ISCO : 白色固体 (32 mg、38%) ; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.31 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.92-7.80 (m, 1H), 7.51-7.08 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.83 (s, 2H)。

10

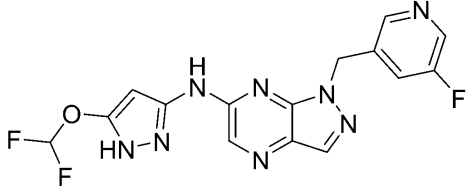
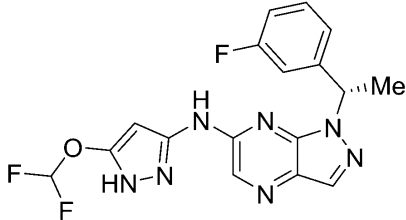
20

30

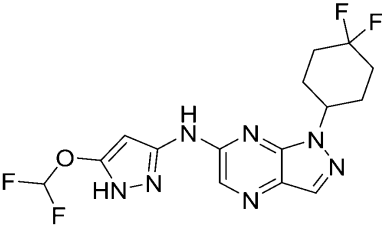
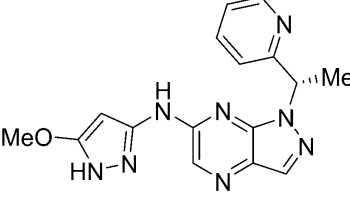
40

50

【表 8 - 5】

42	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((5-フルオロピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((5-フルオロピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製44) ; tBuBrettPhos Pd G3 ISCO : 白色固体 (29mg, 34%) ; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.30 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.58 (dt, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.94-5.82 (m, 3H)。
43	(S)-N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (1- (3-フルオロフェニル) エチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S)-6-クロロ-1- (1- (3-フルオロフェニル) エチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製45) ; tBuBrettPhos Pd G3 ISCO : 白色固体 (33mg, 36%) ; LCMS m/z = 390 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.22 (d, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48-7.11 (m, 4H), 7.07 (td, 1H), 6.54 (q, 1H), 5.92 (d, 1H), 1.89 (d, 3H)。

【表 8 - 6】

44	1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 50) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 黄色固体 (44 mg、45%) ; LCMS m/z = 386 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.14 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.25 - 5.12 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 6H), 2.06 - 1.97 (m, 2H)
45	(S) - N - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 82) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 黄色固体 (14 mg、14%) ; LCMS m/z = 337 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.83 (d, 1H), 10.43 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.96 (d, 3H)。

10

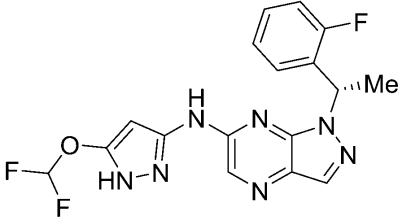
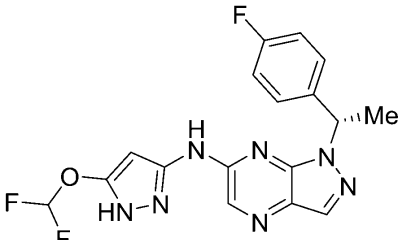
20

30

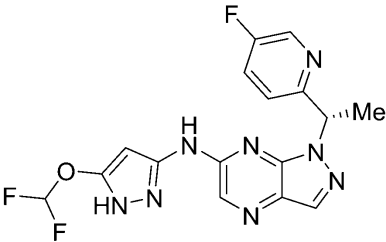
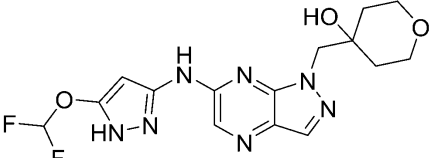
40

50

【表 8 - 7】

46	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RCI: (S) -6-クロロ-1-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製46); tBuBrettPhosPdG3 ISCO: 白色固体(37mg, 32%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.17 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.48-7.09 (m, 5H), 6.64 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 1.90 (d, 3H)。
47	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RCI: (S) -6-クロロ-1-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製47); tBuBrettPhosPdG3 ISCO: 白色固体(49mg, 41%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.23 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.51-7.06 (m, 5H), 6.52 (q, 1H), 5.92 (d, 1H), 1.88 (d, 3H)。

【表 8 - 8】

48	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S)-6-クロロ-1-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製48) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 白色固体(46mg、35%) ; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.27 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.64 (td, 1H), 7.47-7.12 (m, 2H), 6.52 (q, 1H), 5.85 (d, 1H), 1.93 (d, 3H)。
49	4-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール  アミン-1 ; RC1 : 4-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(調製78) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 白色固体(16.9mg、36%) ; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.12 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (d, 4H), 1.63 (dt, 2H), 1.41 (d, 2H)。

10

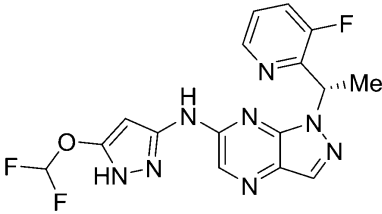
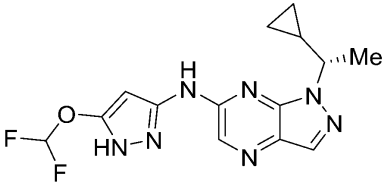
20

30

40

50

【表 8 - 9】

50	(S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (1 - (3-フルオロピリジン-2-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S) - 6-クロロ-1 - (1 - (3-フルオロピリジン-2-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製49) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 黄色固体 (55mg、44%) ; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.26 (s, 1H) , 10.87 (s, 1H) , 8.47 (d, 1H) , 8.19 (s, 1H) , 8.14 (s, 1H) , 7.67 (t, 1H) , 7.49-7.15 (m, 2H) , 6.63 (q, 1H) , 5.88 (s, 1H) , 1.95 (d, 3H) 。
51	(S) - 1 - (1-シクロプロピルエチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S) - 6-クロロ-1 - (1-シクロプロピルエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製33) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 淡黄色固体 (38.1mg、37%) ; LCMS m/z = 336 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 11.89 (s, 1H) , 10.47 (s, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 7.91 (s, 1H) , 7.05 (t, 1H) , 5.69 (s, 1H) , 4.26 (t, 1H) , 1.34 (d, 3H) , 1.12 (q, 1H) , 0.34 (dd, 1H) , 0.25-0.14 (m, 1H) , 0.05 (q, 2H) 。

10

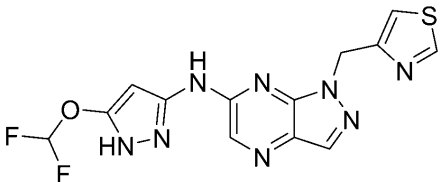
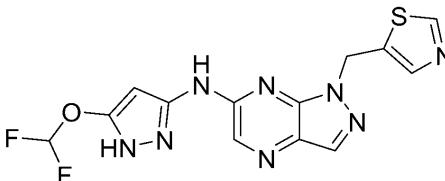
20

30

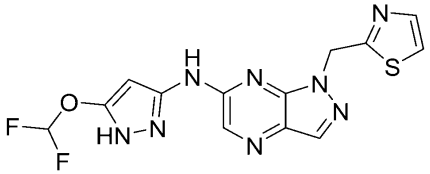
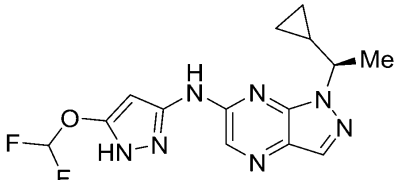
40

50

【表 8 - 1 0】

52	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チアゾール - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 4 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール (調製 3 4) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 淡黄色固体 (5 9 m g 、 4 3 %) ; L C M S m / z = 3 6 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 8 (s , 1 H) , 1 0 . 8 5 (s , 1 H) , 9 . 0 5 (d , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (t , 1 H) , 5 . 8 7 (s , 3 H) 。
53	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チアゾール - 5 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 5 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール (調製 3 5) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 白色固体 (4 4 . 4 m g 、 3 9 %) ; L C M S m / z = 3 6 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 3 (s , 1 H) , 1 0 . 9 1 (s , 1 H) , 9 . 0 0 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 3 3 (t , 1 H) , 6 . 0 7 (s , 2 H) , 5 . 9 2 (s , 1 H) 。

【表 8 - 1 1】

5 4	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チアゾール-2-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 2- ((6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) チアゾール (調製52) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 白色固体 (44. 7 m g、34%) ; LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 34 (s, 1H), 10. 92 (s, 1H), 8. 25 (s, 1H), 8. 23 (s, 1H), 7. 76 (d, 1H), 7. 67 (d, 1H), 7. 30 (t, 1H), 6. 14 (s, 2H), 5. 86 (s, 1H)。
5 5	(R) -1- (1-シクロプロピルエチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (R) -6-クロロ-1- (1-シクロプロピルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製32) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 白色固体 (49. 5 m g、47%) ; LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 14 (s, 1H), 10. 72 (s, 1H), 8. 19 (s, 1H), 8. 15 (s, 1H), 7. 30 (t, 1H), 5. 94 (s, 1H), 4. 64-4. 37 (m, 1H), 1. 59 (d, 3H), 1. 36 (dq, 1H), 0. 59 (hept, 1H), 0. 44 (dd, 1H), 0. 30 (q, 2H)。

10

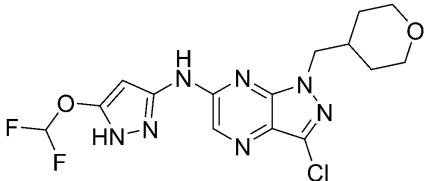
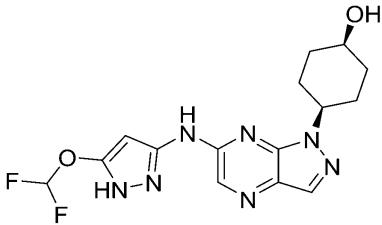
20

30

40

50

【表 8 - 1 2】

5 6	3-クロロ-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RCl: 3, 6-ジクロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(調製68); tBuBrettPhosPdG3 ISCO: 白色固体(49.6mg, 38%); LCMS m/z = 400 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 4H)。
5 7	(1s, 4s)-4-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オール  アミン-1; RCl: (1s, 4s)-4-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オール(調製51); tBuBrettPhosPdG3 ISCO: 白色固体(61mg, 44%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.14 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.38 (d, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.66 (d, 4H)。

10

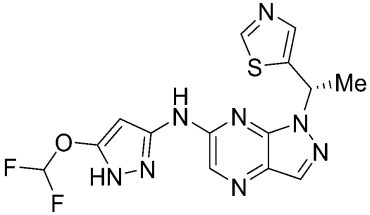
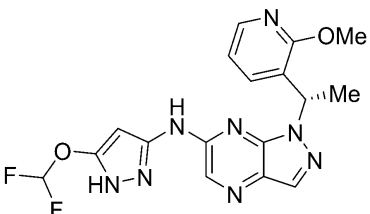
20

30

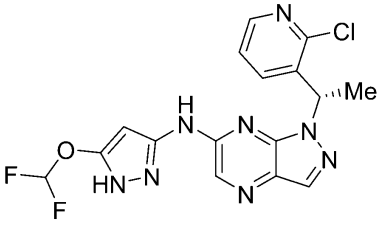
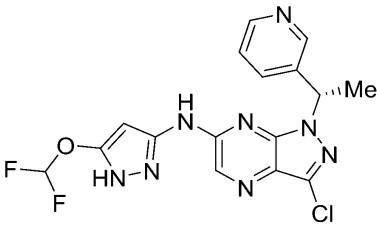
40

50

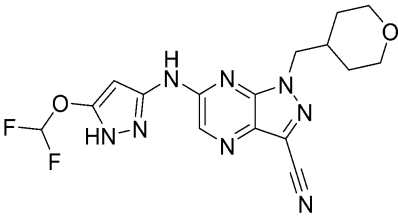
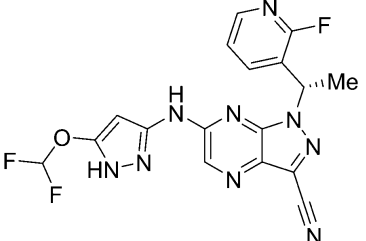
【表 8 - 1 3】

58	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(チアゾール-5-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RCI: (S)-5-(1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)エチル)チアゾール(調製53); tBuBrettPhosPdG3 ISCO: 淡黄色固体(46.1mg, 42%); LCMS m/z = 379 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.33 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.89 (d, 1H), 1.93 (d, 3H)。
59	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(2-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RCI: (S)-6-クロロ-1-(1-(2-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製54); tBuBrettPhosPdG3 ISCO: 淡黄色固体(46mg, 37%); LCMS m/z = 403 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.13 (d, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.07 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.84 (d, 3H)。

【表 8 - 1 4】

60	(S) - 1 - (1 - (2-クロロピリジン-3-イル) エチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S) - 6-クロロ-1 - (1 - (2-クロロピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製55) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 淡黄色固体 (42.3mg、36%) ; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.17 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.48-7.07 (m, 2H), 6.60 (q, 1H), 6.06 (s, 1H), 1.88 (d, 3H)。
61	(S) - 3-クロロ-N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S) - 3, 6-ジクロロ-1 - (1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製62) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : オフホワイト色固体 (42.8mg、36%) ; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.34 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55-7.15 (m, 2H), 6.65 (q, 1H), 5.94 (s, 1H), 1.89 (d, 3H)。

【表 8 - 1 5】

6 2	6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 3 - カルボニトリル  アミン - 1 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 3 - カルボニトリル (調製 6 9) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 淡黄色固体 (2 1 . 7 m g 、 2 6 %) ; L C M S m / z = 3 9 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 1 (s , 1 H) , 1 1 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (t 1 H) , 6 . 0 4 (s , 1 H) , 4 . 5 2 (d , 2 H) , 3 . 8 8 - 3 . 7 5 (m , 2 H) , 3 . 2 4 (t , 2 H) , 2 . 2 0 (b r s , 1 H) , 1 . 5 0 - 1 . 2 8 (m , 4 H) 。
6 3	(S) - 6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - (1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 3 - カルボニトリル  アミン - 1 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 3 - カルボニトリル (調製 7 0) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 黄色固体 (5 8 . 4 m g 、 4 1 %) ; L C M S m / z = 4 1 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 6 (s , 1 H) , 1 1 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (d , 1 H) , 8 . 0 2 (t , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 6 . 8 0 (q , 1 H) , 6 . 0 2 (s , 1 H) , 1 . 9 2 (d , 3 H) 。

10

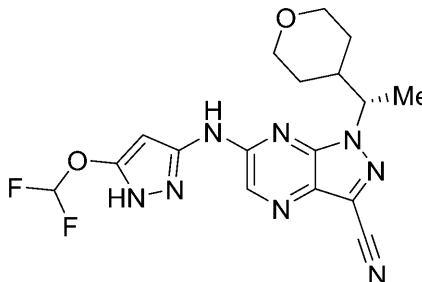
20

30

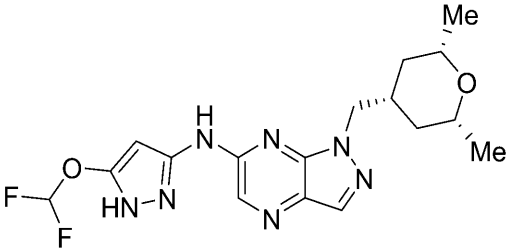
40

50

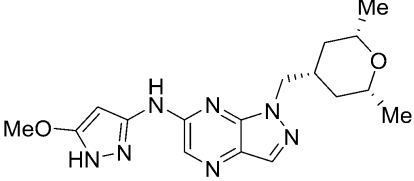
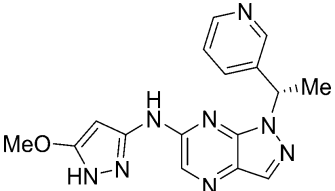
【表 8 - 1 6】

6 4	(S) - 6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 3 - カルボニトリル  アミン - 1 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 3 - カルボニトリル (調製 7 1) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 黄色固体 (3 2 . 6 m g 、 2 9 %) ; L C M S m / z = 4 0 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 2 (s , 1 H) , 1 1 . 1 9 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (t , 1 H) , 6 . 0 1 (s , 1 H) , 5 . 2 3 - 5 . 1 0 (m , 1 H) , 3 . 8 9 (d , 1 H) , 3 . 7 1 (d , 1 H) , 3 . 1 4 (t , 1 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 4 (m , 1 H) , 1 . 7 4 (d , 1 H) , 1 . 5 1 (d , 3 H) , 1 . 4 1 - 1 . 3 0 (m , 1 H) , 1 . 2 5 - 1 . 1 3 (m , 2 H) , 0 . 8 7 (d , 1 H) 。

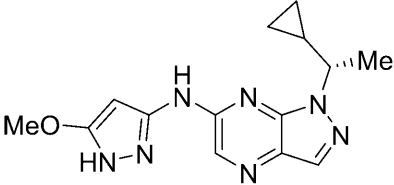
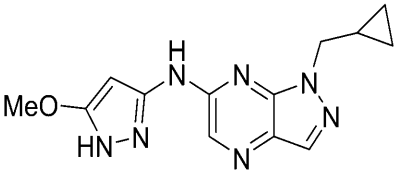
【表 8 - 1 7】

65	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (((2R, 4r, 6S) -2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- (((2R, 4r, 6S) -2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製57) ; tBuBrettPhosPdG3 ISCO : 淡黄色泡状物 (43.6mg, 31%) ; LCMS m/z = 394 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.16 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.34 (d,), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.45 (d, 2H), 1.04 (d, 6H), 0.93 (q, 2H)。

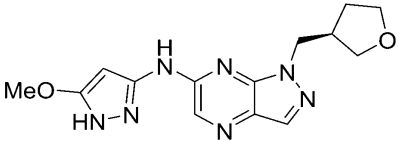
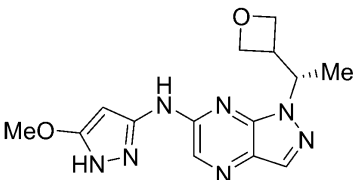
【表 8 - 1 8】

6 6	1 - (((2 R , 4 r , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - (((2 R , 4 r , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 5 7) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 淡黄色固体 (3 1 . 5 m g 、 2 0 %) ; L C M S m / z = 3 5 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 1 . 7 9 (d , 1 H) , 1 0 . 4 2 (d , 1 H) , 8 . 3 7 - 7 . 9 8 (m , 2 H) , 5 . 9 6 (d , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 1 4 (m , 2 H) , 3 . 8 4 (d , 3 H) , 3 . 3 7 (d , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 1 H) , 1 . 4 5 (d , 2 H) , 1 . 0 4 (d d , 6 H) , 0 . 9 4 (d , 2 H) 。
6 7	(S) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 8 1) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 淡黄色固体 (2 2 . 2 m g 、 2 1 %) ; L C M S m / z = 3 3 7 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 1 . 8 4 (d , 1 H) , 1 0 . 4 7 (d , 1 H) , 8 . 6 1 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d , 1 H) , 8 . 1 8 (d , 2 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (d t , 1 H) , 6 . 4 0 (d , 1 H) , 6 . 1 2 - 5 . 6 0 (d , 1 H) , 3 . 8 7 (d , 3 H) , 2 . 0 0 - 1 . 8 5 (m , 3 H) 。

【表 8 - 1 9】

6 8	(S) - 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 3 3) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 黄褐色固体 (3 9. 2 m g、3 6 %) ; L C M S m / z = 3 0 0 [M + H]⁺ ; ¹H N M R (5 0 0 M H z, D M S O - d₆) δ : 1. 7 6 (d, 1 H), 1 0. 3 7 (d, 1 H), 8. 3 8 - 7. 9 7 (m, 2 H), 5. 9 2 (d, 1 H), 4. 2 9 (d, 1 H), 3. 8 3 (d, 3 H), 1. 5 9 (s, 3 H), 1. 3 7 (s, 1 H), 0. 6 0 (s, 1 H), 0. 3 8 (d, 3 H)。
6 9	1 - (シクロプロピルメチル) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 1 0 8) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 黄褐色固体 (2 7. 4 m g、2 2 %) ; L C M S m / z = 2 8 6 [M + H]⁺ ; ¹H N M R (5 0 0 M H z, D M S O - d₆) δ : 1. 7 9 (d, 1 H), 1 0. 4 0 (d, 1 H), 8. 3 5 - 8. 0 1 (m, 2 H), 5. 9 4 (d, 1 H), 4. 3 9 - 4. 1 6 (m, 2 H), 3. 8 4 (d, 3 H), 1. 2 7 (d, 1 H), 0. 5 4 - 0. 3 9 (m, 4 H)。

【表 8 - 2 0】

7 0	(R) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C I : (R) - 6 - クロロ - 1 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 1 9 2) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 黄褐色固体 (4 3 . 8 m g 、 3 1 %) ; L C M S m / z = 3 1 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 1 . 8 0 (d , 1 H) , 1 0 . 4 4 (d , 1 H) , 8 . 4 3 - 8 . 0 0 (m , 2 H) , 5 . 9 7 (d , 1 H) , 4 . 6 2 - 4 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 9 8 - 3 . 7 3 (m , 4 H) , 3 . 6 3 (d d , 3 H) , 2 . 8 1 (s , 1 H) , 1 . 9 2 (s , 1 H) , 1 . 7 0 (d t , 1 H) 。
7 1	(S) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (オキシタン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C I : (S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (オキシタン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 1 6 8) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取 H P L C - 1 ; 黄色固体 (5 2 m g 、 2 1 %) ; L C M S m / z = 3 1 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 1 . 7 1 (b r s , 1 H) , 1 0 . 7 5 - 1 0 . 1 6 (b r s , 1 H) , 8 . 1 8 (b r s , 1 H) , 8 . 1 1 (s , 1 H) , 5 . 6 9 - 5 . 4 2 (m , 2 H) , 4 . 7 5 - 4 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 6 0 - 4 . 5 7 (m , 1 H) , 4 . 4 6 - 4 . 4 4 (m , 1 H) , 4 . 2 5 - 4 . 2 2 (m , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 3 . 5 6 - 3 . 5 0 (m , 1 H) , 1 . 4 1 (d , 3 H) 。

10

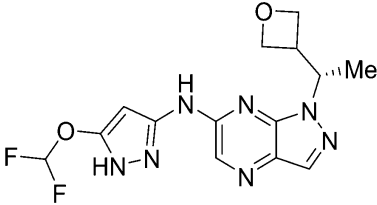
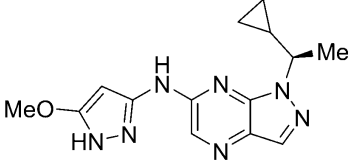
20

30

40

50

【表 8 - 2 1】

7 2	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S) -6-クロロ-1-(1-(オキセタン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (調製168) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; 黄色固体 (56mg、28%) ; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 12.82-11.69 (br s, 1H), 11.70-10.22 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 1.39 (d, 3H)。
7 3	(R) -1-(1-シクロプロピルエチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-3 ; RC1 : (R) -6-クロロ-1-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (調製32) ; B r e t t P h o s P d G 4 ISCO : 淡黄色泡状物 (21.4mg、17%) ; LCMS m/z = 300 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 11.76 (d, 1H), 10.37 (d, 1H), 8.36-8.01 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.37 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.38 (d, 3H)。

10

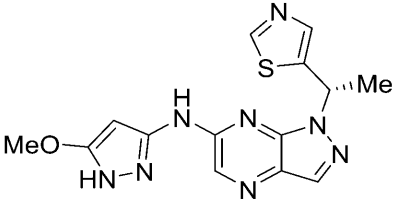
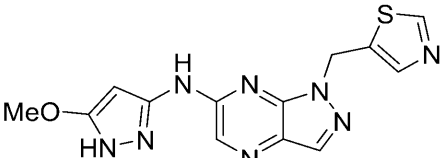
20

30

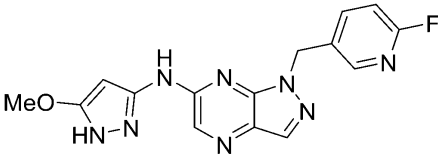
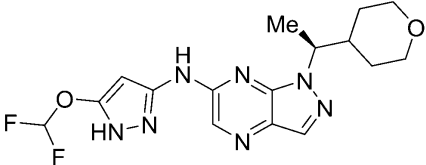
40

50

【表 8 - 2 2】

7 4	(S) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (チアゾール - 5 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : (S) - 5 - (1 - (6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) エチル) チアゾール (調製 5 3) ; B r e t t P h o s P d G 4 I S C O : 淡黄色固体 (3 8 . 8 m g , 3 6 %) ; L C M S m / z = 3 4 3 [M + H]⁺ ; ¹H N M R (5 0 0 M H z , M e O H - d₄) δ : 8 . 9 1 (s , 1 H) , 8 . 1 3 (d , 2 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 6 . 6 0 (d , 1 H) , 5 . 6 3 (s , 1 H) , 3 . 9 1 (s , 3 H) , 2 . 0 9 (d , 3 H) 。
7 5	N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チアゾール - 5 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : 5 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール (調製 3 5) ; B r e t t P h o s P d G 4 I S C O : 淡黄色固体 (5 3 . 1 m g , 3 8 %) ; L C M S m / z = 3 2 9 [M + H]⁺ ; ¹H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ : 1 1 . 8 9 (d , 1 H) , 1 0 . 5 4 (d , 1 H) , 9 . 0 0 (d , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 2 H) , 7 . 9 6 (s , 1 H) , 6 . 4 1 - 5 . 5 0 (m , 3 H) , 4 . 0 0 (d , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 2 H) 。

【表 8 - 2 3】

7 6	1 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 (H C l 塩として) ; R C l : 6 - クロロ - 1 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 4 3) ; t B u B r e t t P h o s P d G 3 I S C O : 淡黄色固体 (2 0 . 1 m g 、 3 3 %) ; L C M S m / z = 3 4 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 1 . 8 7 (d , 1 H) , 1 0 . 5 1 (d , 1 H) , 8 . 3 7 - 8 . 0 7 (m , 3 H) , 7 . 8 5 (d , 1 H) , 7 . 1 4 (d , 1 H) , 6 . 3 0 - 5 . 5 4 (m , 3 H) , 3 . 8 5 (d , 3 H) 。
7 7	(S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C l : (S) - 6 - クロロ - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 9 0) ; t B u X p h o s P d G 4 分取 H P L C - 4 ; 白色固体 (1 5 8 m g 、 3 0 %) 。 L C M S m / z = 3 8 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 2 0 (b r s , 1 H) , 1 0 . 7 4 (b r s , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 3 1 (t , 1 H) , 5 . 9 5 (s , 1 H) , 5 . 0 0 - 4 . 9 4 (m , 1 H) , 3 . 9 1 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 7 3 - 3 . 6 6 (m , 1 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 1 4 - 3 . 0 8 (m , 1 H) , 2 . 0 8 - 2 . 0 6 (m , 1 H) , 1 . 7 6 - 1 . 7 3 (m , 1 H) , 1 . 4 7 (d , 3 H) , 1 . 3 4 - 1 . 1 6 (m , 2 H) , 0 . 8 0 - 0 . 7 7 (m , 1 H) 。

10

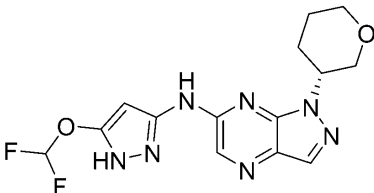
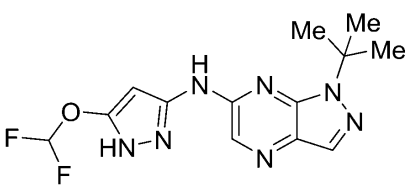
20

30

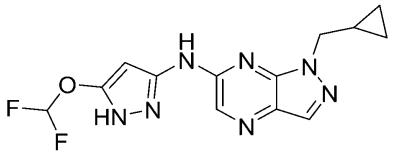
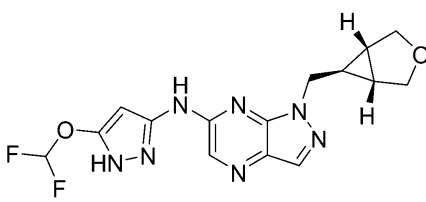
40

50

【表 8 - 2 4】

78	(R) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (R) -6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (調製106) ; tBuXphos Pd G3 分取HPLC-1 ; 白色固体 (35.5 mg、30%) ; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.05 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H)。
79	1-(tert-ブチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 1-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (調製107) ; Pd2(dba)₃、tBuXPhos 分取HPLC-1 ; 白色固体 (6.1 mg、3%) ; LCMS m/z = 324 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.19 (s, 1H), 1.73 (s, 9H)。

【表 8 - 2 5】

80	1 - (シクロプロピルメチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1 - (シクロプロピルメチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製108) ; tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-4 ; 白色固体 (11.5 mg, 7%) ; LCMS m/z = 322 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.24 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.35 (d, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.52-0.45 (m, 4H)。
81	1 - (((1R, 5S, 6s) - 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) メチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 1 - (((1R, 5S, 6s) - 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) メチル) - 6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製111) ; Pd₂ (dba)₃, tBuXPhos 分取HPLC-1 ; 白色固体 (43.1 mg, 30%) ; LCMS m/z = 364 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.30-12.20 (br, 1H), 10.85-10.70 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H)。

10

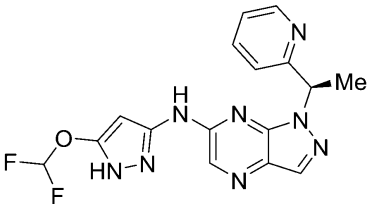
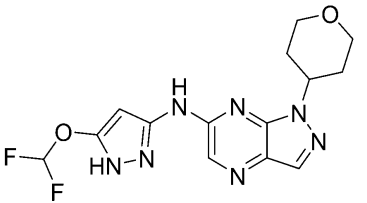
20

30

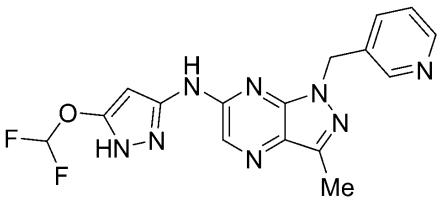
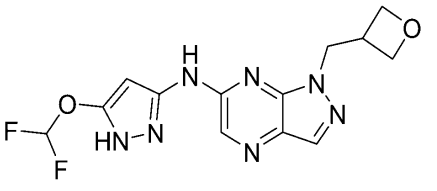
40

50

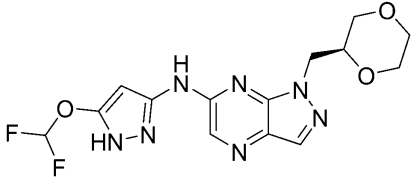
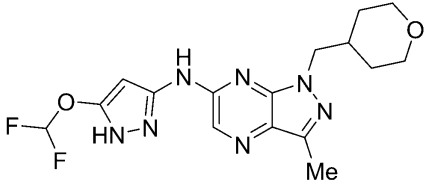
【表 8 - 2 6】

8 2	(R) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (1- (ピリジン-2-イル) エチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; R C 1 : (R) -6-クロロ-1- (1- (ピリジン-2-イル) エチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製113) ; t B u X p h o s P d G 3 分取HPLC-1 ; 白色固体 (41. 9mg, 16%) ; LCMS m/z = 373 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10. 80-10. 40 (b r s, 1H) , 8. 55-8. 52 (m, 1H) , 8. 21 (s, 1H) , 8. 20 (s, 1H) , 7. 74-7. 69 (m, 1H) , 7. 30 (t, 1H) , 7. 30-7. 27 (m, 1H) , 7. 07 (d, 1H) , 6. 48-6. 42 (m, 1H) , 5. 87 (s, 1H) , 1. 96 (d, 3H) 。
8 3	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; R C 1 : 6-クロロ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製80) ; t B u X p h o s P d G 3 分取HPLC-3 ; 黄色固体 (77. 8mg, 44%) ; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 27 (s, 1H) , 10. 82 (s, 1H) , 8. 20 (s, 1H) , 8. 17 (s, 1H) , 7. 32 (t, 1H) , 5. 93 (s, 1H) , 5. 20 (s, 1H) , 4. 03-4. 00 (m, 2H) , 3. 62-3. 56 (m, 2H) , 2. 17-2. 13 (m, 2H) , 1. 88-1. 86 (m, 2H) 。

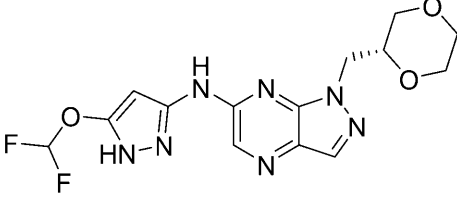
【表 8 - 2 7】

8 4	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 6 - クロロ - 3 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 1 7 8) ; t B u X p h o s P d G 3 分取 H P L C - 3 ; 黄色固体 (3 5 . 4 m g 、 2 5 %) ; L C M S m / z = 3 7 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 1 (s , 1 H) , 1 0 . 8 7 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (d , 1 H) , 8 . 4 8 - 8 . 4 6 (m , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 5 . 8 8 (s , 1 H) , 5 . 7 3 (s , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) 。
8 5	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (オキシタン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - (オキシタン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 1 1 4) ; t B u X p h o s P d G 3 分取 H P L C - 4 ; 白色固体 (5 4 . 5 m g 、 3 3 %) ; L C M S m / z = 3 3 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 2 6 (s , 1 H) , 1 0 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (t , 1 H) , 5 . 9 0 (s , 1 H) , 4 . 7 9 (d , 2 H) , 4 . 6 5 (d d , 2 H) , 4 . 5 2 (t , 3 . 4 7 (h e p t e t , 1 H) 。

【表 8 - 2 8】

86	(S)-1-((1,4-dioxan-2-yl)methyl)-N-(5-(difluoromethoxy)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-amine  アミン-1; RCl: (S)-1-((1,4-dioxan-2-yl)methyl)-6-chloro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-amine (調製118); tBuXphos Pd G3 分取HPLC-1; 白色固体 (43.9mg, 38%); LCMS m/z = 368 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.90-9.15 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63-4.41 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H)。
87	N-(5-(difluoromethoxy)-1H-pyrazol-3-yl)-3-methyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-amine  アミン-1; RCl: 6-chloro-3-methyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-amine (調製179); tBuXphos Pd G3 分取HPLC-5; 白色固体 (77mg, 27%); LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.15 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 4H)。

【表 8 - 2 9】

8 8	(R) - 1 - ((1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : (R) - 1 - ((1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 1 1 9) ; t B u X p h o s P d G 3 分取 H P L C - 4 ; 白色固体 (4 3 . 9 m g , 3 8 %) ; L C M S m / z = 3 6 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 1 . 4 5 - 1 0 . 8 5 (b r , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 3 1 (t , 1 H) , 6 . 0 1 (s , 1 H) , 4 . 6 3 - 4 . 4 1 (m , 2 H) , 4 . 0 1 - 3 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 7 8 - 3 . 7 1 (m , 2 H) , 3 . 6 4 - 3 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 5 (m , 1 H) 。

10

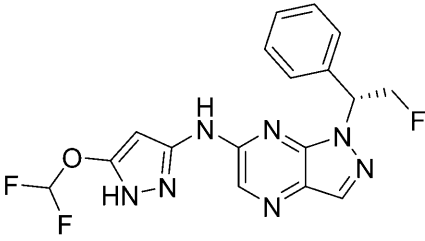
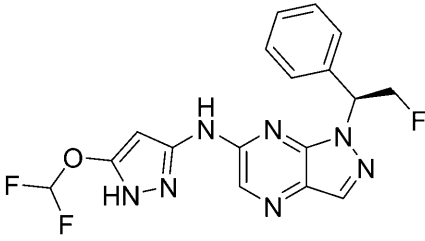
20

30

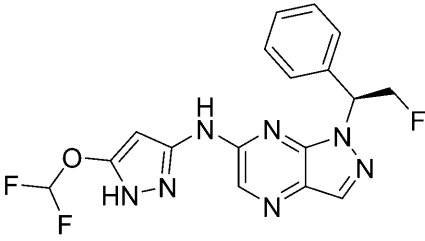
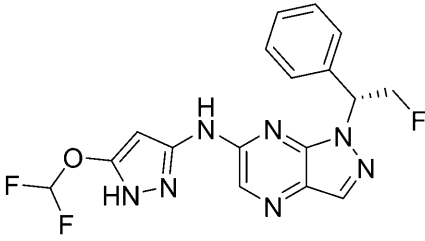
40

50

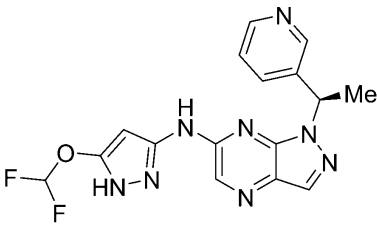
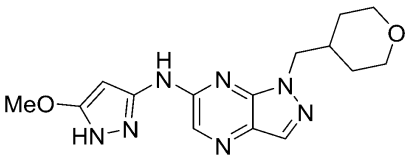
【表 8 - 3 0】

89	(R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミンまたは (S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  または  アミン - 1 ; R C 1 : (R) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジンまたは (S) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 1 2 8) ; P d ₂ (d b a) ₃, t B u X P h o s 分取 H P L C - 1 ; 白色固体 (23.5 mg, 11%) ; L C M S m / z = 390 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (400 MHz, DMSO - d ₆) δ : 12.32 (b r s, 1 H), 10.85 (b r s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.49 - 7.42 (m, 2 H), 7.38 - 7.29 (m, 3 H), 7.32 (t, 1 H), 6.86 - 6.80 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.35 (d t, 9.6 Hz, 1 H), 5.13 - 4.96 (m, 1 H)。

【表 8 - 3 1】

90	(S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミンまたは (R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  または  アミン - 1 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジンまたは (R) - 6 - クロロ - 1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 1 2 9) ; P d ₂ (d b a) ₃, t B u X P h o s 分取 H P L C - 1 ; 白色固体 (2 4 . 9 m g、1 2 %) ; L C M S m / z = 3 9 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 3 2 (b r s, 1 H), 1 0 . 8 5 (b r s, 1 H), 8 . 3 0 (s, 1 H), 8 . 2 2 (s, 1 H), 7 . 4 9 - 7 . 4 2 (m, 2 H), 7 . 3 8 - 7 . 2 9 (m, 3 H), 7 . 3 2 (t, 1 H), 6 . 8 6 - 6 . 8 0 (m, 1 H), 5 . 9 3 (s, 1 H), 5 . 3 5 (d t, 1 H), 5 . 1 3 - 4 . 9 6 (m, 1 H)。

【表 8 - 3 2】

9 1	(R) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (R) -6-クロロ-1-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (調製131) ; tBuXphos Pd G3 分取HPLC-1 ; 白色固体 (1.4 mg、0.5%) ; LCMS m/z = 373 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.31 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.94 (s, 1H), 1.92 (d, 3H)。
9 2	N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-3 ; RC1 : 6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (調製87) ; tBuXphos Pd G3 分取HPLC-4 ; 白色固体 (128.4 mg、16%) ; LCMS m/z = 330 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.63 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.35-5.55 (m, 1H), 4.50-4.22 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 5H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 4H)。

10

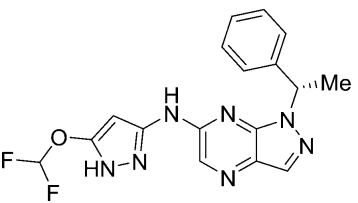
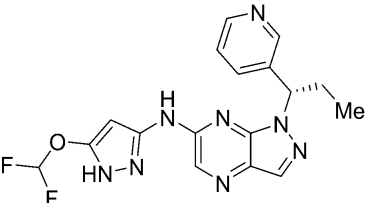
20

30

40

50

【表 8 - 3 3】

9 3	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; R C 1 : (S) -6-クロロ-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製133) ; t B u X p h o s P d G 3 分取HPLC-3 ; 白色固体 (272.5mg, 38%) ; LCMS m/z = 372 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.22 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50-7.14 (m, 6H), 6.508-6.48 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 1.89 (d, J = 6.8Hz, 3H)
9 4	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリジン-3-イル)プロピル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; R C 1 : (S) -6-クロロ-1-(1-(ピリジン-3-イル)プロピル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製135) ; t B u X p h o s P d G 3 分取HPLC-1 ; 白色固体 (19.8mg, 11%) ; LCMS m/z = 387 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.35-12.20 (br, 1H), 10.99-10.89 (br, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 0.83 (t, 3H)。

10

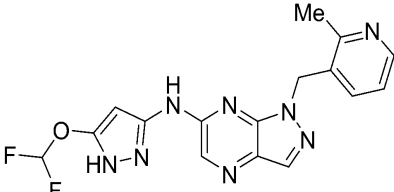
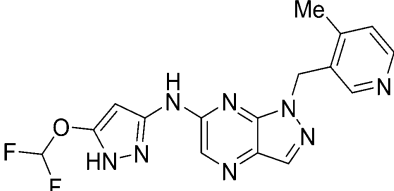
20

30

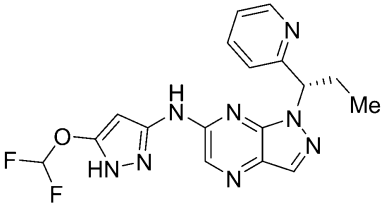
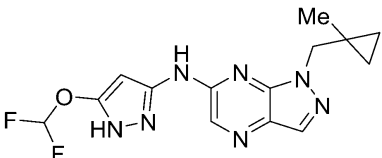
40

50

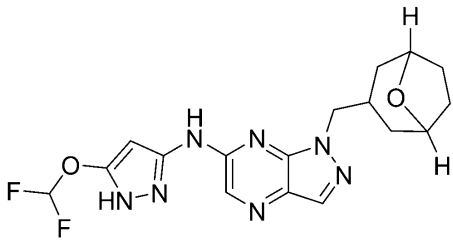
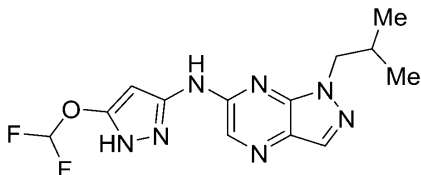
【表 8 - 3 4】

9 5	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 1 3 9) ; t B u X p h o s P d G 3 分取 H P L C - 5 ; 白色固体 (9 8 m g 、 3 4 %) ; L C M S m / z = 3 7 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 2 7 (b r s , 1 H) , 1 0 . 8 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 4 (d d , 1 H) , 8 . 2 1 - 8 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 3 3 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 7 . 3 0 (t , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 5 . 9 0 (s , 1 H) , 5 . 7 8 (s , 2 H) , 2 . 5 1 (s , 3 H) 。
9 6	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - ((4 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (調製 1 4 0) ; t B u X p h o s P d G 3 分取 H P L C - 4 ; 白色固体 (3 3 m g 、 1 1 %) ; L C M S m / z = 3 7 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 2 . 2 9 (s , 1 H) , 1 0 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 3 6 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (t , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 0 (m , 1 H) , 7 . 1 3 (d d , 1 H) , 5 . 9 3 (s , 1 H) , 5 . 7 9 (s , 2 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) 。

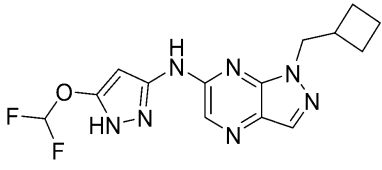
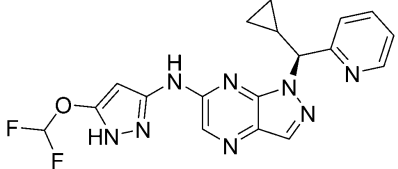
【表 8 - 3 5】

97	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: (S)-6-クロロ-1-(1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製136); $t\text{BuXPhos}/\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 分取HPLC-1; 黄色固体 (80mg、29%); LCMS m/z = 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ: 12.39 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 0.83 (t, 3H)。
98	N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(1-メチルシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(1-(1-メチルシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製149); $t\text{BuXphos Pd G3}$ 分取HPLC-1; 黄色固体 (10.4mg、4%); LCMS m/z = 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ: 12.50-11.95 (brs, 1H), 10.95-10.55 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.30 (t, $J=73.6\text{Hz}$, 1H), 6.02 (brs, 1H), 4.35 (s, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.72-0.70 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H)。

【表 8 - 3 6】

99	1-((8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: 1-((-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製126); BrettPhosPdG4 分取HPLC-5; 黄色固体(113mg, 26%); LCMS $m/z = 392$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.13 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 5H)。
100	N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-イソブチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-イソブチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製150); tBuXphosPdG3 分取HPLC-3; 黄色固体(131.5mg, 43%); LCMS $m/z = 324$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.19 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 0.87 (d, 6H)。

【表 8 - 3 7】

101	1 - (シクロブチルメチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : 6 - クロロ - 1 - (シクロブチルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 151) ; t B u X p h o s P d G 3 分取 H P L C - 3 ; 黄色固体 (99.5 mg, 33%) ; L C M S m / z = 336 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 12.21 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.48 - 4.50 (d, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 4H)。
102	(S) - 1 - (シクロプロピル (ピリジン - 2 - イル) メチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 1 - (シクロプロピル (ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 142) ; t B u X P h o s, P d₂ (d b a)₃ 分取 H P L C - 1 ; 白色固体 (5.5 mg, 8%) ; L C M S m / z = 399 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 12.35 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (td, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 1H), 0.67 - 0.63 (m, 1H), 0.58 - 0.52 (m, 1H), 0.48 - 0.42 (m, 1H)。

10

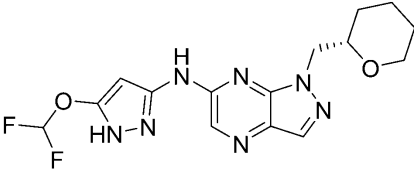
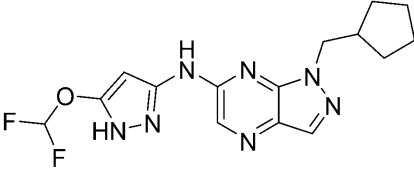
20

30

40

50

【表 8 - 3 8】

103	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: (S)-6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製116); BrettPhosPdG4 SiO₂, 80%EtOAc/PE; 白色固体(66.1mg、45%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.55-4.36 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 1H)。
104	1-(シクロペンチルメチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(シクロペンチルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製152); tBuXphosPdG3 分取HPLC-3; 黄色固体(39.2mg、27%); LCMS m/z = 350 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 1.61-1.48 (m, 7H), 1.34-1.29 (m, 2H)。

10

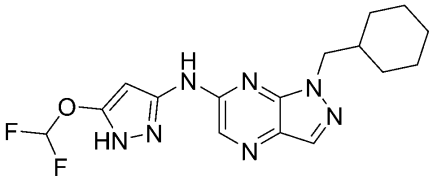
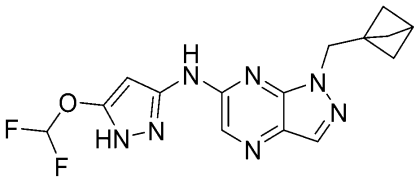
20

30

40

50

【表 8 - 3 9】

105	1 - (シクロヘキシルメチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1 - (シクロヘキシルメチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製153) ; tBuXPhos、Pd₂(dba)₃ 分取HPLC-3 ; 白色固体 (37.6mg、26%) ; LCMS m/z = 364 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.26 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 5H), 1.20-0.98 (m, 5H)。
106	1 - (ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イルメチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 1 - (ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イルメチル) - 6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製154) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (33.7mg、12%) ; LCMS m/z = 348 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.15 (br s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.64 (s, 6H)。

10

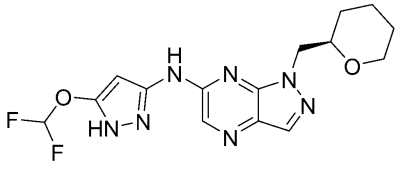
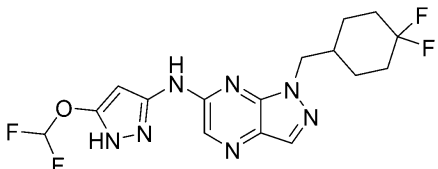
20

30

40

50

【表 8 - 4 0】

107	(R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; RC1 : (R) - 6 - クロロ - 1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製117) ; tBuXphos Pd G3 分取HPLC - 3 ; 白色固体 (45mg、16%) ; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.24 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 3H), 1.29-1.27 (m, 1H)。
108	1 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; RC1 : 6 - クロロ - 1 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製157) ; tBuXPhos、Pd₂(dba)₃ 分取HPLC - 1 ; 白色固体 (59mg、35%) ; LCMS m/z = 400 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.19 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.43 (d, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H)。

10

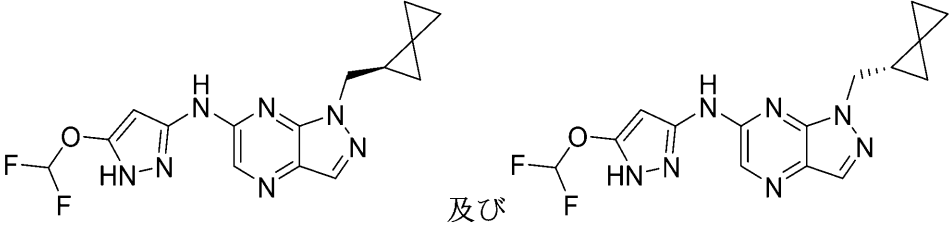
20

30

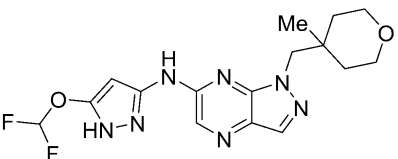
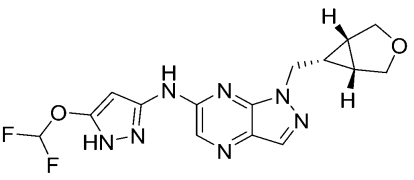
40

50

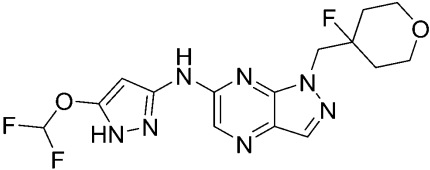
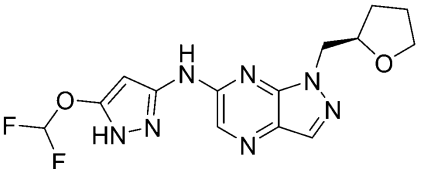
【表 8 - 4 1】

109	(R) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (スピロ [2. 2] ペンタン-1-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及び (S) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (スピロ [2. 2] ペンタン-1-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- (スピロ [2. 2] ペンタン-1-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製156) ; tBuXPhos、Pd₂(dba)₃ 分取HPLC-1 ; 白色固体 (116.4mg、16%) ; LCMS m/z = 348 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.22 (br s, 1H) , 10.74 (br s, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 8.14 (s, 1H) , 7.29 (t, 1H) , 6.00 (s, 1H) , 4.50-4.38 (m, 2H) , 1.68-1.61 (m, 1H) , 1.05-0.97 (m, 1H) , 0.95-0.85 (m, 2H) , 0.80-0.70 (m, 3H) 。

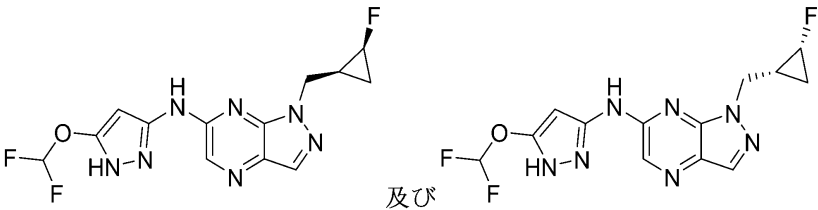
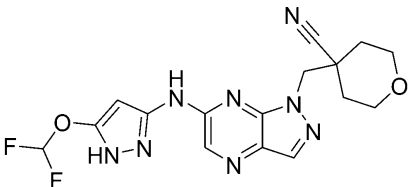
【表 8 - 4 2】

110	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製120) ; tBuXphos Pd G3 分取HPLC-1 ; 白色固体 (37mg、13%) ; LCMS m/z = 380 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.45-11.95 (br s, 1H), 10.90-10.60 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.57-1.29 (m, 2H), 0.99 (s, 3H)。
111	1- (((1R, 5S, 6r) -3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 1- (((1R, 5S, 6r) -3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) メチル) -6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製110) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (131mg、32%) ; LCMS m/z = 364 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.22 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.94-5.92 (m, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.24-1.14 (m, 1H)。

【表 8 - 4 3】

112	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製121) ; tBuXphos Pd G3 分取HPLC-1 ; 白色固体 (38mg, 18%) ; LCMS m/z = 384 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.20 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H)。
113	(R)-N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (R)-6-クロロ-1- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製103) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-4 ; 黄色固体 (66.9mg, 22%) ; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.47 (br s, 1H), 12.19 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.49-7.15 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.57-4.29 (m, 3H), 3.78-3.59 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 4H)。

【表 8 - 4 4】

114	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (((1S, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジシン-6-アミン及びN- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (((1R, 2R) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジシン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : rac-シス-6-クロロ-1- ((-2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジシン (調製159) ; BrettPhos Pd G3 分取HPLC-3 ; 黄色固体 (70.3mg, 31%) ; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.21 (s, 1H) , 10.81 (s, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 7.29 (t, 1H) , 5.97 (s, 1H) , 4.94-4.77 (m, 1H) , 4.59-4.56 (m, 2H) , 1.49-1.46 (m, 1H) , 0.95-0.85 (m, 2H) 。
115	4- ((6- ((5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジシン-1-イル) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル  アミン-1 ; RC1 : 4- ((6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジシン-1-イル) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (調製122) ; BrettPhos Pd G3 分取HPLC-4 ; 黄色固体 (68mg, 24%) ; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.25 (s, 1H) , 10.93 (s, 1H) , 8.26 (s, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 7.32 (t, 1H) , 5.87 (s, 1H) , 4.87 (s, 2H) , 3.90 (d, 2H) , 3.48-3.41 (m, 2H) , 1.85-1.82 (m, 4H) 。

10

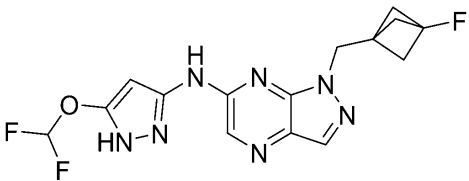
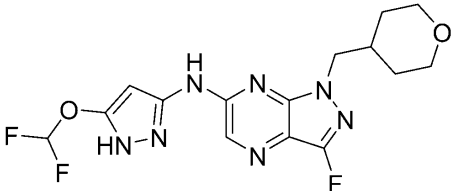
20

30

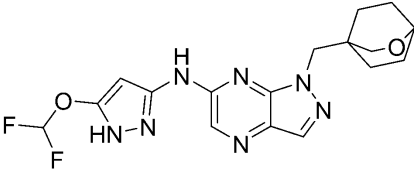
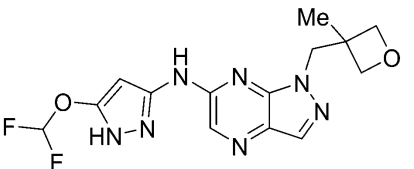
40

50

【表 8 - 4 5】

116	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製155) ; BrettPhosPdG4 分取HPLC-1 ; 黄色固体 (6. 2mg, 4%) ; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 18 (br s, 1H) , 10. 80 (s, 1H) , 8. 20 (s, 1H) , 8. 16 (s, 1H) , 7. 31 (t, 1H) , 5. 95 (s, 1H) , 4. 84 (s, 2H) , 1. 93 (s, 6H) 。
117	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -3-フルオロ-1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-3-フルオロ-1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製180) ; BrettPhosPdG4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (39. 3mg, 31%) ; LCMS m/z = 384 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 50-12. 10 (br, 1H) , 11. 15-10. 82 (br s, 1H) , 8. 19 (s, 1H) , 7. 30 (t, 1H) , 6. 01 (s, 1H) , 4. 26 (d, 2H) , 3. 83-3. 79 (m, 2H) , 3. 25-3. 20 (m, 2H) , 2. 12-2. 09 (m, 1H) , 1. 42-1. 29 (m, 4H) 。

【表 8 - 4 6】

118	1-((2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: 1-((2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)メチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製127); BrettPhosPdG3 分取HPLC-4; 白色固体(100mg, 47%); LCMS m/z = 392 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-11.90 (br, 1H), 11.10-10.60 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 6H)。
119	N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製115); BrettPhosPdG4 分取HPLC-1; 黄色固体(91.7mg, 41%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.40-12.10 (br, 1H), 10.90-10.70 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.75-4.70 (m, 4H), 4.29-4.25 (m, 2H), 1.13 (s, 3H)。

10

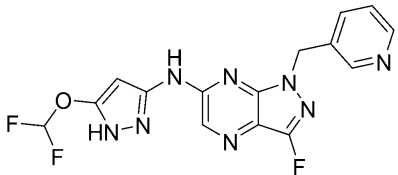
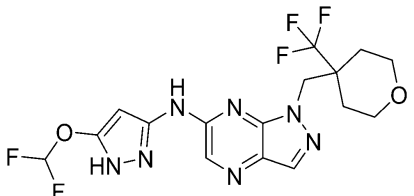
20

30

40

50

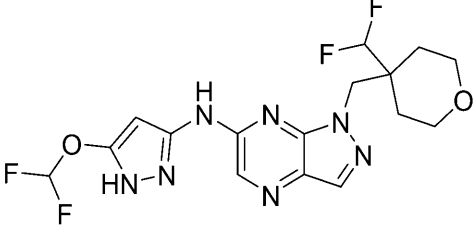
【表 8 - 4 7】

120	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -3-フルオロ-1- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-3-フルオロ-1- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製182) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (34.2mg, 40%) ; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.36 (br s, 1H) , 11.11 (br s, 1H) , 8.56 (d, 1H) , 8.49 (dd, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 7.66 (d, 1H) , 7.35 (dd, 1H) , 7.31 (t, 1H) , 5.93 (s, 1H) , 5.70 (s, 2H) 。	10
121	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((4- (トリフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((4- (トリフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製123) ; B r e t t P h o s P d G 3 分取HPLC-1 ; 白色固体 (22.5mg, 27%) ; LCMS m/z = 434 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.35-11.85 (br, 1H) , 11.03-10.65 (br s, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 7.29 (t, 1H) , 6.08-6.00 (m, 1H) , 4.94 (s, 2H) , 3.91-3.80 (m, 4H) , 1.83-1.80 (m, 4H) 。	20 30

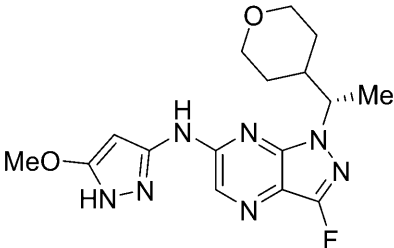
40

50

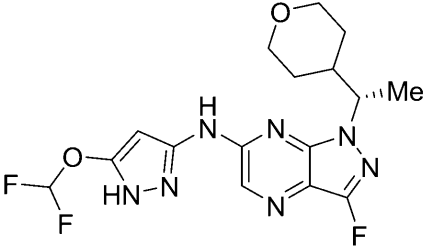
【表 8 - 4 8】

1 2 2	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((4- (ジフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; R C 1 : 6-クロロ-1- ((4- (ジフルオロメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製124) ; B r e t t P h o s P d G 3 分取HPLC-5 ; 白色固体 (73mg, 27%) ; LCMS m/z = 416 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.35-11.95 (br s, 1H) , 11.03-10.65 (br s, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 7.30 (t, 1H) , 6.09 (t, 1H) , 6.08-6.00 (m, 1H) , 4.73 (s, 2H) , 3.81-3.70 (m, 4H) , 1.70-1.50 (m, 2H) , 1.47-1.38 (m, 2H) 。

【表 8 - 4 9】

1 2 3	(S) - 3 - フルオロ - N - (5 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 3 ; R C 1 : (S) - 6 - クロロ - 3 - フルオロ - 1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 1 8 1) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取 H P L C - 5 ; 黄色固体 (5 0 . 7 m g , 2 0 %) ; L C M S m / z = 3 6 2 [M + H]⁺ ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ : 1 1 . 9 0 - 1 1 . 6 5 (b r , 1 H) , 1 0 . 8 0 - 1 0 . 5 0 (b r , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 5 . 8 0 - 5 . 6 0 (b r , 1 H) , 4 . 7 5 (b r s , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 7 6 - 3 . 7 1 (m , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 1 5 - 3 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 7 1 - 1 . 6 6 (m , 1 H) , 1 . 4 2 (d , 3 H) , 1 . 4 0 - 1 . 2 5 (m , 1 H) , 1 . 2 5 - 1 . 1 1 (m , 1 H) , 0 . 9 3 - 0 . 8 5 (m , 1 H) 。

【表 8 - 5 0】

1 2 4	(S) -N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フルオロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : (S) -6-クロロ-3-フルオロ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (調製181) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (107mg, 38%) ; LCMS m/z = 398 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.35-12.10 (br, 1H), 11.05-10.75 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 1H)。

10

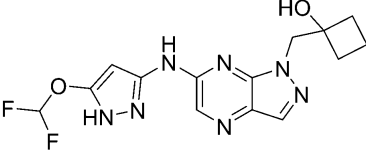
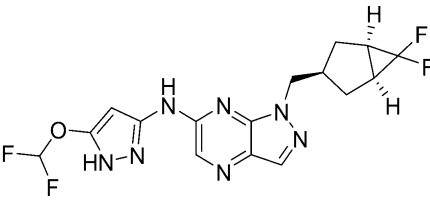
20

30

40

50

【表 8 - 5 1】

1 2 5	1-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロブタン-1-オール  アミン-1; RCI: 1-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)メチル)シクロブタン-1-オール (調製163); BrettPhosPdG3 分取HPLC-4; 白色固体 (73mg, 27%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 1H)。
1 2 6	1-(((1R,3r,5S)-6,6-ジフルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RCI: 6-クロロ-1-((6,6-ジフルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製162); BrettPhosPdG4 分取SFC (Daicel OJ, 20x250mm, 10mm; CO₂中の30%MeOH (0.2%MeOH/NH₃)); 白色固体 (9.4mg); LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.80-11.30 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H)。

10

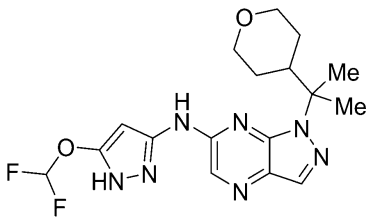
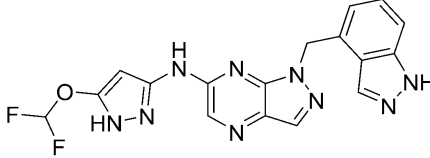
20

30

40

50

【表 8 - 5 2】

127	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) プロパン-2-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- (2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) プロパン-2-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製186) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (34.9mg, 35%) ; LCMS m/z = 394 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.05 (br s, 1H) , 10.53 (br s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.25 (t, 1H) , 6.29 (s, 1H) , 3.83-3.80 (m, 2H) , 3.14-3.11 (m, 2H) , 2.66-2.58 (m, 1H) , 1.72 (s, 6H) , 1.37-1.27 (m, 2H) , 1.13-1.08 (m, 2H) 。
128	1- ((1H-インダゾール-4-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 1- ((1H-インダゾール-4-イル) メチル) -6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製169) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-4 ; 黄色固体 (50.1mg, 24%) ; LCMS m/z = 398 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 13.13 (s, 1H) , 12.29 (s, 1H) , 10.88 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 8.19 (s, 1H) , 7.95 (s, 1H) , 7.49-7.44 (m, 2H) , 7.32-7.28 (m, 2H) , 6.99 (d, 1H) , 6.05 (s, 2H) , 5.94 (s, 1H) 。

10

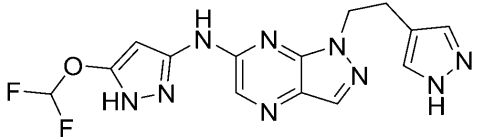
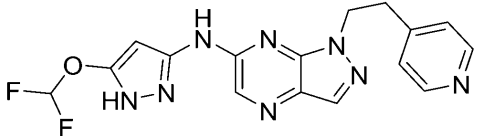
20

30

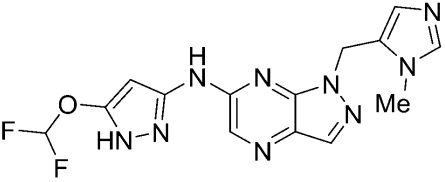
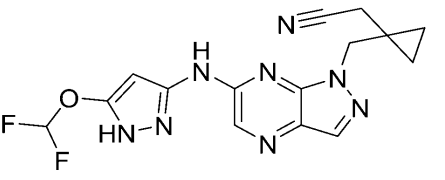
40

50

【表 8 - 5 3】

1 2 9	1 - (2 - (1H-ピラゾール-4-イル) エチル) -N- (5 - (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 1 - (2 - (1H-ピラゾール-4-イル) エチル) -6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製170) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-5 ; 白色固体 (113mg, 26%) ; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.47 (br s, 1H) , 12.19 (s, 1H) , 10.73 (s, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 7.49-7.15 (m, 2H) , 7.31 (t, 1H) , 7.31 (s, 2H) , 5.95 (s, 1H) , 4.63 (t, 2H) , 3.04 (t, 2H) 。
1 3 0	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1 - (2 - (ピリジン-4-イル) エチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1 - (2 - (ピリジン-4-イル) エチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製171) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; 黄色固体 (60mg, 72%) ; LCMS m/z = 373 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.18 (s, 1H) , 10.73 (s, 1H) , 8.31 (d, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 8.14 (s, 1H) , 7.33 (t, 1H) , 7.18-7.16 (m, 2H) , 5.91 (s, 1H) , 4.79 (t, 2H) , 3.20 (t, 2H) 。

【表 8 - 5 4】

131	N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  アミン - 1 ; RC1 : 6 - クロロ - 1 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製172) ; BrettPhosPdG4 分取HPLC - 1 ; 白色固体 (6mg, 2%) ; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.35 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.10 - 6.85 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.58 (s, 3H)。
132	2 - (1 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) シクロプロピル) アセトニトリル  アミン - 1 ; RC1 : 2 - (1 - ((6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) シクロプロピル) アセトニトリル (調製174) ; BrettPhosPdG4 分取HPLC - 1 ; 白色固体 (52.6mg, 51%) ; LCMS m/z = 361 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10.80 - 10.25 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 0.90 (t, 2H), 0.60 (t, 2H)。

10

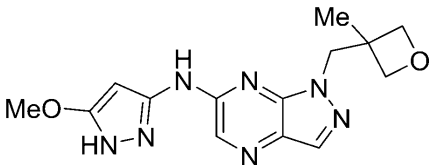
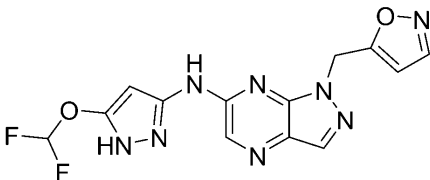
20

30

40

50

【表 8 - 5 5】

133	N- (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((3-メチルオキシタン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-3 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((3-メチルオキシタン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製115) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (213.7mg, 34%) ; LCMS $m/z = 316$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 11.90-11.20 (br, 1H) , 10.45-9.90 (br, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 8.12 (s, 1H) , 5.80 (brs, 1H) , 4.71 (d, 2H) , 4.69 (s, 2H) , 4.27 (d, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 1.17 (s, 3H) 。
134	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (イソオキサゾール-5-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-1 ; RC1 : 5- ((6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) イソオキサゾール (調製173) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-3 ; 黄色固体 (18.7mg, 10%) ; LCMS $m/z = 349$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.52 (s, 1H) , 8.22 (s, 2H) , 7.31 (t, 1H) , 6.39 (s, 1H) , 6.02 (s, 2H) , 5.93 (s, 1H) 。

10

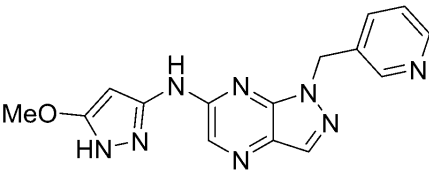
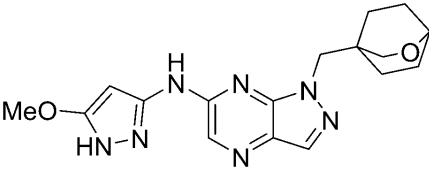
20

30

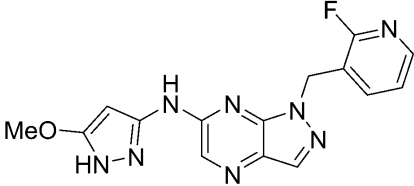
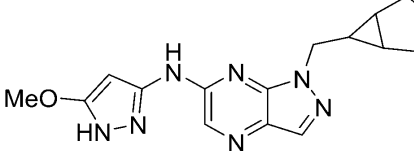
40

50

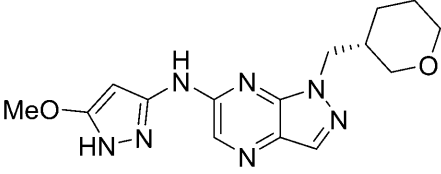
【表 8 - 5 6】

135	N- (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-3 ; RC1 : 6-クロロ-1- (ピリジン-3-イルメチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製38) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; 黄色固体 (36. 1mg, 18%) ; LCMS m/z = 323 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11. 80 (b r s, 1H) , 8. 58 (s, 1H) , 8. 48 (d, 1H) , 8. 21 (s, 1H) , 8. 15 (s, 1H) , 7. 65 (d, 1H) , 7. 34 (d d, 1H) , 5. 78-5. 74 (m, 3H) , 3. 82 (s, 3H) 。
136	1- ((2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-イル) メチル) -N- (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-3 ; RC1 : 1- ((2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-イル) メチル) -6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製127) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; 黄色固体 (89. 6mg, 29%) ; LCMS m/z = 356 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8. 18 (s, 1H) , 8. 09 (s, 1H) , 5. 90 (b r s, 2H) , 4. 17 (s, 2H) , 3. 82 (s, 3H) , 3. 64 (s, 2H) , 3. 63-3. 61 (m, 1H) , 1. 80-1. 77 (m, 2H) , 1. 55-1. 48 (m, 7H) 。

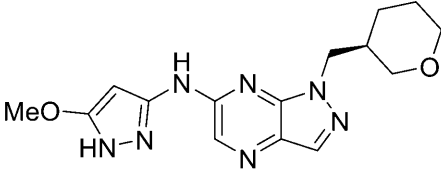
【表 8 - 5 7】

137	1 - ((2-フルオロピリジン-3-イル) メチル) -N- (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-3. HCl ; RCl : 6-クロロ-1 - ((2-フルオロピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製36) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-1 ; 黄色固体 (56mg, 29%) ; LCMS m/z = 341 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.74 (br s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 8.20-8.17 (m, 3H), 7.76 (br s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.77-5.60 (m, 3H), 3.81 (s, 3H)。
138	1 - ((3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) メチル) -N- (5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  アミン-3 ; RCl : 1 - ((3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) メチル) -6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製109) ; BrettPhos Pd G4 分取HPLC-1 ; 黄色固体 (55mg, 30%) ; LCMS m/z = 328 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.05-11.55 (br, 1H), 10.75-10.40 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.73-5.51 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 1H,)。

【表 8 - 5 8】

139	(S) -N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-3 ; R C 1 : (S) -6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製97) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; 白色固体 (163mg, 28%) ; LCMS m/z = 330 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.85-11.55 (br, 1H) , 10.40-10.13 (br, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 8.12 (s, 1H) , 5.80-5.65 (m, 1H) , 4.50-4.23 (m, 2H) , 3.82 (t, 3H) , 3.69-3.61 (m, 2H) , 3.40-3.30 (m, 1H) , 3.27-3.22 (m, 1H) , 2.22-2.15 (m, 1H) , 1.66-1.58 (m, 2H) , 1.50-1.41 (m, 1H) , 1.40-1.21 (m, 1H) 。

【表 8 - 5 9】

1 4 0	(R) - N - (5 - メ ト キ シ - 1 H - ピ ラ ズ オール - 3 - イル) - 1 - ((テ ト ラ ヒ ドロ - 2 H - ピ ラ ン - 3 - イル) メ チ ル) - 1 H - ピ ラ ズ ロ [3 , 4 - b] ピ ラ ジ ン - 6 - ア ミ ン  ア ミ ン - 3 ; R C l : (R) - 6 - ク ロ ロ - 1 - ((テ ト ラ ヒ ドロ - 2 H - ピ ラ ン - 3 - イル) メ チ ル) - 1 H - ピ ラ ズ ロ [3 , 4 - b] ピ ラ ジ ン (調 製 9 8) ; B r e t t P h o s P d G 4 分 取 H P L C - 1 ; 白 色 固 体 (8 7 m g , 2 5 %) ; L C M S m / z = 3 3 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 1 . 8 5 - 1 1 . 5 5 (b r , 1 H) , 1 0 . 4 0 - 1 0 . 1 3 (b r , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) , 5 . 8 0 - 5 . 6 5 (m , 1 H) , 4 . 5 0 - 4 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 8 2 (t , 3 H) , 3 . 6 9 - 3 . 6 1 (m , 2 H) , 3 . 4 0 - 3 . 3 0 (m , 1 H) , 3 . 2 7 - 3 . 2 2 (m , 1 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 5 (m , 1 H) , 1 . 6 6 - 1 . 5 8 (m , 2 H) , 1 . 5 0 - 1 . 4 1 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 2 1 (m , 1 H) 。

10

20

【 0 4 7 6 】

実施例 1 4 1 ~ 1 9 7

【 0 4 7 7 】

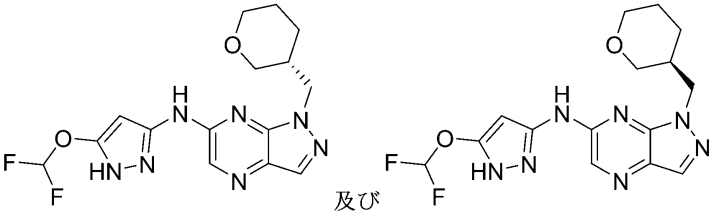
実施例 3 2 及び 3 3 に記載した方法と類似の方法を使用し、表題化合物を、以下の表に示す、適切なアミン (R N H ₂) 及び塩化物 (R C l) 及び適切な触媒系を使用して調製した。

30

40

50

【表 9 - 1】

実施例 番号	名前／構造／反応物質／触媒／HPLC／SFC／データ
141 及び1 42	(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製96); tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-1; SFC: Daicel OZ, 20x250mm, 10mm; CO₂中の30%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1、実施例141、(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCM S m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H)。 ピーク2、実施例142、(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCM S m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H)。

【表 9 - 2】

143 及び 144	(R) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及び (S) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製99) ; tBuXP h o s P d G 3 分取HPLC-1 ; SFC : D a i c e l I C, 20 x 250 mm, 10 mm ; CO₂中の45%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例143, (R) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたは (S) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、白色固体 ; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.21 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.69-3.32 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例144, (S) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたは (R) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、白色固体 ; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.21 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.69-3.32 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H)。

10

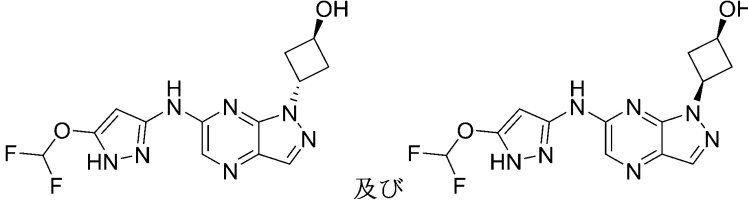
20

30

40

50

【表 9 - 3】

145及 び146	(1r, 3r) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニン-1-イル) シクロブタン-1-オール及び (1s, 3s) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニン-1-イル) シクロブタン-1-オール  及び アミン-1; RCl: 3 - (6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニン-1-イル) シクロブタン-1-オール (調製138); tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-5; SFC: Daicel Chiralpak OD, 20 x 250mm, 10mm; CO₂中の30%MeOH (0.2%DEA) ピーク1, 実施例145, (1r, 3r) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニン-1-イル) シクロブタン-1-オールまたは (1s, 3s) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニン-1-イル) シクロブタン-1-オール、白色固体; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H)。 ピーク2, 実施例146, (1s, 3s) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニン-1-イル) シクロブタン-1-オールまたは (1r, 3r) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニン-1-イル) シクロブタン-1-オール、黄色固体; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.36 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H)。

10

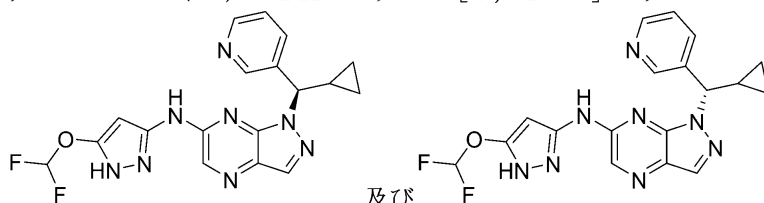
20

30

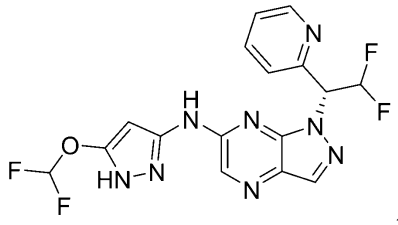
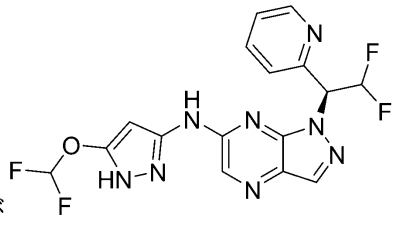
40

50

【表 9 - 4】

147 及び 148	(R) - 1 - (シクロプロピル (ピリジン-3-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及び (S) - 1 - (シクロプロピル (ピリジン-3-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン
	 及び
	アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1 - (シクロプロピル (ピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製141) ; t B u X P h o s P d G 3 分取HPLC-1 ; SFC : D a i c e l I C, 20 x 250mm, 10mm ; CO₂中の45%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例147, (R) - 1 - (シクロプロピル (ピリジン-3-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたは (S) - 1 - (シクロプロピル (ピリジン-3-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、白色固体 ; LCMS m/z = 399 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.25-12.10 (br, 1H), 10.99-10.89 (br, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例148, (S) - 1 - (シクロプロピル (ピリジン-3-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたは (R) - 1 - (シクロプロピル (ピリジン-3-イル) メチル) -N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、黄色固体 ; LCMS m/z = 399 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.25-12.10 (br, 1H), 10.99-10.89 (br, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H)。

【表 9 - 5】

149及び150	(R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン   アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製56); tBuXPhos Pd G3 逆相 I s c o (0~80%MeCN/水+0.1%TFA)。NaHCO₃で中和; SFC: Daice I G, 20x250mm, 10mm; CO₂中の20%IPA (0.1%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例149, (R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 409 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ: 8.73 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (td, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 5.76 (s, 1H)。 ピーク2, 実施例150, (S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 409 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ: 8.61 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.07 (dt, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.38-6.32 (m, 1H), 5.64 (s, 1H)。

10

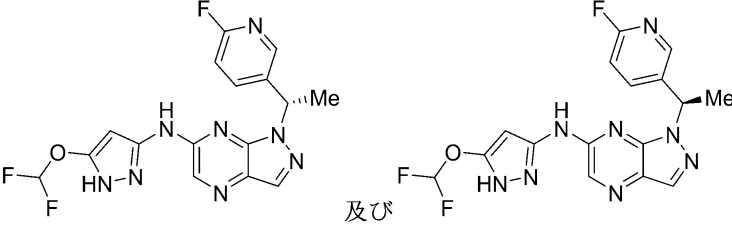
20

30

40

50

【表 9 - 6】

15	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-
1及	1-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ
び1	[3, 4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメト
52	キシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-
	3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピラジン-6-アミン
	
	アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピラジン (調製143); Pd ₂ (dba) ₃ / ^t BuXPhos
	分取HPLC-5; SFC: Daicel AS, 20 x 250 mm, 10 mm; CO ₂ 中の20%MeOH (0.2%MeOH/NH ₃)
	ピーク1, 実施例151, (S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 391 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.45-12.10 (br, 1H), 10.95-10.61 (br, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.91 (br s, 1H), 1.90 (d, 3H)。
	ピーク2, 実施例152, (R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピラジン-6-アミン、黄色の固体; LCMS m/z = 391 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.30 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.91 (br s, 1H), 1.90 (d, 3H)。

10

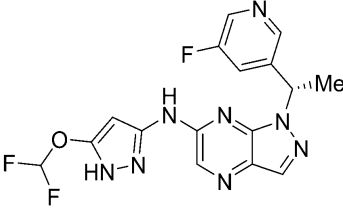
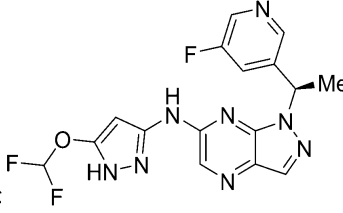
20

30

40

50

【表 9 - 7】

153 及び 154	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  及び  アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製144); tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-1; SFC: Daicel OZ, 20x250mm, 10mm; CO₂中の25%MeOH(0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例153, (S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.45-12.10(br, 1H), 10.95-10.61(br, 1H), 8.50-8.45(m, 2H), 8.25(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.69(dt, 1H), 7.33(t, 1H), 6.73-6.64(m, 1H), 5.90(br s, 1H), 1.92(d, 3H)。 ピーク2, 実施例154, (R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、黄色の固体; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.45-12.10(br, 1H), 11.05-10.61(br, 1H), 8.50-8.45(m, 2H), 8.24(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.32(t, 1H), 6.71-6.64(m, 1H), 5.93(s, 1H), 1.92(d, 3H)。

10

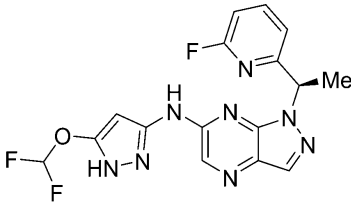
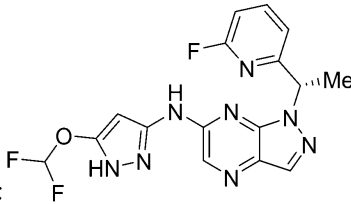
20

30

40

50

【表 9 - 8】

155及 び156	(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン   及び アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製145); Pd₂(dba)₃/^tBuXPhos 分取HPLC-1; SFC: Daicel AD 20x250mm, 10mm; CO₂中の30%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例155, (R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 1.91 (d, 3H)。 ピーク2, 実施例156, (S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、黄色の固体; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-12.10 (br, 1H), 11.05-10.75 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 1.91 (d, 3H)。

10

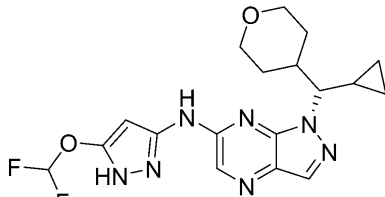
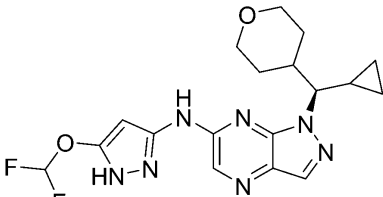
20

30

40

50

【表 9 - 9】

157及 び158	(S)-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン   及び アミン-1; RCl: 6-クロロ-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製125); B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1; SFC: D a i c e l O J 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂中の40%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例157, (S)-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25-12.01 (br, 1H), 10.95-10.75 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 1H), 0.56-0.55 (m, 1H), 0.27-0.23 (m, 1H), 0.06-0.05 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例158, (R)-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-1-(シクロプロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.12 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.45-1.23 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 1H), 0.56-0.55 (m, 1H), 0.27-0.23 (m, 1H), 0.06-0.05 (m, 1H)。

10

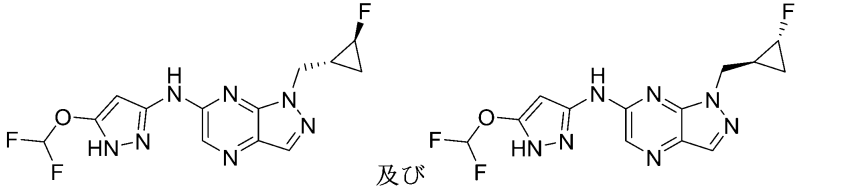
20

30

40

50

【表 9 - 1 0】

159 及び1 60	N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾ ロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及びN- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((1S, 2R) -2-フルオ ロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6- アミン
	 及び
	アミン-1 ; RC1 : トランス-<i>r a c</i>-6-クロロ-1- ((1R, 2 S) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4- b] ピラジン (調製160) ; Pd₂ (dba)₃ / ^tBuXPhos 分取HPLC-1 ; SFC : Daicel OJ 20x250mm, 10m m ; CO₂中の15%IPA (0. 5%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例159, N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾ ール-3-イル) -1- ((1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたはN- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((1S, 2R) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾ ロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、白色固体 ; LCMS m/z = 34 0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 2 4 (s, 1H), 10. 86 (s, 1H), 8. 21 (s, 1H), 8. 17 (s, 1H), 7. 32 (t, 1H), 5. 91 (s, 1H), 4. 90- 4. 71 (m, 1H), 4. 40 (d, 2H), 1. 85-1. 70 (m, 1 H), 1. 15-1. 02 (m, 1H), 0. 82-0. 78 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例160, N- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾ ール-3-イル) -1- ((1S, 2R) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたはN- (5- (ジフルオロメトキシ) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- ((1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) メチル) -1H-ピラゾ ロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、白色固体 ; LCMS m/z = 34 0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 2 4 (s, 1H), 10. 86 (s, 1H), 8. 21 (s, 1H), 8. 17 (s, 1H), 7. 32 (t, 1H), 5. 91 (s, 1H), 4. 90- 4. 71 (m, 1H), 4. 40 (d, 2H), 1. 85-1. 70 (m, 1 H), 1. 15-1. 02 (m, 1H), 0. 82-0. 78 (m, 1H)。

【表 9 - 1 1】

161 及び 162	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル(フェニル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル(フェニル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル(フェニル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製134); B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1; SFC: Daice l O J 20x250mm, 10mm; 50%MeOH(0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例161, (S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル(フェニル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル(フェニル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 414 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.49-11.18(br, 1H), 8.16(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.34(t, 1H), 7.31-7.24(m, 3H), 6.74(d, 1H), 5.92(s, 1H), 4.66-4.59(m, 2H), 4.52(t, 1H), 4.33(t, 1H), 4.30-4.20(m, 1H)。 ピーク2, 実施例162, (R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル(フェニル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル(フェニル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 414 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.15(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.52-7.15(m, 6H), 6.73(d, 1H), 5.92(s, 1H), 4.66-4.62(m, 2H), 4.62-4.60(m, 1H), 4.54-4.50(m, 1H), 4.36-4.22(m, 1H)。

10

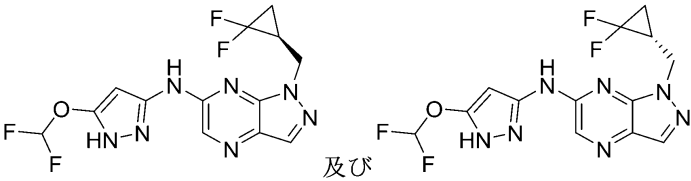
20

30

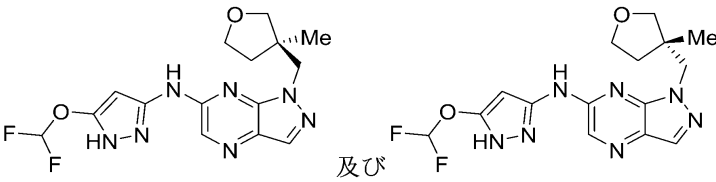
40

50

【表 9 - 1 2】

163及び164	(S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  及び アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製161); tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20x250mm, 10mm; CO₂中の15%IPA (0.5%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例163, (S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例164, (R)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 2H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H)。

【表 9 - 1 3】

165 及び 166	(R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及び (S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン  及び アミン-1 ; RC1 : 6-クロロ-1 - ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (調製100) ; tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-1 ; SFC : Daicel OX 20x250mm, 10mm ; CO₂中の30%EtOH (0.5%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例165, (R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたは (S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、白色固体 ; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.56 (br, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.29 (d, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.00 (s, 3H)。 ピーク2, 実施例166, (S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミンまたは (R) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - ((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン、白色固体 ; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.19 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.53-4.40 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.00 (s, 3H)。

10

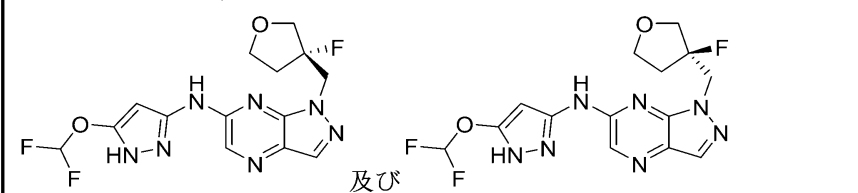
20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

167及び168	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  及び アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製101); tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-2; SFC: Daicel AD 20x250mm, 10mm; CO₂中の20%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例167, (S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.05-3.75 (m, 4H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例168, (R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((3-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.18 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.04-3.75 (m, 4H), 3.37 (br s, 2H), 2.50-2.00 (m, 2H)。

10

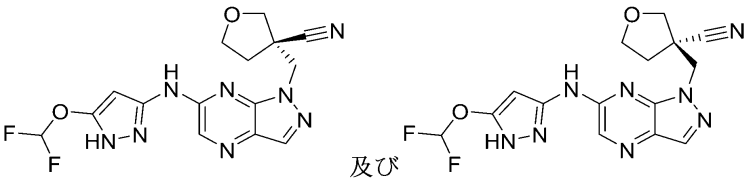
20

30

40

50

【表 9 - 1 5】

169及び170	(S)-3-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジーン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル及び (R)-3-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジーン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル  及び アミン-1; RC1: 3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジーン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル(調製102) 分取HPLC-2; SFC: Daicel AD 20x250mm, 10mm; CO₂中の20%MeOH(0.5%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例169, (S)-3-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジーン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリルまたは(R)-3-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジーン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル、白色固体; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27(b r s, 1H), 10.95(b r s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.31(t, 1H), 5.89(s, 1H), 5.06(d, 1H), 4.80(d, 1H), 4.03(s, 2H), 3.91(t, 2H), 2.39(t, 2H)。 ピーク2, 実施例170, (R)-3-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジーン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリルまたは(S)-3-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジーン-1-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル、白色固体; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22(b r s, 1H), 11.03(b r s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.31(t, 1H), 5.91(b r s, 1H), 5.06(d, 1H), 4.80(d, 1H), 4.03(s, 2H), 3.90(dd, 2H), 2.39(t, 2H)。

10

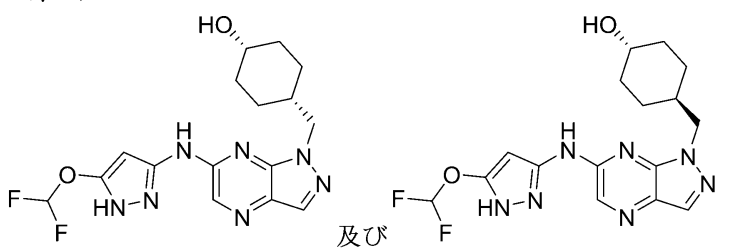
20

30

40

50

【表 9 - 1 6】

171 及び172	(1s, 4s) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロヘキサン-1-オール及び (1r, 4r) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロヘキサン-1-オール
	 及び
	アミン-1 ; RC1 : 4 - ((6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロヘキサン-1-オール (調製158) ; tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-5 ; SFC : Daicel IG 20x250mm, 10mm ; CO₂中の30%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例171, (1s, 4s) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロヘキサン-1-オールまたは (1r, 4r) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロヘキサン-1-オール、白色固体 ; LCMS m/z = 380 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.26 (brs, 1H), 10.78 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 6H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 2H)。 ピーク2, 実施例172, (1r, 4r) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロヘキサン-1-オールまたは (1s, 4s) - 4 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロヘキサン-1-オール、白色固体 ; LCMS m/z = 380 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.35-12.10 (br, 1H), 10.85-10.65 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.02 (brs, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 4H), 1.25-1.22 (m, 2H)。

10

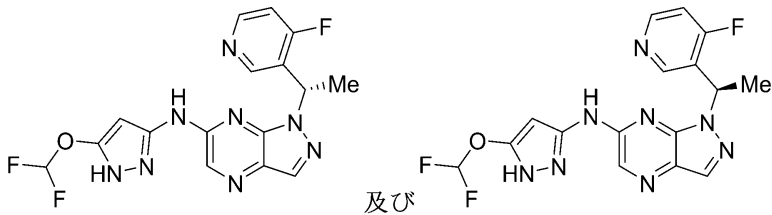
20

30

40

50

【表 9 - 1 7】

17 3及 び1 74	(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-1; RCl: 6-クロロ-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(調製146); Br et t P h o s P d G 4 S i O₂, 75% E t O A c / P E ; S F C : D a i c e l O X 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂中の35% Me OH (0.2% Me OH / NH₃) ピーク1, 実施例173, (S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-11.90 (b r s, 1H), 11.30-10.85 (b r s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 1.90 (d, 3H)。 ピーク2, 実施例174, (R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(1-(4-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン、白色固体; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (b r s, 1H), 10.94 (b r s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.73 (b r s, 1H), 5.94 (b r s, 1H), 1.90 (d, 3H)。

10

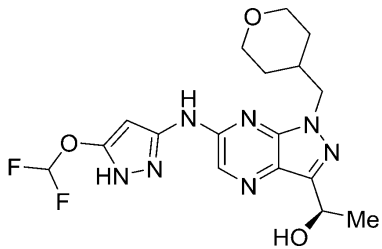
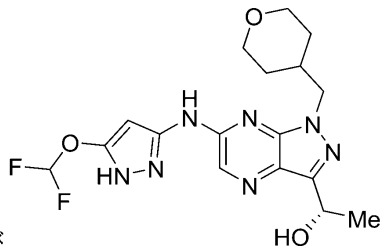
20

30

40

50

【表 9 - 1 8】

175及 び176	(R)-1-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール及び(S)-1-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール   アミン-1; RCl: 1-(6-クロロ-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール(調製例75); BrettPhosPdG4 逆相Isco(0~70%MeCN/水+0.1%TFA)。NaHCO₃で中和。; SFC: Daicel OJ 20x250mm, 10mm; CO₂中の30%MeOH(0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例175, (R)-1-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オールまたは(S)-1-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール、白色固体; LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DM SO-d₆) δ: 12.15(s, 1H), 10.76(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.30(t, 1H), 5.97(s, 1H), 5.20(d, 1H), 5.04(q, 1H), 4.31(d, 2H), 3.83-3.80(m, 2H), 3.24-3.20(m, 2H), 2.16-2.11(m, 1H), 1.58(d, 3H), 1.42-1.27(m, 6H)。 ピーク2, 実施例176, (S)-1-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オールまたは(R)-1-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール、白色固体; LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DM SO-d₆) δ: 12.15(s, 1H), 10.75(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.30(t, 1H), 5.97(s, 1H), 5.20(d, 1H), 5.04(q, 1H), 4.31(d, 2H), 3.83-3.80(m, 2H), 3.24-3.20(m, 2H), 2.16-2.11(m, 1H), 1.58(d, 3H), 1.42-1.27(m, 6H)。

10

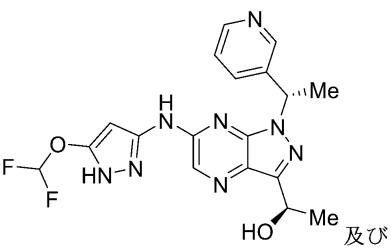
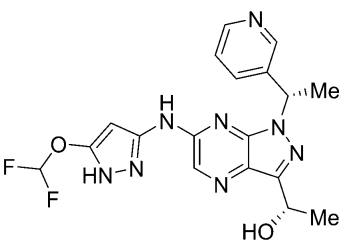
20

30

40

50

【表 9 - 1 9】

177 及び1 78	(R) - 1 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1 - ((S) - 1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-3-イル) エタン-1-オール及び (S) - 1 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1 - ((S) - 1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-3-イル) エタン-1-オール   アミン-1 ; R C l : 1 - (6-クロロ-1 - ((S) - 1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-3-イル) エタン-1-オール (調製 77) ; B r e t t P h o s P d G 4 逆相-I s c o (0~80%MeCN/水+0. 1%TFA) 。 N a H C O₃で中和 ; S F C : D a i c e l O D 20x250mm, 10mm ; C O₂中の30%MeOH (0. 2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例177, (R) - 1 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1 - ((S) - 1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-3-イル) エタン-1-オールまたは (S) - 1 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1 - ((S) - 1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-3-イル) エタン-1-オール、白色固体 ; L C M S m/z = 417 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 25 (b r s, 1 H) , 10. 81 (b r s, 1H) , 8. 57 (d, 1H) , 8. 44 (d d, 1 H) , 8. 16 (s, 1H) , 7. 73 (d t, 1H) , 7. 33 (d d, 1H) , 7. 31 (t, 1H) , 6. 55-6. 50 (m, 1H) , 5. 92 (s, 1H) , 5. 25-5. 22 (m, 1H) , 5. 07-5. 03 (m, 1H) , 1. 89 (d, 3H) , 1. 58 (d, 3H) 。 ピーク2, 実施例178, (S) - 1 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1 - ((S) - 1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-3-イル) エタン-1-オールまたは (R) - 1 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1 - ((S) - 1 - (ピリジン-3-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-3-イル) エタン-1-オール、白色固体 ; L C M S m/z = 417 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12. 50-10. 50 (b r, 2H) , 8. 57 (d, 1H) , 8. 44 (d d, 1H) , 8. 16 (s, 1H) , 7. 73 (d t, 1H) , 7. 33 (d d, 1H) , 7. 31 (t, 1H) , 6. 55-6. 50 (m, 1H) , 5. 92 (s, 1H) , 5. 25-5. 22 (m, 1H) , 5. 07-5. 03 (m, 1H) , 1. 89 (d, 3H) , 1. 58 (d, 3H) 。

10

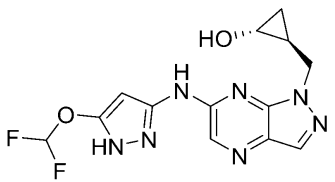
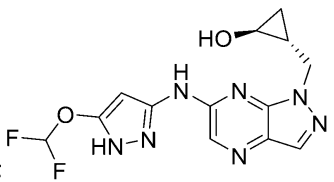
20

30

40

50

【表 9 - 2 0】

179 及び1 80	(1R, 2S) - 2 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロプロパン-1-オール及び (1S, 2R) - 2 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロプロパン-1-オール  及び  アミン-1 ; RC1 : 2 - ((6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロプロパン-1-オール (調製185) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取HPLC-1 ; SFC : D a i c e l O D 20 x 250mm, 10mm ; CO₂中の%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例179, (1R, 2S) - 2 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロプロパン-1-オールまたは (1S, 2R) - 2 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロプロパン-1-オール ; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.28 (b r s, 1H), 10.90 (b r s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 5.94 (b r s, 1H), 5.62 (b r s, 1H), 4.49 (d d d, 2H), 1.23-1.17 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 1H), 0.42-0.40 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例180, (1S, 2R) - 2 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロプロパン-1-オールまたは (1R, 2S) - 2 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロプロパン-1-オール ; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.40-12.12 (b r, 1H), 11.05-10.80 (b r, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.62 (b r s, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 1H), 0.41-0.40 (m, 1H)。

10

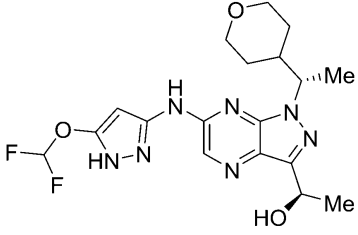
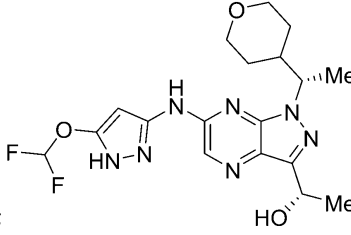
20

30

40

50

【表 9 - 2 1】

181 及び1 82	(R)-1-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール及び(S)-1-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール
	  及び アミン-1; RCl: 1-(6-クロロ-1-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール(調製76); tBuXPhos Pd G3 Isco: SiO₂ (0から8%MeOH/DCM); SFC: Daicel OZ 20x250mm, 10mm; CO₂中の30%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例181, (R)-1-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オールまたは(S)-1-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール; LCMS m/z = 424 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 1H)。 ピーク2, 実施例182, (S)-1-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オールまたは(R)-1-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-((S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イル)エタン-1-オール; LCMS m/z = 424 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.39-1.33 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 1H)。

10

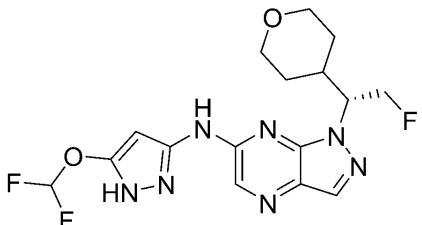
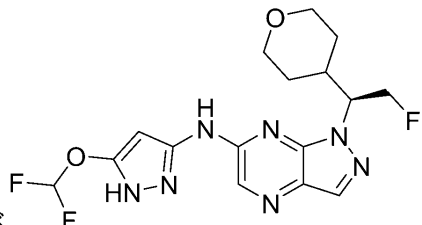
20

30

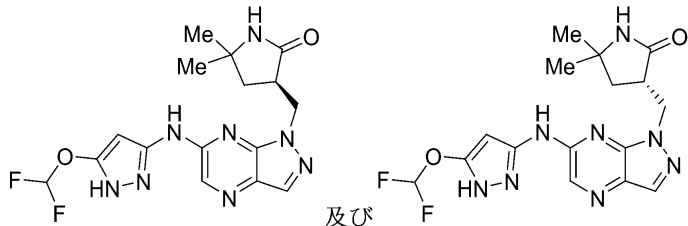
40

50

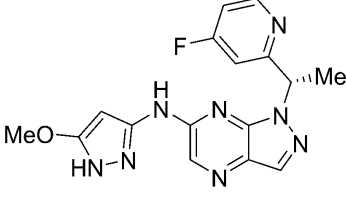
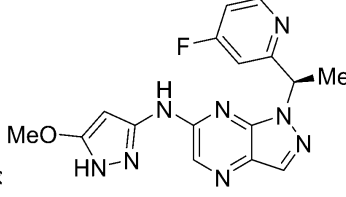
【表 9 - 2 2】

31 及び 183	(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン   及び アミン-1; RC1: 6-クロロ-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製165); BrettPhos Pd G4 Isco: SiO₂ (75% EtOAc/PE). SFC: Daicel OX 20x250mm, 10mm; CO₂中の25% IPA (0.2% MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例31, (R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン。 ピーク2, 実施例183, (S)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン; LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H)。

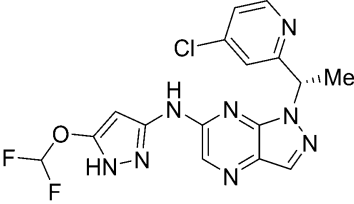
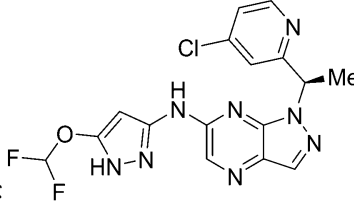
【表 9 - 2 3】

184及び185	(R) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) - 5、5-ジメチルピロリジン-2-オン及び (S) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) - 5、5-ジメチルピロリジン-2-オン  及び アミン-1; RC1: 3 - ((6 - クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) - 5、5-ジメチルピロリジン-2-オン (調製166); tBuXPhos Pd G3 分取HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20x250mm, 10mm; CO₂中の35%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例184, (R) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) - 5、5-ジメチルピロリジン-2-オンまたは (S) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) - 5、5-ジメチルピロリジン-2-オン; LCMS m/z = 393 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.37 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.54 (dd, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.70 (dd, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。 ピーク2, 実施例185, (S) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) - 5、5-ジメチルピロリジン-2-オンまたは (R) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) - 5、5-ジメチルピロリジン-2-オン; LCMS m/z = 393 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.37 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

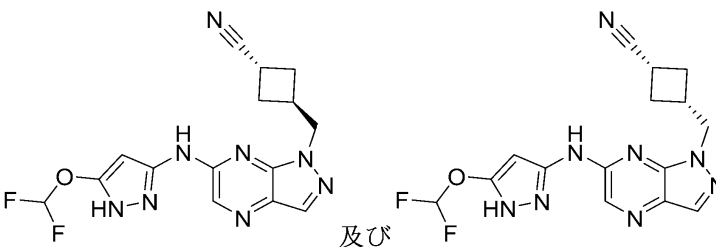
【表 9 - 2 4】

186 及び1 87	(S) - 1 - (1 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - N - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン及び (R) - 1 - (1 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - N - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン  及び  アミン - 3 ; RC1 : 6 - クロロ - 1 - (1 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (調製 83) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取 HPLC - 4 ; SFC : D a i c e l A D - H 20 x 250 mm, 10 mm ; CO₂ 中の 25% IPA (MeOH 中の 1% NH₃ 7M)) ピーク 1, 実施例 186, (S) - 1 - (1 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - N - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミンまたは (R) - 1 - (1 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - N - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン ; LCMS m/z = 355 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11.74 (b r s, 1H), 10.59 (b r s, 1H), 8.56 (d d, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.37 (b r s, 1H), 5.65 (b r s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)。 ピーク 2 実施例 187, (R) - 1 - (1 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - N - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミンまたは (S) - 1 - (1 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - N - (5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン ; LCMS m/z = 355 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11.74 (b r s, 1H), 10.62 (b r s, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.42 (b r s, 1H), 5.57 (b r s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)。

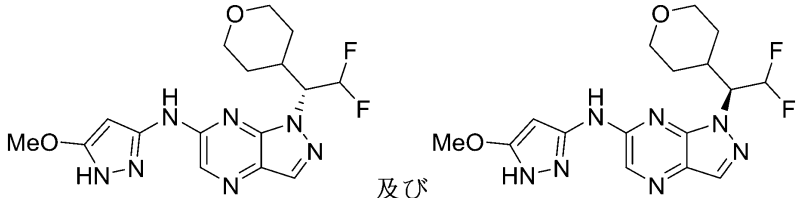
【表 9 - 2 5】

188 及び1 89	(S)-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(R)-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン   及び アミン-1; 6-クロロ-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製148); Brett Phos Pd G4 分取HPLC-3; SFC: Daicel OJ 20x250mm, 10mm; CO₂中の15%MeOH (0.2%DEA) ピーク1, 実施例188, (S)-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.31 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 1.93 (d, 3H)。 ピーク2, 実施例189, (R)-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-1-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.32 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 1.93 (d, 3H)。

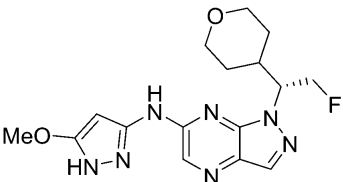
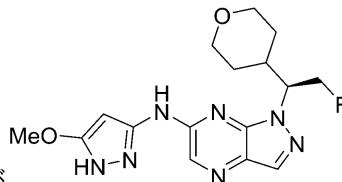
【表 9 - 2 6】

190及び191	(1 r, 3 r) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジシン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル及び (1 s, 3 s) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジシン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル  及び アミン - 1 ; 3 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジシン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル (調製 175) ; B r e t t P h o s P d G 4 分取 HPLC - 1 ; SFC : D a i c e l A D 20 x 250 mm, 10 m m ; CO₂ 中の 15% IPA (0.5% MeOH / NH₃) ピーク 1, 実施例 190, (1 r, 3 r) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジシン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボニトリルまたは (1 s, 3 s) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジシン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル ; LCMS m / z = 361 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 12.23 (b r s, 1H), 10.97 (b r s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 5H)。 ピーク 2, 実施例 191, (1 s, 3 s) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジシン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボニトリルまたは (1 r, 3 r) - 3 - ((6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジシン - 1 - イル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル ; LCMS m / z = 361 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 12.23 (b r s, 1H), 10.93 (b r s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.92 (s, 1H,), 4.53 (d, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 2H)。

【表 9 - 2 7】

192 及び1 93	(R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及び(S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン  アミン-3; 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (調製93); BrettPhos Pd G4 分取HPLC-3; SFC: Daicel OJ 20x250mm, 10mm; CO₂中の25%MeOH (0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例192, (R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは (S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン; LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.23 (s, 2H), 6.57 (t, 1H), 5.65-5.45 (br s, 2H), 3.80-3.70 (m, 5H), 3.30-3.18 (m, 2H), 1.81 (d, 1H), 1.52-1.25 (m, 3H), 1.00 (d, 1H)。 ピーク2, 実施例193, (S)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは (R)-1-(2,2-ジフルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン; LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 6.56 (t, 1H), 5.54 (br s, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H), 1.01-0.98 (m, 1H)。

【表 9 - 2 8】

194 及び1 95	(R)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン及び(S)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン   及び アミン-3; 6-クロロ-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(調製165); Brett Phos Pd G4 分取HPLC-1; SFC: Daicel AD 20x250mm, 10mm; CO₂中の45%MeOH(0.2%MeOH/NH₃) ピーク1, 実施例194, (R)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは(S)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.66(b r s, 1H), 10.67(b r s, 1H), 8.25-8.15(m, 2H), 5.63-5.53(m, 1H), 5.41-5.28(m, 1H), 5.05-4.95(m, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 3.90-3.83(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.75-3.70(m, 1H), 3.31-3.25(m, 1H), 3.19-3.12(m, 1H), 2.28-2.23(m, 1H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.51-1.42(m, 1H), 1.28-1.23(m, 1H), 0.88-0.83(m, 1H)。 ピーク2, 実施例195, (S)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたは(R)-1-(2-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.67(b r s, 1H), 10.66(b r s, 1H), 8.20(s, 2H), 5.64(b r s, 1H), 5.29(b r s, 1H), 5.10-4.85(m, 2H), 3.90-3.70(m, 5H), 3.50(t, 1H), 3.16(t, 1H), 2.40-2.20(m, 1H), 1.75(d, 1H), 1.44(q, 1H), 1.26(q, 1H), 0.88(d, 1H)。

10

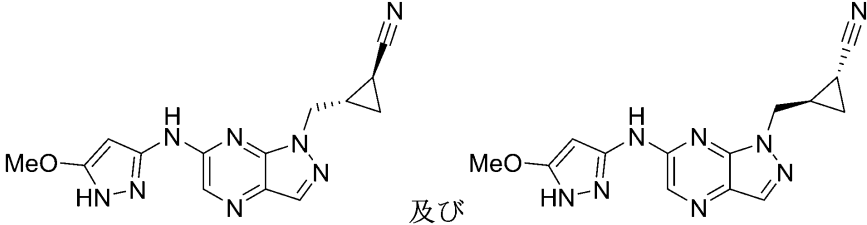
20

30

40

50

【表 9 - 2 9】

196及 び197	(1S, 2S) - 2 - ((6 - ((5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル及び (1R, 2R) - 2 - ((6 - ((5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル  及び アミン - 3 ; トランス - rac - 2 - ((6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル (調製94) ; Brett Phos Pd G4 分取HPLC - 1 ; SFC : Daicel OD 20 x 250 mm, 10 mm ; CO₂中の20%MeOH (0.2%DEA) ピーク1, 実施例196, (1S, 2S) - 2 - ((6 - ((5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリルまたは (1R, 2R) - 2 - ((6 - ((5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル ; LCMS m/z = 311 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11.69 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 2H)。 ピーク2, 実施例197, (1R, 2R) - 2 - ((6 - ((5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリルまたは (1S, 2S) - 2 - ((6 - ((5 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル ; LCMS m/z = 311 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11.78 (br s, 1H), 10.68 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.31 - 1.27 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 2H)。

10

20

30

40

【0478】

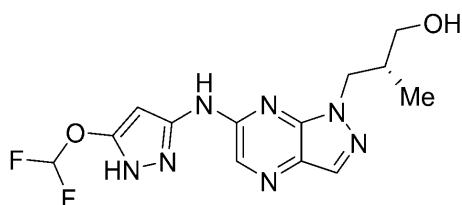
実施例198

【0479】

(R) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジーン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

50

【化 1 2 4】



【0 4 8 0】

10

パート1。N₂下で、ジオキサン（3 mL）中のメチル＝（R）－3－（6－クロロ－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－1－イル）－2－メチルプロパノアート（調製例95、100 mg、0.39 mmol）、5－（ジフルオロメトキシ）－1H－ピラゾール－3－アミン（59 mg、0.39 mmol）、t-BuXphos Pd G3（31 mg、0.04 mmol）及びKOAc（98 mg、1.0 mmol）の混合物を100℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮することで残留物を得て、これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー（SiO₂, 0-75% EtOAc/PE）により精製し、（R）－3－（6－（（5－（ジフルオロメトキシ）－1H－ピラゾール－3－イル）アミノ）－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－1－イル）－2－メチルプロパノアートを得た（80 mg、56%）。LCMS m/z = 368 [M+H]⁺。

20

【0 4 8 1】

パート2。0℃のTHF（5 mL）中の（R）－3－（6－（（5－（ジフルオロメトキシ）－1H－ピラゾール－3－イル）アミノ）－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－1－イル）－2－メチルプロパノアート（パート1、80 mg、0.22 mmol）の溶液にLiAlH₄（17 mg、0.45 mmol）を添加し、次いで20℃で5時間撹拌した。反応混合物をMeOH（5滴）でクエンチし、次いで真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂, 30-90% EtOAc/PE）により精製し、次いで分取HPLC-1により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（30 mg、41%）。LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ: 12.31 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 0.81 (d, 3H)。

30

【0 4 8 2】

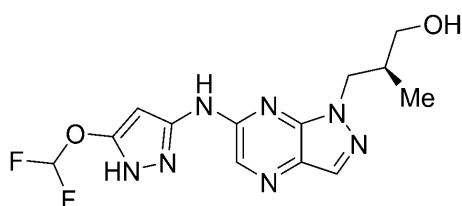
実施例 1 9 9

【0 4 8 3】

（S）－3－（6－（（5－（ジフルオロメトキシ）－1H－ピラゾール－3－イル）アミノ）－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－1－イル）－2－メチルプロパン－1－オール

40

【化 1 2 5】



【0 4 8 4】

50

実施例 198 について記載したものと類似の 2 パート手順を使用して、メチル = (S) - 3 - (6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパノアート (調製 105) 及び 5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから表題化合物を調製した。分取 HPLC - 5 により精製して、表題化合物を得た (46.4 mg、34%)。LCMS m/z = 340 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 0.81 (d, 3H)。

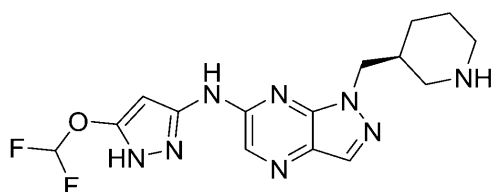
【0485】

10

実施例 200

【0486】

(S) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - アミン
【化 126】



20

【0487】

パート 1。N₂ 下で、ジオキサン (5 mL) 中の tert-ブチル = (S) - 3 - (6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (調製 104、300 mg、0.85 mmol)、5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (190 mg、1.28 mmol)、BrettPhos Pd G4 (20 mg、0.21 mmol) 及び KOAc (251 mg、2.56 mmol) の混合物を 90 °C で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮することで残留物を得て、これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー (SiO₂, 80% EtOAc / PE) により精製し、tert-ブチル = (S) - 3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートを得た (250 mg、63%)。LCMS m/z = 413 $[M+H]^+$ 。

30

【0488】

パート 2。THF (20 mL) 中の tert-ブチル = (S) - 3 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (パート 1、250 mg、0.53 mmol) の溶液に、25 °C で TFA (0.5 mL) を添加し、その結果として得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 HPLC - 4 で精製して、表題化合物を得た (24.4 mg、12%)。LCMS m/z = 365 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DM SO - d_6) δ : 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.15 - 6.12 (m, 1H), 4.58 - 3.97 (m, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.23 (m, 3H), 1.77 - 1.52 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 1H)。

40

【0489】

実施例 201 及び 202

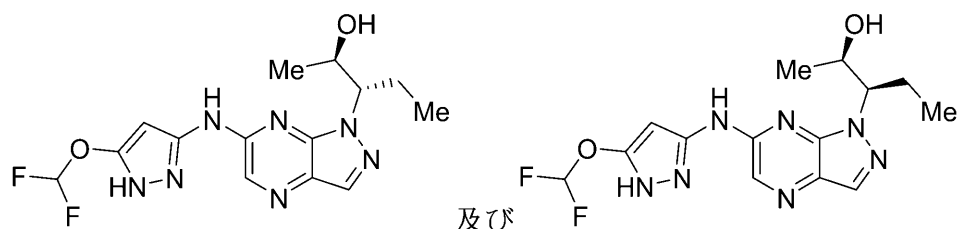
【0490】

(2R, 3S) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3

50

－イル) アミノ) －1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－1－イル) ペンタン－2－オール及び(2R, 3R)－3－(6－((5－(ジフルオロメトキシ)－1H－ピラゾール－3－イル) アミノ) －1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－1－イル) ペンタン－2－オール

【化127】



10

【0491】

THF (20 mL) 中の N-(5-(ジフルオロメトキシ)－1H－ピラゾール－3－イル)－1－((2R)－2－((テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル) オキシ) ペンタン－3－イル)－1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－6－アミン(調製188、250 mg、0.53 mmol) の溶液に 25℃で TFA (0.5 mL) を添加して、その結果として得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 HPLC-4 で精製して、表題化合物の混合物を得た(16.0 mg、12%)。混合物をキラル-SFC (Daicel IC, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 中の 30% MeOH (0.2% MeOH/NH₃)) により分離して、表題化合物を得た。

20

【0492】

ピーク1, 実施例201, (2R, 3S)－3－(6－((5－(ジフルオロメトキシ)－1H－ピラゾール－3－イル) アミノ) －1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－1－イル) ペンタン－2－オールまたは(2R, 3R)－3－(6－((5－(ジフルオロメトキシ)－1H－ピラゾール－3－イル) アミノ) －1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－1－イル) ペンタン－2－オール(8 mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.01–5.99 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.60–4.53 (m, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 2.14–1.99 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.61 (t, 3H)。

30

【0493】

ピーク2, 実施例202, (2R, 3R)－3－(6－((5－(ジフルオロメトキシ)－1H－ピラゾール－3－イル) アミノ) －1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－1－イル) ペンタン－2－オール及び(2R, 3S)－3－(6－((5－(ジフルオロメトキシ)－1H－ピラゾール－3－イル) アミノ) －1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－1－イル) ペンタン－2－オール、白色固体(8 mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.05–3.95 (m, 1H), 2.25–1.90 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.61 (t, 3H)。

40

【0494】

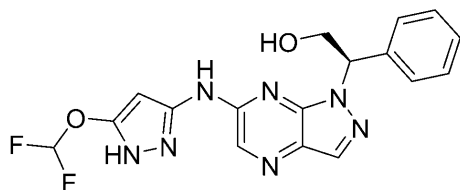
実施例203

【0495】

(R)－2－(6－((5－(ジフルオロメトキシ)－1H－ピラゾール－3－イル) アミノ) －1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン－1－イル)－2－フェニルエタン－

50

1-オール
【化128】



【0496】

パート1。N₂下で、ジオキサン（20 mL）中の（R）-6-クロロ-1-（1-フェニル-2-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製130、700 mg、1.62 mmol）、5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（363 mg、2.44 mmol）、Brett Phos Pd G4（20 mg、0.21 mmol）及びKOAc（478 mg、4.87 mmol）の混合物を90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮することで残留物を得て、これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー（SiO₂、66% EtOAc / PE）により精製し、（R）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（1-フェニル-2-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンを黄色固体として得た（260 mg、29%）。LCMS m/z = 544 [M+H]⁺。

10

20

【0497】

パート2。TBAF / THF（3 mL）中のパート1の化合物（250 mg、0.20 mmol）の溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC-4で精製して、表題化合物を白色固体として得た（116 mg、62%）。LCMS m/z = 388 [M+H]⁺; ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ: 12.21 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.43-7.23 (m, 5H), 7.31 (t, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H)。

30

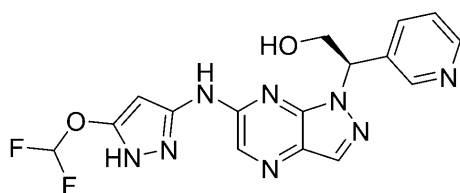
【0498】

実施例204

【0499】

（R）-2-（6-（（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル）-2-（ピリジン-3-イル）エタン-1-オール

【化129】



40

【0500】

実施例203について記載したものと類似の2パート方法を使用して、（R）-6-クロロ-1-（1-（ピリジン-3-イル）-2-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（調製137）及び5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミンから表題化合物を調製した。分取HPLC-1による精製により、表題化合物を白色固体として得た（78.8 mg、45%）。LC

50

MS m/z = 389 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.28 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.39–6.35 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.33–4.30 (m, 1H), 4.14–4.08 (m, 1H)。

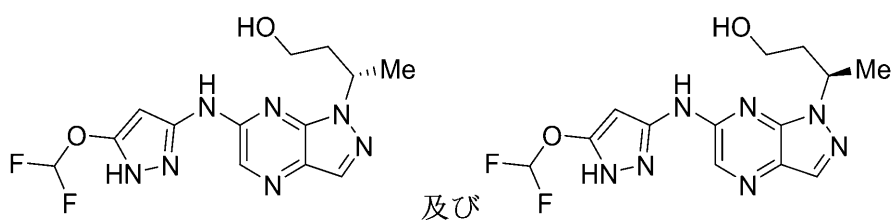
【0501】

実施例205及び206

【0502】

(S)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オール及び(R)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オール

【化130】



【0503】

実施例203について記載したものと類似の2パート方法を使用して、6-クロロ-1-(4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製167)及び5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミンから表題化合物を調製した。分取HPLC-1、次いで分取SFC(Daiceel OZ 20x250 mm, 10 mm; CO₂中の20% MeOH (0.2% MeOH/NH₃))。

【0504】

ピーク1, 実施例205, (S)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オールまたは(R)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オール、白色固体; LCMS m/z = 340 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.23 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.25–5.19 (m, 1H), 4.66–4.60 (m, 1H), 3.33–3.24 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.06–1.90 (m, 2H), 1.49 (d, 3H)。

【0505】

ピーク2, 実施例206, (R)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オールまたは(S)-3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オール、白色固体; LCMS m/z = 340 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.22 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.25–5.19 (m, 1H), 3.33–3.24 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.06–1.90 (m, 2H), 1.49 (d

, 3 H)。

【0506】

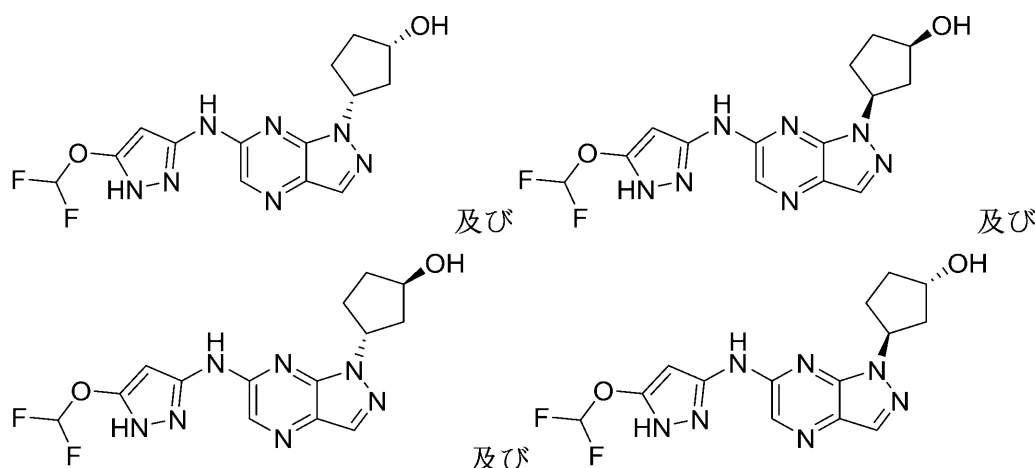
実施例207, 208, 209及び210

【0507】

(1S, 3R) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール及び(1R, 3S) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール及び(1R, 3R) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール及び(1S, 3S) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール

10

【化131】



20

【0508】

パート1。ジオキサン(10mL)中の3-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル)シクロペンタン-1-オール(調製132、200mg、0.837mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(124mg、0.837mmol)、t-BuXPhos Pd G3(66.5mg、0.0837mmol)及びKOAc(246mg、2.51mmol)の混合物をN₂(3x)で脱気し、次いでN₂下で、100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮することで残留物を得て、これをシリカゲル(80%EtOAc/PE)でのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーにより精製し、残留物を得て、これをさらに分取HPLC-3で精製して、中間生成物1(150mg、50%)及び中間生成物2(50mg、16%)を得た。

30

【0509】

パート2。中間生成物1をキラル-SFC(DaiceI IG, 20x250mm, 10mm; CO₂中の25%MeOH(0.2%MeOH/NH₃))によりさらに精製して、ピーク1及びピーク2を黄色固体として得た。

40

【0510】

ピーク1, 実施例207, (1S, 3R) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは(1R, 3S) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは(1R, 3R) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-

50

ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1S, 3S) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール (51.4 mg); LCMS m/z = 352 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H)。

10

【0511】

ピーク2, 実施例208, (1R, 3S) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1S, 3R) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1R, 3R) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1S, 3S) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール (63 mg); LCMS m/z = 352 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H)。

20

【0512】

パート3。中間生成物2をキラル-SFC (Daicel IG, 20x250 mm, 10 mm; CO₂中の20% MeOH (0.2% MeOH/NH₃)) によりさらに精製して、ピーク3及びピーク4を黄色固体として得た。

30

【0513】

ピーク3, 実施例209, (1R, 3R) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1S, 3S) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1S, 3R) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1R, 3S) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール (16.7 mg); LCMS m/z = 352 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.25 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

40

【0514】

ピーク4, 実施例210, (1S, 3S) -3-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-

50

1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1R, 3R) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1S, 3R) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オールまたは (1R, 3S) - 3 - (6 - ((5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) シクロペンタン-1-オール (17.4 mg); LCMS m/z = 352 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.25 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

10

【0515】

実施例 211, 212, 213 及び 214

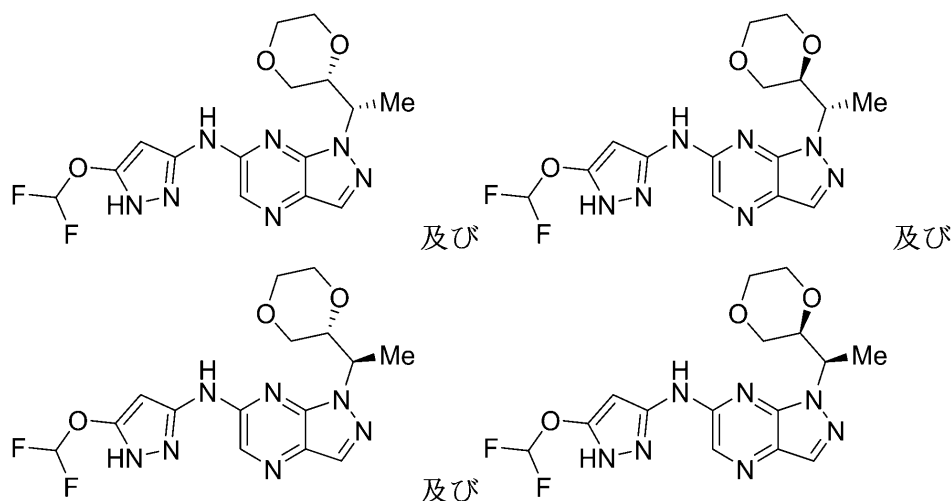
【0516】

1 - ((S) - 1 - ((R) - 1, 4-ジオキサン-2-イル) エチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及び 1 - ((S) - 1 - ((S) - 1, 4-ジオキサン-2-イル) エチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及び 1 - ((R) - 1 - ((R) - 1, 4-ジオキサン-2-イル) エチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン及び 1 - ((R) - 1 - ((S) - 1, 4-ジオキサン-2-イル) エチル) - N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン

20

【化132】

30



40

【0517】

パート1。N2下で、ジオキサン (3 mL) 中のトランス-*rac*-1 - (1 - (1, 4-ジオキサン-2-イル) エチル) - 6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジンまたはシス-*rac*-1 - (1 - (1, 4-ジオキサン-2-イル) エチル) - 6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (生成物1、調製183及び184、100 mg、0.37 mmol)、5 - (ジフルオロメトキシ) - 1H-ピラゾール-3-アミン (75 mg、0.5 mmol)、Brett Phos Pd G4 (92 mg、0.1 mmol) 並びに KOAc (80 mg、0.8 mmol) の混合物を 100 °C で 2 時

50

間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で蒸発乾固して残留物を得て、これをシリカゲル（10：1 PE/EtOAc）でのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーにより精製して、中間生成物Aを黄色固体として得た（50mg、35%）。LCMS $m/z = 382$ [M+H]⁺。

【0518】

パート2。上記パート1に記載したものと類似の方法を使用して、シス-*rac*-1-（1-（1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンまたはトランス-*rac*-1-（1-（1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（生成物2、調製183及び184）並びに5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミンの混合物から中間生成物Bを調製した（黄色固体、210mg、42%）。LCMS $m/z = 382$ [M+H]⁺。

10

【0519】

パート3。中間生成物A（パート1）をキラル-SFC（Daicel OJ, 20x250mm, 10mm; CO₂中の15% MeOH（0.2% MeOH/NH₃））により分離して、次のものを得た。

【0520】

ピーク1, 実施例211, 1-（（S）-1-（（S）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-（（R）-1-（（R）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-（（S）-1-（（R）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-（（R）-1-（（S）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン（15.2mg）; LCMS $m/z = 382$ [M+H]⁺; ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ : 12.31（br s, 1H）, 10.88（br s, 1H）, 8.22（s, 1H）, 8.20（s, 1H）, 7.31（t, 1H）, 5.95（s, 1H）, 5.18（s, 1H）, 3.89-3.81（m, 2H）, 3.67-3.58（m, 2H）, 3.45-3.38（m, 1H）, 3.27-3.20（m, 1H）, 3.14-3.09（m, 1H）, 1.53（d, 3H）。

20

30

【0521】

ピーク2, 実施例212, 1-（（R）-1-（（R）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-（（S）-1-（（S）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-（（S）-1-（（R）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-（（R）-1-（（S）-1,4-ジオキサン-2-イル）エチル）-N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン（44.9mg）; LCMS $m/z = 382$ [M+H]⁺; ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ : 12.31（br s, 1H）, 10.88（br s, 1H）, 8.22（s, 1H）, 8.20（s, 1H）, 7.31（t, 1H）, 5.95（s, 1H）, 5.18（s, 1H）, 3.89-3.81（m, 2H）, 3.67-3.58（m, 2H）, 3.45-3.38（m, 1H）, 3.27-3.20（m, 1H）, 3.14-3.09（m, 1H）, 1.53（d, 3H）。

40

50

【0522】

パート4。中間生成物B（パート2）をキラル-SFC（Daicel OJ，20 x 250 mm，10 mm；CO₂中の15% MeOH（0.2% MeOH / NH₃））により分離して、次のものを得た。

【0523】

ピーク3，実施例213，1-((S)-1-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-((R)-1-((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-((R)-1-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-((S)-1-((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(15.2 mg)；LCMS m/z = 382 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 1.41 (d, 3H)。

10

20

【0524】

ピーク4，実施例214，1-((R)-1-((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-((S)-1-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-((R)-1-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたは1-((S)-1-((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)エチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(15.2 mg)；LCMS m/z = 382 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 1.41 (d, 3H)。

30

【0525】

実施例215，216，217及び218

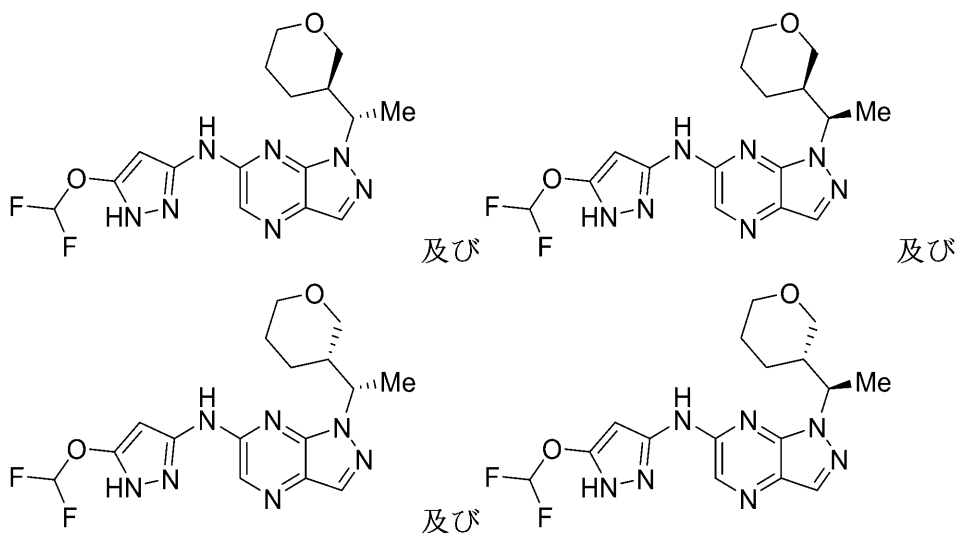
【0526】

N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及びN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及びN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン及びN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

40

50

【化 1 3 3】



10

【0 5 2 7】

パート1。ジオキサン（10 mL）中の6-クロロ-1-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン（調製89、300 mg, 1.12 mmol）及び5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-アミン（250 mg, 1.68 mmol）の溶液に周囲温度でtBuXPhos Pd G3（177 mg, 0.224 mmol）及びKOAc（219 mg, 2.24 mmol）を添加し、その結果として得られた混合物をN₂でバージし、次いで100℃で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC-1で精製して、N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンを白色固体として得た（44 mg, 10%）。LCMS m/z = 380 [M+H]⁺。

20

【0 5 2 8】

パート2。N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン（パート1）をキラル-SFC（Daicel OJ; 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂中の15% MeOH（0.2% MeOH/NH₃））によりさらに精製して、表題化合物を得た。LCMS m/z = 380 [M+H]⁺。

30

【0 5 2 9】

ピーク1, 実施例215, N-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（S）-1-（（R）-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（R）-1-（（R）-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（S）-1-（（S）-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-（5-（ジフルオロメトキシ）-1H-ピラゾール-3-イル）-1-（（R）-1-（（S）-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-アミン（0.9 mg）: 1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ: 12.19（s, 1H）, 10.76（s, 1H）, 8.20（s, 1H）, 8.17（s, 1H）, 7.30（t, 1H）, 5.97（s, 1H）, 5.05-5.01（m, 1H）, 3.96（dd, 1H）, 3.67（d, 1H）, 3.32-3.21（m, 2H）, 2.07-2

40

50

． 05 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H)。

【0530】

ピーク2, 実施例216, N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン (2.8 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.40-12.30 (br, 1H), 10.95-10.72 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H)。

10

20

【0531】

ピーク3, 実施例217, N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン (3.5 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.40-12.30 (br s, 1H), 10.95-10.72 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.48-1.33 (m, 2H)。

30

【0532】

ピーク4, 実施例218, N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((R)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンまたはN-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((S)-1-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン (5.6 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.19 (s, 1

40

50

H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.70–3.68 (m, 1H), 3.32–3.23 (m, 1H), 3.15–3.12 (m, 1H), 3.02–2.96 (m, 1H), 2.13–2.10 (m, 1H), 1.98–1.95 (m, 1H), 1.66–1.60 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.48–1.33 (m, 2H)。

【0533】

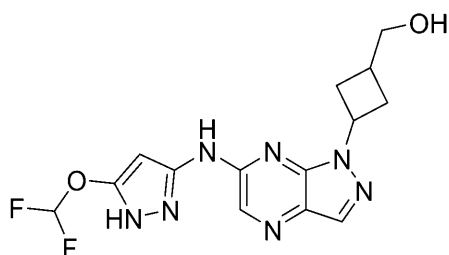
実施例219

【0534】

(3-(6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)シクロブチル)メタノール

10

【化134】



20

【0535】

パート1。N₂下で、ジオキサン(12 mL)中の1-(3-((ベンジルオキシ)メチル)シクロブチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製176、410 mg、1.24 mmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(184 mg、1.24 mmol)、KOAc(364 mg、3.72 mmol)及びBrettPhos Pd G4(114 mg、0.124 mmol)の混合物を90℃で14時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、シリカゲル(33% EtOAc/PE)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-(3-((ベンジルオキシ)メチル)シクロブチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミンを白色固体として得た(230 mg、42%)。LCMS m/z = 442 [M+H]⁺。

30

【0536】

パート2。H₂下で、EtOAc(18 mL)中の1-(3-((ベンジルオキシ)メチル)シクロブチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン(パート1、200 mg、0.453 mmol)及びPd/C(10%ウェット、80 mg)の混合物を、周囲温度で14時間攪拌した。反応混合物をCelite(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を分取HPLC-2で精製して、表題化合物を白色固体として得た(59 mg、37%)。LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.64–3.61 (m, 2H), 2.69–2.67 (m, 3H), 2.30–2.25 (m, 2H)。

40

【0537】

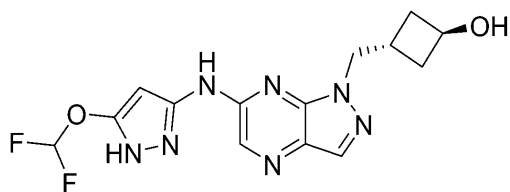
実施例220

【0538】

(1r, 3r)-3-((6-((5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-

50

3-イル) アミノ) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル) メチル) シクロブタン-1-オール
【化135】



10

【0539】

25℃のMeOH (10mL) 中の1-((1*r*, 3*r*)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン (調製191、350mg、0.792mmol) の溶液にPd/C (200mg) を添加し、混合物をH₂下で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得て、これを分取HPLC-3で精製して、表題化合物を黄色固体として得た (66.6mg、23%)。LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.70-10.85 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.01-4.93 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.28-4.21 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H)。

20

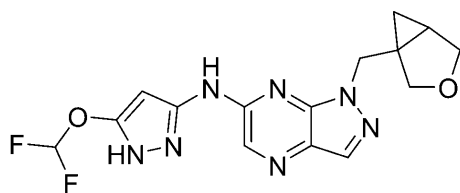
【0540】

実施例221

【0541】

1-(3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル)メチル)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-アミン
【化136】

30



【0542】

パート1: 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル)メタノール (85.5mg、0.75mmol) 及び6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (77.0mg、0.50mmol) をTHF (6mL) に溶解し、N₂下でDIAD (121.2mg、0.60mmol) 及びトリフェニルホスフィン樹脂 (83.3mg、3.0mmol/g、0.25mmol) を添加し、反応混合物を30℃で16時間振盪させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc (5mL) で希釈し、EtOAc (5mL) とH₂O (5mL) との間で区分化した。併せた有機物を洗浄し (2×2.5mL)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、1-(3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル)メチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジンを得て、これをさらに精製することなくパート2で使用した。

40

【0543】

パート2。N₂下で、tert-ブチル=3-アミノ-5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (調製30、99.6mg、0.40mmol

50

)、1-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルメチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(パート1、0.40mmol)、K₃PO₄(253.2mg、1.20mmol)及びXantPhos Pd G3(19.0mg、0.015mmol)の混合物を室温でt-AmOH(5mL)中で混ぜ合わせ、その結果として得られた混合物をN₂下で、100℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、水(3×5mL)で洗浄した。併せた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて、tert-ブチル=3-((1-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)アミノ)-5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラートを得て、これをさらに精製することなくパート3で使用した。

10

【0544】

パート3。tert-ブチル=3-((1-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)アミノ)-5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(パート2、0.30mmol)をDCM(1.5mL)に溶解し、HCl-ジオキサン(1.5mL、4M)を室温に加え、その結果として得られた混合物を30℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、表題化合物(10.8mg、6%)を得た。LCMS m/z = 364 [M+H]⁺。

【0545】

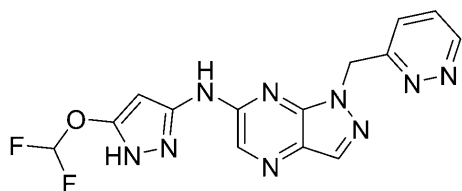
実施例222

20

【0546】

N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化137】



30

【0547】

実施例221について記載したものと類似の3パートプロトコルを使用して、ピリダジン-3-イルメタノール、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン及びtert-ブチル=3-アミノ-5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(調製30)から表題化合物を調製した(13.9、8%)。LCMS m/z = 360 [M+H]⁺。

【0548】

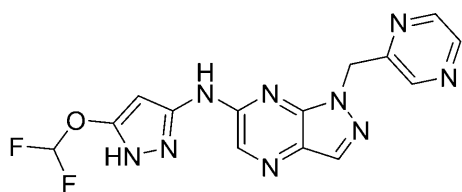
実施例223

【0549】

40

N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピラジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化138】



50

【0550】

実施例221について記載したものと類似の3パートプロトコルを使用して、ピラジン-2-イルメタノール、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン及びtert-ブチル=3-アミノ-5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(調製30)から表題化合物を調製した(12.4mg、7%)。LCMS $m/z = 360$ $[M+H]^+$ 。

【0551】

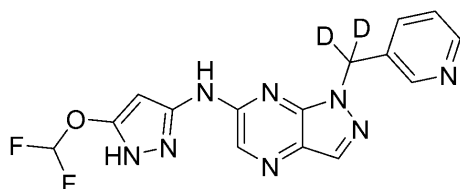
実施例224

【0552】

N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル-d2)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

10

【化139】



【0553】

20

パート1: THF中のニコチン酸(1.33g、10.8mmol)の溶液に0℃でLiAlD₄(0.5g、11.9mmol)を添加し、室温で15時間攪拌した。D₂O(0.5mL)を添加し、次いでD₂O(0.5mL)中の15%NaODを添加し、次いでD₂O(1.5mL)を添加した。濾過し、濾液を濃縮して、ピリジン-3-イルメタン-d₂-オールを淡黄色油として得た(0.84g、70%)。MS(ES+) C₆H₅D₂NOの理論値: 111, 観測値: 112 $[M+H]^+$ 。

【0554】

パート2。窒素雰囲気下で、THF(10mL)中のピリジン-3-イルメタン-d₂-オール(パート1、200mg、1.79mmol)、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(276mg、1.79mmol)及びPPh₃(541mg、2.68mmol)の攪拌された溶液にDIAD(937mg、3.58mmol)を0℃で滴加した。その結果として得られた混合物をN₂下の室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、PE/EA(10:1から5:1)で溶離するシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーにより精製して、6-クロロ-1-(ピリジン-3-イルメチル-d₂)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを淡黄色油として得た(210mg、収率47%)。MS(ES+) C₁₁H₆D₂ClN₅の理論値: 247, 観測値: 248 $[M+H]^+$ 。

30

【0555】

パート3: N₂下で、ジオキサン(6mL)中の6-クロロ-1-(ピリジン-3-イルメチル-d₂)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(パート2、210mg、847μmol)、5-(ジフルオロメトキシ)-1H-ピラゾール-3-アミン(126mg、847μmol)、KOAc(248mg、2.54mmol)及びBrettPhosPdG4(40mg)の混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をPE/EA(2:1から1:1)で溶離するシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーにより精製して、粗生成物を得た(180mg)。粗生成物を分取HPLC(移動相: A=水(0.1%NH₄HCO₃)、B=アセトニトリル; 勾配: B=18分間内で15%~95%; カラム: Xtimate 10μm 150Å 21.2×250mm)により精製して、表題生成物を白色固体として得た(145.7mg、収率47.5%)。MS(ES+) C₁₅H₁₀D₂F₂N₈Oの理論値: 360, 観測値: 361 $[M+H]^+$ 。1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12

40

50

． 3 1 (s , 1 H) , 1 0 . 8 8 (s , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 1 - 8 . 1 9 (m , 2 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 1 2 (m , 2 H) , 5 . 8 8 (s , 1 H) 。

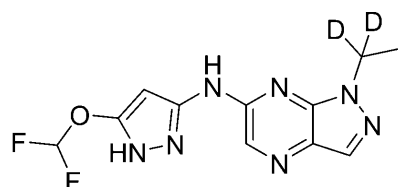
【 0 5 5 6 】

実施例 2 2 5

【 0 5 5 7 】

N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (エチル - 1 , 1 - d 2) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン

【 化 1 4 0 】



10

実施例 2 2 4 について記載したものと類似の 3 パートプロトコルに従って、1-ヒドロキシエタン-1, 1-d 2、クロロ-1H-ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン及び 5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから表題化合物を調製した (4 9 m g 、 3 0 %) 。 MS (E S +) C 1 1 H 9 D 2 F 2 N 7 O の理論値 : 2 9 7 , 観測値 : 2 9 8 [M + H] + 。 1 H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ p p m 1 2 . 2 1 (s , 1 H) , 1 0 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (t , J = 7 3 . 6 H z , 1 H) , 5 . 9 1 (s , 1 H) , 1 . 3 4 (s , 3 H) 。

20

【 0 5 5 8 】

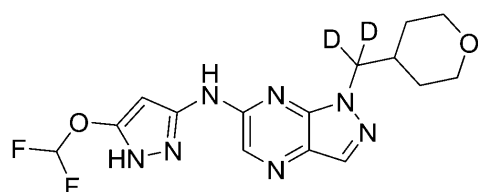
実施例 2 2 6

【 0 5 5 9 】

N - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル - d 2) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - アミン

30

【 化 1 4 1 】



【 0 5 6 0 】

実施例 2 2 4 について記載したものと類似の 3 パートプロトコルを使用して、メチル = テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシラート、クロロ-1H-ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン及び 5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから表題化合物を調製した (8 6 . 9 m g 、 2 3 %) 。 MS (E S +) C 1 5 H 1 5 D 2 F 2 N 7 O 2 の理論値 : 3 6 7 , 観測値 : 3 6 8 [M + H] + 。 1 H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ p p m 1 1 . 2 1 (b r . s . , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (t , J = 7 3 . 6 H z , 1 H) , 6 . 0 1 (s , 1 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 9 (m , 2 H) , 3 . 2 5 - 3 . 1 9 (m , 2 H) , 2 . 1 7 - 2 . 1 2 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 3 0 (m , 4 H) 。

40

【 0 5 6 1 】

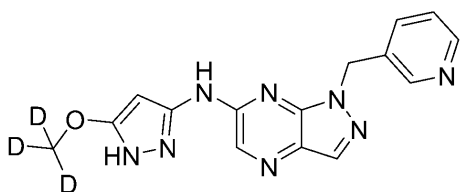
実施例 2 2 7

50

【0562】

N-(5-(メトキシ-d3)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-アミン

【化142】



10

【0563】

パート1：DCM(10mL)中のメタン-d3-オール-d(1.0g、27.7mmol)及びトリエチルアミン(5.6g、55.4mmol)の混合物に塩化メタンスルホニル(3.1g、27.7mmol)を0℃で滴加し、次いで室温で1時間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を濃縮した。残留物を次のステップに直接使用した(パート3)。

【0564】

パート2：HOAc(200mL)中の5-アミノ-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン(11.0g、0.11mol)及びイソベンゾフラン-1,3-ジオン(17.0g、0.11mol)の混合物を120℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿物を濾過により集めて、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを灰色固体として得た(20.0g、収率80%)。MS(ES+)C11H7N3O3の理論値：229，観測値：230[M+H]+。

20

【0565】

パート3：DMF(10mL)中の2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(パート2、1.0g、4.36mmol)、メチル-d3=メタンスルホナート(パート1、1.2g、8.72mmol)及びK2CO3(493mg、4.36mmol)の混合物を35℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、DCM/MeOH=4：1で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-(5-(メトキシ-d3)-1H-ピラゾール-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを黄色油として得た(2.8g、粗生成物)。MS(ES+)C12H6D3N3O3の理論値：246，観測値：247[M+H]+。

30

【0566】

パート4：EtOH(6mL)中の2-(5-(メトキシ-d3)-1H-ピラゾール-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(パート3、2.8g、粗製物)の混合物にヒドラジン水和物(2mL)を加え、次いで70℃で2時間攪拌した。反応混合物を、DCM/MeOH=2：1で溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-(メトキシ-d3)-1H-ピラゾール-3-アミンを黄色油として得た(0.8g)。MS(ES+)C4H4D3N3Oの理論値：116，観測値：117[M+H]+。

40

【0567】

パート5：N2下で、ジオキサン(10mL)中のメチル=6-クロロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(調製35、400mg、1.63mmol)、5-(メトキシ-d3)-1H-ピラゾール-3-アミン(パート4、0.8g、粗製物)、BrettPhosPdG4(24mg、0.24mmol)及び酢酸カリウム(479mg、4.89mmol)の混合物を90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残留物を分取HPLC(移動相：A=水

50

(0.1% NH_4HCO_3)、B = アセトニトリル；勾配：B = 18分間内で15%～95%；カラム：Xtimate 10um 150A 21.2×250mm)により精製して、表題生成物を得た(19.9mg、収率4%)。MS (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{D}_3\text{N}_8\text{O}$ の理論値：325，観測値：326 [M+H]⁺。1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.79 (br. s, 1H), 10.67 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.59 (br. s, 1H)。

【0568】

10

生物学の実施例1.

本開示の化合物の阻害効果は生化学的アッセイで測定される。この生化学的アッセイは、アデノシン-5'-三リン酸(ATP)、及び100mMの2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸(HEPES)、pH7.5、10mMの MgCl_2 、0.015%のBrij (登録商標)-35、1mMのジチオスレイトール(DTT)、1.0%のジメチルスルホキシド(DMSO)中の様々な濃度の試験化合物の存在下で、7.5マイクロモルの蛍光標識ペプチド基質である5-FAM-QSPKKG-CONH₂(FL-ペプチド18、パーキンエルマー、760362)をリン酸化するサイクリンプロテインの複合体におけるCDK酵素の酵素的リン酸化活性を測定する。アッセイを、サイクリンプロテインとの複合体におけるCDK酵素のATPのKm、または1.0mMのATPで実行した。室温(25℃)で全ペプチドの10%～20%がリン酸化されるまで反応を進行させ、35mMの2,2',2'',2'''-(エタン-1,2-ジイルニトリロ)四酢酸(EDTA)で終了させた。キャリパーモビリティシフト検出方法を使用して生成物を検出した。この方法では、リン酸化ペプチド(生成物)と基質が電気泳動によって分離され、測定された。化合物の対数濃度及び点に対してパーセントの活性をプロットして、視覚的にはっきりと理解できるIC₅₀を生成した。これらのアッセイでは、異なるサイクリンプロテインを有する複合体における以下のCDK酵素を使用した。

20

CDK1/サイクリンB1, GST-tag (BPS, 40454), アッセイでは1.5nMを使用

30

CDK2/サイクリンE (Eurofins, 14-475), アッセイでは1.25nMを使用

【0569】

試験化合物の生物学のアッセイデータを以下の表1に示す。CDK2/サイクリンE変異体に対する阻害活性については、以下の記号表示を使用している。 $\leq 10\text{ nM} = \text{A}$; $> 10 \sim 20\text{ nM} = \text{B}$; $> 20 \sim 30\text{ nM} = \text{C}$; $> 30 \sim 100\text{ nM} = \text{D}$; $> 100 = \text{E}$ 。CDK1/サイクリンB1, GST-tagの阻害については、 $\geq 500\text{ nM} = \text{A}$; $< 100 \sim 500\text{ nM} = \text{B}$; $< 100\text{ nM} = \text{C}$ 。

40

【表 1 - 1】

表 1. 表形式データ

実施例番号	CDK 2 / サイクリン E 1 I C 5 0 (nM)	CDK 1 / サイクリン B 1 I C 5 0 (nM)
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	A
5	A	A
6	D	A
7	A	B
8	A	C
9	A	A
1 0	A	C
1 1	C	A
1 2	D	A
1 3	A	C
1 4	B	A
1 5	D	A
1 6	A	A
1 7	A	B
1 8	C	A
1 9	A	B
2 0	A	A
2 1	C	A
2 2	A	B
2 3	A	B
2 4	A	B
2 5	D	A
2 6	E	A
2 7	A	B
2 8	C	A
2 9	A	A
3 0	C	A
3 1	A	C
3 2	C	A
3 3	A	B
3 4	B	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

3 5	A	A
3 6	C	A
3 7	C	A
3 8	A	B
3 9	C	A
4 0	B	A
4 1	A	A
4 2	C	A
4 3	A	A
4 4	B	A
4 5	A	A
4 6	A	A
4 7	A	A
4 8	A	A
4 9	A	B
5 0	A	A
5 1	A	B
5 2	D	A
5 3	A	A
5 4	D	A
5 5	A	A
5 6	B	A
5 7	D	A
5 8	A	A
5 9	A	A
6 0	A	A
6 1	A	A
6 2	A	A
6 3	A	B
6 4	C	A
6 5	A	C
6 6	A	C
6 7	A	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

6 8	B	A
6 9	D	A
7 0	A	B
7 1	B	A
7 2	A	A
7 3	B	A
7 4	C	A
7 5	C	A
7 6	C	A
7 7	A	B
7 8	D	A
7 9	C	A
8 0	A	A
8 1	A	A
8 2	C	A
8 3	A	A
8 4	A	A
8 5	B	A
8 6	A	A
8 7	A	B
8 8	A	A
8 9	A	A
9 0	D	A
9 1	C	A
9 2	A	A
9 3	A	A
9 4	A	A
9 5	C	A
9 6	D	A
9 7	A	A
9 8	B	A
9 9	A	A
1 0 0	B	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

1 0 1	A	B
1 0 2	C	A
1 0 3	C	A
1 0 4	A	B
1 0 5	A	B
1 0 6	A	B
1 0 7	C	A
1 0 8	A	A
1 0 9	A	B
1 1 0	A	B
1 1 1	A	A
1 1 2	C	A
1 1 3	D	A
1 1 4	A	B
1 1 5	D	A
1 1 6	A	A
1 1 7	A	B
1 1 8	A	B
1 1 9	A	A
1 2 0	A	A
1 2 1	D	A
1 2 2	C	A
1 2 3	A	A
1 2 4	A	B
1 2 5	C	A
1 2 6	A	C
1 2 7	C	A
1 2 8	D	A
1 2 9	A	B
1 3 0	A	B
1 3 1	D	A
1 3 2	D	A
1 3 3	C	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

1 3 4	B	A
1 3 5	B	A
1 3 6	B	A
1 3 7	A	B
1 3 8	C	A
1 3 9	B	A
1 4 0	B	A
1 4 1	A	A
1 4 2	A	B
1 4 3	B	A
1 4 4	A	C
1 4 5	E	A
1 4 6	C	A
1 4 7	A	A
1 4 8	A	A
1 4 9	D	A
1 5 0	B	A
1 5 1	A	A
1 5 2	C	A
1 5 3	B	A
1 5 4	C	A
1 5 5	D	A
1 5 6	A	A
1 5 7	D	A
1 5 8	D	A
1 5 9	A	A
1 6 0	C	A
1 6 1	D	A
1 6 2	E	A
1 6 3	A	A
1 6 4	B	A
1 6 5	D	A
1 6 6	A	B

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

1 6 7	C	A
1 6 8	D	A
1 6 9	C	A
1 7 0	E	A
1 7 1	B	A
1 7 2	B	A
1 7 3	C	A
1 7 4	E	A
1 7 5	A	B
1 7 6	A	B
1 7 7	A	A
1 7 8	A	A
1 7 9	D	A
1 8 0	C	A
1 8 1	A	A
1 8 2	A	A
1 8 3	D	A
1 8 4	D	A
1 8 5	D	A
1 8 6	B	A
1 8 7	E	A
1 8 8	D	A
1 8 9	E	A
1 9 0	E	A
1 9 1	A	B
1 9 2	E	A
1 9 3	B	A
1 9 4	A	B
1 9 5	E	A
1 9 6	E	A
1 9 7	C	A
1 9 8	D	A
1 9 9	D	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

2 0 0	C	A
2 0 1	E	A
2 0 2	D	A
2 0 3	D	A
2 0 4	C	A
2 0 5	D	A
2 0 6	E	A
2 0 7	B	A
2 0 8	A	A
2 0 9	E	A
2 1 0	E	A
2 1 1	D	A
2 1 2	E	A
2 1 3	B	A
2 1 4	B	A
2 1 5	A	C
2 1 6	B	A
2 1 7	D	A
2 1 8	A	C
2 1 9	C	A
2 2 0	D	A
2 2 1	D	A
2 2 2	A	A
2 2 3	C	A
2 2 4	A	A
2 2 5	D	A
2 2 6	A	B
2 2 7	B	A

10

20

30

【0 5 7 0】

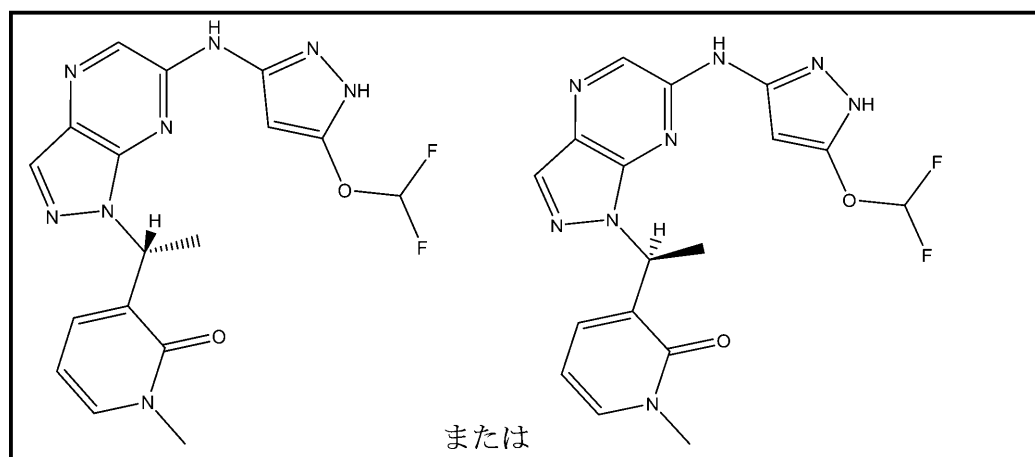
本明細書に開示されていない追加の化合物も生物学的実施例 1 に記載のアッセイで試験し、1 つを除くすべてが CDK 2 / サイクリン E 1 に対して 1 0 マイクロモル未満の阻害活性を有した。CDK 2 / サイクリン E 1 に対して 1 0 マイクロモルよりも大きい阻害活性を有した 1 つの化合物は表 2 に示されている。

40

50

【表 2】

表 2



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/035122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **C07D487/04 A61K31/4985 A61P35/00**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JEAN-YVES LE BRAZIDEC ET AL: "Synthesis, SAR and biological evaluation of 1,6-disubstituted-1-pyrazolo[3,4-]pyrimidines as dual inhibitors of Aurora kinases and CDK1", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 22, no. 5, 9 January 2012 (2012-01-09), pages 2070-2074, XP028459457, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.01.019 [retrieved on 2012-01-18] abstract page 2072; table 2; compounds 7a-7i ----- -/--	1-80

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 September 2022

Date of mailing of the international search report

14/09/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/035122

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG MENGNA ET AL: "CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development", AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH, 15 May 2021 (2021-05-15), pages 1913-1935, XP055957487, US ISSN: 2156-6976 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167670/pdf/ajcr0011-1913.pdf> the whole document -----	1-80
A	SILVIA SCHENONE ET AL: "Biologically Driven Synthesis of Pyrazolo[3,4- d]pyrimidines As Protein Kinase Inhibitors: An Old Scaffold As a New Tool for Medicinal Chemistry and Chemical Biology Studies", CHEMICAL REVIEWS, 29 May 2014 (2014-05-29), XP055124838, ISSN: 0009-2665, DOI: 10.1021/cr400270z section 4.6.1; page y -----	1-80
A	WO 2020/108613 A1 (JIANGSU HANSON PHARM GROUP CO LTD) 4 June 2020 (2020-06-04) abstract page 84; compound 149 -----	1-80

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/035122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020108613 A1	04-06-2020	AU 2019388929 A1	22-07-2021
		BR 112021010358 A2	24-08-2021
		CA 3121408 A1	04-06-2020
		CN 111511738 A	07-08-2020
		EP 3889152 A1	06-10-2021
		JP 2022510980 A	28-01-2022
		KR 20210099611 A	12-08-2021
		TW 202033519 A	16-09-2020
		WO 2020108613 A1	04-06-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/565 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
		A 6 1 K	31/565	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ウィルソン, ダグラス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

(72)発明者 ビフルコ, ニール ジュニア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

(72)発明者 ブルージマンス, ナターシャ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

(72)発明者 キム, ジョセフ エル.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

(72)発明者 ペロラ, エマニュエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

(72)発明者 ラムステン, フィリップ ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

(72)発明者 バルガス, リチャード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

(72)発明者 ウェングロウスキー, スティーブン マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 4 5 気付

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 DA09 GA16 MA01 MA02 MA03
MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC20 ZC75

4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA03 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC75