

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6670756号
(P6670756)

(45) 発行日 令和2年3月25日(2020.3.25)

(24) 登録日 令和2年3月4日(2020.3.4)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 3

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

請求項の数 36 (全 242 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-565402 (P2016-565402)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月27日 (2015.4.27)
 (65) 公表番号 特表2017-518276 (P2017-518276A)
 (43) 公表日 平成29年7月6日 (2017.7.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/000290
 (87) 国際公開番号 W02015/165279
 (87) 国際公開日 平成27年11月5日 (2015.11.5)
 審査請求日 平成30年4月25日 (2018.4.25)
 (31) 優先権主張番号 201410175783.7
 (32) 優先日 平成26年4月29日 (2014.4.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 516323275
 チョーチアン ディーティーアールエム
 バイオファーマ コーポレーション リミ
 テッド
 中華人民共和国 チョーチアン 3114
 22, ハンチョウ, フーヤン ディストリ
 クト, ビルディング 6, フロア 12 テ
 ィーエイチ, ルーム 1255, インフー
 イノベーション センター, フーシェン
 ロード ナンバー 9
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳

前置審査

最終頁に続く

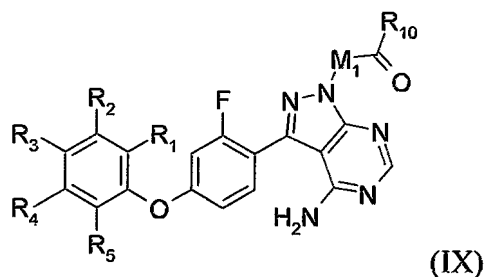
(54) 【発明の名称】 プルトン型チロシンキナーゼ (BTK) インヒビターとしての多フルオロ置換化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IX)

【化 1】



(式中、

R₁、R₂、R₄ および R₅ は F であり、R₃ は H であり；M₁ は、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；

R₁₀ は、アミノ、シクロアミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、
 オキソ-ヘテロシクリル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロア
 セチル、アミド基、アシル、グアニジル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル
 、C₁～C₆ アルキル、C₃～C₁₀ シクロアルキル、C₁～C₆ アルコキシルまたは C

$C_1 \sim C_6$ オキソアルキルから独立して選択され、ここで、アミノ、アミド基、アシル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アルキル、アルコキシルまたはシクロアルキルは、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボニル、エステル基、アミド基、ニトロ、シアノ、トリフルオロアセチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ オキソアルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルで任意に置換される)

で表される化合物、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

M_1 は、ピペリジニルであり、 R_{10} は、重水素で任意に置換されるビニルである、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 3】

M_1 は、ピロリジニルであり、 R_{10} は、重水素で任意に置換されるビニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

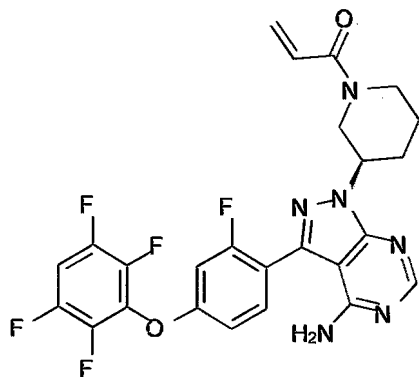
R_{10} は、非置換のビニルまたは重水素で置換されたビニルである、請求項 1 ~ 3 いずれか記載の化合物。

【請求項 5】

以下の式：

【化 2】

20



30

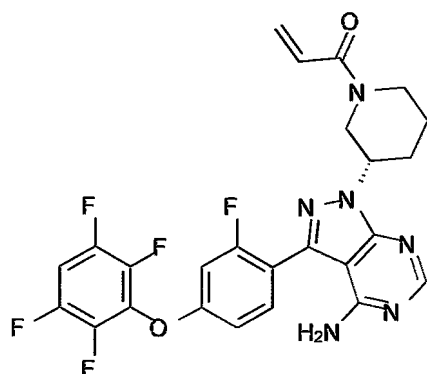
で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

以下の式：

【化 3】

40



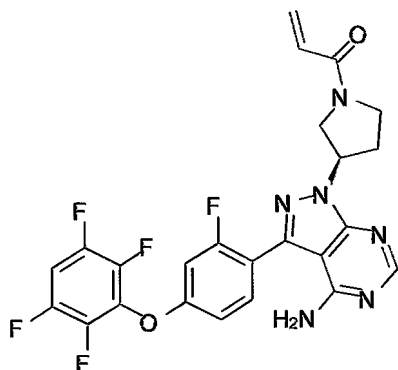
50

で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

以下の式：

【化 4】



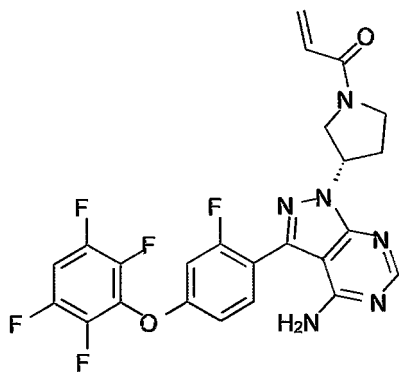
10

で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

以下の式：

【化 5】



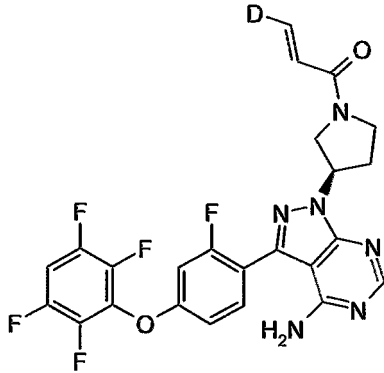
30

で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

以下の式：

【化 6】



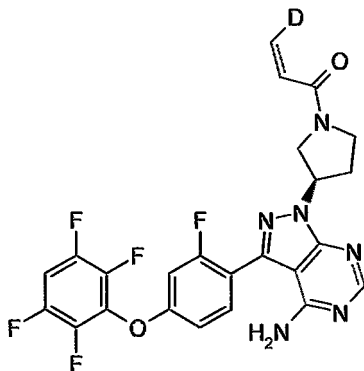
10

で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

以下の式：

【化 7】



20

で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) を $0.5 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する、請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 12】

BTK を $0.05 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する、請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

40

【請求項 14】

BTK 活性の阻害が必要な被験体において BTK 活性を阻害するための医薬の製造における請求項 1 ~ 12 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 15】

自己免疫疾患の治療が必要な被験体において自己免疫疾患を治療するための医薬の製造

50

における請求項 1 ~ 1 2 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 1 6】

自己免疫疾患が、関節リウマチ、多発性脳脊髄硬化症、潰瘍性大腸炎および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される、請求項 1 5 記載の使用。

【請求項 1 7】

B 細胞悪性疾患の治療に必要な被験体において B 細胞悪性疾患を治療するための医薬の製造における請求項 1 ~ 1 2 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 1 8】

B 細胞悪性疾患が、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、びまん性大 B 細胞型リンパ腫 (DLBCL)、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (WM)、濾胞性リンパ腫 (FL) およびマントル細胞リンパ腫 (MCL) からなる群より選択される、請求項 1 7 記載の使用。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 2 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩を含む、BTK 活性の阻害に必要な被験体において BTK 活性を阻害するための医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 2 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩を含む、自己免疫疾患の治療に必要な被験体において自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 1】

自己免疫疾患が、関節リウマチ、多発性脳脊髄硬化症、潰瘍性大腸炎および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される、請求項 2 0 記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 1 2 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩を含む、B 細胞悪性疾患の治療に必要な被験体において B 細胞悪性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 3】

B 細胞悪性疾患が、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、びまん性大 B 細胞型リンパ腫 (DLBCL)、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (WM)、濾胞性リンパ腫 (FL) およびマントル細胞リンパ腫 (MCL) からなる群より選択される、請求項 2 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

塩基の存在下で 3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンとハロゲン化アクリロイルを接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを得る工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの製造方法。

【請求項 2 5】

(3R)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと酸を接触させ、3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンの酸塩を得る工程をさらに含む、請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

塩および Pd の存在下で (R)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ

10

20

30

40

50

リミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを接触させ、(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得る工程をさらに含む、請求項25記載の方法。

【請求項27】

3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンと、DIAD、tert-ブチル(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートおよびPPh₃を接触させ、(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得る工程をさらに含む、請求項26記載の方法。

10

【請求項28】

NISと1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを接触させ、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを得る工程をさらに含む、請求項27記載の方法。

【請求項29】

酢酸塩および(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の存在下で、3-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-1,2,4,5-テトラフルオロベンゼンとビス(ピナコラト)ジボロンを接触させ、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを得る工程をさらに含む、請求項28記載の方法。

【請求項30】

1,2,3,4,5-ペンタフルオロフェニルと、4-ブromo-3-フルオロフェノールおよび塩基を接触させ、3-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-1,2,4,5-テトラフルオロベンゼンを得る工程をさらに含む、請求項29記載の方法。

20

【請求項31】

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンと、ハロゲン化3-クロロプロピオニルおよび塩基を接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを生成する工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの製造方法。

30

【請求項32】

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンと、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、塩基およびPd(PPh₃)₄を接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを生成する工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの製造方法。

40

【請求項33】

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンと、トリエチルアミンおよびハロゲン化アクリロイルを接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンと1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの混合物を得る工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンと1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テ

50

ラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの混合物の製造方法。

【請求項 3 4】

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと酸を接触させ、3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンの酸塩を得る工程をさらに含む、請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】

塩および P d の存在下で、tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを接触させ、tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得る工程をさらに含む、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 3 6】

混合物中の1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンから1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを分離する工程をさらに含む、請求項 3 3 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、新規の多フルオロ置換ピラゾロピリミジン化合物のシリーズおよび該化合物の調製のための方法、ならびに活性成分として本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物および該医薬組成物を使用することによって B T K 活性を阻害するための方法に関する。本発明は、新規の多フルオロ置換ベンゾフェノンおよび対応するホウ酸エステル、多フルオロ置換フェノキシベンゼンおよび対応するホウ酸エステルのシリーズ、ならびにこれらを調製するための方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

背景

ブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) は、T e c ファミリーのメンバーであり、特有の N 末端ドメイン、即ち、プレクストリン相同 (P H) ドメイン、T e c 相同 (T H) ドメイン、S r c 相同 3 (S H 3) ドメイン、S r c 相同 2 (S H 2) ドメイン、および触媒ドメインからなり、該触媒ドメインは、S r c 相同 1 / チロシンキナーゼ (S H 1 / T K) またはキナーゼドメインともいう (Akinleye et al: Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59)。B リンパ球の正常な発達において、異なるタンパク質領域における B T K 遺伝子の正しい発現は、B 細胞の機能および種々のシグナル伝達経路において重要な役割を果たす。

【0003】

細胞増殖、生存、分化、運動性、新脈管形成、サイトカイン産生および抗原発現等の多様な範囲の細胞プロセスを開始するように、B T K 機能の下流には、成長因子、B 細胞抗原、ケモカインおよび先天性免疫のレセプター等の多くのレセプターが存在する。従って、B T K は、多くの造血細胞シグナル伝達経路において重要な役割を果たし、B 細胞活性化、発達、生存およびシグナル伝達においても重要である (Kurosaki, Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling. Curr OP Imm, 1997, 9(3):309-18)。

【 0 0 0 4 】

B細胞がその免疫応答および炎症応答に対して免疫調節効果を有することを証明する証拠がある。例えば、CD20抗体リツキシマブ（リツキサン）は、B細胞を消耗させ、自己免疫疾患、例えば、慢性リンパ性白血病、および自己抗体が引き起こす炎症性疾患、例えば、関節リウマチを治療するために使用されるタンパク質系治療剤である。従って、B細胞の活性化において重要な役割を果たすプロテインキナーゼは、B細胞関連疾患に対して有用である。

【 0 0 0 5 】

自己免疫疾患におけるBTKの役割についての証拠は、BTK欠損マウスおよびBTK充足マウスモデルによって提供されてきた(Kil LP, et al: Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. Am J Blood Res 2013, 3(1):71-83.)。慢性リンパ性白血病（CLL）のマウスモデルにおいて、BTK欠損マウスは、慢性リンパ性白血病を完全に廃し、BTK過剰発現が白血病を加速し、死亡率を高める。

【 0 0 0 6 】

BTKだけでなく種々の他のキナーゼ（例えば、ETK、EGF、BLK、FGR、HCK、YES、BRKおよびJAK3等）も阻害し、このことがより多くの副作用を引き起こし得るので、既知のBTKインヒビターの選択性は理想的ではない。より良好な選択性を有するインヒビターは、より少ない副作用を生じ得る。

【 0 0 0 7 】

既知のBTKインヒビターは、インピボで種々の誘導体を生成し、これは、効力に影響を及ぼし、副作用を生じる。既知のBTKインヒビターの薬物動態学はまた、改善され得る。

【 発明の概要 】

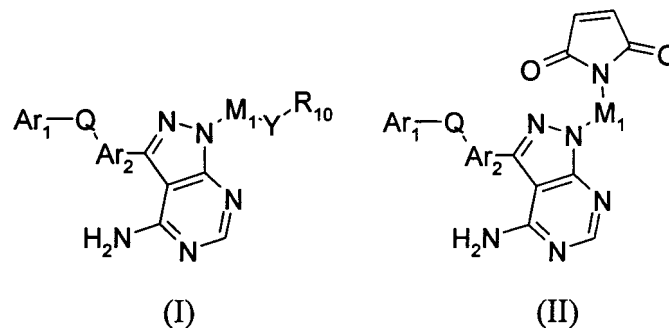
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

要約

本発明は、BTKインヒビターを使用することによって、自己免疫疾患、異種免疫疾患、炎症性疾患および癌を治療または阻害するための方法に関し、該方法は、患者に式（I）もしくは（II）で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩の有効量を投与する工程を含む。

【 化 1 】



（式中、

Ar₁ および Ar₂ は独立して、式（III）または（IV）

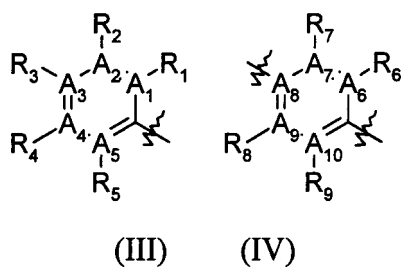
10

20

30

40

【化 2】



10

(式中、

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 、 A_8 、 A_9 および A_{10} は独立して、C または N であり、これらが N である場合、該 N に連結される置換基は存在せず；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 は独立して、水素、重水素、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アミド基、低級アルキルスルホンアミド基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキニルであり；ここで、アルキル、アルコキシルまたはシクロアルキルは、さらに、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意に置換され得；

20

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 は、好ましくは、水素、重水素、ハロゲンであり、より好ましくは、水素、フッ素であり；

ここで、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 は、ピリミジン環の NH_2 と一緒になって、6～8 員の飽和または不飽和のヘテロ芳香環または複素環を形成し得；

Ar_1 は独立して、ベンゾアリールおよびベンゾヘテロアリールから選択され、ここで、置換基は、独立して、重水素、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アミド基、低級 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され；ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキルは、各々、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換され；

30

Q は、O、S または $C(=O)$ であり；

M_1 は、飽和または不飽和の $C_1 \sim C_8$ 炭素鎖、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキルヘテロシクロアルキルであり、ここで、炭素鎖、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル上の水素原子は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アミノ、シアノ、アミド基またはハロゲンで任意に置換され得；

Y は、 $C(=O)$ 、 $NR_{11}C(=O)$ または $S(=O)_2$ であり；

R_{10} 、 R_{11} は、アミノ、シクロアミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ-ヘテロシクリル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロアセチル、アミド基、アシル、グアニジル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ オキソアルキルで独立して表され得、ここで、アミノ、アミド基、アシル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキルは、さらに、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボニル、エステル基、アミド基、ニトロ、シアノ、トリフルオロアセチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ オキソアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルで任意に置換され得；

40

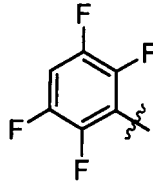
アリールまたはヘテロ環上の炭素または窒素に連結される水素原子は、アルキル、シクロ

50

アルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アミノ、シアノ、アミド基およびハロゲンで任意に置換され得る) によって表わされる)。

【0009】

Ar_1 は、好ましくは、以下の式：
【化3】

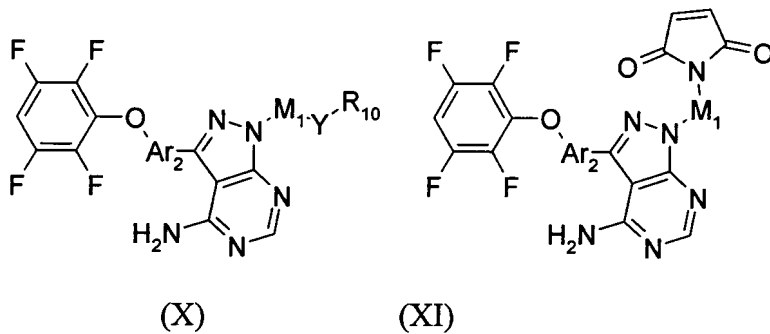


10

から選択され、

Qは、好ましくは、Oであり、式(X)および(XI)：

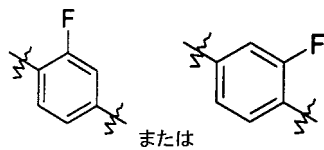
【化4】



20

(式中、 Ar_2 、 M_1 、Yおよび R_{10} は、上記のとおりに定義され、ここで、 Ar_2 は、好ましくは、置換フェニルまたはヘテロアリールであり、好ましくは、置換フェニルであり、より好ましくは、

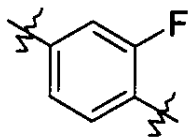
【化5】



30

であり、さらに好ましくは、

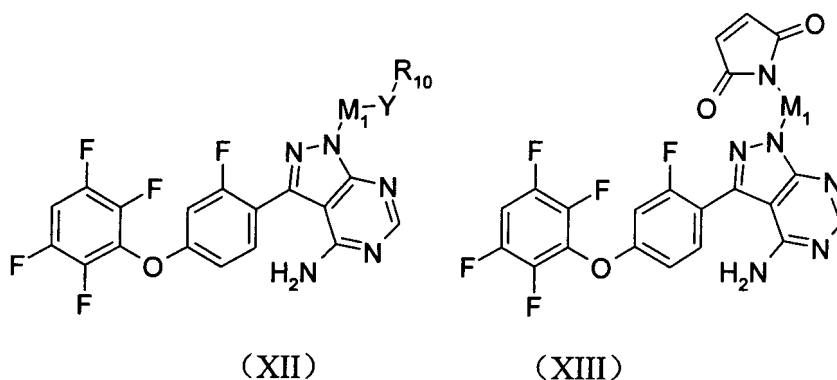
【化6】



40

であり、従って、式(XII)および(XIII)：

【化 7】



10

を形成し、

M_1 は、飽和または不飽和の $C_1 \sim C_8$ 炭素鎖、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキルヘテロシクロアルキルであり、ここで、炭素鎖、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル上の炭素または窒素原子に連結される水素原子は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、CN、アミド基またはハロゲンで任意に置換され得；

20

M_1 は、好ましくは、ピペリジニルまたはピロリジニルであり；

Y は、 $C(=O)$ 、 $NR_{11}C(=O)$ または $S(=O)_2$ であり、好ましくは $C(=O)$ または $NR_{11}C(=O)$ であり、より好ましくは $C(=O)$ であり；

R_{10} は、アミノ、シクロアミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ-ヘテロシクリル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロアセチル、アミド基、アシル、グアニジル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ オキソアルキルから選択され、ここで、アミノ、アミド基、アシル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキルは、さらに、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボニル、エステル基、アミド基、ニトロ、シアノ、トリフルオロアセチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ オキソアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルで任意に置換され得；

30

R_{10} は、最も好ましくはビニルである）

を形成する。

【0010】

他に特定しない限り、本明細書で使用する場合、用語「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」は、1～6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖アルキル、または2～6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖のアルケニルおよびアルキニルを言い、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシル；ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルまたはヘキセニル；ならびにその異性体を言う。

40

【0011】

用語「ヒドロキシル」は、 $-OH$ を有する基を言う。

【0012】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを言う。

【0013】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の炭素環を言い、該炭素環において、各環は、3～10個の炭素原子を有し、1以上の二重結合または三重結合を含み得る。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘ

50

キシルおよびシクロヘプチルが挙げられるがこれらに限定されない。用語「シクロアルキル」はまた、トスピラル環系を言い、該環系において、シクロアルキル環は、1つの共通の炭素原子を共有する。

【0014】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、5～6員の非芳香族複素環を言い、該非芳香族複素環は、各々N、OおよびS（これは酸化され得る）から選択される1つ以上の同一または異なるヘテロ原子を含み得る。ヘテロシクロアルキルは、不飽和であるかまたはベンゼン環と縮合され得るが、アザ架橋環状炭化水素を含まない。ヘテロシクロアルキルとしては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、インドリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリルおよびベンゾオキサジニル、好ましくは、ジヒドロオキサゾリル、オキサジアゾラニルおよびテトラヒドロフラニルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0015】

用語「シクロアミノ」は、「ヘテロシクロアルキル」により定義される基の3～8員のうち非芳香族環状アミンを言い、該非芳香族環状アミンは、少なくとも1つの窒素原子を有し、窒素原子、酸素原子および硫黄原子（これは酸化され得る）から選択される1つ以上の異なるヘテロ原子を有し得、ここで、少なくとも1つの窒素原子が結合される。「シクロアミノ」は、アザ架橋環状炭化水素基を含まないが、シクロアミノは、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルを含み得る。

【0016】

用語「アリール」は、芳香族炭素環式基、好ましくは、6～10個の炭素原子を有するアリール、より好ましくは、フェニル、ナフチルおよびインデニル、最も好ましくは、フェニルを言う。

【0017】

用語「ヘテロアリール」は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1つ以上の同一または異なるヘテロ原子を有する一価の5～6員の芳香族複素環基を言い、ベンゼン環と縮合され得る。「ヘテロアリール」は、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル、好ましくは、ピリダジニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、ピラゾリルおよびチオオキサゾリルを含み得る。

【0018】

用語「橋かけ環基」は、「橋かけ環状炭化水素基」および「アザ橋かけ環状炭化水素基」を意味する。

【0019】

用語「橋かけ環状炭化水素基」は、3～10個の炭素原子を有する2または3個のシクロアルキル環を有する飽和または不飽和の橋かけ二環式または多環式炭化水素基である。非橋かけシクロアルキルは、本用語中に含まない。4～16個の炭素原子を有する橋かけ二環式または多環式炭化水素基が特に好ましい。橋かけ環状炭化水素基は、例えば、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[4.3.1]デシル、ビスシクロ[3.3.1]ノニル、ボルニル、ノルボルネン基、ノルボルニル、ノルボルネニル、6,6-ジメチル-ビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、トリシクロブチルおよびアダマンチル、好ましくは、アダマンチルまたはビスシクロ[2.2.1]ヘプチルを含み得る。

【0020】

用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を言う。

【0021】

用語「アミン」は、 $-NH_2$ 基を言い、これは、1、2または3個の基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール等を有していてもよい。

【0022】

用語「シアノ」は、 $-CN$ 基を言う。

【0023】

用語「アルコキシ」は、1つの酸素原子と連結したアルキル、例えば、メトキシを言い、ここで、該酸素原子は、分子の他の部分と結合している。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。

【0024】

用語「アシル」は、 $-C(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)-$ アルケニル、 $-C(=O)-$ アルキニル、 $-C(=O)-$ シクロアルキル、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ ヘテロアリール、カルバモイル、 $-C(=O)-C(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)-C(=O)-NH-$ アルキルを言う。本定義中用語「アルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」は、上記したのと同じ意味を有する。

【0025】

用語「カルボキシル」は、 $-CO_2H$ 基またはその塩を言う。

【0026】

用語「トリフルオロメチル」は、 $-CF_3$ 基を言う。

【0027】

用語「トリフルオロメトキシ」は、 $-OCF_3$ 基を言う。

【0028】

用語「トリフルオロアセチル」は、 $CF_3C(=O)-$ 基を言う。

【0029】

用語「アルキルスルホンアミド」は、 $-NR'S(=O)_2R$ 基を言い、ここで、Rはアルキルであり、R'は水素または上記で定義したとおりの C_1-C_6 アルキルである。

【0030】

用語「アミド」は、 $-C(=O)NHR$ または $-NHC(=O)R$ 基を言い、ここで、Rは上記で定義したとおりのアルキルである。

【0031】

用語「エステル」は、 $-C(=O)OR$ 基を言い、ここで、Rは上記で定義したとおりのアルキルである。

【0032】

2つ以上の用語が組み合わさって使用される場合、例えば、「アルキルアリール」または「アリールアルキル」の場合、その中の各用語は、上記で定義したのと同じ意味を有する。

【0033】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、酸または塩基と形成された塩を言い、非限定的な例としては、(a)酸付加塩：無機酸の塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等）、および有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、オキシ安息香酸等）；(b)塩基付加塩、金属カチオン、例えば、亜鉛、カルシウム、ナトリウム、カリウム等の形成物が挙げられる。

【0034】

合成スキーム

本発明は、本明細書に開示される態様および化合物を介して例示される。本発明の特定の化合物は、開示された態様の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩ならびにそれらの個々のジアステレオマーまたは塩から選択される。

【0035】

10

20

30

40

50

本発明は、合成方法を積極的に調査し、種々の調製スキーム（スキーム 1 ～ 3 を参照）を除外し、ピラゾロピリミジン化合物を合成するための新規の方法（スキーム 4 ～ 11 および特定の反応実施例を参照）を首尾よく開発した。

【 0 0 3 6 】

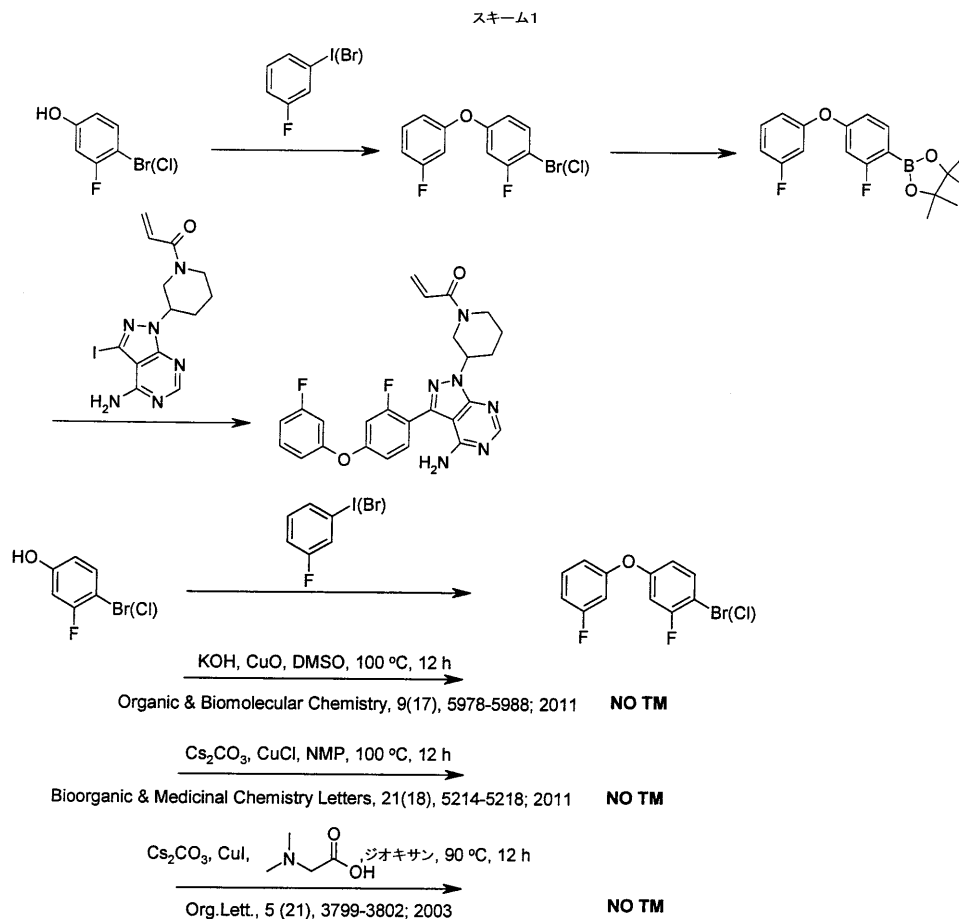
以下の反応スキームは、本発明に従う化合物の調製経路を示す。

【 0 0 3 7 】

他に特定しない限り、以下の反応スキームおよび考察において、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 、 A_8 、 A_9 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} は、上記で定義したのと同じ意味を有する。

【 0 0 3 8 】

【 化 8 】



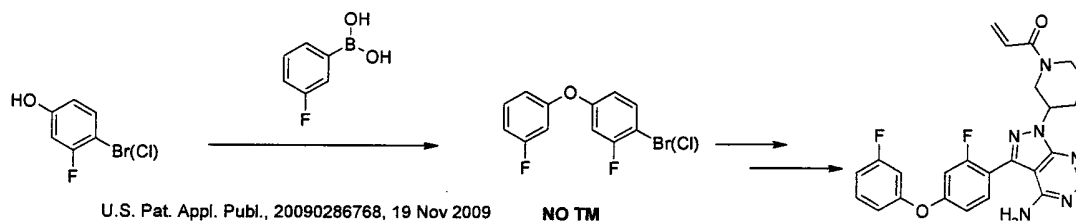
スキーム 1 を、文献で報告された方法に基づいて設計した：塩基性条件下で、3 - フルオロ - 4 - ブロモ - フェノール（または 3 - フルオロ - 4 - クロロ - フェノール）および 3 - ヨード - フルオロベンゼン（または 3 - フルオロ - ブロモフェニル）を、銅試薬によって触媒し、1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - （3 - フルオロフェノキシ）ベンゼン（または 1 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - （3 - フルオロフェノキシ）ベンゼン）を形成し、次いで、適切な触媒（例えば、[1 , 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム）の存在下でビス（ピナコラト）ボレートと反応させ、対応するボロネートエステルを提供した。得られたボロネートエステルは、適切な触媒（例えば、Pd - 118）の存在下で Suzuki 反応によって 3 - ヨード - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミンと反応し、標的化合物を提供した。最初に、文献で報告された方法に従って、1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - （3 - フルオロフェノキシ）ベンゼン（または 1 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - （3 - フルオロフェノキシ）ベンゼン）を合成し、異なる塩基（例えば、水酸化カリウム、炭酸セシウム）、異なる銅触媒（例えば、酸化銅、塩化第一銅、ヨウ化第一銅）および異なる溶媒（例えば、DMSO、N - メチルピ

ロリドン、1,4-ジオキサン)を含む異なる反応条件を試すこと。標的化合物は、上記の方法では得られなかった。

【0039】

【化9】

スキーム2



10

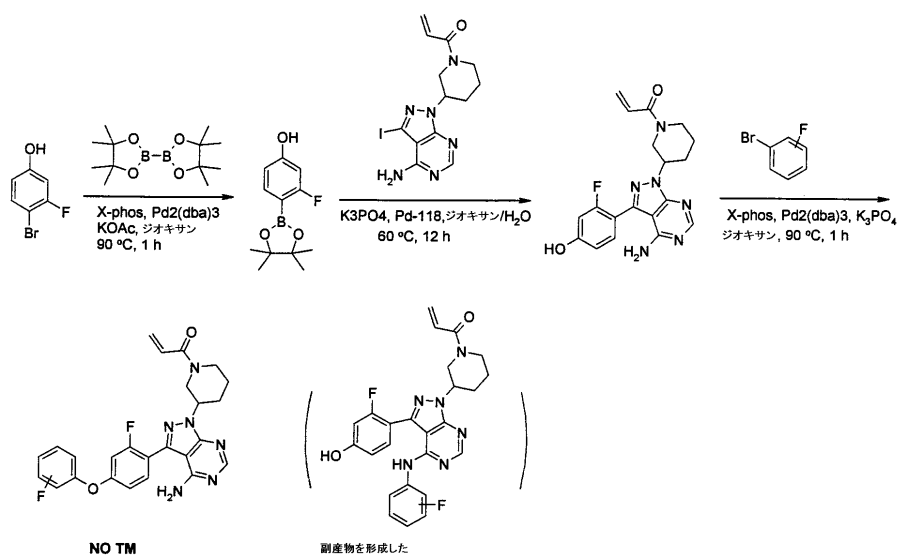
スキーム2を、文献で報告された方法に基づいて設計した：3-フルオロ-4-ブロモ-フェノール(または3-フルオロ-4-クロロ-フェノール)および3-フルオロフェニルボロン酸は、1-ブロモ-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン(または1-クロロ-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン)を供給し、次いで、これは、対応するボロン酸エステルに転化し、次いで、標的化合物を生成した。最初に、文献で報告された方法に従って、1-ブロモ-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン(または1-クロロ-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン)を合成し、異なる塩基(例えば、トリエチルアミン)、異なる触媒(例えば、酢酸銅)および異なる溶媒(例えば、ジクロロメタン)を試すこと。標的化合物は、上記方法では得られなかった。

20

【0040】

【化10】

スキーム3



30

40

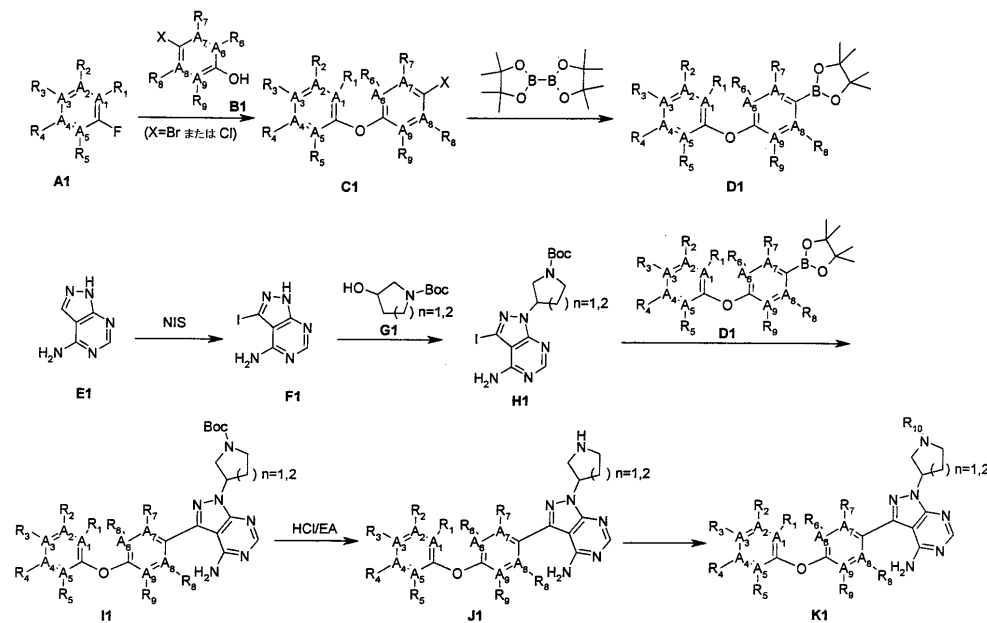
スキーム3を、文献で報告された方法に基づいて設計した：3-フルオロ-4-ブロモ-フェノールを、適切な触媒(例えば、 $Pd_2(dba)_3$)および適切なリガンド(例えば、X-phos)の存在下で、ビス(ピナコラト)ジボロンと反応させ、対応するボレートを提供した。得られたボレートを、適切な触媒(例えば、Pd-118)の存在下でSuzuki反応によって置換3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンと反応させて置換3-フルオロフェノールを提供し、それを、適切な条件下で3-フルオロ-4-ブロモベンゼン(または2-フルオロ-4-ブロモベンゼン)と反応させ、標的化合物を生成した。NMR、LCMSおよび生物学的活性データは、得られた化合物が標的オキシアルキル化生成物ではなくアミノアルキル化生成物であることを示す。

50

【 0 0 4 1 】

【 化 1 1 】

スキーム4

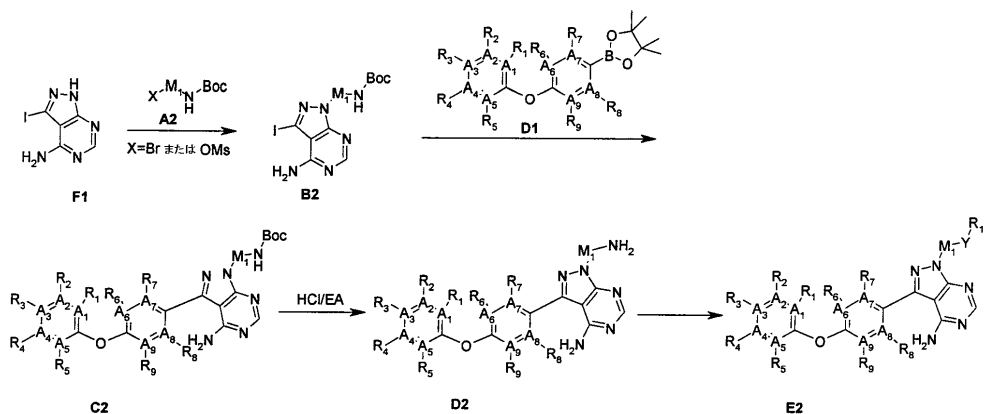


フルオロ置換開始物質 A 1 を、置換フェノール B 1 と反応させ、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で適切な溶媒、例えば、DMF 中で中間体 C 1 を生成した。中間体 C 1 を、ビス(ピナコラト)ジボロンと反応させ、適切な塩基、例えば、酢酸カリウム、および適切な溶媒、例えば、1,4-ジオキサンの存在下で適切な触媒、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムの効果下で中間体 D 1 を供給した。1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを、NIS と反応させ、中間体 F 1 を得、次いで、Mitsunobu 反応を、適切な条件下で中間体 F 1 とアルコール G 1 の間で行い、中間体 H 1 を形成した。中間体 H 1 を、ボレート D 1 と反応させ、適切な塩基、例えばリン酸カリウムの存在下、適切な溶媒、例えば、1,4-ジオキサン中、適切な触媒、例えば、Pd-118 の効果下で中間体 I 1 を提供した。酸性条件において、中間体 I 1 の Boc 基を除去し、アミン J 1 を供給し、これを、求電子試薬と反応させ、生成物 K 1 を形成した。

【 0 0 4 2 】

【 化 1 2 】

スキーム5



中間体 F 1 および Boc 保護プロモ化合物 A 2 (またはメシレート) を反応させ、適切な塩基 (例えば、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム) の存在下で適切な溶媒 (例えば、DMF) 中、中間体 B 2 を提供した。次いで、中間体 B 2 を、複素環式ボレート D 1 と反応

10

20

30

40

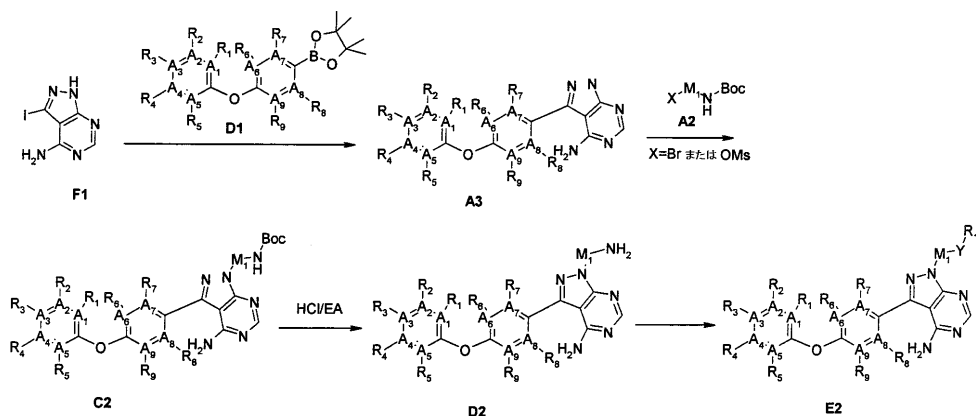
50

させ、Suzukiクロスカップリング反応を介して適切な触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）の効果下で適切な塩基（例えば、炭酸ナトリウム）の存在下で適切な溶媒（1, 4 - ジオキサンまたは H_2O ）中、中間体C2を供給した。Boc基を、中間体C2から除去し、酸性条件下でアミンD2を供給し得、アミンD2を、求電子試薬と反応させ、生成物E2を得た。

【0043】

【化13】

スキーム6



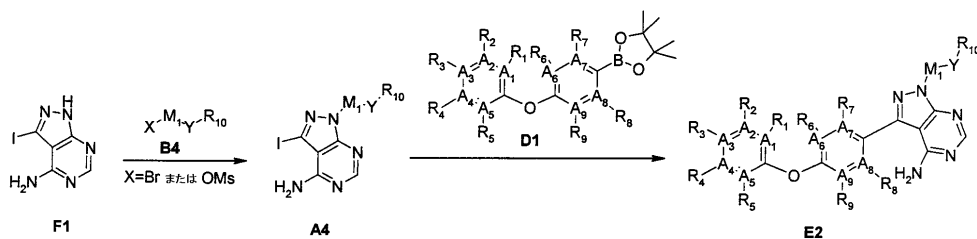
10

Suzukiクロスカップリング反応を、中間体F1および複素環式ボレートD1の間で実施し、適切な触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）の効果下で適切な塩基（例えば、炭酸ナトリウム）の存在下で適切な溶媒（例えば、1, 4 - ジオキサンおよび H_2O ）中で、中間体A3を供給し得る。中間体F1を、Boc保護プロモ化合物A2（またはメシレート）と反応させ、適切な塩基（例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム）の存在下で適切な溶媒（例えば、DMF）中、中間体C2を供給した。Boc基を、中間体C2から除去し、酸性条件下でアミンD2を供給し得、これを、求電子試薬と反応させ、生成物E2を得た。

【0044】

【化14】

スキーム7



20

中間体F1を、Boc保護プロモ化合物B4（またはメシレート）と反応させ、適切な塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム）の存在下で適切な溶媒（例えば、DMF）中、中間体A4を供給した。Suzukiクロスカップリング反応を、中間体A4および複素環式ボレートD1の間で実施し、適切な溶媒（例えば、1, 4 - ジオキサンまたは H_2O ）中適切な塩基（例えば、炭酸ナトリウム）の存在下で適切な触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）の効果下で生成物E2を供給し得る。

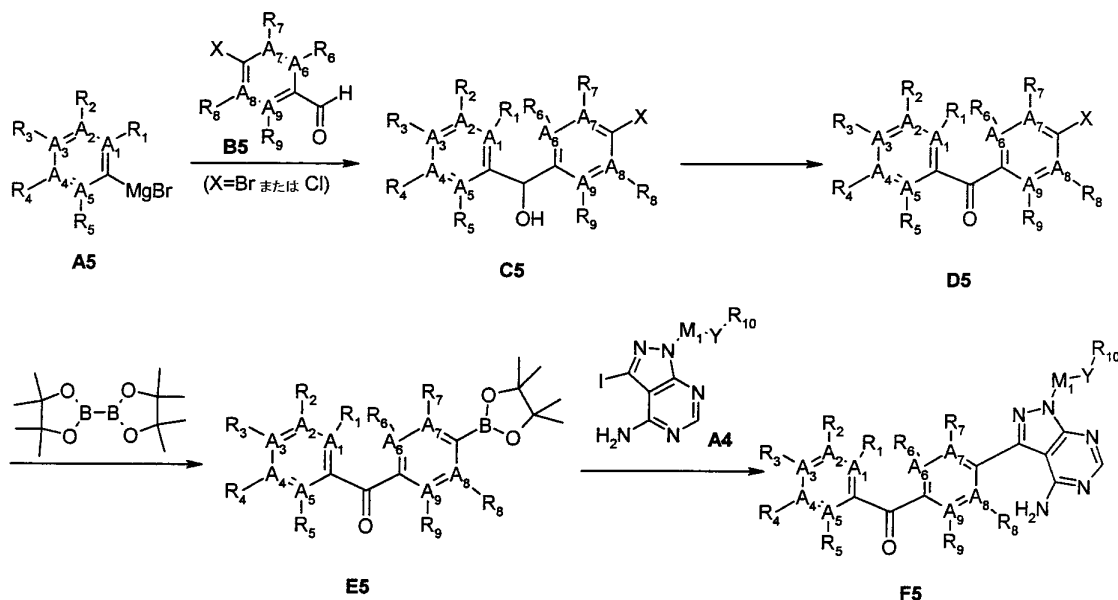
【0045】

30

40

【化 1 5】

スキーム8



10

開始物質グリニャール試薬 A 5 を、プロモ（またはクロロ）アリアルアルデヒドと反応させ、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、中間体 C 5 を供給し、次いで、これを、適切な酸化試薬（例えば、テトラプロピルアンモニウムパールテネートおよび N - メチルモルホリンオキシド）の効果下で適切な溶媒（ジクロロメタン）中で、ケトン D 5 に酸化した。次いで、中間体 D 5 を、ビス（ピナコラト）ジボロンと反応させ、適切な触媒（例えば、[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））の効果下で適切な塩基（例えば、酢酸カリウム）の存在下で適切な溶媒（例えば、1 , 4 - ジオキサン）中、中間体 E 5 を供給した。S u z u k i クロスカップリング反応を、中間体 A 4 および複素環式ボレート E 5 の間で実施し、適切な触媒（例えば、P d (P P h ₃) ₄) の効果下で適切な塩基（例えば、炭酸ナトリウム）の存在下で適切な触媒（例えば、1 , 4 - ジオキサンおよび H ₂ O ）中で、生成物 F 5 を供給した。

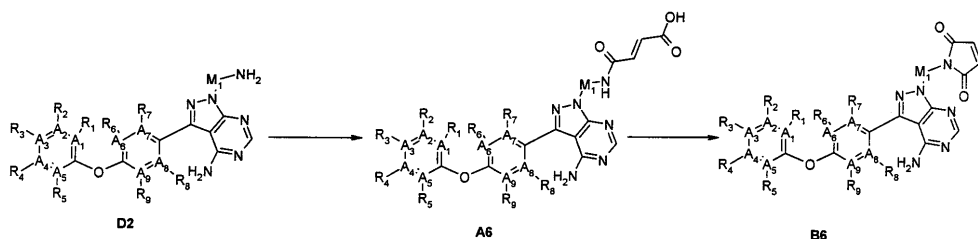
20

30

【 0 0 4 6】

【化 1 6】

スキーム9



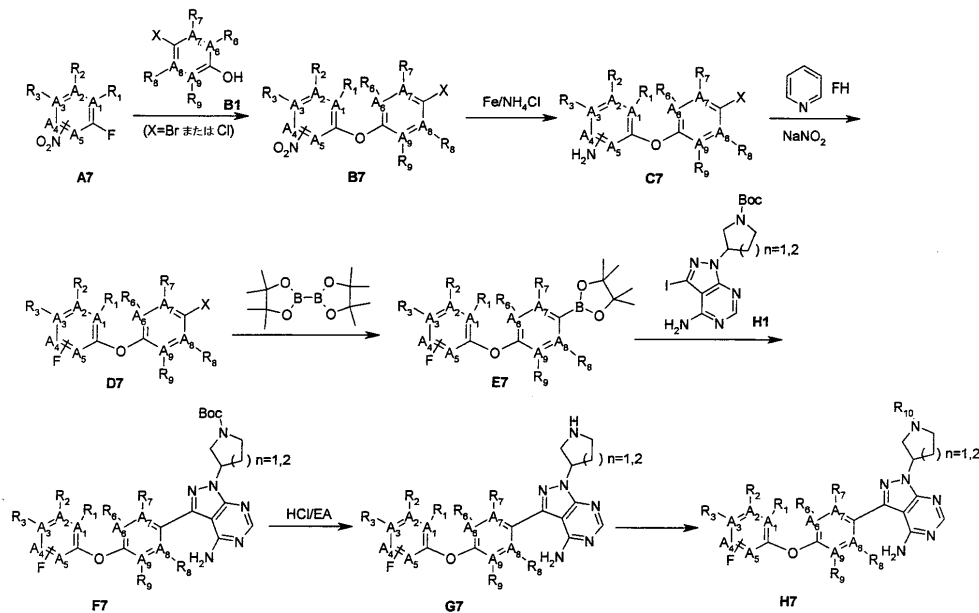
40

化合物 D 2 を、無水マレイン酸と反応させ、適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、中間体 A 6 を供給し、次いで、これを、環化し、適切な温度（例えば、1 0 0 ~ 1 1 0 ）でポリリン酸を用いて B 6 を形成した。

【 0 0 4 7】

【化 17】

スキーム10



10

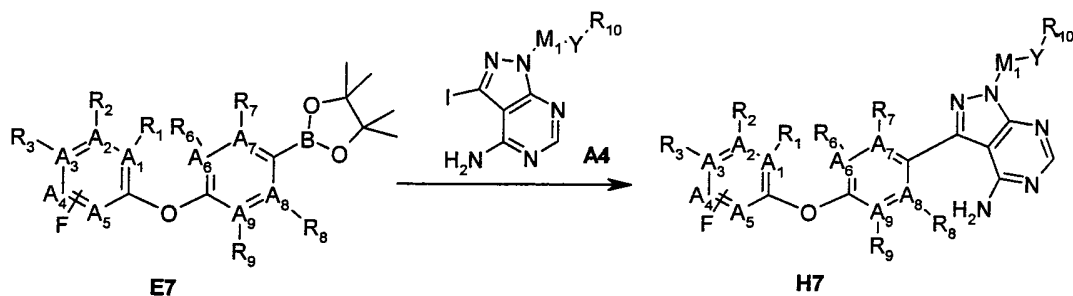
B r 置換開始物質 A 7 を、置換フェノール B 1 と反応させ、塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下で適切な溶媒、例えば、DMF 中で、中間体 B 7 を供給した。ニトロ化合物 B 7 を、適切な還元試薬、例えば、鉄粉および塩化アンモニウムを用いて適切な溶媒、例えば、エタノールおよび水中で、アミン C 7 に還元し、次いで、亜硝酸ナトリウムおよびフッ化水素ピリジンを用いた処理によって F 置換中間体 D 7 を生じた。次いで、中間体 D 7 を、ビス(ピナコラト)ジボロンと反応させ、適切な触媒(例えば、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II))の効果下で適切な塩基条件、例えば、酢酸カリウムの存在下で適切な溶媒、例えば、1, 4-ジオキサン中で、中間体 E 7 を供給した。中間体 G 1 を、ボレート E 7 と反応させ、適切な触媒(例えば、Pd-118)の効果下で適切な塩基、例えば、リン酸カリウムの存在下で適切な溶媒、例えば、1, 4-ジオキサン中で、中間体 E 7 を提供した。Boc 基を中間体 E 7 から除去し、酸性条件下でアミン G 7 を供給し得、これを、求電子試薬と反応させ、生成物 H 7 を得た。

20

【0048】

【化 18】

スキーム11



40

Suzuki クロスカップリング反応を、中間体 A 4 および複素環式ボレート E 7 の間で実施し、適切な触媒(例えば、Pd(PPh₃)₄)の効果下で適切な塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下で適切な触媒(例えば、1, 4-ジオキサンおよび H₂O)中で、生成物 A 8 を供給した。

50

【 0 0 4 9 】

【 表 1 - 1 】

BTKの阻害における本発明の実施例の化合物の活性データ

実施例	BTK IC50 (μM)	実施例	BTK IC50 (μM)	実施例	BTK IC50 (μM)
1	0.066	2	0.005	3	0.010
4	0.002	5	0.002	6	0.138
7	0.73	8	0.002	9	0.083
10	1.970	11	0.0008	12	0.002
13	0.001	14	0.009	15	0.003
16	0.003	17	0.004	18	0.003
19	0.067	20	0.004	21	0.005
22	0.050	23	0.003	24	1.020
25	0.017	26	0.034	27	0.223
28	0.007	29	0.026	30	0.024
31	0.015	32	7.222	33	0.002
34	0.023	35	0.081	36	0.593
37	0.099	38	0.379	39	0.022
40	1.640	41	0.017	42	0.038

10

20

【表 1 - 2】

43	0.131	44	0.374	45	0.0005
46	0.021	47	0.006	48	0.964
49	0.509	50	0.087	51	0.527
52	0.060	53	1.653	54	1.617
55	1.740	56	0.365	57	0.692
58	0.148	59	0.174	60	0.576
61	0.0008	62	0.207	63	0.454
64	0.006	65	0.119	66	0.729
67	0.586	68	0.279	69	0.052
70	0.017	71	0.006	72	0.001
73	0.006	74	0.003	75	0.003
76	0.027	77	0.201	78	1.900
79	1.658	80	1.278	81	2.237
82	0.025	83	0.075	84	0.016
85	0.017	86	0.008	87	0.008
88	0.011	89	0.025	90	0.015
91	0.003	92	2.398	93	2.648
94	0.001	95	0.005	96	0.013
97	0.006	98	0.002	99	0.002
100	0.002	101	0.525	102	1.599
103	0.546	104	0.107	105	0.589
106	0.003	107	0.101	108	0.436
109	1.282	110	5.272	111	0.043
112	0.107	113	0.207	114	0.050

【表 1 - 3】

115	0.013	116	0.001	117	0.712
118	0.057	119	0.083		

【 0 0 5 0 】

本発明は、式 (I) ~ (X I I I) の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、またはそれらの薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 0 5 1 】

式 (I) (X I I I) の化合物は、1つ以上の安定な同位体または放射性同位体を含み、ここで、該同位体としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 等が挙げ

10

20

30

40

50

られるがこれらに限定されない。

【0052】

本発明は、まず、¹Hの同位体である²HをBTKインヒビターに導入する。

【0053】

式(I)～(XIII)の化合物中のビニル基の二重結合の末端にある¹Hを、²Hと交換し、二重結合の酸化/還元によって引き起こされる薬物不活性化を低減することができる。

【0054】

本発明は、式(I)～(XIII)の化合物、そのエナンチオマーおよびそのジアステレオマーの合成方法を提供する。

10

【0055】

本発明は、BTKの活性を調節するための方法、およびBTKの活性に関連する疾患を治療または阻害するための方法を提供する。本発明の化合物がBTKの活性を阻害することが確認された。本発明は、式(I)～(XIII)の化合物を、以下の疾患を治療および/または予防するための薬学的に活性な成分として提供し、好ましくないサイトカインシグナル伝達によって引き起こされるこれらの疾患としては、非限定的に：

(1) 自己免疫疾患、例えば、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に伴う悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、全身性血管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎等、

20

(2) 過敏性疾患、例えば、血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギー等、

(3) 炎症性疾患、例えば、角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎等、

(4) 癌としては、非限定的に、種々のB細胞悪性疾患(小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髄腫およびマンツル細胞リンパ腫(MCL)を含む)およびBTK活性の阻害から利益を得る他の疾患が挙げられる、

30

【0056】

BTK活性の阻害から利益を得る他の疾患としては、脳腫瘍、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、頭部および頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、腎臓癌、食道癌、前立腺癌、甲状腺癌、骨癌、皮膚癌、結腸癌、女性生殖管腫瘍、リンパ腫、多発性骨髄腫(MM)、精巣癌等が挙げられるがこれらに限定されない。

【0057】

本明細書中の方法は、患者に有効量の請求項1～12の化合物を投与することを含む。

【0058】

標準的な薬学的慣行に従うと、本発明の化合物(BTKインヒビター)は、単独で1つ以上のさらなる薬物と組み合わせて使用され得、ここで、BTKインヒビターおよびさらなる薬物を含む医薬製剤は、同じまたは異なる経路および同じまたは異なる投与時間を有し得る。本明細書におけるさらなる薬物としては、(非限定的に)チロシンキナーゼインヒビター(例えば、アキシチニブ、ダサチニブ、イコチニブ)、トポイソメラーゼインヒビター(例えば、トポテカン)、プロテインキナーゼCインヒビター(例えば、AEB-071)、スフィンゴシン-1-リン酸レセプターアゴニスト(例えば、フィンゴリモド、KRP-203等)、抗T細胞イムノグロブリン(例えば、AtGam)、抗IL-2レセプター抗体(例えば、ダクリズマブ)、アミド(CTX)、イフォスファミド(IFO)、アドリアマイシン(ADM)、ダウノルビシン(DNR)、ビンクリスチン(VCR)、ビンブラスチン(VBL)、エトポシド(VP16)、ベルメール(Vumon)、カルボプラチン(CBP)およびメトトレキサート(MTX) シクロスポリンA、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、アザチオプリ

40

50

ン、ブレキナン、レフルノミド、LEA-29Y、抗CD3抗体(OKT3)、アスピリン、B7-CD28ブロック分子(例えば、ベラタセプト、アパタセプト等)、CD40-CD154ブロック分子(例えば、抗CD40抗体等)、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、ならびに抗炎症性ステロイド(例えば、プレドニゾロンまたはデキサメタゾン)が挙げられる。

【0059】

医薬調製物に通常使用される担体、賦形剤および他の添加剤は、式(I)~(XIII)の1つもしくは2つもしくはそれ以上の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を活性成分として含む医薬組成物を調製するために使用され得る。

【0060】

投与形態は、経口剤形、例えば、錠剤、丸剤、カプセル、顆粒剤、散剤、エマルジョン、シロップ、懸濁剤、液体調製物、または非経口剤形、例えば、静脈内注射もしくは筋内注射、坐剤、皮下剤、経皮剤、鼻剤、吸入剤であり得る。各患者の症状、年齢、性別等は、化合物の用量を適切に決定するために考慮されるべきである。一般的に、経口投与の場合、成人患者に対する化合物の一日用量は、単回投与または一日に2~4回に分けられて約0.001mg/kg~100mg/kgである。静脈内投与の場合、患者の症状に従って、一般的に、成人患者に対する一日用量は、一日に1回から多数回で0.001mg/kg~10mg/kgである。さらに、吸入投与を使用する場合、一般的に、成人患者に対する一日用量は、一日に1回から多数回で0.0001mg/kg~1mg/kgである。

【0061】

本発明において、経口投与のための固体組成物は、錠剤、散剤、顆粒剤等であり得る。かかる固体組成物において、1つ以上の活性物質および少なくとも1つの不活性賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム等)を混合した。従来方法に従うと、該組成物は、不活性添加物、例えば、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)、崩壊剤(カルボキシメチルデンプンナトリウム)および溶解補助剤を含み得る。必要な場合、錠剤または丸剤は、糖コーティングまたは胃もしくは腸コーティング剤で被覆され得る。

【0062】

経口投与のための液体組成物は、薬学的に許容され得るエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル、および通常使用される不活性希釈剤(例えば、精製水、エタノール)を含む。不活性希釈剤に加えて、組成物は、添加剤、例えば、可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤、および甘味剤、香味剤、芳香剤ならびに保存剤も含み得る。

【0063】

非経口投与のための注射は、滅菌水性または非水性液体調製物、懸濁物、およびエマルジョンを含む。水溶液のための希釈剤は、(例えば)注射のための蒸留水および生理学的食塩水を含み得る。非水溶液のための希釈剤は、(例えば)プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(例えば、オリーブ油)、アルコール(例えば、エタノール)およびポリソルベート80を含み得る。かかる組成物は、添加物、例えば、等張剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等をさらに含み得る。細菌保持フィルターでのフィルトレーション、殺菌剤または光での照射等の方法を、組成物を滅菌するために使用し得る。さらに、これらの組成物は、滅菌固体組成物とすることもでき、それは、使用の前に、注射のための滅菌水または滅菌溶媒で溶解または懸濁され得る。

【0064】

吸入剤および鼻剤等の経粘膜剤は、使用のために固体、液体または半固体状態であり得、従来公知の方法に従って調製され得る。例えば、賦形剤(ラクトースおよびデンプン)、pH調整剤、保存剤IJ、界面活性剤、滑沢剤IJ、安定化および増粘剤等は、必要な場合に添加され得る。適切な吸入または吸入デバイスを、投与に使用し得る。例えば、公知のデバイス、例えば、定量吸入デバイス、およびアトマイザーを使用し得、その結果、

10

20

30

40

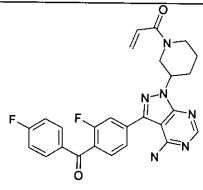
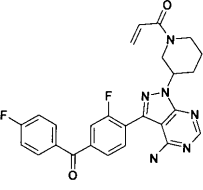
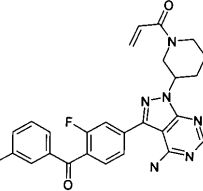
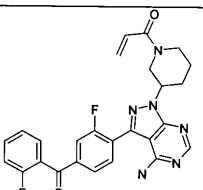
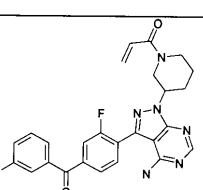
50

化合物単独または化合物の製剤化された混合粉末を投与のために使用し得る。さらに、化合物を、薬学的に許容され得る担体と組み合わせて溶液または懸濁液として投与し得る。乾燥粉末吸入器等を、単回投与または多数回投与のために使用し得、乾燥粉末または粉末含有カプセルを使用し得る。さらに、圧縮化されたエーロゾルスプレーを、適切な噴射剤（例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン、または二酸化炭素等の適切な気体）の使用による投与のために使用し得る。

【 0 0 6 5 】

【 表 2 - 1 】

BTK インヒビターの化合物

実施例	分子構造	名称	M+1
1		1-(3-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	489
2		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	489
3		1-(3-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	489
4		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	489
5		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	489

10

20

30

40

【表 2 - 2】

6		(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フル オロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン- 1-イル)(5-メチルイソオキサゾール-4-イ ル)メタノン	544
7		(E)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4- (3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピ ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリ ジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシブタ- 2-エンニトリル	544
8		(4-(4-アミノ-1-(1-(ビニルスルホニル) ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニ ル)(3-フルオロフェニル)メタノン	525
9		(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フル オロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン- 1-イル)(オキシラン-2-イル)メタノン	505
10		tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ -4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペ リジン-1-ホルメート	550
11		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4- (2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フ ェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン- 1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エ ン-1-オン	531

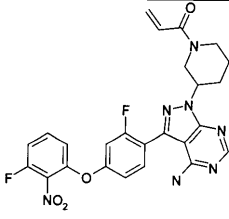
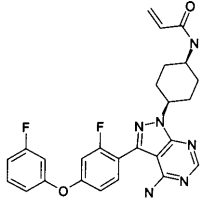
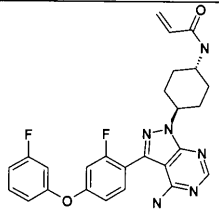
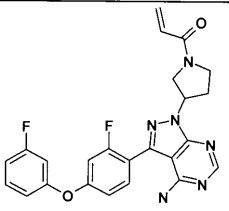
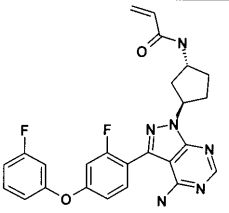
10

20

30

40

【表 2 - 3】

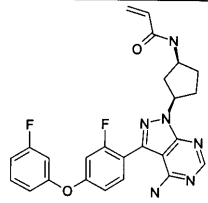
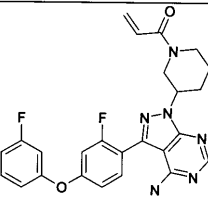
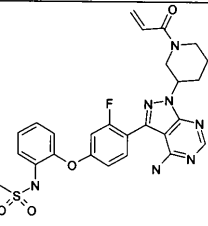
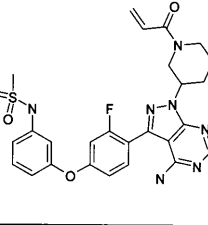
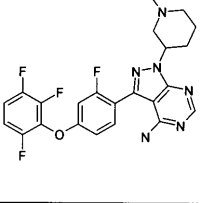
12		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	522
13		N-((1s, 4s)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド	491
14		N-((1r, 4r)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド	491
15		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	463
16		N-((1r, 3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド	476

10

20

30

【表 2 - 4】

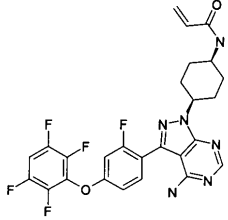
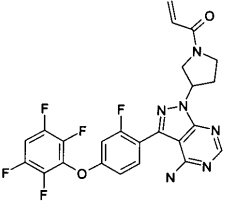
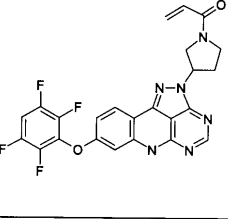
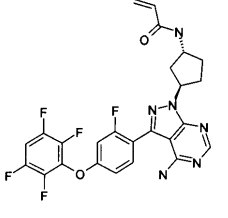
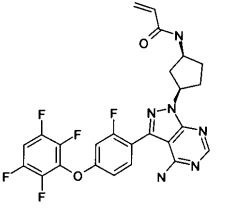
17		N-((1s, 3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド	476
18		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	476
19		N-(2-(4-(1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド	552
20		N-(3-(4-(1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド	552
21		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	513

10

20

30

【表 2 - 5】

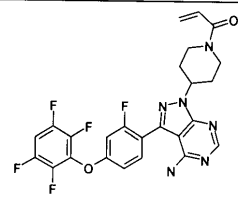
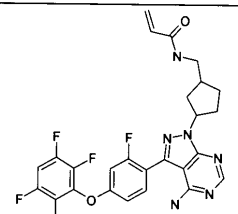
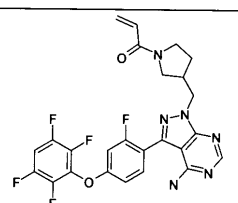
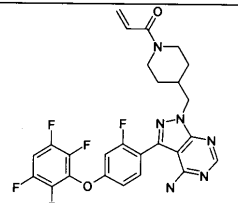
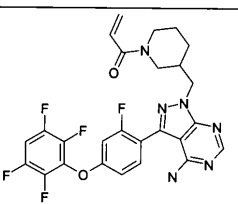
22		N-((1s, 4s)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド	545
23		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エノン-1-オン	517
24			497
25		N-((1r, 3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド	531
26		N-((1s, 3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド	531

10

20

30

【表 2 - 6】

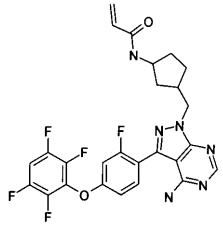
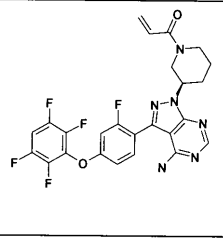
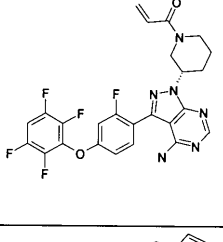
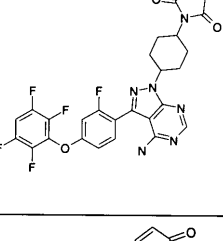
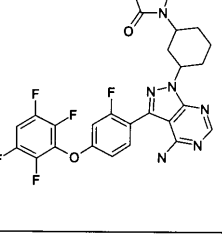
27		1-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	531
28		N-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)アクリルアミド	544
29		1-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	531
30		1-(4-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	545
31		1-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	545

10

20

30

【表 2 - 7】

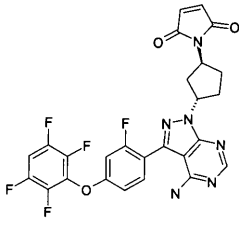
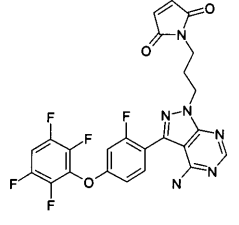
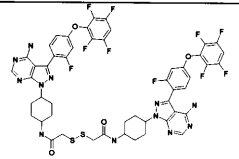
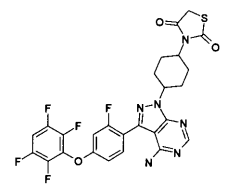
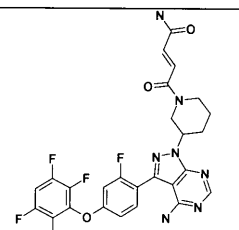
32		N-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド	545
33		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	531
34		1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	531
35		1-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	571
36		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	571

10

20

30

【表 2 - 8】

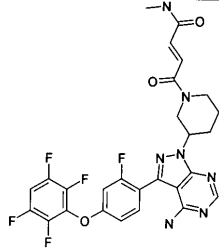
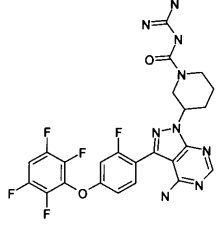
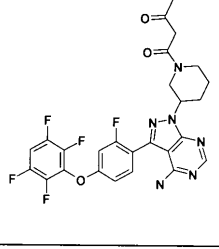
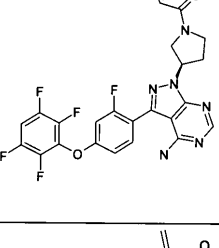
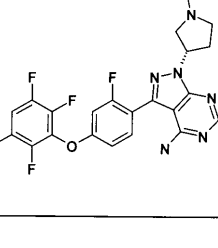
37		1-((1S, 3S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン	557
38		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン	531
39			1127
40		3-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)チアゾリジン-2, 4-ジオン	591
41		(E)-4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-ブタ-2-エンアミド	574

10

20

30

【表 2 - 9】

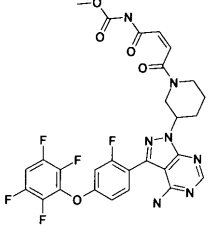
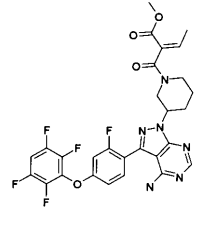
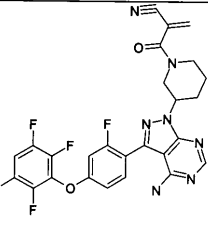
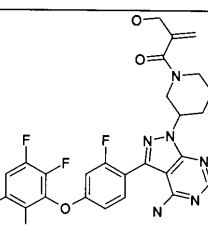
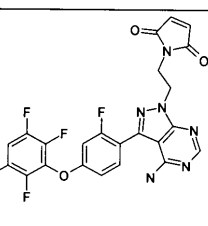
42		(E)-4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-N-メチル-4-オキソ-ブタ-2-エンアミド	588
43		N-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-トリフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル) ホルムアミジン	562
44		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ブタン-1,3-ジオン	561
45		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン	517
46		1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピロリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン	517

10

20

30

【表 2 - 10】

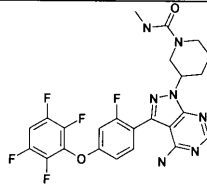
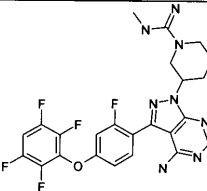
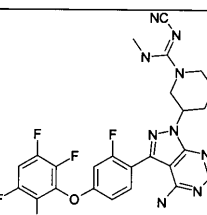
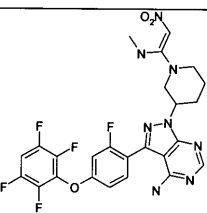
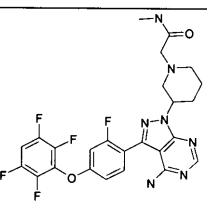
47		メチル 4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタ-2-エノイルカルバメート	632
48		メチル 2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタ-2-エノエート	603
49		2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタ-2-エノエート	556
50		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタ-2-エノエート	561
51		1-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	517

10

20

30

【表 2 - 1 1】

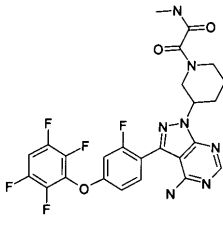
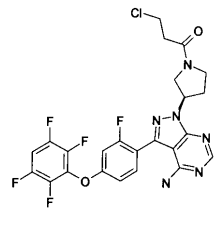
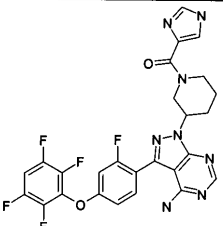
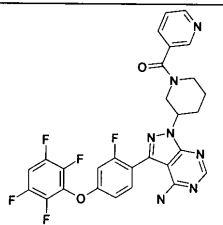
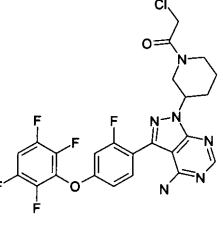
52		3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6- テトラフルオロフェノキシ)フェニル)- 1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)- N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド	534
53		3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6- フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラ ゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリ ジン-1-ホルムアミジン	533
54		3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6- フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラ ゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル]-N'-シ アノ-N-メチル-ピペリジン-1-ホルムアミ ジン	558
55		1-[3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6-フルオロフェノキシ)フェニ ル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1- イル]-1-ピペリジニル]-1-(メチルアミ ノ)-2-ニトロエチレン	578
56		2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)フ ェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン- 1-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルア セトアミド	548

10

20

30

【表 2 - 1 2】

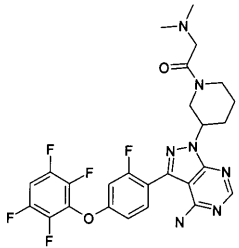
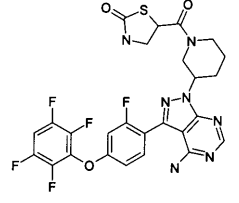
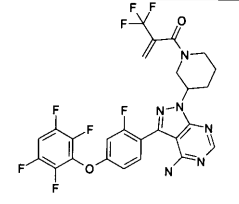
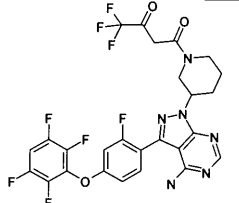
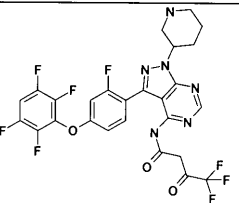
57		2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド	562
58		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-クロロプロパン-1-オン	553
59		(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(1H-イミダゾール-4-イル)メタノン	571
60		(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン	582
61		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン	553

10

20

30

【表 2 - 1 3】

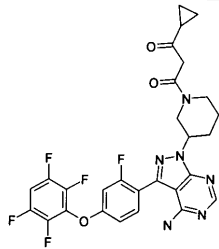
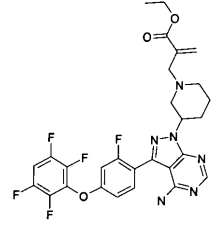
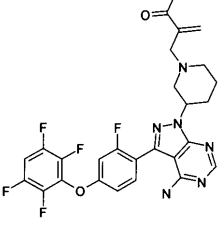
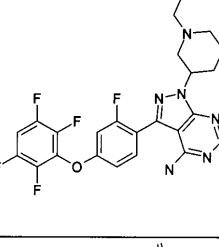
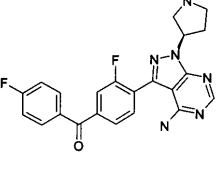
62		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタノン	562
63		5-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル)チアゾリン-2-オン	606
64		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)プロパ-2-エン-1-オン	599
65		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン	615
66		4,4,4-トリフルオロ-N-(3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-ブタンアミド	615

10

20

30

【表 2 - 1 4】

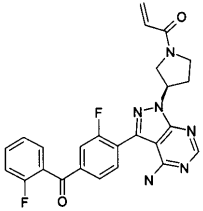
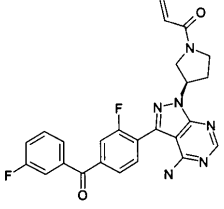
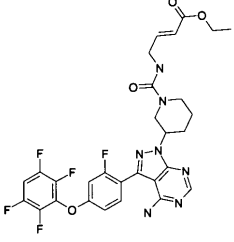
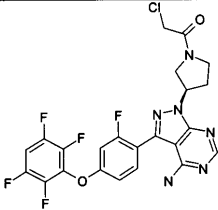
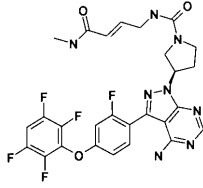
67		1-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-シクロプロピルプロパン-1,3-ジオン	587
68		エチル 2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アクリレート	589
69		2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-メチルアクリルアミド	574
70		2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アクリロニトリル	542
71		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	474

10

20

30

【表 2 - 1 5】

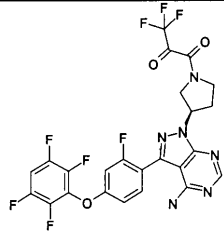
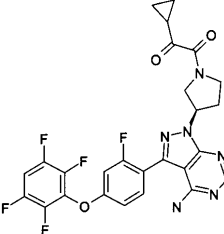
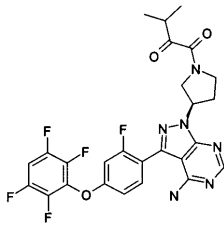
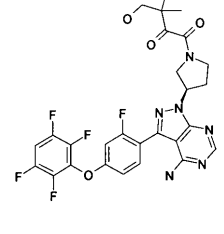
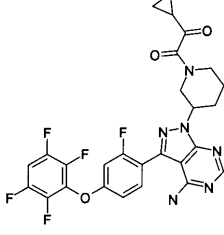
72		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	474
73		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	474
74		エチル 4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド)ブタ-2-エノエート	632
75		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロエタノール	539
76		(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-(4-(メチルアミノ)-4-オキソブタ-2-エニル)ピロリジン-1-ホルムアミド	603

10

20

30

【表 2 - 1 6】

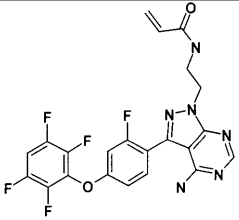
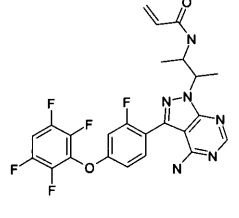
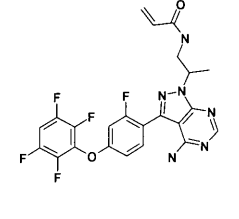
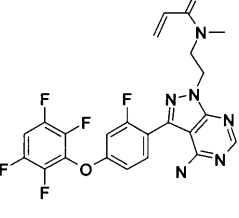
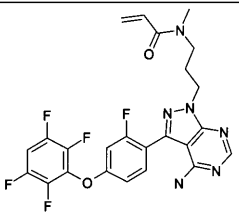
77		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオン	587
78		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタン-1,2-ジオン	559
79		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1,2-ジオン	561
80		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-1,2-ジオン	591
81		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタン-1,2-ジオン	573

10

20

30

【表 2 - 17】

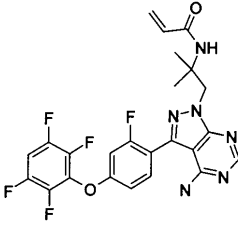
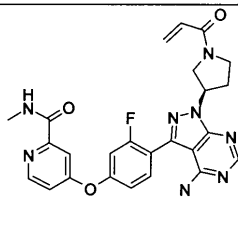
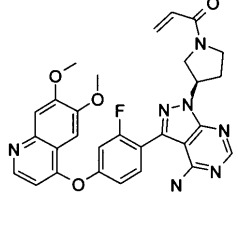
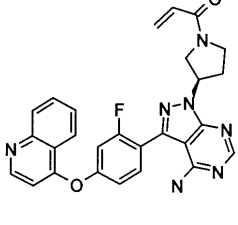
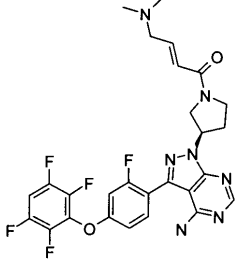
82		N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)アクリルアミド	491
83		N-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタン-2-イル)アクリルアミド	519
84		N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)アクリルアミド	505
85		N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-N-メチルアクリルアミド	505
86		N-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)-N-メチルアクリルアミド	519

10

20

30

【表 2 - 1 8】

87		N-(1-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-イル)アクリルアミド	519
88		4-(4-(1-((R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピコリン酸アミド	503
89		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	556
90		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	495
91		(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン	574

10

20

30

【表 2 - 1 9】

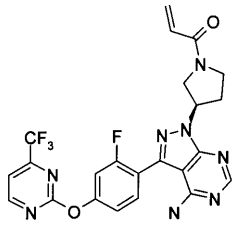
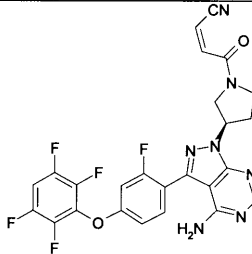
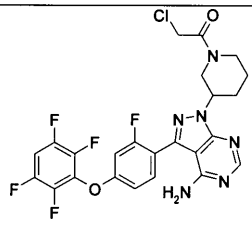
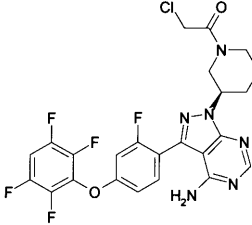
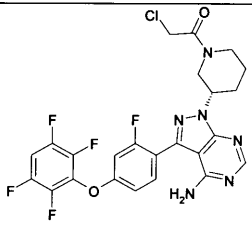
92		(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン	593
93		(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン	611
94		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	463
95		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	447
96		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-クロロピリミジン-2-イルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	481

10

20

30

【表 2 - 2 0】

97		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	515
98		(Z)-4-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-4-オキシ-ブタ-2-エンニトリル	542
99-A		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン	553
99		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン	553
100		1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン	553

10

20

30

【表 2 - 2 1】

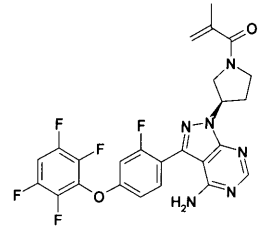
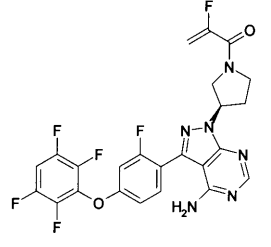
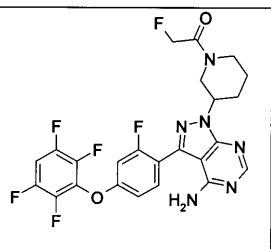
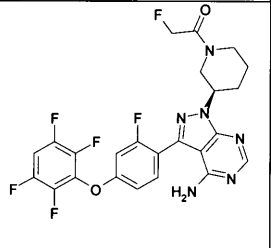
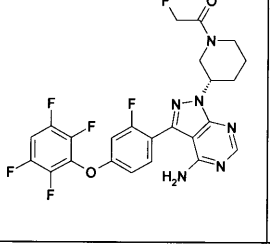
101-A		1-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン	587
101		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン	587
102		1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン	587
103		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン	573
104		(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン	531

10

20

30

【表 2 - 2 2】

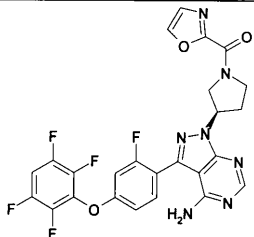
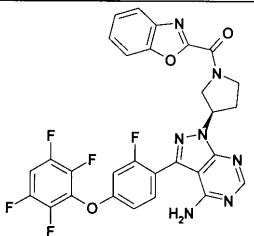
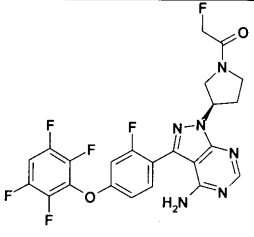
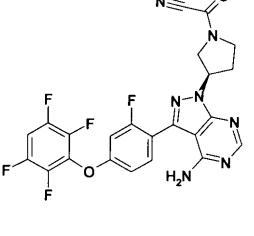
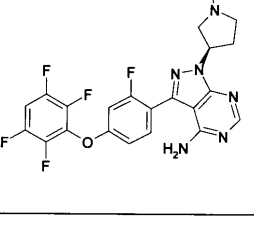
105		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン	531
106		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロプロパ-2-エン-1-オン	535
107-A		1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン	537
107		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン	537
108		1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン	537

10

20

30

【表 2 - 2 3】

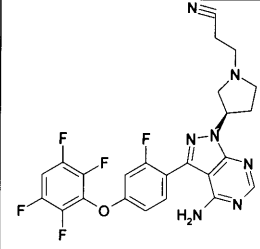
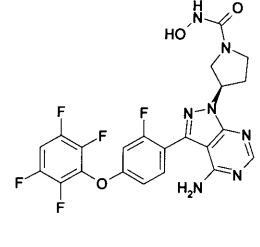
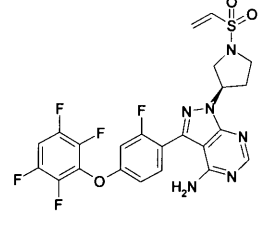
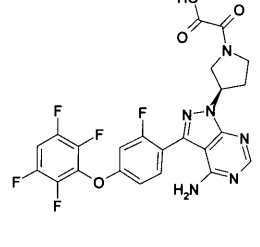
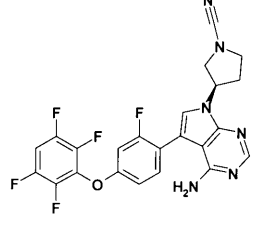
109		((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)(オキサゾール-2-イル)メタノン	558
110		((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタノン	608
111		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン	523
112		2-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキサセトニトリル	516
113		2-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)アセトニトリル	502

10

20

30

【表 2 - 2 4】

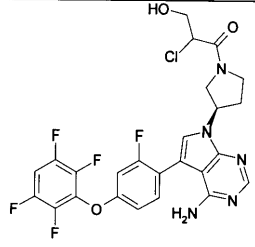
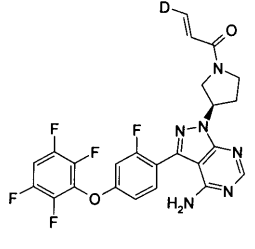
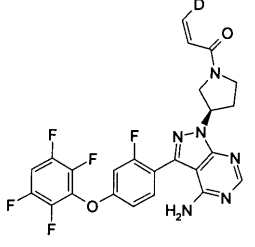
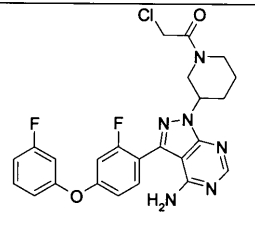
114		3-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパンニトリル	516
115		(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-ヒドロキシピロリジン-1-アミド	522
116		3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-1-(ビニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン	553
117		2-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸	535
118		(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル	488

10

20

30

【表 2 - 2 5】

119		1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロ-3-ヒドロキシプロパン-1-オン	569
120		(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ジユウテリウム-プロパ-2-エン-1-オン	518
121		(Z)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ジユウテリウム-プロパ-2-エン-1-オン	518
122		1-(3-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン	499

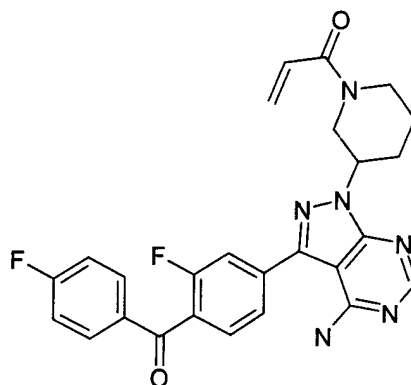
注：構造と名称の間で相違がある場合は、構造が優先される。

【実施例】

【0066】

実施例 1

【化19】

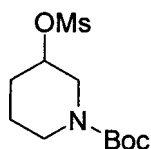


1-(3-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0067】

工程 A :

【化 2 0】



tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-ホルメート

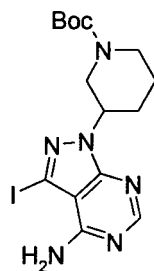
手順 :

トリエチルアミン(15 g, 150 mmol, 3.0 当量(eq.))およびメタンスルホニルクロリド(6.3 g, 55 mmol, 1.1 当量)を、0 でジクロロメタン(100 mL)中のtert-ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1ホルメート(10.0 g, 50 mmol, 1.0 当量)の溶液に、続いて滴下した。反応混合物を、20 で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃(100 mL)と一緒にするように添加し、次いで、ジクロロメタン(200 mL)で3回抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(13 g, 収率: 95%)。

【0068】

工程 B :

【化 2 1】



tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート

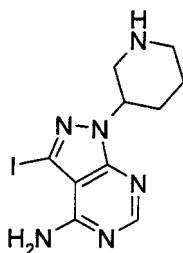
手順 :

炭酸セシウム(20.2 g, 62 mmol, 2.0 当量)およびtert-ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-ホルメート (13 g, 46.5 mmol, 1.5 当量)を、0 でDMF (50 mL)中の3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジン-4-アミン(8.1 g, 31 mmol, 1.0 当量)の溶液に添加した。反応混合物を、80 で一晩攪拌し、セライトを通してろ過し、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 酢酸エチル)で精製し、標的化合物を得た(5 g, 収率: 25%)。

【0069】

工程 C :

【化 2 2】



3-ヨード-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順 :

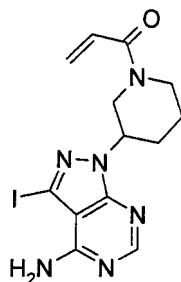
HCl/EA (20 mL, 4 mol/L)を、0 でジクロロメタン(20 mL)中のtert-ブチル 3-(4-ア

ミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(5 g, 11.3 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(4 g, 収率: 94%)。

【0070】

工程D:

【化23】



10

1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順:

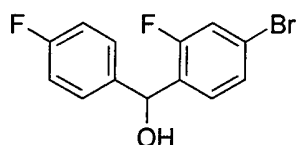
トリエチルアミン(3.2 g, 31.5 mmol, 3.0 当量)および塩化アクリロイル(950 mg, 10.5 mmol, 1.0 当量)を、0 でジクロロメタン(50 mL)中の3-ヨード-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(4 g, 10.5 mmol, 1.0 eq.)の溶液に続いて添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)でクエンチした。水相を、ジクロロメタン(50 mL)で2回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 酢酸エチル)で精製し、標的化合物を得た(3.7 g, 収率: 90%)。

20

【0071】

工程E:

【化24】



30

(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノール

手順:

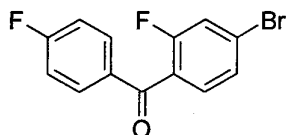
テトラヒドロフラン(THF)(1M, 6.0 mL, 6.0 mmol, 1.2 当量)中の4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドの溶液を、-78 でテトラヒドロフラン(10 mL)中の2-フルオロ-4-ブromo-ベンズアルデヒド(1.0 g, 5.0 mmol, 1.0 当量)の溶液に滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。混合物を、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 石油エーテル: 酢酸エチル=1:0~1:1)により精製し、標的化合物を得た(420 mg, 収率: 30%)。

40

【0072】

工程F:

【化 2 5】



(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン

手順：

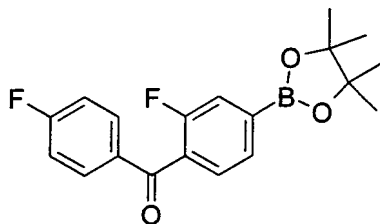
テトラプロピルアンモニウムパールテネート(80 mg, 0.22 mmol, 0.15 当量)、N-メチルモルホリンオキシド(346 mg, 2.96 mmol, 2.0 当量)および4 A モレキュラーシーブ(300 mg)を、ジクロロメタン(10 mL)中の(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノール(0.42 g, 1.48 mmol, 1.0 当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮し、遠心乾燥させた。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:0~1:1)により精製し、標的化合物を得た(0.4 g, 収率：99%)。

10

【0073】

工程 G：

【化 2 6】



20

(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン

手順：

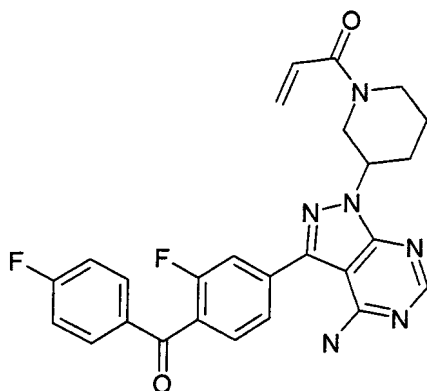
(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン(496 mg, 1.67 mmol, 1.0 当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(468 mg, 1.84 mmol, 1.1 当量)、酢酸カリウム(490 mg, 5.02 mmol, 3.0 当量)および(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(71 mg, 0.1 mmol, 0.058 当量)を、1,4-ジオキサン(3 mL)に溶解し、80 に加熱し、次いで、窒素下で4時間攪拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過した。ろ過物を遠心乾燥させ、粗生成物(574 mg, 収率：100%)を得、これを、次の工程に直接使用した。

30

【0074】

工程 H：

【化 2 7】



10

1-(3-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]
]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン(574 mg, 1.67 mmol, 1.0 当量)、1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(448 mg, 1.12 mmol, 1.0 当量)、炭酸ナトリウム(356 mg, 3.36 mmol, 3.0 当量)およびPd(PPh₃)₄(127 mg, 0.11 mmol, 0.1 当量)を、1,4-ジオキサン/水(5 mL, 1/1, v/v)に溶解した。反応混合物を、マイクロ波照射を伴った窒素雰囲気下 85 °C で 30 分撹拌した。反応混合物を、水(10 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(10 mL)で 3 回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、遠心乾燥して、粗生成物を得、これを、薄層クロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製し、標的化合物(70 mg, 収率：12%)を得た。

20

分光光学データ

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 4.223 分；m/z = 489.2 [M+H]⁺；総運転時間：7 分。

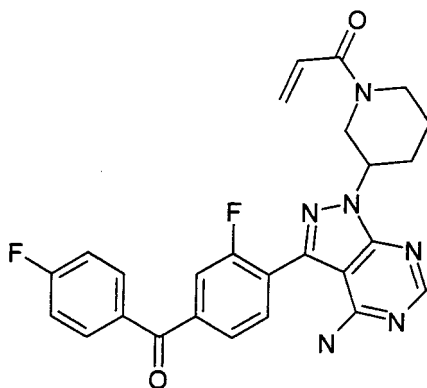
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.30 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 6.91-6.70 (m, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.73-5.58 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 0.5H), 4.22-4.06 (m, 1.5H), 3.81-3.75 (m, 0.5H), 3.30-3.12 (m, 1.5H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H)。

30

【 0 0 7 5 】

実施例 2

【化 2 8】



40

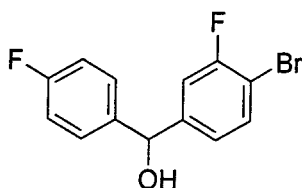
1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]
]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【 0 0 7 6 】

50

工程 A :

【化 2 9】



(3-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノール

10

手順 :

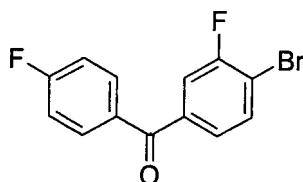
THF (1 M, 24.0 mL, 24.0 mmol, 1.2 当量)中の4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドの溶液を、-78℃でTHF (20 mL)中3-フルオロ-4-ブromoベンズアルデヒド(4.06 g, 20.0 mmol, 1.0 当量)の溶液に滴下した。反応混合物を、室温で2時間反応させ、次いで、0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。混合物を、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製し、標的化合物を得た(5.3 g, 収率: 89%)。

【0077】

工程 B :

20

【化 3 0】



(3-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン

30

手順 :

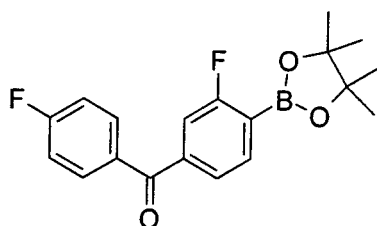
テトラプロピルアンモニウムパールテネート(580 mg, 1.66 mmol, 0.15 当量)、N-メチルモルホリンオキシド(2.6 g, 22.0 mmol, 2.0 当量)および4 Åモレキュラーシーブ(1.0 g)を、ジクロロメタン(20 mL)中の(3-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノール(3.3 g, 11.0 mmol, 1.0 当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で2時間反応させ、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製し、標的化合物を得た(3.0 g, 収率: 92%)。

【0078】

工程 C :

40

【化 3 1】



(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン

50

手順：

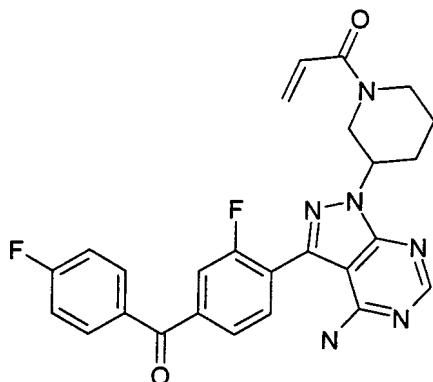
(3-フルオロ-4-プロモ-フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン(1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(980 mg, 3.9 mmol, 1.1 当量)、酢酸カリウム(1.2 g, 12.3 mmol, 3.5 当量)および(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(149 mg, 0.2 mmol, 0.058 当量)を、1,4-ジオキサン(10 mL)中に溶解し、80 に加熱し、窒素下で4時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過した。ろ過物を遠心乾燥させ、粗生成物を得(1.2 g, 収率：100%)、これを直接次の工程に使用した。

【0079】

工程D：

【化32】

10



20

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン(306 mg, 0.89 mmol, 1.0 当量)、1-(3-(4-アミノ-3-ヨードピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(355 mg, 1.12 mmol, 1.0 当量)、炭酸ナトリウム(283 mg, 2.67 mmol, 3.0 当量)およびPd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.09 mmol, 0.1 当量)を、1,4-ジオキサン/水(10 mL, 1/1, v/v)中に溶解した。反応混合物を、マイクロ波照射を伴った窒素雰囲気下で85 で30分反応させた。反応混合物を、水(10 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水、勾配10%~100%(体積比))によって分離し、標的化合物を得た(42 mg, 収率：10%)。

30

分光光学データ

LC/MS (方法:UFLC): RT = 0.740 分; m/z = 488.9 [M+H]⁺; 総運転時間: 2 分.

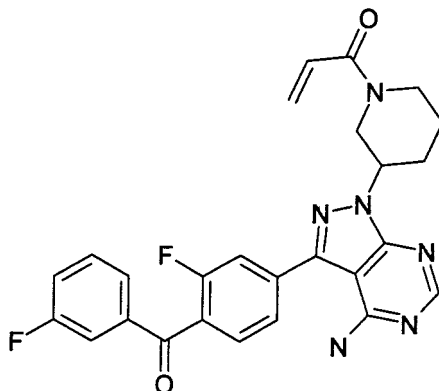
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.25 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 1H), 6.14-6.02 (m, 1H), 5.74-5.56 (m, 1H), 4.73-4.54 (m, 1.5H), 4.19-4.04 (m, 1.5H), 3.71-3.65 (m, 0.5H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 0.5H), 2.31-2.07 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H).

40

【0080】

実施例3

【化 3 3】



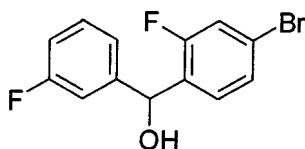
10

1-(3-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]
]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0081】

工程 A :

【化 3 4】



20

(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノール
手順 :

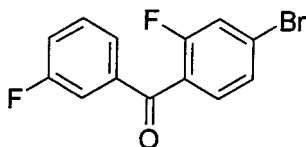
THF (1 M, 6.0 mL, 6.0 mmol, 1.2 当量)中の3-フルオロフェニルマグネシウムブロミ
ドの溶液を、 - 78 でTHF(10 mL)中の2-フルオロ-4-ブromoベンズアルデヒド(1.0 g, 5
.0 mmol, 1.0 当量)の溶液に滴下した。反応混合物を、室温で2時間反応させ、次いで、
0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。混合物を、酢酸エチル(10 mL
)で3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾
燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:石油エー
テル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製し、標的化合物(420 mg, 収率: 30%)を得た。

30

【0082】

工程 B :

【化 3 5】



40

(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン
手順 :

テトラプロピルアンモニウムパールテネート(80 mg, 0.22 mmol, 0.15 当量), N-メチ
ルモルホリンオキシド(346 mg, 2.96 mmol, 2.0 当量)および4A モレキュラーシーブ(300
mg)を、ジクロロメタン(10 mL)中(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(3-フルオロフェニル)
メタノール(0.42 g, 1.48 mmol, 1.0 当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で2
時間反応させ、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製し、標的化合物を得た(

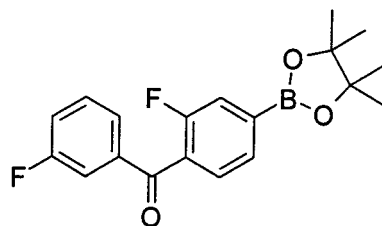
50

0.4 g, 収率: 99%)。

【 0 0 8 3 】

工程 C :

【 化 3 6 】



10

(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン

手順 :

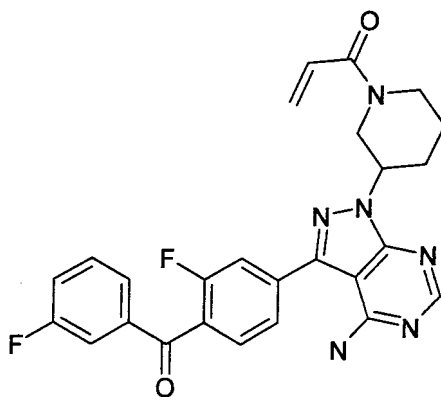
(2-フルオロ-4-ブロモ-フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(200 mg, 0.67 mmol, 1.0 当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(188 mg, 0.73 mmol, 1.1 当量)、酢酸カリウム(200 mg, 2.01 mmol, 3.0 当量)および(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(28 mg, 0.039 mmol, 0.058 当量)を、1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解し、80 に加熱し、窒素下で12時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過した。ろ過物を、遠心乾燥させ、粗生成物を得(240 mg, 収率: 100%)、これを、次の工程に直接使用した。

20

【 0 0 8 4 】

工程 D :

【 化 3 7 】



30

1-(3-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順 :

40

(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(192 mg, 0.48 mmol, 1.0 当量)、1-(3-(4-アミノ-3-ヨードピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(300 mg, 0.87 mmol, 1.8 当量)、炭酸ナトリウム(51 mg, 1.45 mmol, 3.0 当量)およびPd(PPh₃)₄(56 mg, 0.05 mmol, 0.1 当量)を、1,4-ジオキサン/水(10 mL, 1/1, v/v)中に溶解した。反応混合物を、マイクロ波照射を伴って窒素雰囲気下で85 で30分反応させた。反応混合物を、水(10 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配10%~100%(体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(10 mg, 収率: 4%)。

50

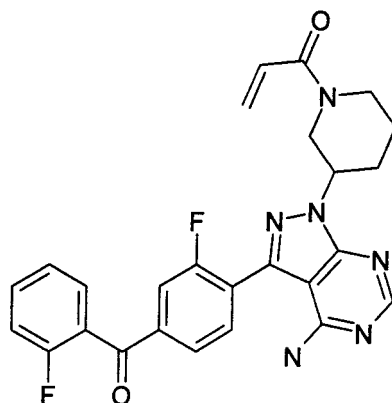
分光学データ

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.969 分; m/z = 489.1 [M+H]⁺; 総運転時間: 7 分.

【0085】

実施例 4

【化38】



10

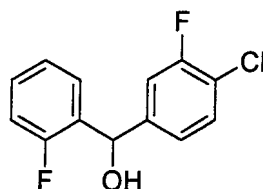
1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]
]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0086】

20

工程 A :

【化39】



(3-フルオロ-4-クロロフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノール

30

手順 ;

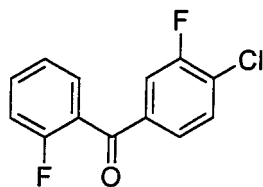
THF(2 M, 19.3 mL, 38.6 mmol, 1.2 当量)中の3-フルオロ-4-クロロフェニルマグネシウムブロミドの溶液を、-78 でテトラヒドロフラン(10 mL)中の2-フルオロベンズアルデヒド(3.6 g, 32.0 mmol, 1.0 当量)の溶液に滴下した。反応混合物を、室温で2時間反応させ、次いで、0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。混合物を、酢酸エチル(30 mL)で3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製し、標的化合物を得た(2.2g, 収率:25%)。

【0087】

40

工程 B :

【化40】



(3-フルオロ-4-クロロフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノール

50

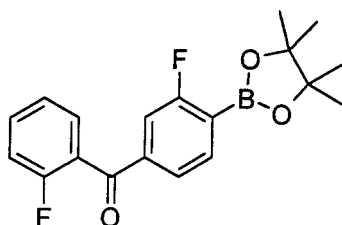
手順：

テトラプロピルアンモニウムパールテネート(455 mg, 1.3 mmol, 0.15 当量)、N-メチルモルホリンオキシド(2.0 g, 17.3 mmol, 2.0 当量)および4Aモレキュラーシーブ(1.0 g)を、ジクロロメタン(20 mL)中の(3-フルオロ-4-クロロフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノール(2.2 g, 8.66 mmol, 1.0 当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製し、標的化合物を得た(2.0 g, 収率: 92%)。

【0088】

工程C：

【化41】



(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン

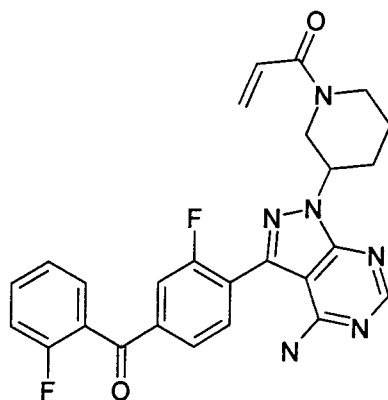
手順：

(3-フルオロ-4-クロロフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン(1.5 g, 5.94 mmol, 1.0 当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.3 g, 13.08 mmol, 2.2 当量)、酢酸カリウム(1.74 g, 17.8 mmol, 3.0 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(540 mg, 0.59 mmol, 0.1 当量)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(1.14 g, 2.37 mmol, 0.4 当量)を、1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解し、次いで、マイクロ波照射下で110℃で1時間攪拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過した。ろ過物を、遠心乾燥させ、粗生成物を得(2.0 g, 収率: 100%)、これを、次の工程に直接使用した。

【0089】

工程D：

【化42】



1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン(2.0 g, 5.81 mmol, 2.3 当量)、1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(1.0 g,

2.51 mmol, 1.0 当量)、炭酸ナトリウム(798 mg, 7.53 mmol, 3.0 当量)およびPd(PPh₃)₄ (300 mg, 0.25 mmol, 0.1 当量)を、1,4-ジオキサン/水(20 mL, 1/1, v/v)中に溶解した。反応混合物を、マイクロ波照射を伴った窒素雰囲気下で 85 °C で 30 分撹拌した。反応溶液を、水(20 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(20 mL)で 3 回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、遠心乾燥させ、粗生成物を得、これを、C18 逆相カラムを用いた HPLC (移動相: アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配 10%~100% (体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(70 mg, 収率: 6%)。

分光光学データ:

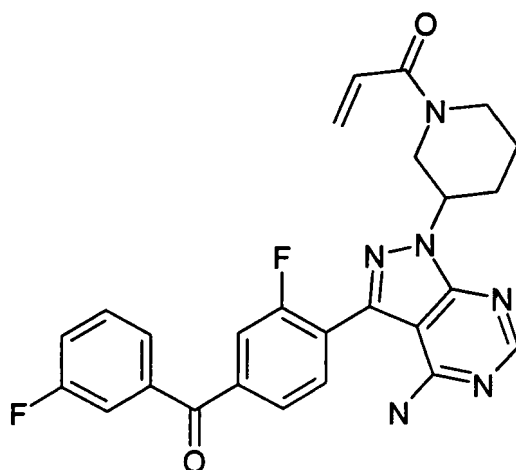
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.156 分; m/z = 489.2 [M+H]⁺; 総運転時間: 4 分。

【0090】

10

実施例 5

【化 4 3】



20

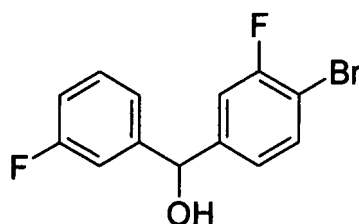
1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0091】

工程 A:

【化 4 4】

30



(3-フルオロ-4-ブロモ-フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノール

手順:

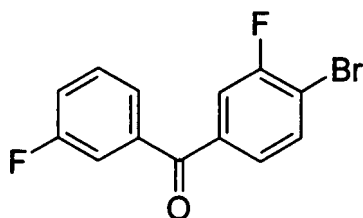
3-フルオロフェニルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1 M、75 mL、75 mmol、1.5当量)を、テトラヒドロフラン(100 mL)中の3-フルオロ-4-ブロモベンズアルデヒド(10.0 g、49.2 mmol、1.0当量)の溶液に-78 °Cで滴下した。反応混合物を室温で2時間反応させ、次いで0 °Cに冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。この混合物を酢酸エチル(100 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤: 石油エーテル: 酢酸エチル=1:0~1:1)標的化合物を得た(2.0 g、収率: 13%)。

40

【0092】

工程 B:

【化 4 5】



(3-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン

手順：

10

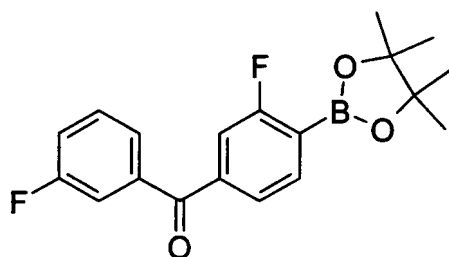
過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(350 mg、1.0 mmol、0.15当量)、N-メチルモルホリンオキシド(1.56 g、13.4 mmol、2.0当量)及び4Aモレキュラーシーブ(1.0 g)を、ジクロロメタン(20 mL)中(3-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノール(2.0 g、6.69 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:0~1:1)標的化合物を得た(1.95 g、収率：98%)。

【 0 0 9 3 】

工程 C：

【化 4 6】

20



(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン

30

手順：

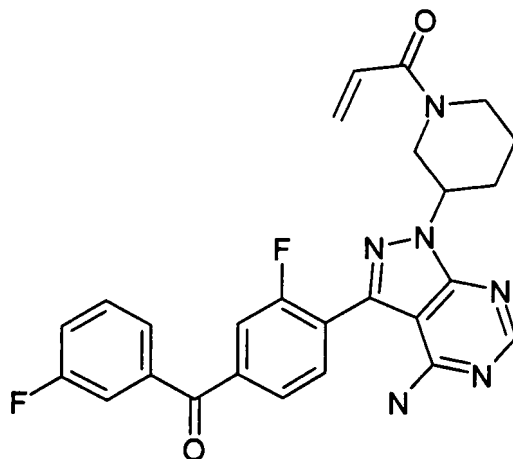
(3-フルオロ-4-ブromo-フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(1.9 g、6.4 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.1 g、8.3 mmol、1.2当量)、酢酸カリウム(1.9 g、19.2 mmol、3.0当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(585 mg、0.64 mmol、0.1当量)及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(1.21 g、2.56 mmol、0.4当量)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解させ、次いでマイクロ波照射下で110℃で1時間攪拌した。この反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を遠心乾燥して粗生成物を得(2.2 g、収率：100%)、これを次の工程でそのまま使用した。

【 0 0 9 4 】

工程 D：

40

【化 4 7】



10

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(2.5 g、7.3 mmol、2.0当量)、1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(1.4 g、3.6 mmol、1.0当量)、炭酸ナトリウム(1.14 g、10.8 mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(416 mg、0.36 mmol、0.1当量)を1,4-ジオキサン/水(20 mL、1/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85 °Cで30分間撹拌した。この反応混合物を水(50 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(50 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(150 mg、収率：4%)。

20

【0095】

分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=0.787分；m/z=489.1[M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

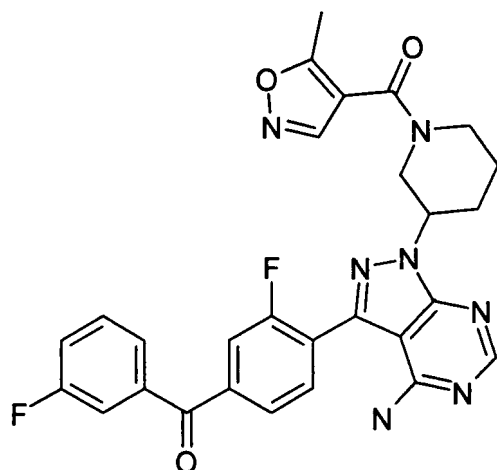
30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.43 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.48 (br, 2H), 4.99-4.90 (m, 1.5H), 4.60-4.56 (m, 0.5H), 4.25-4.22 (m, 0.5H), 4.07-4.05 (m, 0.5H), 3.81-3.77 (m, 0.5H), 3.45-3.41 (m, 0.5H), 3.28-3.20 (m, 0.5H), 2.99-2.94 (m, 0.5H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H).

【0096】

実施例 6

【化 4 8】



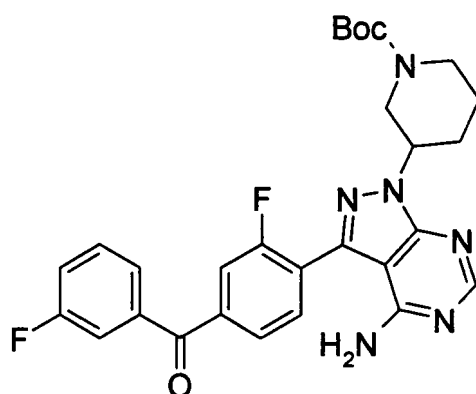
10

(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メタノール

【0097】

工程 A :

【化 4 9】



20

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート

手順 :

(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノール(1.16 g、3.38 mmol、2.0当量)、tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(0.75 g、1.69 mmol、1.0当量)、炭酸ナトリウム(358 mg、3.38 mmol、2.0当量)及びPd(PPh₃)₄(196 mg、0.17 mmol、0.1当量)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85℃で30分間撹拌した。この反応混合物を水(50 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(50 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：酢酸エチル：石油エーテル=1:1)標的化合物を得た(500 mg、収率：55%)。

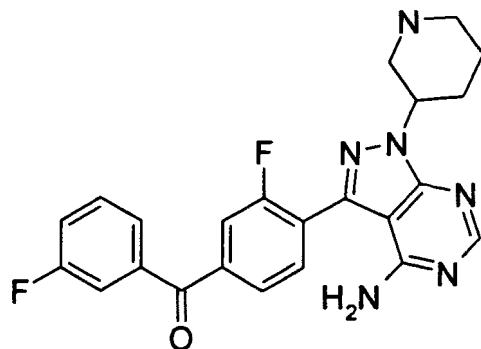
30

40

【0098】

工程 B :

【化50】



10

(4-(4-アミノ-1-(ピペリジン-3-イル)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン

手順：

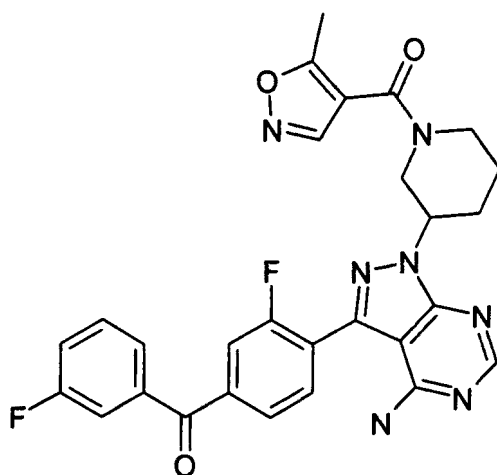
4 M HCl/EA(5 mL)を、ジクロロメタン(5 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(500 mg、0.94 mol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(440 mg、収率：99%)。

【0099】

工程C：

20

【化51】



30

(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メタノン

手順：

5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸(15 mg、0.11 mmol、1.1当量)、HATU(60 mg、0.15 mmol、1.5当量)及びDIPEA(38 mg、0.3 mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(10 mL)中(4-(4-アミノ-1-(ピペリジン-3-イル)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(45 mg、0.1 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の溶離剤勾配(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(44 mg、収率：81%)。

40

【0100】

分光光学データ：

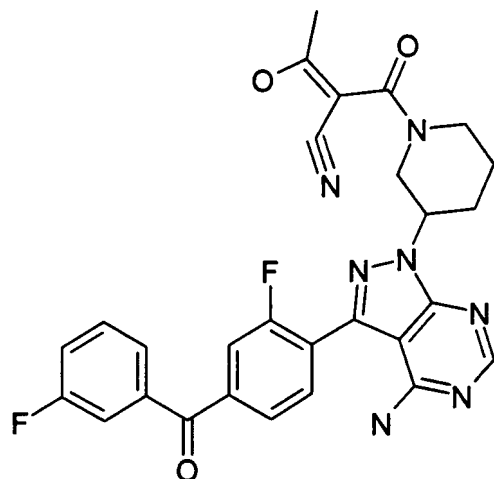
LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.976分；m/z=544.3[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0101】

実施例7

50

【化 5 2】



10

(E)-2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシ-ブタ-2-エンニトリル
手順：

トリエチルアミン(17 mg、0.16 mmol、3.0当量)を、テトラヒドロフラン(10 mL)中(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メタノン(30 mg、0.055 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物を得た(26 mg、収率：83%)。

20

【0102】

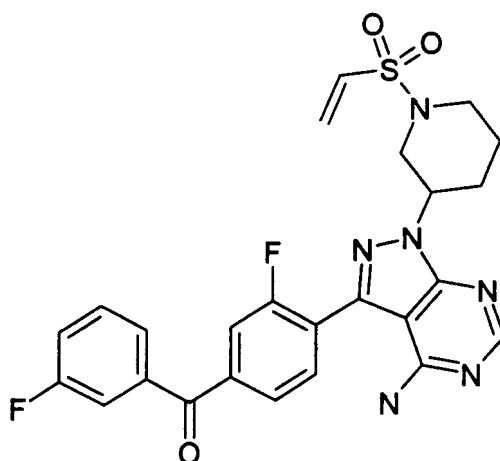
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=1.089分；m/z=544.3[M+H]⁺；総運転時間：2分。

【0103】

実施例 8

【化 5 3】



30

40

(4-(4-アミノ-1-(1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン
手順：

塩化2-クロロエタンスルホニル(16 mg、0.1 mmol、1.0当量)及びトリエチルアミン(50 mg、0.5 mmol、5.0当量)を、ジクロロメタン(10 mL)中(4-(4-アミノ-1-(ピペリジン-3-イル)-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(45 mg、0.1 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCに

50

よって精製し(移動相：アセトニトリル/水、10%~100%の溶離剤勾配(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物を得た(2 mg、収率：4%)。

【0104】

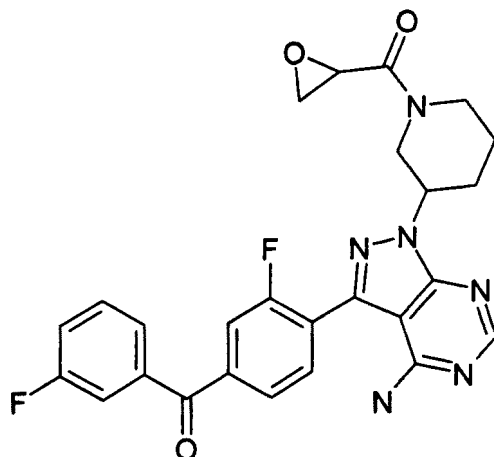
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.030分； $m/z=525.1[M+H]^+$ ；総運転時間：3分。

【0105】

実施例 9

【化54】



10

20

(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(オキシラン-2-イル)メタノン

手順：

カリウム オキシラン-2-ホルメート(19 mg、0.15 mmol、1.0当量)、PyBrop(84 mg、0.18 mmol、1.2当量)及びDIPEA(38 mg、0.3 mmol、2.0当量)を、DMF(2 mL)中(4-(4-アミノ-1-(ピペリジン-3-イル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(65 mg、0.15 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応を90 に加熱し、12時間撹拌した。室温に冷却した後、この反応混合物を飽和ブライン(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の溶離剤勾配(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(38 mg、収率：51%)。

30

【0106】

分光学データ：

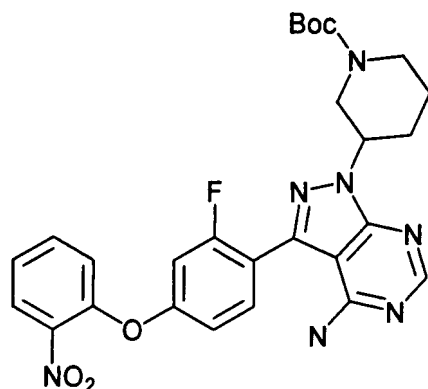
LC/MS(方法：UFLC)：RT=4.157分； $m/z=505.2[M+H]^+$ ；総運転時間：7分。

【0107】

実施例 10

40

【化 5 5】



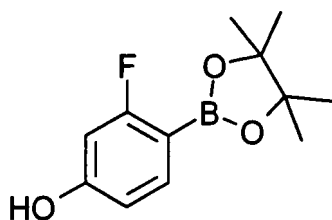
10

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート

【0108】

工程 A :

【化 5 6】



20

3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール
手順 :

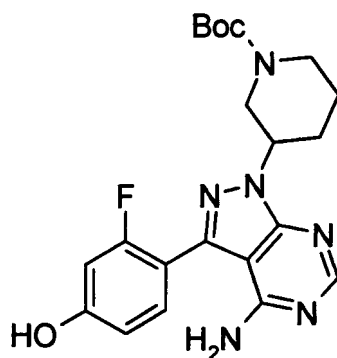
3-フルオロ-4-ブロモフェノール(0.5 g、2.62 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボ
ロン(0.86 g、3.41 mmol、1.3当量)、酢酸カリウム(490 mg、5.02 mmol、3.0当量)、X-ph
os(125 mg、0.26 mmol、0.1当量)及びPd₂(dba)₃(0.24 g、0.26 mmol、0.1当量)を1,4-ジ
オキサン(10 mL)に溶解させた。生じた混合物を90 に加熱し、窒素下で1時間攪拌した。
この反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を遠心乾燥して粗生成物(0.62 g、収率：99%
)を得、これを次の工程でそのまま使用した。

30

【0109】

工程 B :

【化 5 7】



40

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート

手順 :

3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(26

50

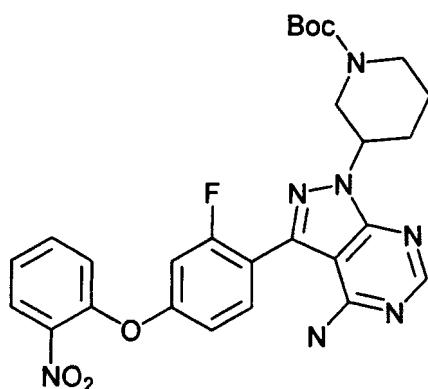
8 mg、1.13 mmol、2.0当量)、tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(250 mg、0.56 mmol、1.0当量)、リン酸カリウム(239 mg、1.13 mmol、2.0当量)及びPd-118(18 mg、0.028 mmol、0.05当量)を、1,4-ジオキサン/水(11 mL、10/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、60 °Cで14時間撹拌した。室温に冷却した後、この反応混合物を氷水(10 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を薄層クロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製して、標的化合物を得た(150 mg、収率：62%)。

【0110】

工程C：

【化58】

10



20

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート

手順：

2-フルオロ-ニトロベンゼン(20 mg、0.14 mmol、1.2当量)及び炭酸カリウム(32 mg、0.233 mmol、2.0当量)を、DMF(2 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(50 mg、0.117 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を100 °Cで14時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これを、C18逆相カラムを備えたHPLCによって分離し(移動相：アセトニトリル/水/0.7%NH₄HCO₃、勾配：10%~100%(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物を得た(8 mg、収率：12%)。

30

【0111】

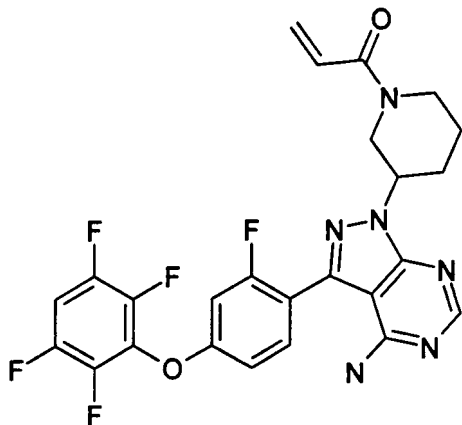
分光光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.320分；m/z=550.4[M+H]⁺；総運転時間：7分。

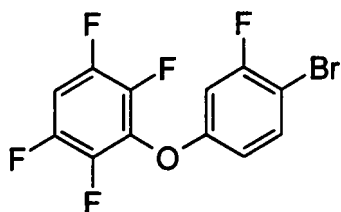
【0112】

実施例11

10

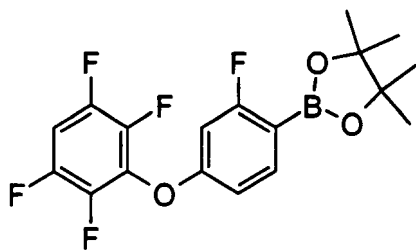


【化 6 0】



30

【化 6 1】



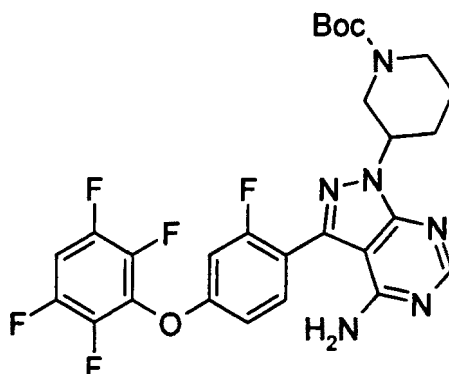
50

クロロパラジウム(9.4 g、12.8 mmol、0.06当量)を1,4-ジオキサン(1 L)に溶解させた。生じた混合物を、窒素下、80 °Cで14時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル)標的化合物を得た(60 g、収率：72%)。

【0115】

工程C：

【化62】



10

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート

20

手順：

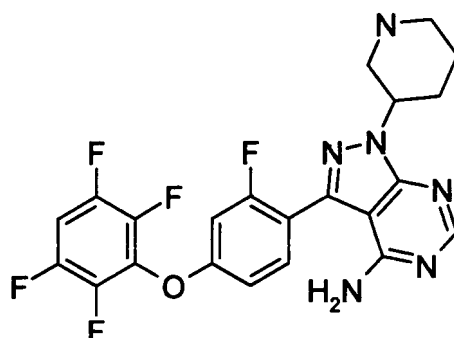
tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(7.6 g、17.1 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(8.6 g、22.3 mmol、1.3当量)、リン酸カリウム(7.3 g、34.2 mmol、2.0当量)及びPd-118(0.56 g、0.855 mmol、0.05当量)を1,4-ジオキサン/水(240 mL、5/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、60 °Cで12時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水(300 mL)内に注ぎ、次いで酢酸エチル(100 mL)で4回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：酢酸エチル)標的化合物を得た(6.8 g、収率：69%)。

30

【0116】

工程D：

【化63】



40

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

4 M HCl/EA(20 mL)を、酢酸エチル(50 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(6.8 g、11.8 mmol)の溶液に0 °Cで添加した。反応混合物を室

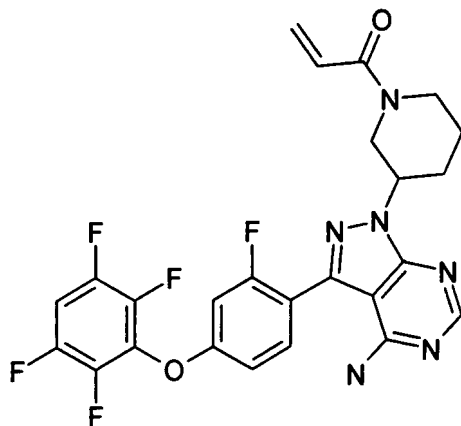
50

温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(5.2 g、収率：86%)。

【 0 1 1 7 】

工程 E :

【 化 6 4 】



1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順 :

トリエチルアミン(887 mg、8.7 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(0.26 g、2.9 mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(10 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1.5 g、2.9 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで水(5 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50 mL)で希釈し、水(30 mL)で2回及び飽和ブライン(30 mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:0~1:1)標的化合物を得た(0.94 g、収率：64%)。

【 0 1 1 8 】

分光光学データ :

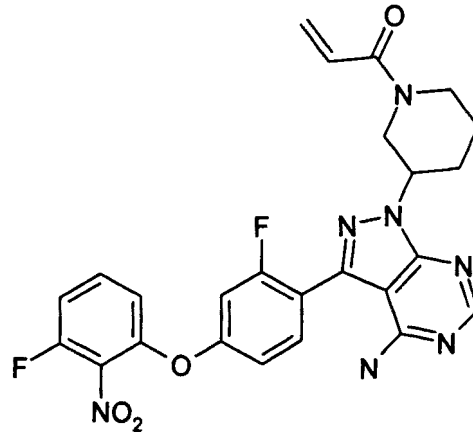
LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.130分；m/z=531.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.22 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.65 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 0.5H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 0.5H), 3.67-3.60 (m, 0.5H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 0.5H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H)。

【 0 1 1 9 】

実施例 1 2

【化 6 5】



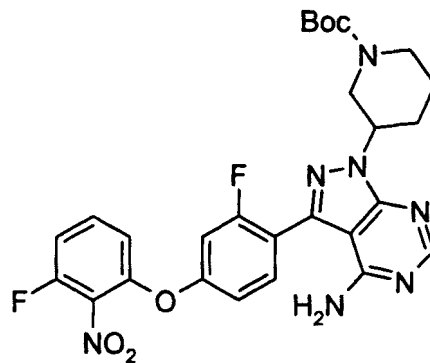
10

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【 0 1 2 0】

工程 A :

【化 6 6】



20

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート

30

手順 :

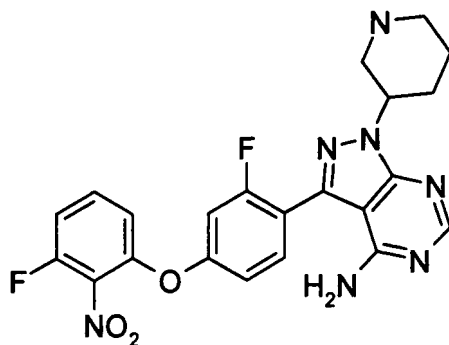
1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(222.8 mg、1.4 mmol、3.0当量)及び炭酸カリウム(96.8 mg、0.7 mmol、1.5当量)を、アセトニトリル(5 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(200 mg、0.467 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を60℃で12時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水(10 mL)内に注ぎ、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を薄層クロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製して、標的化合物を得た(90 mg、収率：34%)。

【 0 1 2 1】

40

工程 B :

【化 6 7】



10

3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

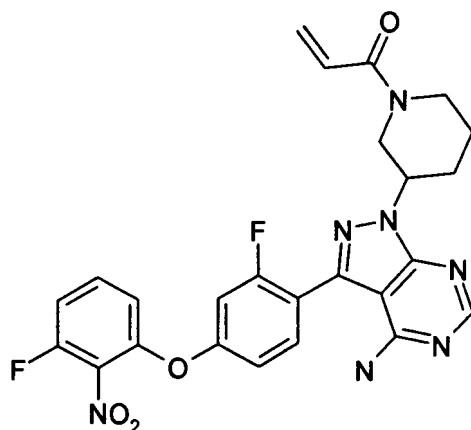
4 M HCl/EA(1 mL)を、ジクロロメタン(5 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-ホルメート(90 mg、0.16 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(75 mg、収率：94%)。

【 0 1 2 2 】

工程 C：

20

【化 6 8】



30

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

トリエチルアミン(45 mg、0.45 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(13 mg、0.15 mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(2 mL)中3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(75 mg、0.15 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで水(5 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10 mL)で希釈し、水(5 mL)で2回及び飽和ブライン(5 mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：ジクロロメタン：メタノール=5:1)標的化合物を得た(19 mg、収率：24%)。

40

【 0 1 2 3 】

分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.538分；m/z=522.3[M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.21 (s, 1H), 7.71-7.55 (m, 2H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88-6.67 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 1.5H)

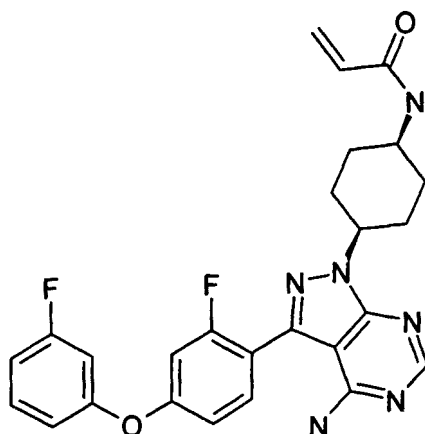
50

), 4.21-4.05 (m, 1.5H), 3.68-3.61 (m, 0.5H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 0.5H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H).

【0124】

実施例13

【化69】



10

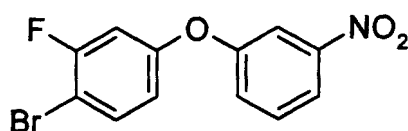
N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(2-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)acrylamide

20

【0125】

工程A:

【化70】



1-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)-3-ニトロベンゼン

手順:

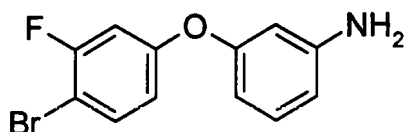
30

炭酸カリウム(58 g、420 mmol、2.0当量)及び1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(29.6 g、210 mmol、1.0当量)を、DMF(400 mL)中3-フルオロ-4-ブロモフェノール(40 g、210 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を90℃で12時間攪拌し、減圧下で蒸発させて溶媒を取り除いた。残渣を水(300 mL)で希釈し、酢酸エチル(300 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物を得た(65 g、収率:100%)。

【0126】

工程B:

【化71】



40

3-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)ベンゼンアミン

手順:

塩化アンモニウム(28 g、525 mmol、2.5当量)及び鉄粉(58.8 g、1.05 mol、5.0当量)を、エタノール(300 mL)及び水(60 mL)中1-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)-3-ニトロベンゼン(65 g、210 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を窒素下で12時間還流した。室温に冷却した後、反応をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生

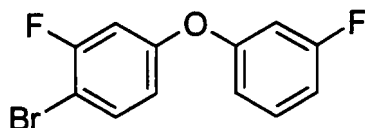
50

成物を得、これを、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.7% NH_4HCO_3 、勾配：10%～100%(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物を得た(19 g、収率：23%)。

【0127】

工程C：

【化72】



10

1-ブロモ-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン

手順：

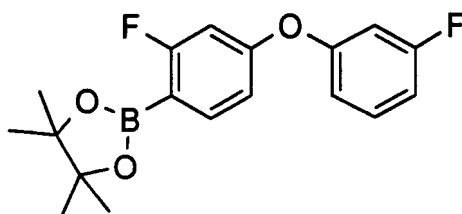
3-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)アニリン(9 g、32 mmol、1.0当量)を、ピリジン-フッ化水素溶液(30 mL)に-10℃で少しずつ添加した。生じた反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、亜硝酸ナトリウム(2.42 g、35 mmol、1.1当量)を-10℃で少しずつ添加した。反応混合物を20℃で30分間、次いで60℃で14時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を氷-エタノール(50 mL)内に注ぎ、その中に NaHCO_3 の飽和溶液(50 mL)を添加し、次いで酢酸エチル(50 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル)標的化合物を得た(5.8 g、収率：64%)。

20

【0128】

工程D：

【化73】



30

2-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

手順：

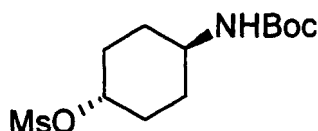
1-ブロモ-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン(5.8 g、20 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(6.1 g、24 mmol、1.2当量)、酢酸カリウム(3.9 g、40 mmol、2.0当量)及び(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(0.89 g、1.2 mmol、0.06当量)を、1,4-ジオキサン(100 mL)に溶解させた。生じた混合物を、窒素下、85℃で14時間攪拌した。室温に冷却した後、この反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル)標的化合物を得た(6.5 g、収率：100%)。

40

【0129】

工程E：

【化74】



(1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート

50

手順：

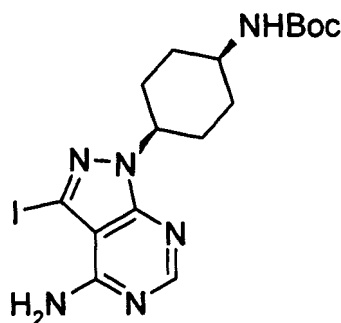
トリエチルアミン(7 g、70 mmol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(2.9 g、25.5 mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(100 mL)中tert-ブチル(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(5.0 g、23.2 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を20 で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃(100 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(200 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物を得た(6.0 g、収率：88%)。

【 0 1 3 0 】

工程 F：

【 化 7 5 】

10



20

tert-ブチル(1s,4s)-4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート

手順：

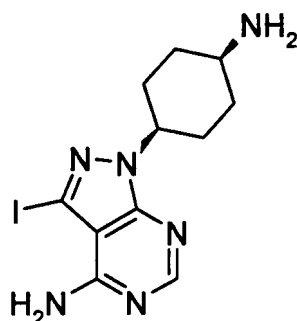
炭酸セシウム(8.8 g、27.6 mmol、2.0当量)及び(1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート(6.0 g、20.5 mmol、1.5当量)を、DMF(50 mL)中3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(3.6 g、13.6 mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を80 で一晩攪拌し、セライトでろ過し、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：酢酸エチル)標的化合物を得た(4 g、収率：64%)。

【 0 1 3 1 】

工程 G：

【 化 7 6 】

30



40

1-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

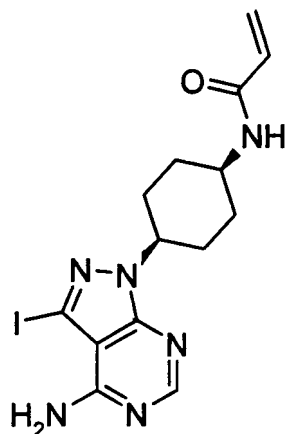
4 M HCl/EA(20 mL)を、ジクロロメタン(20 mL)中tert-ブチル(1s,4s)-4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート(4 g、8.73 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(2.5 g、収率：73%)。

【 0 1 3 2 】

工程 H：

50

【化 7 7】



10

N-((1s,4s)-4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド

手順：

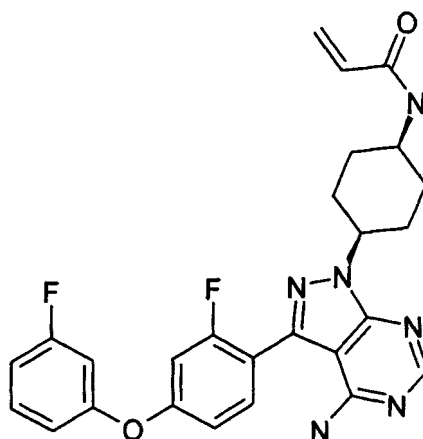
トリエチルアミン(1.9 g、19 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(570 mg、6.3 mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(50 mL)中1-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(2.5 g、6.3 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて 0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃(30 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(50 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：酢酸エチル)標的化合物を得た(2.0 g、収率：77%)。

20

【0133】

工程 I：

【化 7 8】



30

N-((1s,4s)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド

手順：

化合物N-((1s,4s)-4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド(250 mg、0.6 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(400 mg、1.2 mmol、2当量)、炭酸ナトリウム(200 mg、1.8 mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(70 mg、0.06 mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(10 mL、1/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、80 で40分間攪拌した。室温まで冷却した後、この反応混合物を酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリ

40

50

ウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を薄層クロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製して、標的化合物を得た(75 mg、収率：23%)。

分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.856分；m/z=491.3[M+H]⁺；総運転時間：7分。

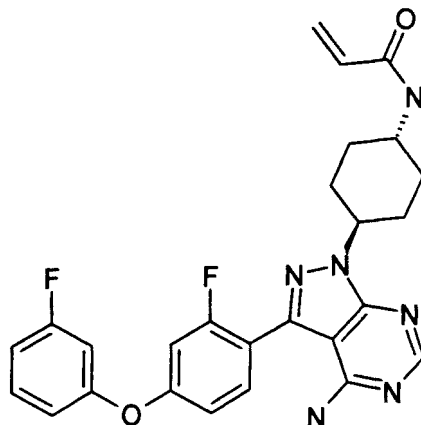
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.14-6.96 (m, 6H), 6.42-6.35 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 6H).

【 0 1 3 4 】

実施例 1 4

【 化 7 9 】

10



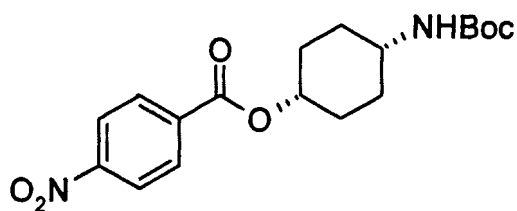
20

N-((1r,4r)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド

【 0 1 3 5 】

工程 A：

【 化 8 0 】



30

(1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシル4-ニトロベンゾエート

手順：

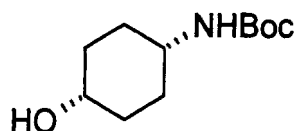
tert-ブチル(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(4.4 g、20.4 mmol、1.0当量)、4-ニトロ安息香酸(8.4 g、50.3 mmol、2.5当量)及びトリフェニルホスフィン(8.0 g、30.5 mmol、1.5当量)を、トルエン(240 mL)及びテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解させた。ジエチルアゾジホルメート(7.1 g、40.8 mmol、2.0当量)を、生じた混合物に添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で12時間攪拌し、減圧下で蒸発させて溶媒を取り除き、その中にジクロロメタン(500 mL)を添加し、30分間攪拌し、次いでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=10:1~1:1)標的化合物を得た(4.0 g、収率：54%)。

40

【 0 1 3 6 】

工程 B：

【化 8 1】



tert-ブチル(1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート

手順：

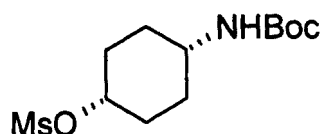
(1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート(4.0 g、11.0 mmol)を、テトラヒドロフラン(50 mL)及びNaOH溶液(2 N、100 mL)に溶解させ、次いで12時間還流した。この反応混合物を水(50 mL)で希釈し、メチルtert-ブチルエーテル(50 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(1.0 g、収率：40%)を得た。

10

【 0 1 3 7】

工程 C：

【化 8 2】



20

(1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート

手順：

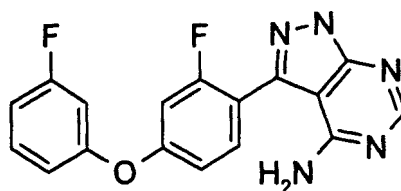
トリエチルアミン(1.4 g、14.0 mmol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(0.8 g、7.0 mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(30 mL)中tert-ブチル(1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(1.0 g、4.6 mmol、1.0当量)の溶液に0 で続いて添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、水(5 mL)でクエンチし、水(30 mL)で2回及びブライン(30 mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物を得た(860 mg、収率：64%)。

30

【 0 1 3 8】

工程 D：

【化 8 3】



3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

40

手順：

3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(2.3 g、8.8 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(5.8 g、17.6 mmol、2.0当量)、リン酸カリウム(3.7 g、17.6 mmol、2.0当量)及びPd-118(570 mg、0.88 mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキササン/H₂O(40 mL、1/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、80 で40分間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：酢酸エチル)標的化合物を得

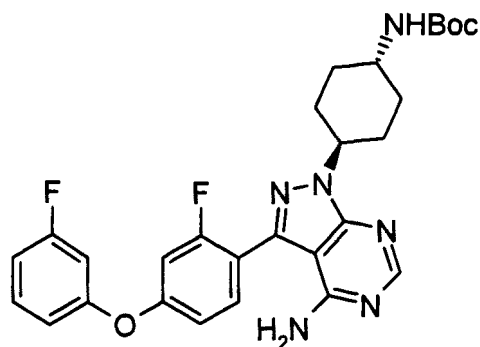
50

た (700 mg、収率：23%)。

【 0 1 3 9 】

工程 E：

【 化 8 4 】



10

tert-ブチル(1r,4r)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート

手順：

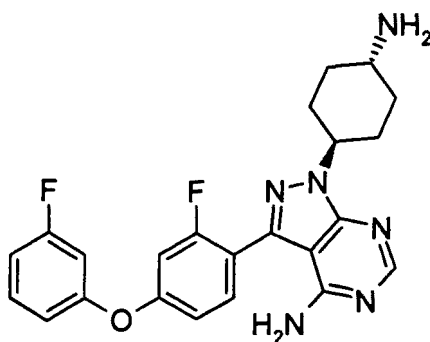
炭酸セシウム(385 mg、1.18 mmol、2.0当量)及び(1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート(346 mg、1.18 mmol、2.0当量)を、DMF(10 mL)中3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(200 mg、0.59 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80℃で12時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製して、標的化合物を得た(70 mg、収率：23%)。

20

【 0 1 4 0 】

工程 F：

【 化 8 5 】



30

1-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

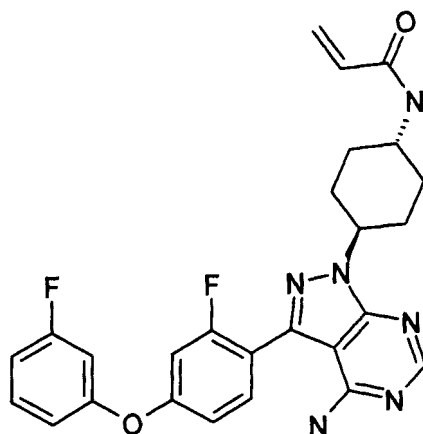
4 M HCl/EA(1.0 mL)を、酢酸エチル(10 mL)中tert-ブチル(1r,4r)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート(70 mg、0.13 mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(61 mg、収率：100%)。

40

【 0 1 4 1 】

工程 G：

【化 8 6】



10

N-((1r,4r)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド

手順：

トリエチルアミン(40 mg、0.39 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(23 mg、0.26 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(5 mL)中1-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(6 1.5 mg、0.13 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で1時間 20 攪拌し、次いで水(5 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10 mL)で希釈し、水(5 mL)で2回 及びブライン(5 mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(6.3 mg、収率：10%)。

分光学データ：

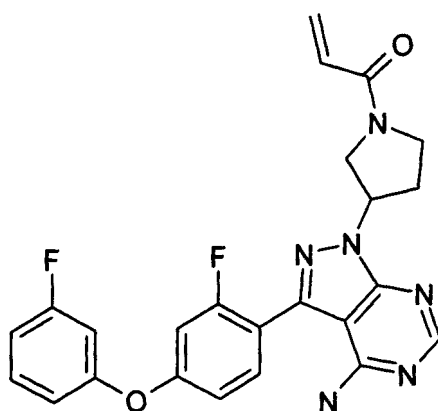
LC/MS(方法：UFLC)：RT=0.811分；m/z=491.1[M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【 0 1 4 2 】

実施例 1 5

【化 8 7】

30



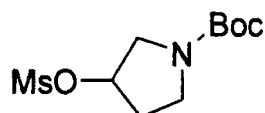
40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【 0 1 4 3 】

工程 A：

【化 8 8】



tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

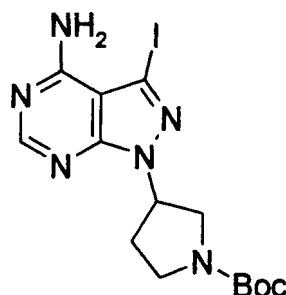
トリエチルアミン(35 g、346 mmol、2.1当量)及び塩化メタンスルホニル(36.6 g、321 mmol、1.9当量)を、ジクロロメタン(200 mL)中tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-ホルメート(30.0 g、163 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0℃で添加した。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチし、水(100 mL)で2回及びブライン(100 mL)で1回洗淨した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物を得た(45.6 g、収率：100%)。

10

【0 1 4 4】

工程 B：

【化 8 9】



20

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

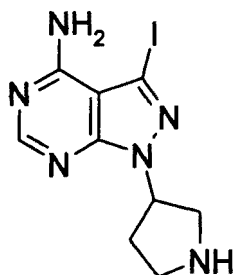
炭酸セシウム(37 g、115 mmol、3.0当量)及び3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(10 g、38 mmol、1.0当量)を、DMF(300 mL)中3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-ホルメート(35 g、134 mmol、3.5当量)の溶液に添加した。反応混合物を85℃で12時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)標的化合物を得た(7.0 g、収率：44%)。

30

【0 1 4 5】

工程 C：

【化 9 0】



40

3-ヨード-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

4 M HCl/EA(10.0 mL)を、ジクロロメタン(100 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(7.0 g、16 mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物

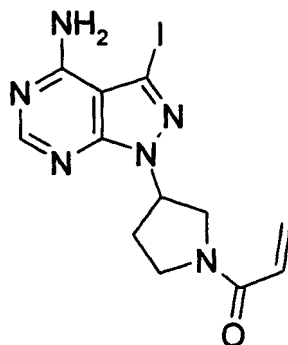
50

の塩酸塩を得た(5.3 g、収率：100%)。

【0146】

工程D：

【化91】



10

1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

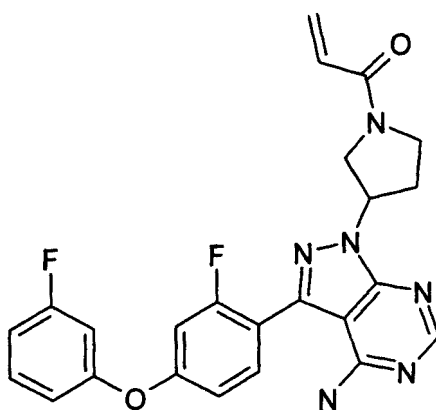
トリエチルアミン(4.8 g、48 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(750 mg、8.0 mmol、0.5当量)を、ジクロロメタン(50 mL)中3-ヨード-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(5.3 g、16 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチし、水(30 mL)で2回及びブライン(30 mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：酢酸エチル)標的化合物を得た(1.5 g、収率：50%)。

20

【0147】

工程E：

【化92】



30

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(250 mg、0.65 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(420 mg、1.25 mmol、2当量)、炭酸ナトリウム(200 mg、1.88 mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(72 mg、0.06 mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(10 mL、1/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85 で40分間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(10 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまと

40

50

めて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：酢酸エチル)標的化合物を得た(65 mg、収率：24%)。

分光学データ：

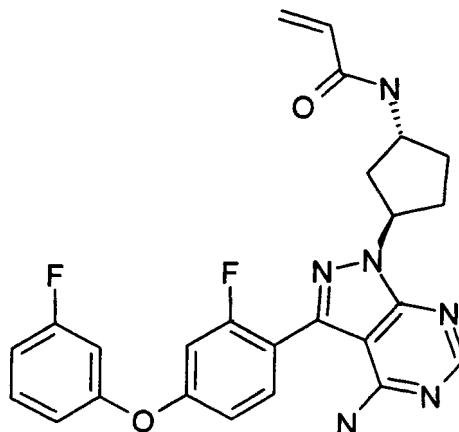
LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.754分； $m/z=463.3[M+H]^+$ ；総運転時間：7分。

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.25 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.13-6.98 (m, 6H), 6.68-6.52 (m, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 0.5H), 3.97-3.56 (m, 4.5H), 2.55-2.34 (m, 2H).

【0148】

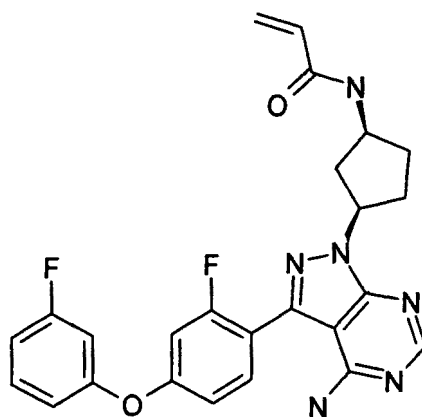
実施例16及び17

【化93】



N-((1r,3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド

【化94】

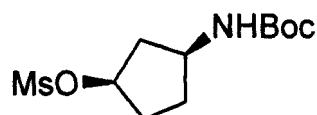


N-((1s,3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド

【0149】

工程A：

【化95】



(1r,3s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチルメタンサルホネート

手順：

10

20

30

40

50

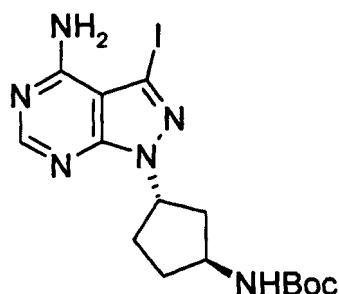
トリエチルアミン(3.14 g、31.05 mmol、2.5当量)及び塩化メタンスルホニル(3.5 g、4.84 mmol、1.2当量)を、ジクロロメタン(25 mL)中tert-ブチル(1s,3r)-3-ヒドロキシシクロペンチルカルバメート(2.5 g、12.42 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(25 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(2.5 g、収率：72%)を得た。

【0150】

工程B：

【化96】

10



tert-ブチル(1S,3S)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルカルバメート

20

手順：

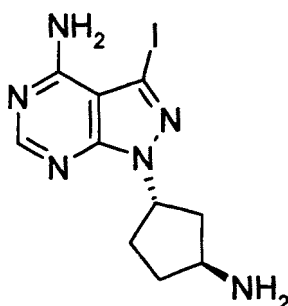
炭酸セシウム(8.75 g、26.85 mmol、3.0当量)及び3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1.87 g、7.16 mmol、0.8当量)を、DMF(30 mL)中(1r,3s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチルメタンスルホネート(2.5 g、8.95 mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を85 で12時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して、残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、水(50 mL)で2回及びブライン(50 mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)、標的化合物(500 mg、収率：13%)を得た。

30

【0151】

工程C：

【化97】



40

1-((1s,3s)-3-アミノシクロペンチル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

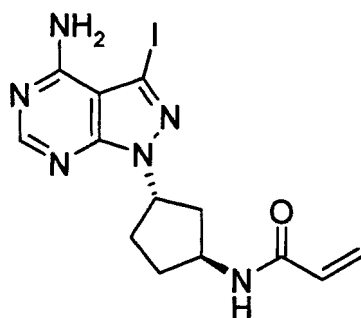
4 M HCl/EA(10.0 mL)を、酢酸エチル(20 mL)中tert-ブチル(1s,3s)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルカルバメート(500 mg、1.13 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(500 mg、収率：100%)。

【0152】

50

工程 D :

【化 9 8】



10

N-((1s,3s)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド

手順 :

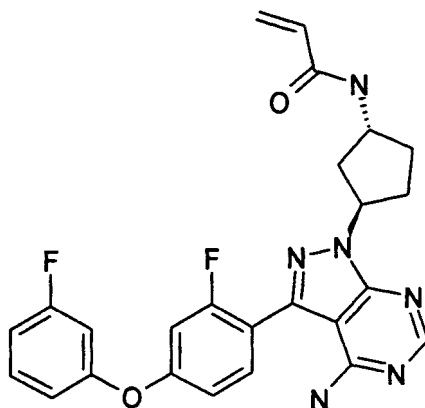
トリエチルアミン(170 mg、1.7 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(51 mg、0.56 mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(15 mL)中1-((1s,3s)-3-アミノシクロペンチル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(215 mg、0.56 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチした。有機相をジクロロメタン(5 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)、標的化合物(100 mg、収率：45%)を得た。

20

【 0 1 5 3】

工程 E :

【化 9 9】



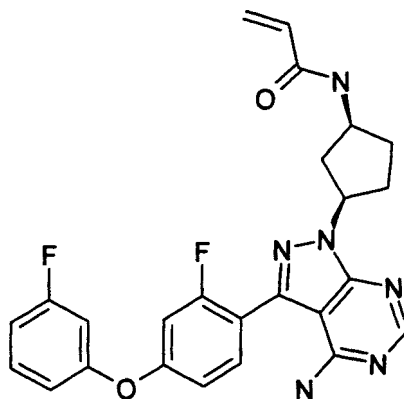
30

N-((1s,3s)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド

【 0 1 5 4】

40

【化 1 0 0】



10

N-((1s,3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド

手順：

N-((1s,3s)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド(70 mg、0.175 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(116.8 mg、0.35 mmol、1.1当量)、炭酸ナトリウム(93 mg、0.875 mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(20 mg、0.017 mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(10 mL、1/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85 °Cで40分間撹拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配(体積比))、実施例16の化合物の塩酸塩(11 mg、収率：5%)及び実施例17の化合物の塩酸塩(3.8 mg、収率：2%)を得た。

20

分光学データ：

実施例16：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.693分；m/z=477.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

実施例17：

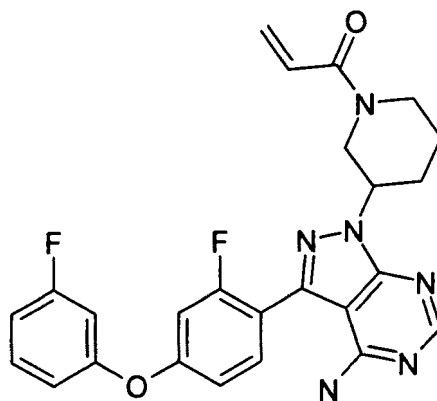
LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.766分；m/z=477.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

30

【0 1 5 5】

実施例18

【化 1 0 1】



40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)

50

プロパ-2-エン-1-オン(250 mg、0.63 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(417 mg、1.26 mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(200 mg、1.88 mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(37 mg、0.032 mmol、0.05当量)を1,4-ジオキサン/水(3 mL、5:1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85 °Cで40分間反応させた。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を薄層クロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製して、標的化合物を得た(25 mg、収率：4.3%)。分光学データ：

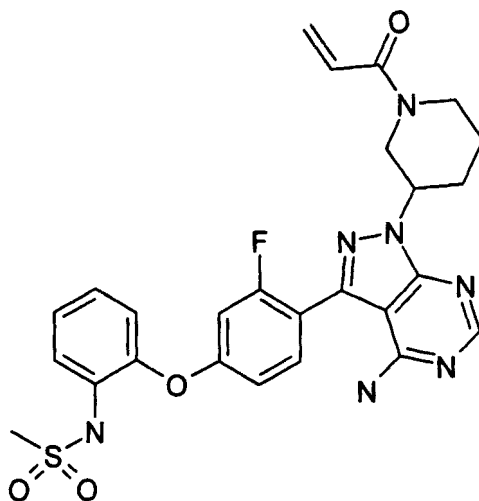
LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.693分；m/z=477.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.23 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 5H), 6.85-6.69 (m, 2H), 6.09-6.02 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 1.5H), 4.21-4.04 (m, 1.5H), 3.69-3.66 (m, 0.5H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 0.5H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.59-1.53 (M, 1H).

【0156】

実施例 19

【化102】

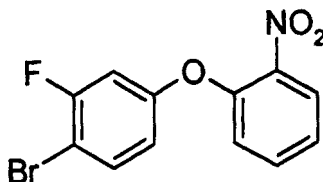


N-(2-(4-(1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

【0157】

工程 A：

【化103】



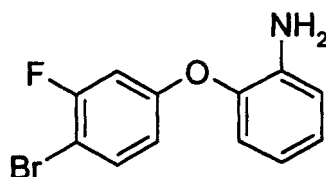
1-(3-フルオロ-4-ブromoフェノキシ)-2-ニトロベンゼン
手順：

2-フルオロニトロベンゼン(44.33 g、314.14 mmol、1.2当量)及び炭酸カリウム(72.36 g、523.57 mmol、2.0当量)を、DMF(500 mL)中3-フルオロ-4-ブromoフェノール(50 g、261.78 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を110 °Cで14時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をろ過した。ろ過ケーキを酢酸エチルで十分に洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(81.7 g、収率：100%)を得た。

【 0 1 5 8 】

工程 B :

【 化 1 0 4 】



10

2-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)ベンゼンアミン

手順 :

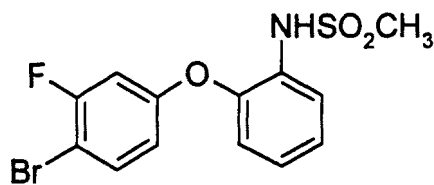
1-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)-2-ニトロベンゼン(40 g、128.17 mmol、1.0当量)をエタノール(500 mL)に溶解させた。生じた混合物を窒素で3回脱気した。5% Pt/C(4 g、10%、w/w)を上記溶液に添加し、次いで水素で3回脱気した。反応混合物を水素下(50 psi)、室温で12時間攪拌し、次いでセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(36 g、収率 : 99%)を得た。

【 0 1 5 9 】

工程 C :

【 化 1 0 5 】

20



N-(2-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

手順 :

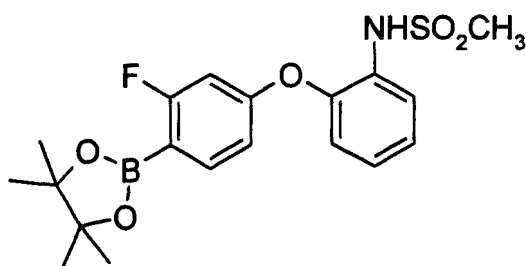
トリエチルアミン(1.35 g、13.29 mmol、2.5当量)及び塩化メチルスルホニル(1.22 g、10.65 mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(25 mL)中2-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)アニリン(1.5 g、5.32 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応を室温で14時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(25 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤 : 石油エーテル : 酢酸エチル=3:1)標的化合物(1.0 g、収率 : 52%)を得た。

30

【 0 1 6 0 】

工程 D :

【 化 1 0 6 】



40

N-(2-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

50

手順：

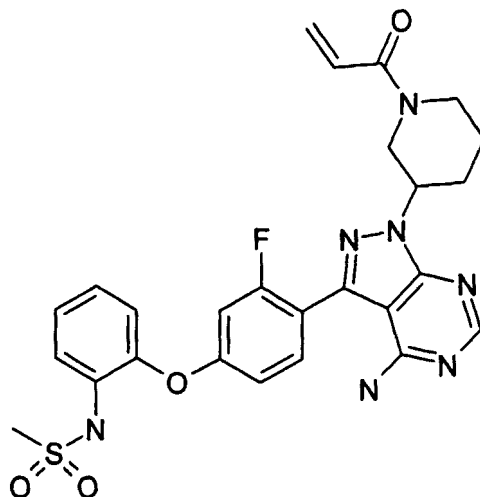
N-(2-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド(1.0 g、2.78 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.85 g、3.33 mmol、1.2当量)、酢酸カリウム(0.95 g、9.72 mmol、3.5当量)及び(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(121 mg、0.16 mmol、0.06当量)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解させた。生じた混合物を、窒素雰囲気下、80 に加熱し12時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物(1.13 g、収率：100%)を得、これを次の工程でそのまま使用した。

【0161】

工程 E：

【化107】

10



20

N-(2-(4-(1-(1-(4-allyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-4-aminophenyl)-3-fluorophenoxy)phenyl)ethanesulfonamide

手順：

1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(100 mg、0.251 mmol、1.0当量)、N-(2-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド(205 mg、0.502 mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(2 N、0.25 mL、0.502 mmol、2.0当量)及びPd(PPh₃)₄(29 mg、0.025 mmol、0.1当量)を1,4-ジオキサン(2 mL)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85 で40分間撹拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/7% NH₄HCO₃、勾配：10%~100%(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物を得た(5 mg、収率：4%)。

30

【0162】

分光学データ：

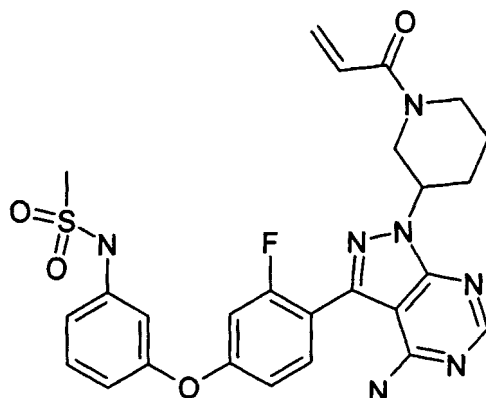
LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.452分；m/z=552.4[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0163】

実施例 20

40

【化 1 0 8】



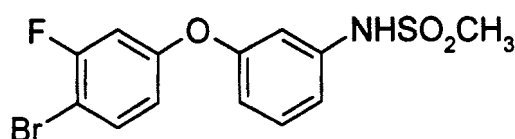
10

N-(3-(4-(1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

【0 1 6 4】

工程 A :

【化 1 0 9】



20

N-(3-(3-フルオロ-4-ブromoフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

手順 :

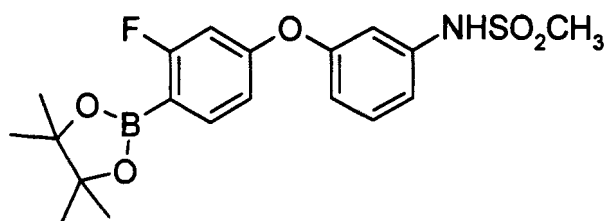
トリエチルアミン(2.02 g、20 mmol、6.0当量)及び塩化メチルスルホニル(1.2 g、10.6 mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(25 mL)中3-(3-フルオロ-4-ブromoフェノキシ)アニリン(1.0 g、3.54 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(25 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=10:1)標的化合物(1.0 g、収率：78%)を得た。

30

【0 1 6 5】

工程 B :

【化 1 1 0】



40

N-(3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

手順 :

N-(3-(3-フルオロ-4-ブromoフェノキシ)フェニル)メタンスルホンアミド(640 mg、1.78 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(496 mg、1.95 mmol、1.1当量)、酢酸カリウム(523 mg、5.33 mmol、3.0当量)及び(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(126 mg、0.178 mmol、0.1当量)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解させた。生じた混合物を、窒素雰囲気下、80 に加熱し12時間攪拌した。反応混合物をセライ

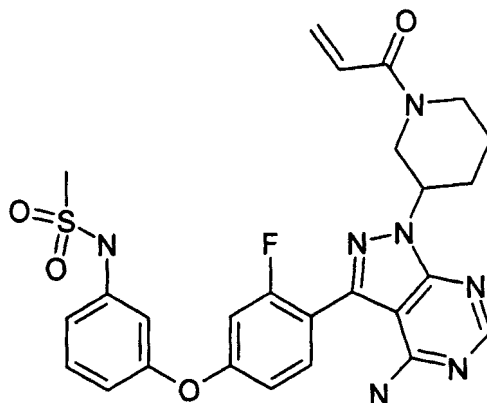
50

トでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物(0.8 g、収率：100%)を得、これを次の工程でそのまま使用した。

【0166】

工程C：

【化111】



10

N-(3-(4-(1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンサルホンアミド

20

手順：

1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(60 mg、0.150 mmol、1.0当量)、N-(3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)フェニル)メタンサルホンアミド(122 mg、0.30 mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(64 mg、0.6 mmol、4.0当量)及びPd(PPh₃)₄(17 mg、0.015 mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン(6 mL、1/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85 °Cで40分間反応させた。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(16 mg、収率：22%)。

30

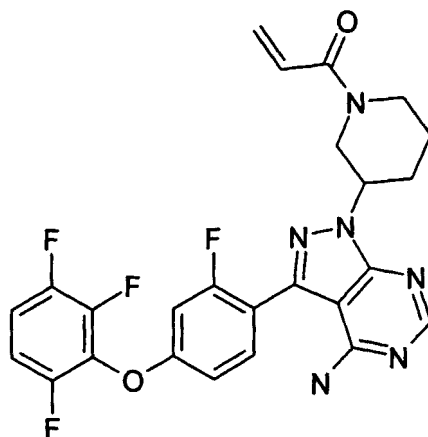
分光光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=0.775分；m/z=552.1[M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【0167】

実施例21

【化112】



40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,6-トリフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾ

50

ロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

1,2,3,4-フルオロベンゼン(20 mg、0.13 mmol、1.0当量)及び炭酸カリウム(35 mg、0.26 mmol、2.0当量)を、DMF(5 mL)中1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(50 mg、0.13 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を100 に加熱して4時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(10 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水、10%~100%の勾配(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物を得た(10 mg、収率：15%)。

10

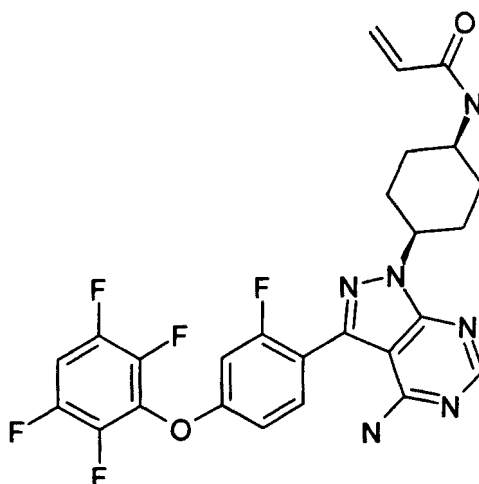
分光光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.993分；m/z=513.2[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0168】

実施例22

【化113】



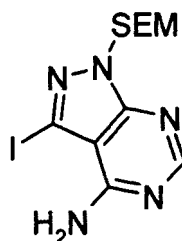
20

N-((1s,4s)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド

【0169】

工程A：

【化114】



40

3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

NaH(13.8 g、345 mmol、1.5当量)を、DMF(1.24 L)及び(180 mL)中3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60 g、230 mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を0 で30分間撹拌し、次いでSEMCl(42 g、253 mmol、1.1当量)を添加した。反応

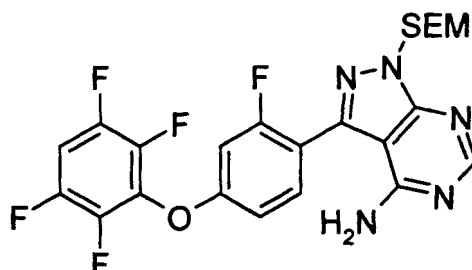
50

混合物を一晩室温で攪拌し、氷水(500 mL)中に注ぎ、酢酸エチル(500 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=10:1~1:1)標的化合物(10 g、収率：44%)を得た。

【0170】

工程B：

【化115】



10

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

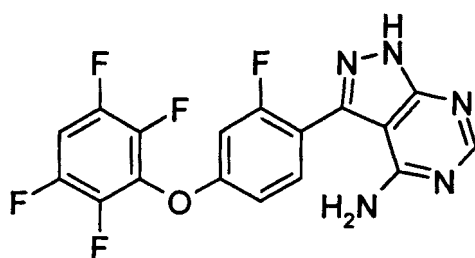
3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(40 g、102 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(50 g、129 mmol、1.3当量)、リン酸カリウム(40 g、189 mmol、1.8当量)及びPd-118(3.0 g、5.0 mmol、0.05当量)を、1,4-ジオキサン/水(1400 mL、5/1、v/v)に溶解させた。反応溶液を窒素雰囲気下60℃で12時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を酢酸エチル(500 mL)で4回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=10:1~1:1)標的化合物(25 g、収率：46%)を得た。

20

【0171】

工程C：

【化116】



30

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

40

手順：

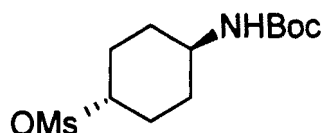
4 M HCl/EtOAc(200 mL)を、酢酸エチル(50 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(25 g、48 mmol、1.0当量)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を60℃で14時間攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させて溶媒を取り除いた。水(100 mL)及び飽和NaHCO₃(100 mL)を残渣に添加し、次いでこの混合物を酢酸エチル(300 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(13 g、収率：69%)を得た。

【0172】

50

工程 D :

【化 1 1 7】



(1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート

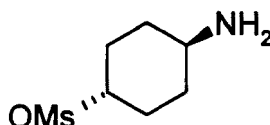
手順 :

トリエチルアミン (7.16 g、70.7 mmol、3.0当量) 及び塩化メタンスルホニル (5.4 g、45 mmol、2.05当量) を、ジクロロメタン (50 mL) 中 tert-ブチル (1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (5.08 g、23.6 mmol、1.0当量) の溶液に、続けて 0 で添加した。反応混合物を室温で 14 時間攪拌し、水 (60 mL) でクエンチし、次いでジクロロメタン (50 mL) で 2 回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物 (6.0 g、収率 : 87%) を得た。

【 0 1 7 3】

工程 E :

【化 1 1 8】



(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシルメタンスルホネート

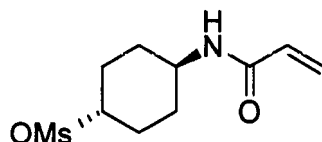
手順 :

4 M HCl/EtOAc (10 mL) を、酢酸エチル (40 mL) 中 (1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート (4 g、13.63 mmol) の溶液に 0 で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、蒸発させて溶媒を取り除き、標的化合物の塩酸塩を得た (3.2 g、収率 : 100%)。

【 0 1 7 4】

工程 F :

【化 1 1 9】



(1r,4r)-4-アクリルアミドシクロヘキシルメタンスルホネート

手順 :

トリエチルアミン (1.03 g、10.19 mmol、3.0当量) 及び塩化アクリロイル (307 mg、3.4 mmol、1.0当量) を、ジクロロメタン (15 mL) 中 (1r,4r)-4-アミノシクロヘキシルメタンスルホネート (780 mg、3.4 mmol、1.0当量) の溶液に、続けて 0 で添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ (10 mL) でクエンチした。水相をジクロロメタン (5 mL) で 2 回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物 (780 mg、収率 : 93%) を得た。

【 0 1 7 5】

工程 G :

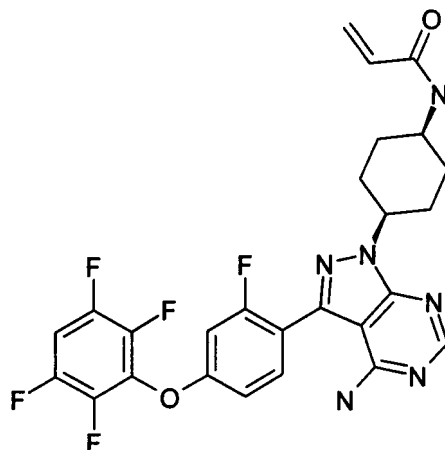
10

20

30

40

【化 1 2 0】



10

N-((1s,4s)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド

手順：

(1r,4r)-4-アクリルアミドシクロヘキシルメタンスルホネート(49 mg、0.198 mmol、1.3当量)及び炭酸セシウム(130.5 mg、0.305 mmol、2.0当量)を、DMF(2 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60 mg、0.152 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応を90 で4時間撹拌し、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(2 mg、収率：2%)。

20

分光学データ：

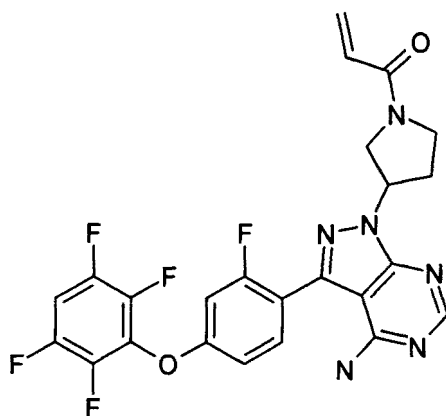
LC/MS(方法：UFLC)：RT=0.816分；m/z=544.9[M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【 0 1 7 6】

実施例 2 3 及び 2 4

30

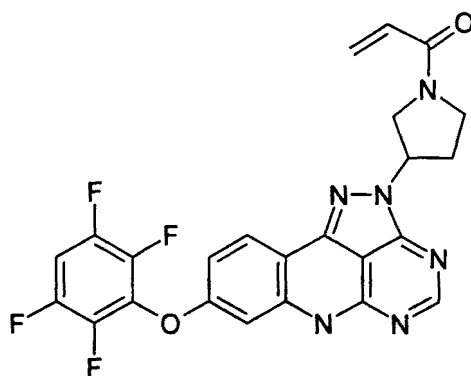
【化 1 2 1】



40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化 1 2 2】

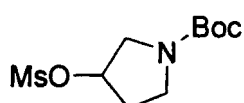


10

【 0 1 7 7】

工程 A :

【化 1 2 3】



20

tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-ホルメート

手順 :

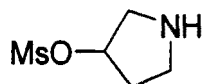
トリエチルアミン(4.8 g、48 mmol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(3.7 g、32 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(50 mL)中tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-ホルメート(3.0 g、16 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(60 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(50 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(4.0 g、収率：95%)を得た。

【 0 1 7 8】

30

工程 B :

【化 1 2 4】



ピロリジン-3-イルメタンスルホネート

手順 :

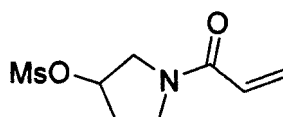
4M HCl/EtOAc(10 mL)を、酢酸エチル(40 mL)中tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-ホルメート(4.0 g、15 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で蒸発させて溶媒を取り除き、標的化合物の塩酸塩を得た(2.5 g、収率：100%)。

40

【 0 1 7 9】

工程 C :

【化 1 2 5】



50

1-アクリロイルピロリジン-3-イルメタンスルホネート

手順：

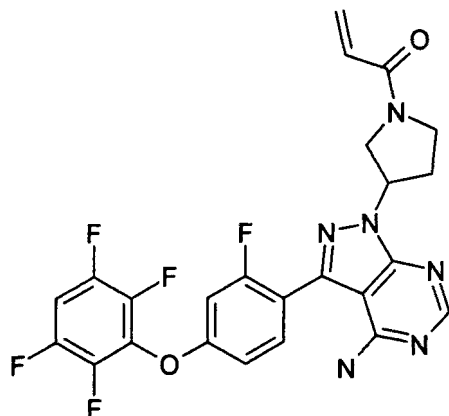
トリエチルアミン(4.5 g、45 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(1.01 g、12 mmol、0.8当量)を、ジクロロメタン(30 mL)中ピロリジン-3-イルメタンスルホネート(2.5 g、15 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(5 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(2.5 g、収率：83%)を得た。

【0180】

工程D：

【化126】

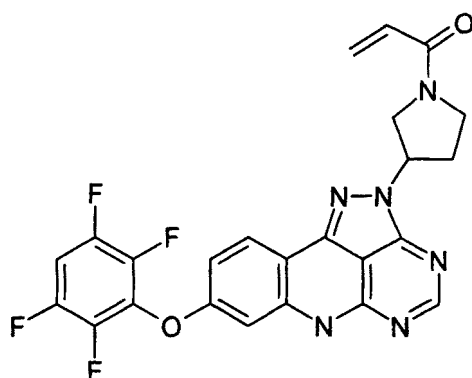
10



20

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化127】



30

手順：

1-アクリロイルピロリジン-3-イルメタンスルホネート(62 mg、0.306 mmol、2.0当量)及び炭酸セシウム(149 mg、0.459 mmol、3.0当量)を、DMF(2 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60 mg、0.152 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を90 で4時間攪拌し、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水、10%~100%の勾配(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して実施例23の化合物(18 mg、収率：11%)及び実施例24の化合物(3.5 mg、収率：2%)を得た。

40

分光データ：

実施例23：

50

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.780分； $m/z=517.1[M+H]^+$ ；総運転時間：7分。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.35 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.73-5.57 (m, 2H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 3H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.70-2.42 (m, 2H)。

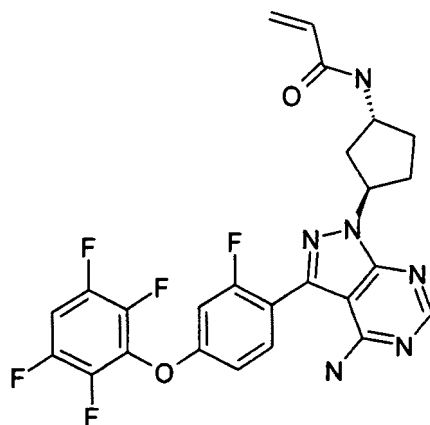
実施例 2 4：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=0.813分； $m/z=497.0[M+H]^+$ ；総運転時間：1.5分。

【0181】

実施例 2 5

【化128】



N-((1*r*,3*r*)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド
手順：

N-((1*r*,3*r*)-3-(4-アミノ-3-ヨード-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド(70 mg、0.17 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(135 mg、0.35 mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(56 mg、0.52 mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(20 mg、0.0175 mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン(10 mL、1/1、*v/v*)に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85℃で40分間撹拌し、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5%*HCl*、10%~100%の勾配(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(4 mg、収率：4%)。

分光学データ：

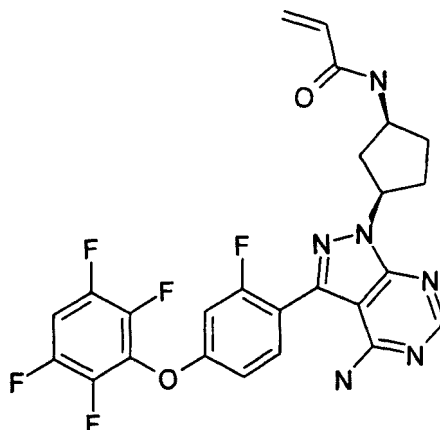
LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.935分； $m/z=531.1[M+H]^+$ ；総運転時間：7分。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.21-6.17 (m, 1H), 6.08-6.04 (m, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 3.5H), 2.04-1.96 (m, 1.5H), 1.62-1.59 (m, 1H)。

【0182】

実施例 2 6

【化 1 2 9】

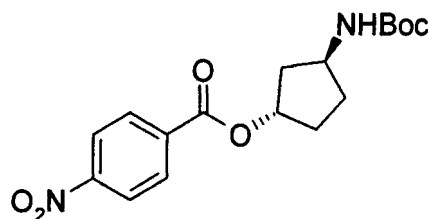


10

N-((1s,3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド

工程 A :

【化 1 3 0】



20

(1s,3s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチル4-ニトロベンゾエート

手順 :

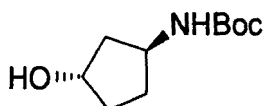
tert-ブチル(1s,3r)-3-ヒドロキシシクロペンチルカルバメート(2.25 g、11.2 mmol、1.0当量)、4-ニトロ安息香酸(4.67 g、28.0 mmol、2.5当量)及びトリフェニルホスフィン(4.4 g、16.8 mmol、1.5当量)をトルエン(50 mL)及びテトラヒドロフラン(12 mL)に溶解させた。ジエチルアゾジホルメート(3.0 g、16.8 mmol、1.5当量)を生じた混合物に添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で12時間攪拌し、減圧下で蒸発させて溶媒を取り除いた。ジクロロメタン(500 L)を残渣に加え、30分間攪拌し、次いでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=10：1～1：1)標的化合物(0.6 g、収率：15%)を得た。

30

【0 1 8 3】

工程 B :

【化 1 3 1】



40

tert-ブチル(1s,3s)-3-ヒドロキシシクロペンチルカルバメート

手順 :

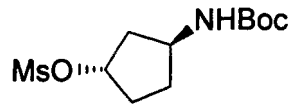
炭酸カリウム(177 mg、1.28 mmol、1.5当量)を、メタノール(5 mL)中(1s,3s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチル-4-ニトロベンゾエート(300 mg、0.86 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、ジクロロメタン(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(180 mg、収率：90%)を得た。

50

【 0 1 8 4 】

工程 C :

【 化 1 3 2 】



(1s,3s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチルメタンスルホネート

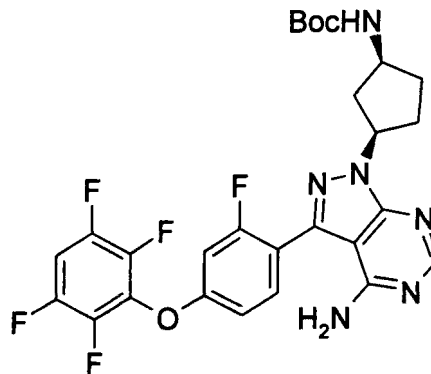
手順 :

トリエチルアミン(180 mg、1.79 mmol、2.0当量)及び塩化メタンスルホニル(204 mg、1.79 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(3 mL)中tert-ブチル(1s,3s)-3-ヒドロキシシクロペンチルカルバメート(180 mg、0.895 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0℃で添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、水(5 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(5 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(200 mg、収率：80%)を得た。

【 0 1 8 5 】

工程 D :

【 化 1 3 3 】



tert-ブチル(1s,3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルカルバメート

手順 :

炭酸セシウム(66 mg、0.202 mmol、2.0当量)及び3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(40 mg、0.101 mmol、1.0当量)を、DMF(1 mL)中(1s,3s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチルメタンスルホネート(56 mg、0.202 mmol、2.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85℃で12時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1：1)標的化合物(9 mg、収率：15%)を得た。

【 0 1 8 6 】

工程 E :

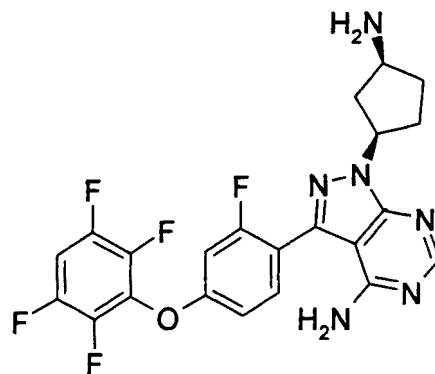
10

20

30

40

【化 1 3 4】



10

1-((1r,3s)-3-アミノシクロペンチル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

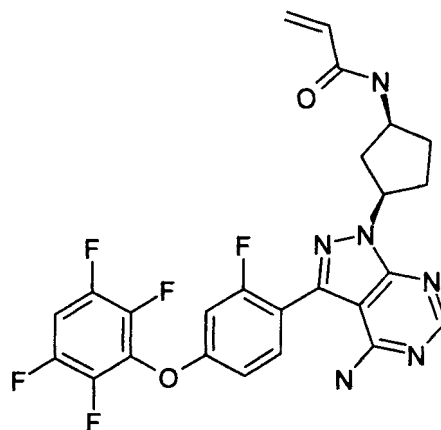
4M HCl/EA(1.0 mL)を、酢酸エチル(1 mL)中tert-ブチル(1s,3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート(9 mg、0.015 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(8 mg、収率：100%)。

20

【 0 1 8 7】

工程 F：

【化 1 3 5】



30

N-((1s,3r)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)アクリルアミド

手順：

トリエチルアミン(3.0 mg、0.03 mmol、2.0当量)及び塩化アクリロイル(1.5 mg、0.017 mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(1 mL)中1-((1r,3s)-3-アミノシクロペンチル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(8 mg、0.015 mmol、1.0当量)の溶液に0 で滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、水(5 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(5 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(1.0 mg、収率：12%)。

40

分光学データ：

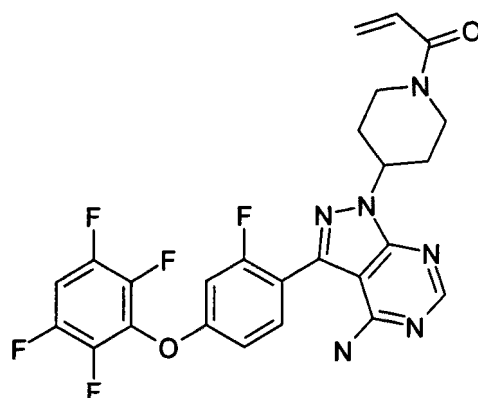
LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.424分；m/z=531.2[M+H]⁺；総運転時間：3分。

【 0 1 8 8】

50

実施例 27

【化 136】



10

1-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手段：

炭酸カリウム(42 mg、0.304 mmol、2.0当量)及び1-アクリロイルピペリジン-4-イルメタンスルホネート(71 mg、0.304 mmol、2.0当量)を、DMF(1 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60 mg、0.152 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85℃で3時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(1.1 mg、収率：1.3%)。

20

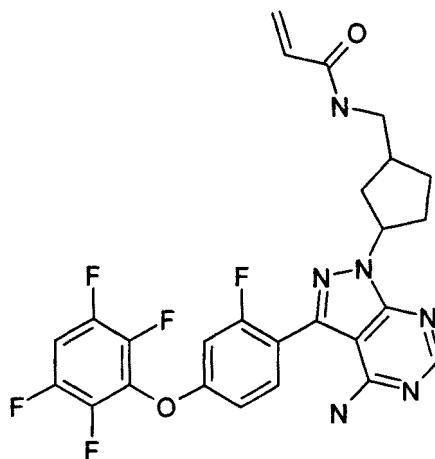
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.834分；m/z=531.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0189】

実施例 28

【化 137】



30

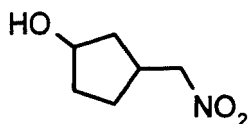
N-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)アクリルアミド

【0190】

工程 A：

40

【化 1 3 8】



3-(ニトロメチル)シクロペンタノール

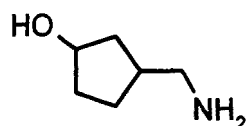
手順：

NaBH₄(1.06 g、27.94 mmol、2.0当量)を、メタノール(20 mL)中3-(ニトロメチル)シクロペンタノン(2.0 g、14.0 mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を0 で2 10
時間攪拌し、水(2 mL)でクエンチし、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(2.0 g、収率：98%)を得た。

【 0 1 9 1】

工程 B：

【化 1 3 9】



3-(アミノメチル)シクロペンタノール

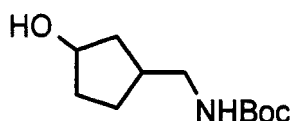
手順：

ラネーニッケル(200 mg、10%)を、エタノール(30 mL)中3-(ニトロメチル)シクロペンタノール(2.0 g、13.8 mmol、1.0当量)の溶液に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素で三回脱気し、次いで50 で12時間、水素(50 psi)下で攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(1.5 g、収率：94%)を得た。

【 0 1 9 2】

工程 C：

【化 1 4 0】



tert-ブチル(3-ヒドロキシシクロペンチル)メチルカルバメート

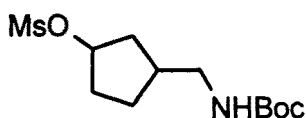
手順：

(Boc)₂O(3.1 g、14.33 mmol、1.1当量)及びトリエチルアミン(3.95 g、39.07 mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(20 mL)中3-(アミノメチル)シクロペンタノール(1.5 g、13.0 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20 で12時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥 40
して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1：0～7：3)、標的化合物(0.7 g、収率：25%)を得た。

【 0 1 9 3】

工程 D：

【化 1 4 1】



3-((tert-ブトキシカルボニル)メチル)シクロペンチルメタンスルホネート

手順：

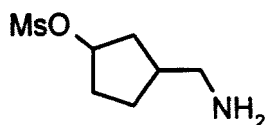
トリエチルアミン(0.98 g、9.75 mmol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(0.74 g、6.5 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(25 mL)中tert-ブチル(3-ヒドロキシシクロペンチル)メチルカルバメート(0.7 g、3.25 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を20 で14時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(20 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(0.76 g、収率：80%)を得た。

【0194】

工程 E：

【化142】

10



3-(アミノメチル)シクロペンチルメタンスルホネート

手順：

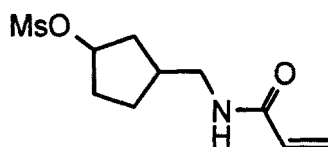
4M HCl/EA(10 mL)を、ジクロロメタン(20 mL)中3-((tert-ブトキシカルボニル)メチル)シクロペンチルメタンスルホネート(760 mg、2.59 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(590 mg、収率：100%)。

【0195】

工程 F：

【化143】

20



30

3-(アクリルアミドメチル)シクロペンチルメタンスルホネート

手順：

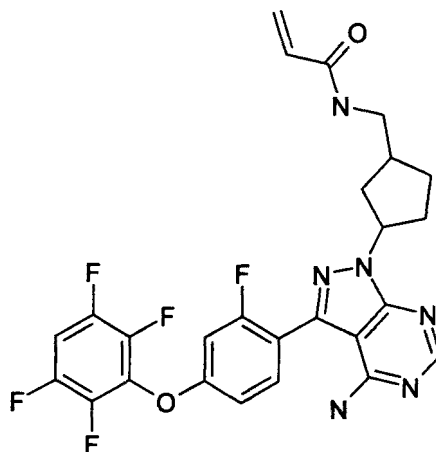
トリエチルアミン(530 mg、5.3 mmol、2.0当量)及び塩化アクリロイル(280 mg、3.2 mmol、1.2当量)を、ジクロロメタン(15 mL)中3-(アミノメチル)シクロペンチルメタンスルホネート(590 mg、2.6 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させてろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(400 mg、収率：60%)を得た。

【0196】

工程 G：

40

【化 1 4 4】



10

N-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)アクリルアミド

手順：

炭酸カリウム(98 mg、0.712 mmol、4.0当量)及び3-(アクリルアミドメチル)シクロペンチルメタンスルホネート(131 mg、0.534 mmol、3.0当量)を、DMF(1 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(70 mg、0.178 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を90℃で12時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%～100%の勾配(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(1.6 mg、収率：0.6%)。

20

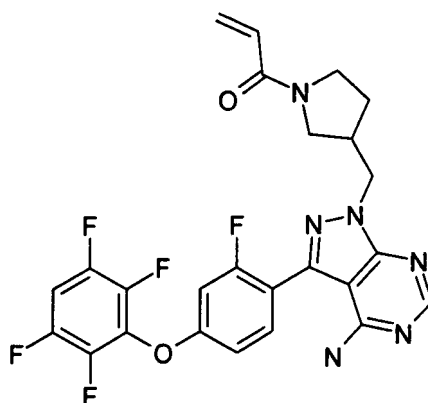
分光光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.920分；m/z=545.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0 1 9 7】

実施例 2 9

【化 1 4 5】



30

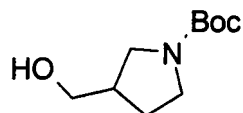
1-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0 1 9 8】

工程 A：

40

【化 1 4 6】



tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

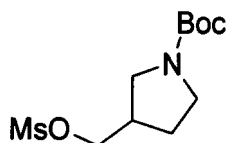
BH₃ (1 M、90 mL、90 mmol、3.0当量)を、テトラヒドロフラン(30 mL)中1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(6.45 g、30 mmol、1.0当量)の溶液に0 で滴下した。添加を終了した後、反応混合物を室温になるまで加温し、45 に加熱して2時間攪拌した。反応混合物を0 のHCl (3N、5 mL)でクエンチし、水(100 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(200 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて飽和NaHCO₃(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(4.0 g、収率：67%)を得た。

10

【 0 1 9 9】

工程 B：

【化 1 4 7】



20

tert-ブチル3-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

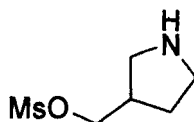
トリエチルアミン(3.02 g、30.0 mmol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(2.28 g、20 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(20 mL)中tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-ホルメート(0.7 g、3.25 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチし、分離して水相をジクロロメタン(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(2.5 g、収率：90%)を得た。

30

【 0 2 0 0】

工程 C：

【化 1 4 8】



ピロリジン-3-イルメチルメタンスルホネート

40

手順：

4M HCl/EA(10 mL)を、酢酸エチル(40 mL)中tert-ブチル3-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピロリジン-1-ホルメート(2.5 g、8.9 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩(1.9 g、収率：100%)を得た。

【 0 2 0 1】

工程 D：

C=CC(=O)N1CC(C1)COC

手順：

10

工程 E :

C=CC(=O)N1CCCC1CCn2nc3ncnc3c2c2ccc(Oc3cc(F)c(F)c(F)c3F)cc2F

20

30

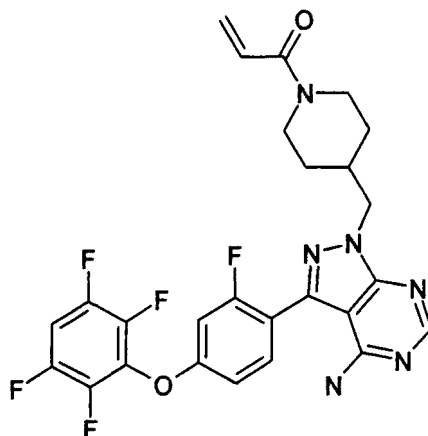
40

分光学データ：

【 0 2 0 3 】

实施例 30

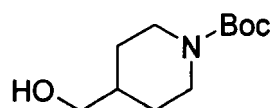
【化 1 5 1】



10

1-(4-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
工程 A :

【化 1 5 2】



20

tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-ホルメート

手順 :

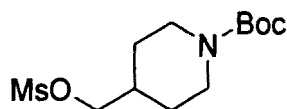
テトラヒドロフラン(15 mL)中LiAlH₄(520 mg、0.013 mmol、0.7当量)の溶液を、テトラヒドロフラン(15 mL)中1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジホルメート(5.0 g、19.0 mmol、1.0当量)の溶液に0 で滴下した。添加終了後、反応混合物を0 で2時間撹拌した。反応混合物を水(1 mL)でクエンチし、次いで15% NaOH(1 mL)を添加した。10分間撹拌した後、生じた混合物に水(1 mL)を添加し、無水硫酸マグネシウムで30分間乾燥させた。混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(4.0 g、収率 : 96 %)

30

【0 2 0 4】

工程 B :

【化 1 5 3】



tert-ブチル4-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピペリジン-1-ホルメート

手順 :

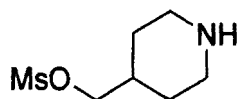
トリエチルアミン(3.76 g、37.2 mmol、2.0当量)及び塩化メタンスルホニル(3.19 g、27.9 mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(25 mL)中tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-ホルメート(4.0 g、18.6 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を20 で14時間撹拌し、水(20 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(50 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(4.5 g、収率 : 83%)を得た。

40

【0 2 0 5】

工程 C :

【化 1 5 4】



ピペリジン-4-イルメチルメタンスルホネート

手順：

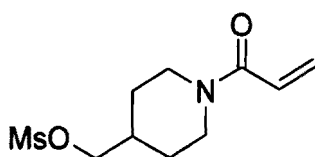
4M HCl/EA(20 mL)を、ジクロロメタン(20 mL)中tert-ブチル4-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピペリジン-1-ホルメート(4.5 g、13.5 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩(3.5 g、収率：95%)を得た。

10

【 0 2 0 6】

工程 D：

【化 1 5 5】



20

(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)メチルメタンスルホネート

手順：

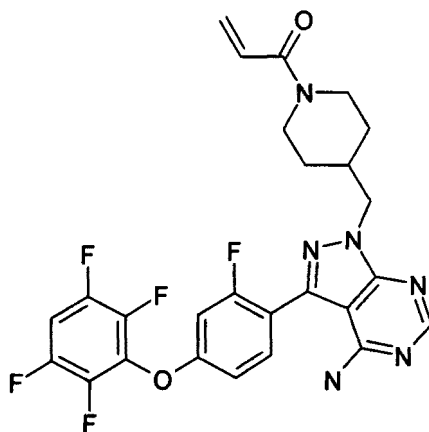
トリエチルアミン(4.63 g、45.7 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(1.38 g、15.2 mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(15 mL)中ピペリジン-4-イルメチルメタンスルホネート(3.5 g、15.2 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで水(60 mL)でクエンチした。水層をジクロロメタン(100 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(2.5 g、収率：66%)を得た。

【 0 2 0 7】

工程 E：

30

【化 1 5 6】



40

1-(4-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
手順：

炭酸カリウム(42 mg、0.304 mmol、2.0当量)及び3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60 mg、0.152 mmol、1.0当量)を、DMF(2 mL)中(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)メチルメタンスルホネ

50

ート (75 mg、0.304 mmol、2.0当量) の溶液に添加した。反応混合物を 80 で 3 時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18 逆相カラムを備えた HPLC によって精製し (移動相: アセトニトリル/水/0.5% HCl、10% ~ 100% の勾配 (体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た (5 mg、収率: 6%)。

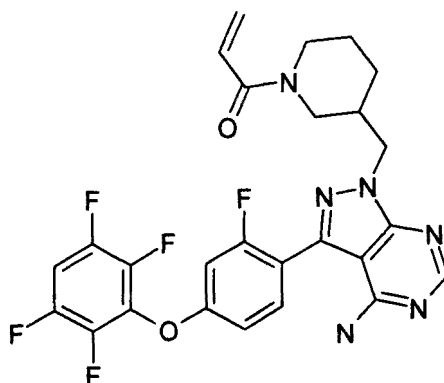
分光学データ:

LC/MS (方法: UFLC): RT=2.820 分; $m/z=545.1 [M+H]^+$; 総運転時間: 7 分。

【0208】

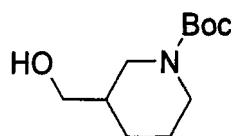
実施例 31

【化157】



1-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
工程 A:

【化158】



tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-ホルメート

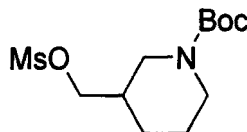
手順:

LiAlH_4 (580 mg、15.3 mmol、0.7当量) を、テトラヒドロフラン (30 mL) 中 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 (5.0 g、21.8 mmol、1.0当量) の溶液に 0 で添加した。添加終了後、反応混合物を 0 で 12 時間攪拌した。反応を水 (1 mL) でクエンチし、次いで 15% NaOH (1 mL) を添加した。室温で 10 分間攪拌した後、水 (1 mL) を生じた混合物に添加し、この生じた混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、セライトでろ過し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物 (3.9 g、収率: 93%) を得た。

【0209】

工程 B:

【化159】



tert-ブチル3-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピペリジン-1-ホルメート

手順:

トリエチルアミン (1.9 g、18.6 mmol、2.0当量) 及び塩化メタンスルホニル (2.12 g、18.6 mmol、2.0当量) を、ジクロロメタン (20 mL) 中 tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-ホルメート (2.0 g、18.6 mmol、1.0当量) の溶液に、続けて 0 で添加した。反

10

20

30

40

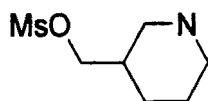
50

応混合物を0 で1時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチして分離し、水相をジクロロメタン(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(2.5 g、収率：92%)を得た。

【0210】

工程C：

【化160】



10

ピペリジン-3-イルメチルメタンスルホネート

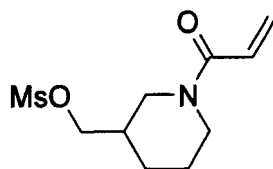
手順：

4M HCl/EA(10 mL)を、酢酸エチル(40 mL)中tert-ブチル3-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピペリジン-1-ホルメート(2.5 g、8.5 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(1.93 g、収率：98%)。

【0211】

工程D：

【化161】



20

(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート

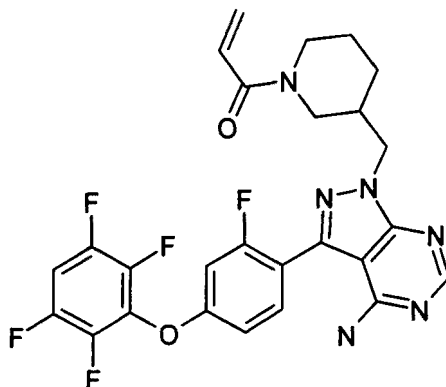
手順：

トリエチルアミン(1.67 g、16.6 mmol、2.0当量)及び塩化アクリロイル(0.82 g、9.1 mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(30 mL)中ピペリジン-3-イルメチルメタンスルホネート(1.93 g、8.3 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(1.5 g、収率：71%)を得た。

【0212】

工程E：

【化162】



40

1-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

50

炭酸セシウム(99 mg、0.304 mmol、2.0当量)及び3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60 mg、0.152 mmol、1.0当量)を、DMF(2 mL)中(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート(75 mg、0.304 mmol、2.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80℃で12時間撹拌し、室温に冷却してろ過した。ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(2 mg、収率：2%)。

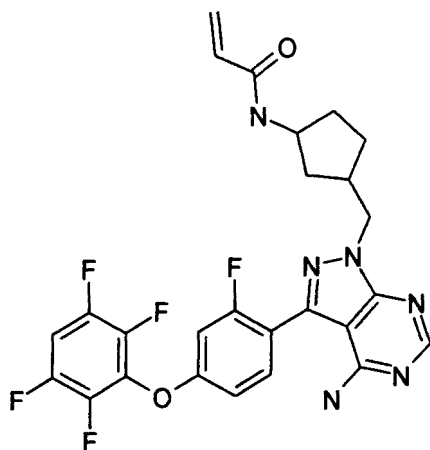
分光光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.947分；m/z=545.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0213】

実施例32

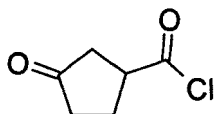
【化163】



N-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド

工程A：

【化164】



塩化3-オキソシクロペンタンカルボニル

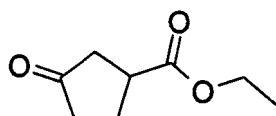
手順：

DMF(3滴)及び塩化オキサリル(3.8 g、30 mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(30 mL)中3-オキソ-1-シクロペンタンカルボン酸(1.28 g、10 mmol、1.0当量)に0℃で滴下した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物を得た(1.2 g、収率：82%)。

【0214】

工程B：

【化165】



エチル3-オキソシクロペンタンホルメート

手順：

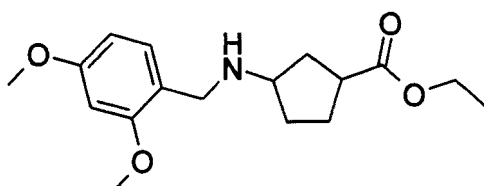
トリエチルアミン(3.8 g、30 mmol、2.0当量)及びエタノール(754 mg、16.37 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(20 mL)中塩化3-オキシシクロペンタンカルボニル(1.28 g、8.2 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチして分離した。水相をジクロロメタン(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)標的化合物(0.6 g、収率：47%)を得た。

【0215】

工程C：

【化166】

10



エチル3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)シクロペンタンホルメート

手順：

2,4-ジメトキシベンジルアミン(556 mg、4.66 mmol、1.0当量)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(446 mg、3.32 mmol、1.4当量)及び酢酸(200 mg、3.32 mmol、1.0当量)を、テトラヒドロフラン(5 mL)中エチル3-オキシシクロペンタンホルメート(520 mg、3.32 mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチして分離させた。水相を酢酸エチル(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)標的化合物(250 mg、収率：44%)を得た。

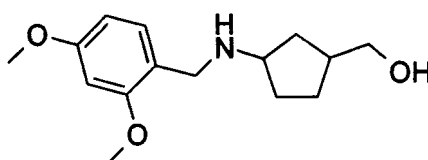
【0216】

工程D：

【化167】

20

30



(3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノール

手順：

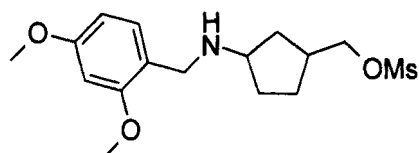
LiAlH₄ (17 mg、0.445 mmol、0.7当量)を、テトラヒドロフラン(5 mL)中エチル3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)シクロペンタンホルメート(200 mg、0.65 mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、水(0.2 mL)でクエンチし、次いで15% NaOH(0.2 mL)を添加した。室温で10分間の攪拌の後、生じた混合物に水(0.6 mL)を添加した。生じた混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いでセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(150 mg、収率：87%)を得た。

【0217】

工程E：

40

【化 1 6 8】



(3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)シクロペンチル)メチルメタンスルホネート

手順：

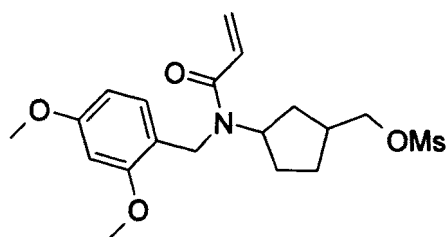
トリエチルアミン(171 mg、1.7 mmol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(129 mg、1.13 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(20 mL)中(3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノール(150 mg、0.566 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、水(10 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(194 mg、収率：100%)を得た。

10

【 0 2 1 8】

工程 F：

【化 1 6 9】



20

(3-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)アクリルアミド)シクロペンチル)メチルメタンスルホネート

手順：

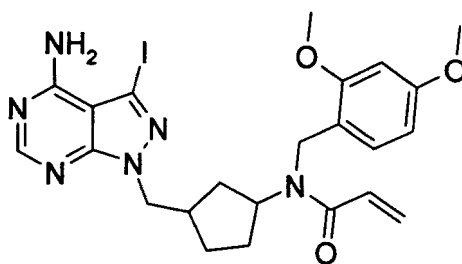
トリエチルアミン(220 mg、2.18 mmol、3.0当量)及び塩化アクリロイル(79 mg、0.873 mmol、1.2当量)を、ジクロロメタン(10 mL)中(3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)シクロペンチル)メチルメタンスルホネート(250 mg、0.727 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチして分離させた。水相をジクロロメタン(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(200 mg、収率：69%)を得た。

30

【 0 2 1 9】

工程 G：

【化 1 7 0】



40

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(3-((4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド

手順：

炭酸カリウム(79 mg、0.57 mmol、2.5当量)及び3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジ

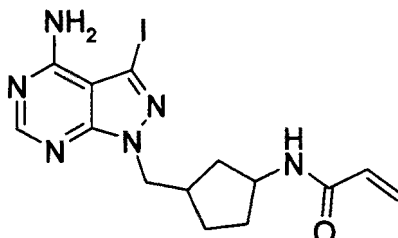
50

ン-4-アミン(60 mg、0.23 mmol、1.0当量)を、DMF(5 mL)中(3-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)アクリルアミド)シクロペンチル)メチルメタンスルホネート(137 mg、0.34 mmol、1.5当量)の溶液に添加した。反応混合物を90 で12時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:3)で精製して、標的化合物を得た(60 mg、収率：62%)。

【0220】

工程H：

【化171】



10

N-(3-((4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド

手順：

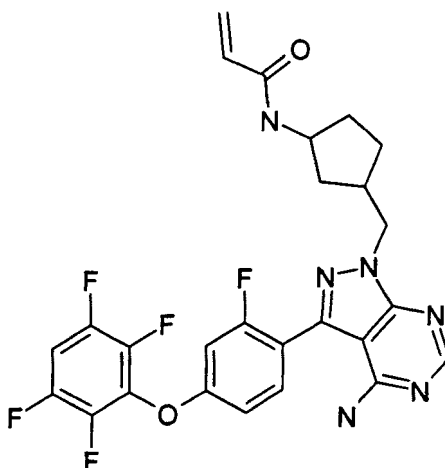
Et₃SiH(0.5 mL)を、トリフルオロ酢酸(3 mL)中N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(3-((4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド(60 mg、0.14 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を還流して3時間攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させて溶媒を取り除いた。残渣を酢酸エチル(10 mL)で溶解させ、飽和NaHCO₃(10 mL)及びブライン(10 mL)でそれぞれ一回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:3)で精製して、標的化合物を得た(15 mg、収率：35%)。

20

【0221】

工程I：

【化172】



40

N-(3-((4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド

手順：

N-(3-((4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド(15 mg、0.036 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(21 mg、

50

0.054 mmol、1.5当量)、炭酸カリウム(17 mg、0.127 mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(4 mg、0.0036 mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン(8 mL、3/1、v/v)中に溶解させた。反応混合物を、マイクロ波照射を伴う窒素雰囲気下、85 °Cで30分間攪拌し、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:3)で精製して、標的化合物を得た(5 mg、収率：40%)。

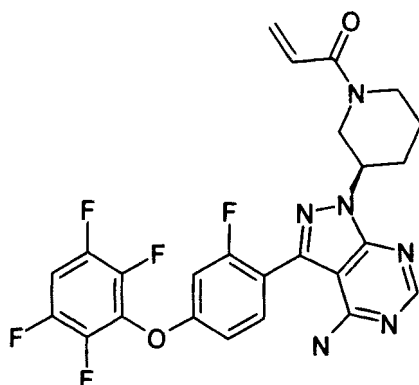
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=0.810分；m/z=545.0[M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【0222】

実施例33及び34

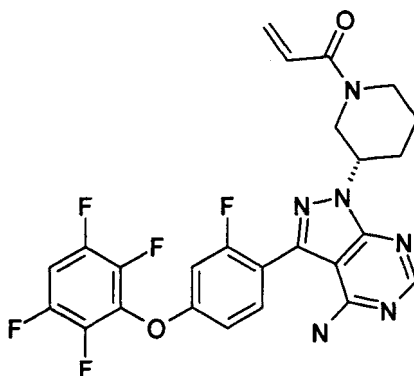
【化173】



1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0223】

【化174】



1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(750 mg)を、SFC(Chiralcel OJ、20 µm；超臨界CO₂：C₂H₅OH(0.2%DEA)、v/v、200 ml/分)によってキラル分離し、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(280 mg、ee：100%)及び1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(330 mg、ee：98%)を得た。

【0224】

分光学データ：

実施例 3 3：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.002分；m/z=531.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.36 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.62-6.54 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1.5H), 4.59-4.56 (m, 0.5H), 4.21-4.17 (m, 0.5H), 4.04-4.01 (m, 0.5H), 3.76-3.71 (m, 0.5H), 3.40-3.35 (m, 0.5H), 3.22-3.15 (m, 0.5H), 2.93-2.87 (m, 0.5H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.04-1.68 (m, 2H).

【 0 2 2 5 】

実施例 3 4：

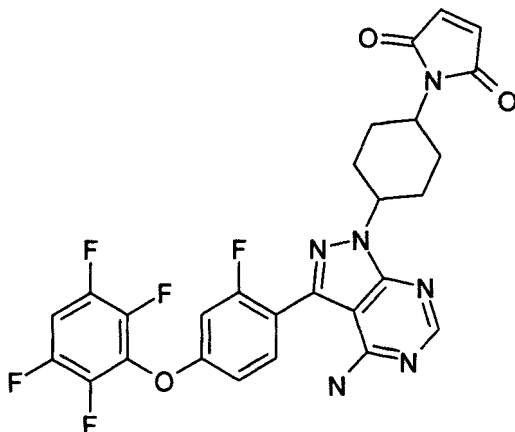
LC/MS(方法：UFLC)：RT=3.006分；m/z=531.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.24 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.85-6.63 (m, 1H), 6.21-6.09 (m, 1H), 5.77-5.61 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 1.5H), 3.90-3.85 (m, 0.5H), 3.51-3.45 (m, 0.5H), 3.34-3.17 (m, 1.5H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H).

【 0 2 2 6 】

実施例 3 5

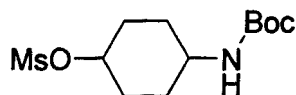
【 化 1 7 5 】



1-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

工程 A：

【 化 1 7 6 】



4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート

手順：

トリエチルアミン(9.4 g、92 mmol、2.0当量)及び塩化メタンスルホニル(10.5 g、92 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(100 mL)中tert-ブチル4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(10 g、46 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0℃で添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、飽和NaHCO₃(50 mL)でクエンチして分離させた。水相をジクロロメタン(30 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(11 g、収率：80%)を得た。

【 0 2 2 7 】

工程 B：

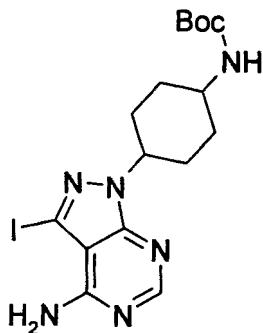
10

20

30

40

【化 1 7 7】



10

tert-ブチル4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート

手順：

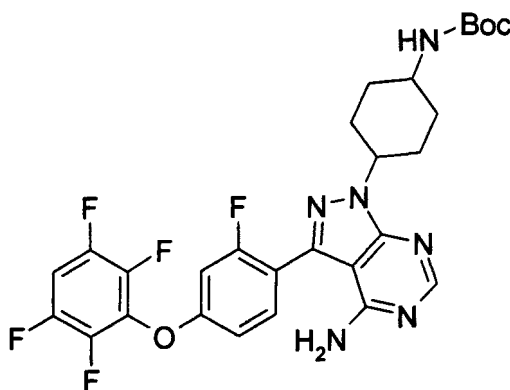
炭酸セシウム(5.0 g、15.3 mmol、2.0当量)及び4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート(4.5 g、15.3 mmol、2.0当量)を、DMF(10 mL)中3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(2.0 g、7.66 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80 で12時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)標的化合物(1.1 g、収率：31%)を得た。

20

【 0 2 2 8】

工程 C：

【化 1 7 8】



30

tert-ブチル4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート

手順：

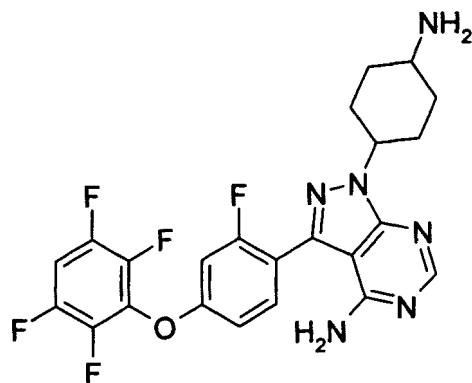
Tert-ブチル4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート(0.82 g、1.79 mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.0 g、2.69 mmol、1.5当量)、リン酸カリウム(0.76 g、3.68 mmol、2.0当量)及びPd-118(58 mg、0.089 mmol、0.05当量)を、1,4-ジオキサノ/水(10 mL、5/1、v/v)に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、80 で12時間撹拌した。反応溶液を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:3)で精製して、標的化合物を得た(800 mg、収率：80%)。

40

【 0 2 2 9】

工程 D：

【化 1 7 9】



10

1-(4-(4-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

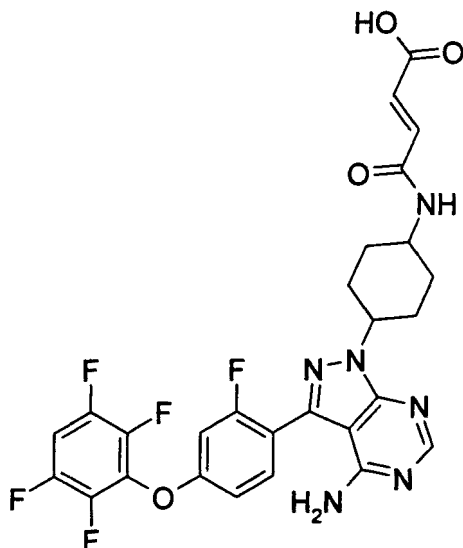
4M HCl/EA(5 mL)を、酢酸エチル(10 mL)中tert-ブチル4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート(800 mg、1.35 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(600 mg、収率：90%)。

20

【 0 2 3 0】

工程 E：

【化 1 8 0】



30

4-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸

40

手順：

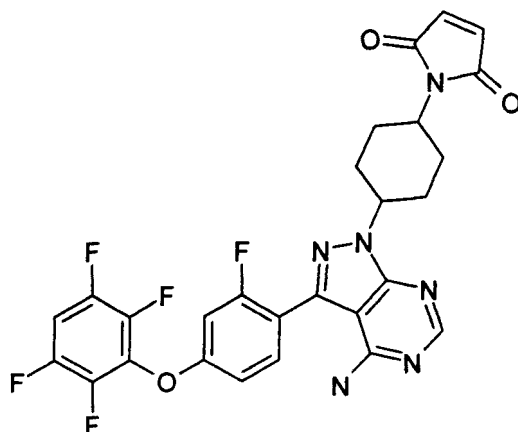
ジクロロメタン(0.2 mL)中トリエチルアミン(41 mg、0.408 mmol、2.0当量)及び無水マレイン酸(20 mg、204 mmol、1.0当量)との混合物を、ジクロロメタン(1 mL)中1-(4-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100 mg、0.204 mmol、1.0当量)の溶液に0 で滴下した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、水(10 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(100 mg、収率：83%)を得た。

【 0 2 3 1】

工程 F：

50

【化 1 8 1】



10

1-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

手順：

4-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸 (50 mg、0.085 mmol、1.0当量)をPPA(0.5 mL)に溶解させた。反応混合物を110 で4時間撹拌し、次いで氷水(5 mL)中に注いで反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル(5 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%～100%の勾配溶離(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除いて標的化合物を得た(1.5 mg、収率：3%)。

20

分光光学データ：

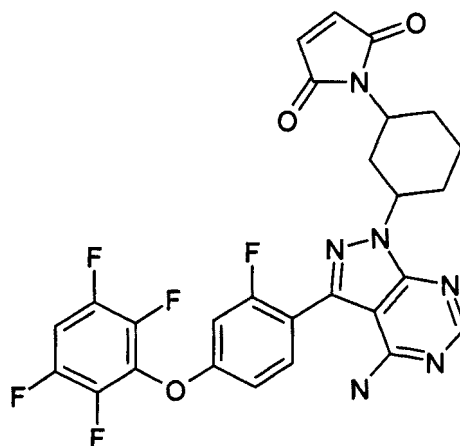
LC/MS(方法：UFLC)：RT=4.399分；m/z=571.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 2 3 2】

実施例 3 6

【化 1 8 2】

30



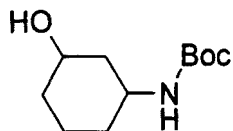
40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

【 0 2 3 3】

工程 A：

【化 1 8 3】



tert-ブチル3-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート

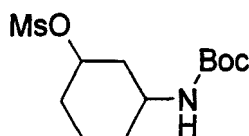
手順：

水素化ホウ素ナトリウム(710 mg、18.8 mmol、2.0当量)を、メタノール(20 mL)中tert-ブチル3-オキソシクロヘキシルカルバメート(2.0 g、9.38 mmol、1.0当量)の溶液に0 で 10
 添加した。反応を室温で14時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチし、酢酸エチル(30 mL)で3
 回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥
 して標的化合物(2.0 g、収率：100%)を得た。

【 0 2 3 4】

工程 B：

【化 1 8 4】



3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート

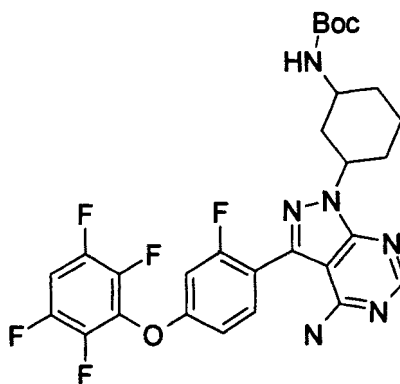
手順：

トリエチルアミン(1.41 g、13.9 mmol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(798 mg、6
 .97 mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(10 mL)中tert-ブチル3-ヒドロキシシクロヘキシル
 カルバメート(1.0 g、4.64 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合
 物を室温で14時間攪拌し、飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(10 m
 L)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠
 心乾燥して標的化合物(1.36 g、収率：100%)を得た。

【 0 2 3 5】

工程 C：

【化 1 8 5】



tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニ
 ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート

手順：

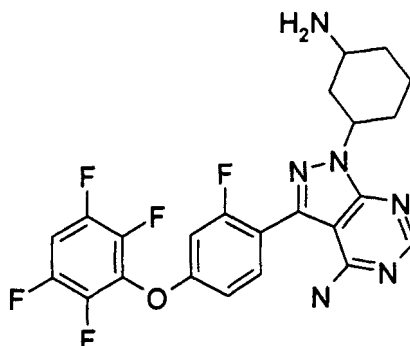
炭酸セシウム(116 mg、0.356 mmol、2.0当量)及び3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロ
 ヘキシルメタンスルホネート(105 mg、0.356 mmol、2.0当量)を、DMF(3 mL)中3-(2-フル
 オロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
 4-アミン(70 mg、0.178 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80 で3時間攪 50

拌し、室温に冷却してろ過した。ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製して、標的化合物を得た(35 mg、収率：33%)。

【 0 2 3 6 】

工程 D :

【 化 1 8 6 】



10

1-(3-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順 :

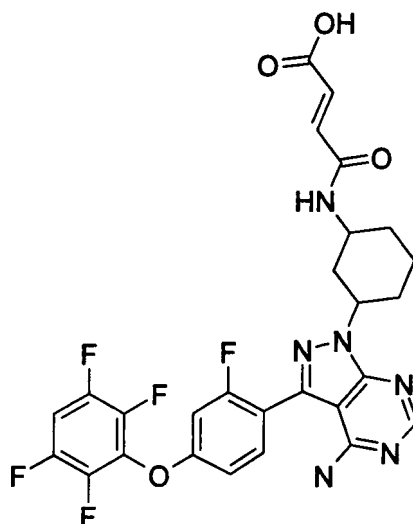
4M HCl/EA(2 mL)を、酢酸エチル(5 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート(34 mg、0.058 mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩(30 mg、収率：100%)を得た。

20

【 0 2 3 7 】

工程 E :

【 化 1 8 7 】



30

4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸

手順 :

ジクロロメタン(0.2 mL)中トリエチルアミン(29.3 mg、0.29 mmol、5.0当量)と無水マレイン酸(5.69 mg、0.058 mmol、1.0当量)との混合物を、ジクロロメタン(3 mL)中1-(3-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(30 mg、0.058 mmol、1.0当量)の溶液に0 で滴下した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、水(10 mL)でクエンチし、次いでジクロロ

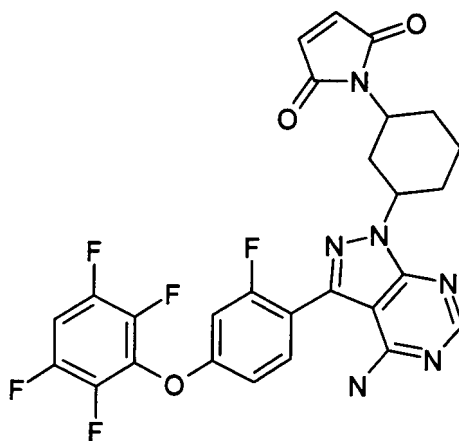
50

メタン(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(16 mg、収率：47%)を得た。

【0238】

工程 F：

【化188】



10

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

手順：

20

4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸(16 mg、0.028 mmol、1.0当量)をPPA(5 mL)に溶解させた。反応混合物を110 で16時間撹拌し、次いで、氷水(10 mL)中に注いで反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水、10%~100%の勾配溶出(体積比))、標的化合物の塩酸塩を得た(0.8 mg、収率：5%)。

分光学データ：

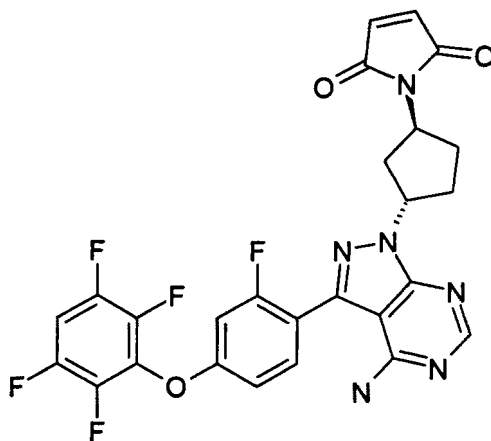
LC/MS(方法：UFLC)：RT=4.429分；m/z=571.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

30

【0239】

実施例 37

【化189】



40

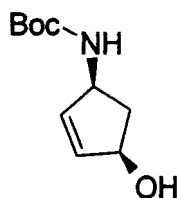
1-((1s,3s)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

【0240】

工程 A：

50

【化 1 9 0】



tert-ブチル(1s,4r)-4-ヒドロキシシクロペンタ-2-エニルカルバメート

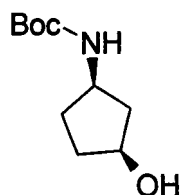
手順：

Mo(Co)₆(1.6 g、6.08 mmol、1.0当量)を、アセトニトリル/水(10 mL、20/1、v/v)中tert-ブチル3-オキサ-2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-ホルメート(6.0 g、30.4 mmol、5.0当量)の溶液に添加した。水素化ホウ素ナトリウム(2.3 g、60.8 mmol、10.0当量)を部分的に上記溶液に30 で添加した。反応混合物を60 で12時間攪拌し、室温に冷却してセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:0 1:1)標的化合物(2.0 g、収率：33%)を得た。

【 0 2 4 1】

工程 B：

【化 1 9 1】



tert-ブチル(1r,3s)-3-ヒドロキシシクロペンチルカルバメート

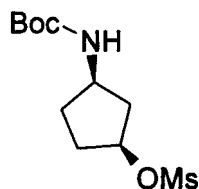
手順：

tert-ブチル(1s,4r)-4-ヒドロキシシクロペンタ-2-エニルカルバメート(2.0 g、10 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解させ、反応フラスコを窒素空気で三回脱気した。10% Pd/C(0.2 g、10%、w/w)を上記混合物に添加し、次いで水素で三回脱気した。反応溶液を水素雰囲気(1気圧)下、室温で14時間攪拌し、セライトでろ過した。ろ液を濃縮し、標的化合物(1.9 g、収率：95%)を得た。

【 0 2 4 2】

工程 C：

【化 1 9 2】



(1s,3r)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチルメタンサルホネート

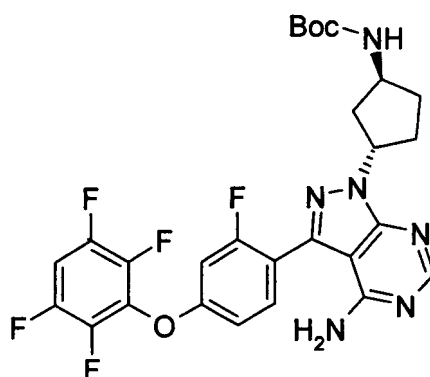
手順：

トリエチルアミン(350 mg、3.48 mmol、2.0当量)及び塩化メタンサルホニル(397 mg、3.48 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(10 mL)中tert-ブチル(1r,3s)-3-ヒドロキシシクロペンチルカルバメート(350 mg、1.74 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(10 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(400 mg、収率：83%)を得た。

【 0 2 4 3】

工程 D :

【化 1 9 3】



10

tert-ブチル(1s,3s)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルカルバメート

手順 :

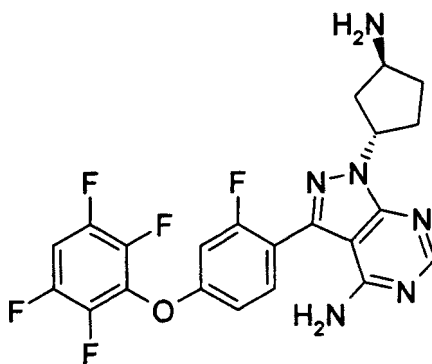
炭酸セシウム(160 mg、0.508 mmol、2.0当量)及び(1s,3r)-3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンチルメタンスルホネート(150 mg、0.508 mmol、2.0当量)を、DMF(3 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100 mg、0.254 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80℃で12時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製して、標的化合物を得た(60 mg、収率:41%)。

20

【0 2 4 4】

工程 E :

【化 1 9 4】



30

1-((1s,3s)-3-アミノシクロペンチル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順 :

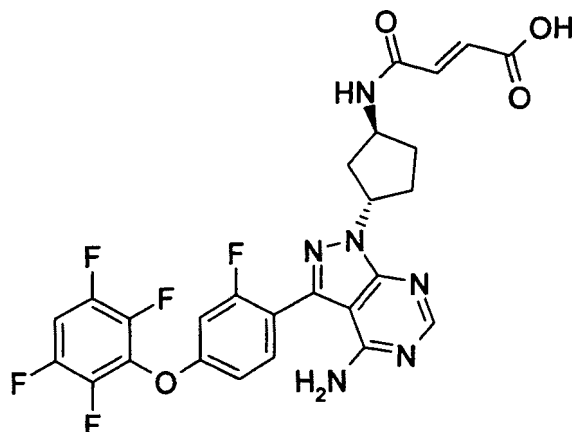
4M HCl/EA(2 mL)を、酢酸エチル(5 mL)中tert-ブチル(1s,3s)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルカルバメート(60 mg、0.104 mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩(41 mg、収率:82%)を得た。

40

【0 2 4 5】

工程 F :

【化 1 9 5】



10

4-((1s,3s)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸

手順：

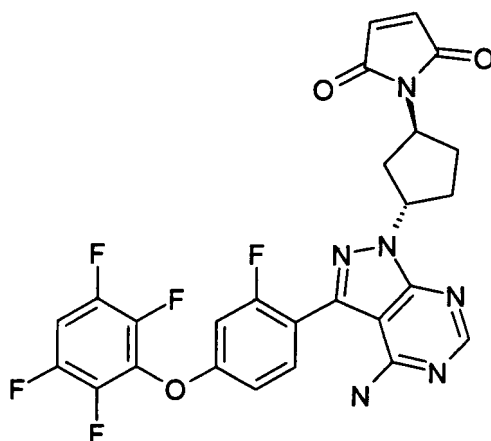
ジクロロメタン(0.2 mL)中トリエチルアミン(16 mg、0.16 mmol、2.0当量)と無水マレイン酸(8 mg、0.08 mmol、1.1当量)との混合物を、ジクロロメタン(0.5 mL)中1-((1s,3s)-3-アミノシクロペンチル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(41 mg、0.08 mmol、1.0当量)の溶液に0
で滴下した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、水(10 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(40 mg、収率：87%)を得た。

20

【0 2 4 6】

工程 G：

【化 1 9 6】



30

1-((1s,3s)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
手順：

4-((1s,3s)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸(40 mg、0.069 mmol、1.0当量)をPPA(0.5 mL)に溶解させた。反応混合物を110 で4時間攪拌し、次いで、氷水(10 mL)中に注いで反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配溶離(体積比))、減圧下で

40

50

蒸発させて揮発性成分を取り除き、凍結乾燥して標的化合物を得た(0.7 mg、収率：2%)。

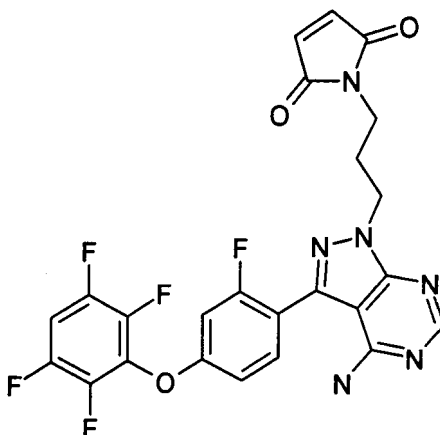
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=4.370分；m/z=557.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0247】

実施例38

【化197】



10

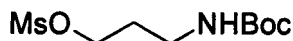
1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

20

【0248】

工程A：

【化198】



3-(tert-ブトキシカルボニル)プロピルメタンスルホネート

手順：

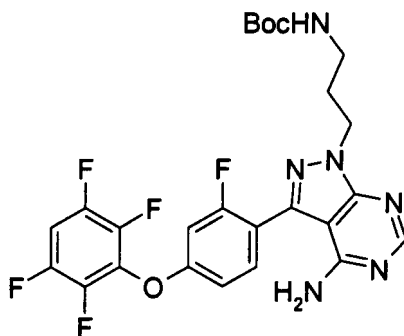
トリエチルアミン(4.5 g、44.6 mol、3.0当量)及び塩化メタンスルホニル(3.37 g、29.6 mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(30 mL)中3-(tert-ブトキシカルボニル)プロピルメタンスルホネート(2.6 g、14.8 mmol、1.0当量)の溶液に、続けて0 で添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、飽和NaHCO₃(50 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(50 mL)で2回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(2.7 g、収率：100%)を得た。

30

【0249】

工程B：

【化199】



40

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピルカルバメート

手順：

50

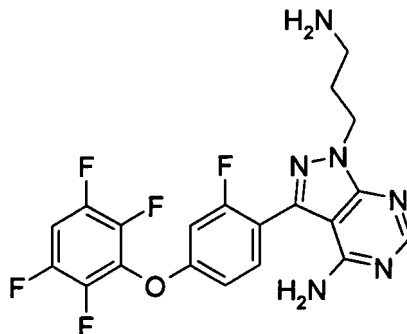
炭酸カリウム(60 mg、0.44 mmol、3.0当量)及び3-(tert-ブトキシカルボニル)プロピルメタンスルホネート(140 mg、0.553 mmol、3.6当量)を、DMF(3 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60 mg、0.153 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を90 で12時間攪拌し、室温に冷却してろ過した。ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製して、標的化合物を得た(50 mg、収率：61%)。

【0250】

工程C：

【化200】

10



20

1-(3-アミノプロピル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

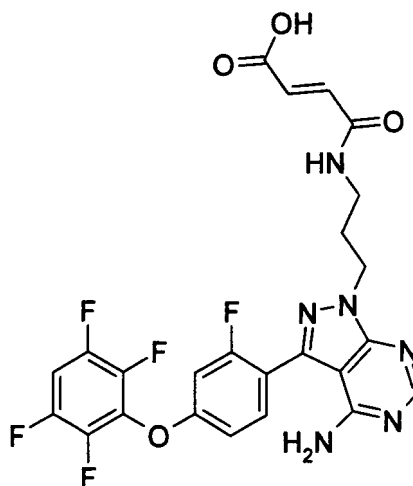
4M HCl/EA(2 mL)を、ジクロロメタン(5 mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピルカルバメート(50 mg、0.09 mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物の塩酸塩(42 mg、収率：100%)を得た。

【0251】

工程D：

【化201】

30



40

4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸

手順：

ジクロロメタン(0.2 mL)中トリエチルアミン(33 mg、0.33 mmol、3.0当量)と無水マレイン酸(11 mg、0.11 mmol、1.0当量)との混合物を、ジクロロメタン(5 mL)中1-(3-アミノプロピル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾ

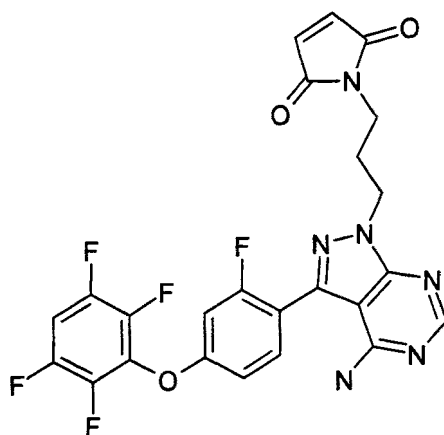
50

ロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50 mg、0.11 mmol、1.0当量)の溶液に0 で滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水(10 mL)でクエンチし、次いで、ジクロロメタン(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して標的化合物(60 mg、収率：100%)を得た。

【0252】

工程E：

【化202】



10

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

手順：

4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸(450 mg、1.28 mmol、1.0当量)をPPA(5 mL)に溶解させた。反応混合物を窒素下、120 で4時間攪拌し、次いで、氷水(10 mL)中に注いで反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。有機相を一つにまとめて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、遠心乾燥して粗生成物を得、この粗生成物を、C18逆相カラムを備えたHPLCによって精製し(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、10%~100%の勾配溶離(体積比))、減圧下で蒸発させて揮発性成分を取り除いて標的化合物を得た(3.5 mg、収率：6%)。

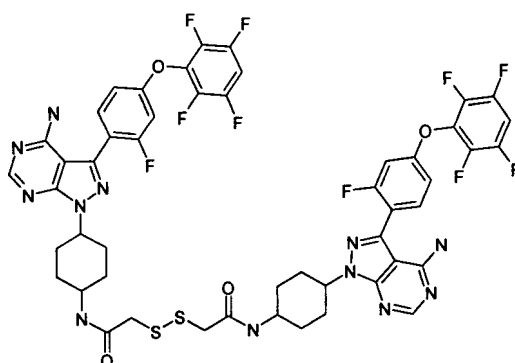
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.902分；m/z=531.1[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0253】

実施例39

【化203】

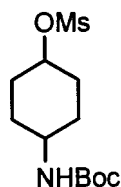


40

【0254】

工程A：

【化 2 0 4】



4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート

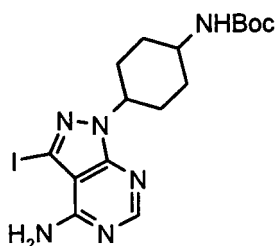
手順：

トリエチルアミン(9.3g、92mmol、2.0当量)および塩化メタンスルホニル(10.5g、92mmol、2.0当量)を続けて、ジクロロメタン(100mL)中tert-ブチル4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(10.0g、46mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20 で14時間攪拌して、飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチした。水相を、ジクロロメタン(200mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(11g、収率：81%)。

【 0 2 5 5】

工程B：

【化 2 0 5】



tert-ブチル4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート

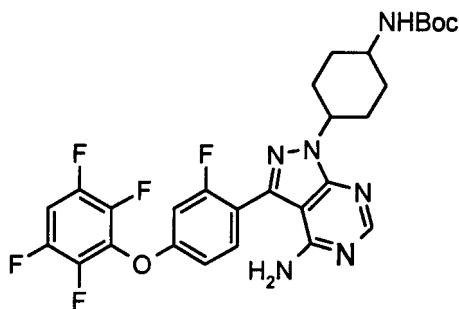
手順：

炭酸セシウム(4.9g、15.3mmol、2.0当量)および4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルメタンスルホネート(4.5g、15.3mmol、2.0当量)を、DMF(10mL)中3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(2.0g、7.66mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80 で12時間攪拌して、セライトを通して濾過し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=4:1)で精製し、標的化合物を得た(1.1g、収率：31%)。

【 0 2 5 6】

工程C：

【化 2 0 6】



tert-ブチル4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート

手順：

tert-ブチル4-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル

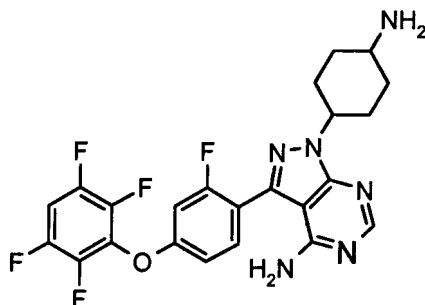
シルカルバメート(0.82g、1.79mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.0g、2.69mmol、1.5当量)、リン酸カリウム(0.76g、3.68mmol、2.0当量)およびPd-118(58mg、0.089mmol、0.05当量)を、1,4-ジオキサン/水(9mL、5/1、v/v)に溶解した。窒素雰囲気下、反応混合物を80℃で12時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水(10mL)に注ぎ、酢酸エチル(10mL)で4回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製して、標的化合物を得た(0.8g、収率：80%)。

【0257】

工程D：

【化207】

10



20

1-(4-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

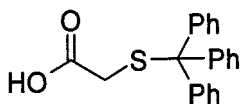
4M HCl/EA(5mL)を、酢酸エチル(5mL)中tert-ブチル4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバメート(800mg、1.35mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(600mg、収率：90%)。

【0258】

工程E：

【化208】

30



2-(トリチルチオ)酢酸

手順：

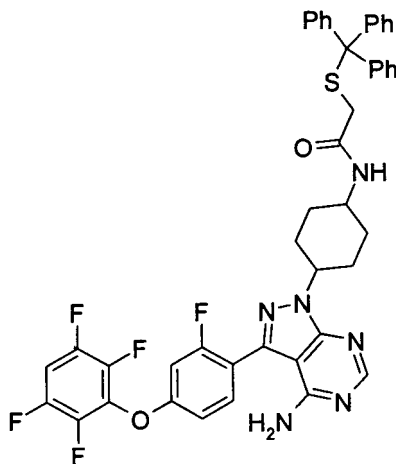
塩化トリフェニルメチル(2.79g、10mmol、1.0当量)およびBF₃·Et₂O(2mL)を、ジクロロメタン(30mL)および酢酸(6mL)中のチオグリコール酸(0.92g、10mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、減圧下で蒸発させて溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル(30mL)に溶解し、水(20mL)およびブライン(20mL)でそれぞれ1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(2.8g、収率：84%)。

40

【0259】

工程F：

【化 2 0 9】



10

N-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-(トリチルチオ)アセトアミド

手順：

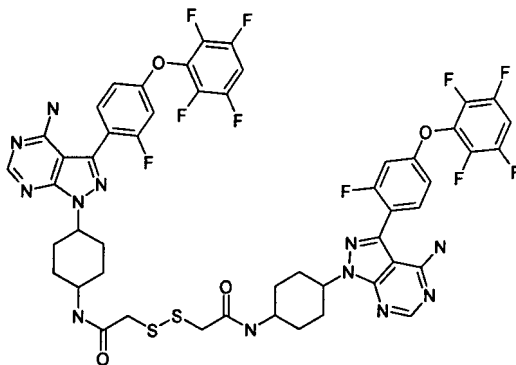
2-(トリチルチオ)酢酸(65mg、0.195mmol、1.2当量)、DIPEA(42mg、0.326mmol、2.0当量)およびHATU(139mg、0.244mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(3mL)中1-(4-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(80mg、0.163mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、ジクロロメタン(30mL)で希釈し、水(20mL)およびブライン(20mL)でそれぞれ 1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(80mg、収率：62%)。

20

【 0 2 6 0】

工程G：

【化 2 1 0】



30

手順：

Et₃SiH(2滴)を、TFA(0.5mL)中N-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-(トリチルチオ)アセトアミド(80mg、0.1mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、水(10mL)でクエンチし、酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、標的化合物を得た(5mg、収率：4%)。

40

分光光学データ：

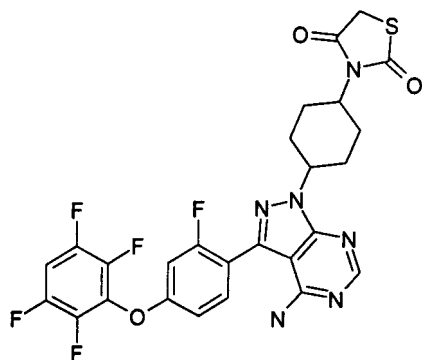
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.442分；m/z = 564.5 [M/2]⁺；総運転時間：7分。

【 0 2 6 1】

実施例40

50

【化 2 1 1】



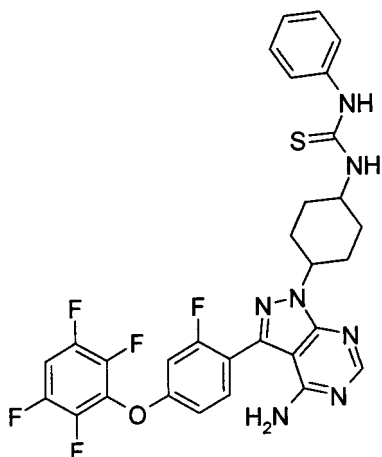
10

3-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)チアゾリジン-2,4-ジオン

【 0 2 6 2】

工程A:

【化 2 1 2】



20

1-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-フェニルチオウレア

30

手順:

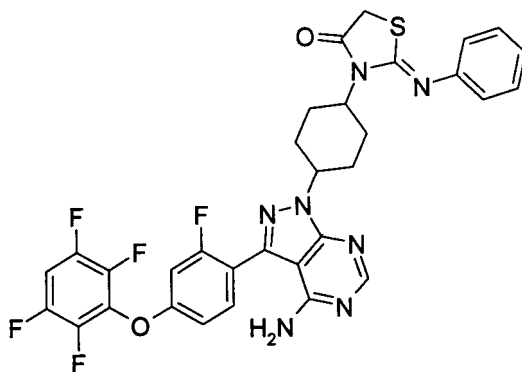
フェニルイソチオシアネート(24.8mg、0.184mmol、0.9当量)を、ジクロロメタン(3mL)中1-(4-アミノシクロヘキシル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.204mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製して、標的化合物を得た(100mg、収率:79%)。

【 0 2 6 3】

工程B:

40

【化 2 1 3】



10

3-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-(フェニルイミノ)チアゾリジン-4-オン

手順：

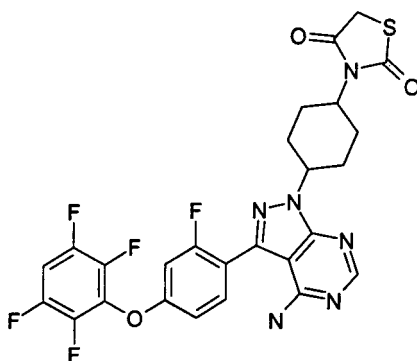
クロロ酢酸(17.4mg、0.184mmol、2.3当量)および酢酸ナトリウム(3.94mg、0.048mmol、0.6当量)を、エタノール(3mL)中1-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-フェニルチオウレア(50mg、0.08mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を110 で 6時間攪拌し、室温に冷却して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(20mg、収率：38%)。

20

【 0 2 6 4】

工程C：

【化 2 1 4】



30

3-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)チアゾリジン-2,4-ジオン

手順：

濃HCl(5mL)中の3-(4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-(フェニルイミノ)チアゾリジン-4-オン(20mg、0.03mmol)の溶液を、110 で6時間攪拌して、室温に冷却して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(2mg、収率：12%)。

40

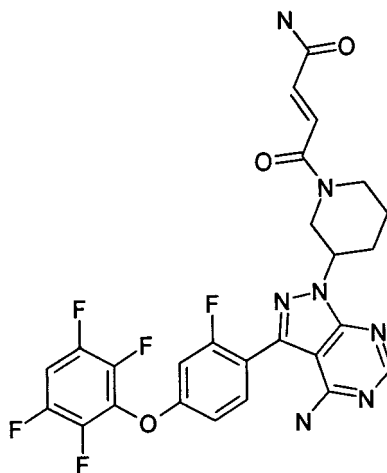
分光光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.794分；m/z = 591.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 2 6 5】

実施例41

【化 2 1 5】



10

(E)-4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-ブタ-2-エンアミド
手順：

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、0.1mmol、1.0当量)、DIPEA(26mg、0.2mmol、2.0当量)およびHATU(50mg、0.0.15mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(3mL)中(E) 20
(E)-4-アミノ-4-オキソ-ブタ-2-エン酸(15mg、0.15mmol、1.5当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、ジクロロメタン(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(20mL)およびブライン(20mL)でそれぞれ1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(5mg、収率：10%)。

分光学データ：

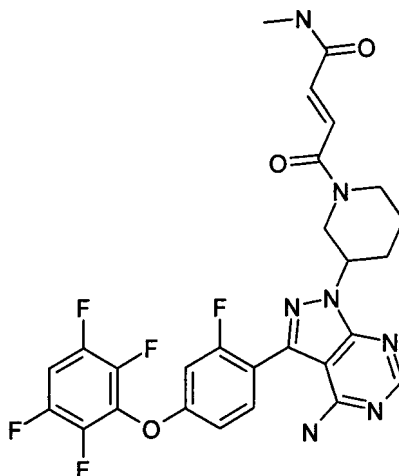
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 0.791分；m/z = 574.0 [M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【 0 2 6 6】

30

実施例42

【化 2 1 6】



40

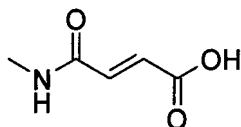
(E)-4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-4-オキソ-ブタ-2-エンアミド

【 0 2 6 7】

工程A：

50

【化 2 1 7】



(E)-4-(メチルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸

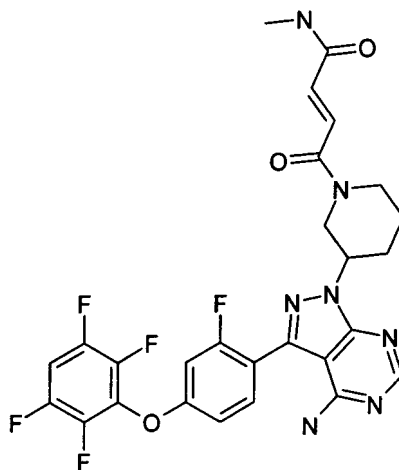
手順：

メチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液、10mL)中のマレイン酸無水物(500mg、5.1mmol、1.0当量)の溶液を、室温で1時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(658mg、収率：100%)。

【 0 2 6 8】

工程B：

【化 2 1 8】



(E)-4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-4-オキソ-ブタ-2-エンアミド

手順：

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(150mg、0.315mmol、1.0当量)、DIPEA(163mg、1.26mmol、4.0当量)およびHATU(180mg、0.472mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(3mL)中(E)-4-(メチルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エン酸(40mg、0.315mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、ジクロロメタン(30mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 (20mL)およびブライン(20mL)のそれぞれで1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(44mg、収率：24%)。

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.723分； m/z = 588.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.59-8.53 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.41-6.28 (m, 1H), 6.06-5.95 (m, 1H), 5.00-4.80 (m, 1.5H), 4.61-4.58 (m, 0.5H), 4.35-4.32 (m, 0.5H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 0.5H), 3.52-3.49 (m, 0.5H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 3H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H)。

【 0 2 6 9】

実施例43

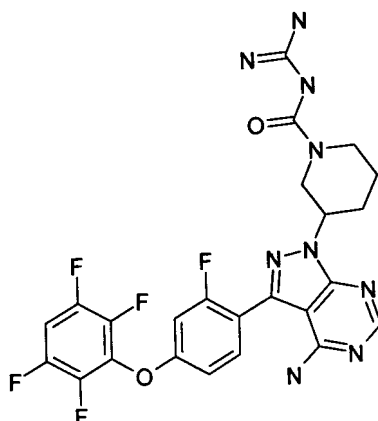
10

20

30

40

【化 2 1 9】



10

N-[3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-トリフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボニル]ホルムアミジン

手順：

CDI(25mg、0.15mmol、1.5当量)を、DMF(5mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、0.1mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を 70 で2時間攪拌し、次いで炭酸ゲアニジン(11mg、0.06mmol、0.6当量)を添加した。反応混合物を70 で3時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(13mg、収率：23%)。

20

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 0.749分；m/z = 562.0 [M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

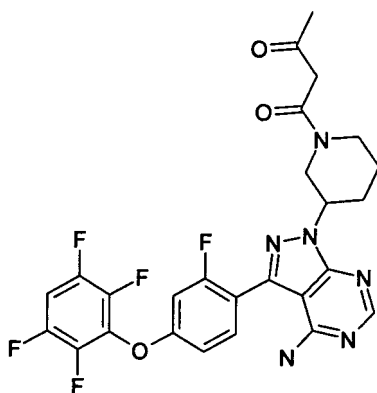
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.44 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H)。

【 0 2 7 0】

実施例44

30

【化 2 2 0】



40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ブタン-1,3-ジオン

手順：

Tert-ブチルアセトアセテート(24mg、0.15mmol、1.5当量)およびトリエチルアミン(30mg、0.3mmol、3.0当量)を、トルエン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、0.1mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を90 で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラ

50

ムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(15mg、収率：27%)。

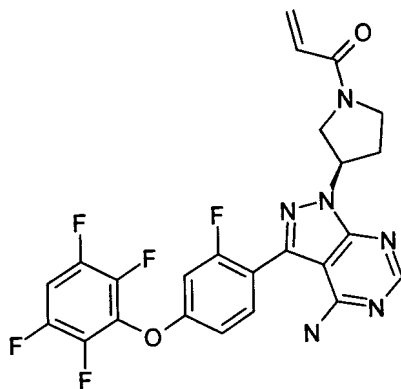
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.778分；m/z = 561.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0271】

実施例45

【化221】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

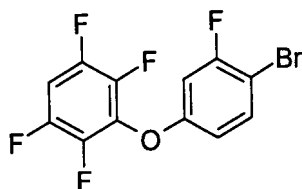
20

方法1：

【0272】

工程A：

【化222】



30

3-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)-1,2,4,5-テトラフルオロベンゼン

手順：

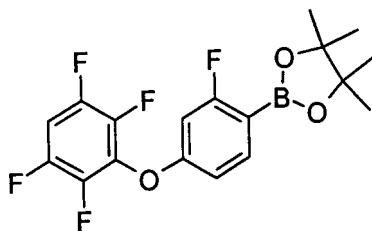
炭酸カリウム(34.0g、246mmol、2.0当量)および1,2,3,4,5-ペンタフルオロフェニル(24.8g、147mmol、1.2当量)を、DMF(250mL)中4-ブロモ-3-フルオロフェノール(23.5g、123mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌し、減圧下で蒸発させて溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルおよび水に溶解し、分離した。水相を酢酸エチル(200mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(39g、収率：93%)。

【0273】

40

工程B：

【化223】



2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル

50

-1,3,2-ジオキサボロラン

手順：

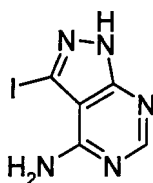
3-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)-1,2,4,5-テトラフルオロベンゼン(36.5g、107.6mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(32.8g、129.2mmol、1.2当量)、酢酸カリウム(37g、377mmol、3.5当量)および(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(4.7g、6.45mmol、0.06当量)を、1,4-ジオキサン(500mL)に溶解し、次いで窒素下、80℃で4時間撹拌した。セライトを通して反応混合物を濾過した。濾過物を遠心乾燥させて粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル)で精製し、標的化合物を得た(30g、収率：72%)。

【0274】

10

工程C：

【化224】



3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

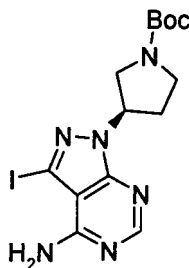
NIS(250g、1.11mol、1.5当量)を、DMF(800mL)中1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100g、0.74mol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80~85℃、窒素雰囲気下で16時間撹拌した。反応混合物を濾過して、濾過ケーキをエタノール(1000mL)で3回洗浄し、標的化合物を得た(184g、収率：95%)。

【0275】

20

工程D：

【化225】



30

(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

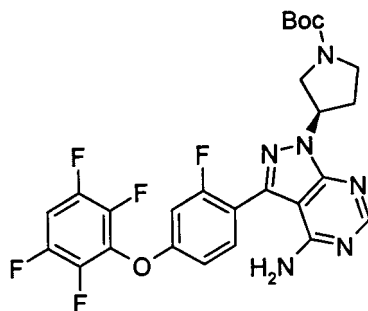
DIAD(27.6g、137.5mmol、1.5当量)を、テトラヒドロフラン(720mL)中3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(24g、92mmol、1.0当量)、tert-ブチル(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-ホルメート(26g、137.5mmol、1.5当量)およびPPh₃(36g、137.5mmol、1.5当量)の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間撹拌し、次いで室温で一晩撹拌し、減圧下で蒸発させて溶媒を除去し、反応フラスコにアセトニトリル(200mL)を添加し、次いで室温で2時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトニトリル(20mL)で洗浄して乾燥させ、標的化合物を得た(25g、収率：63%)。

【0276】

40

工程E：

【化 2 2 6】



10

(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

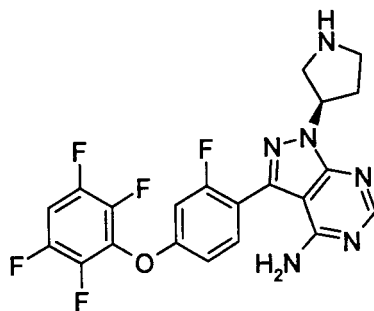
(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(25g、58mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(30g、75.4mmol、1.3当量)、リン酸カリウム(25g、116mmol、2.0当量)およびPd-118(750mg、1.16mmol、0.02当量)を、1,4-ジオキサン/水(600mL、5/1、v/v)に溶解した。反応混合物を窒素雰囲気下、60℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、セライトを通して反応混合物を濾過した。濾過物を濃縮して遠心乾燥させ、水(300mL)を残渣に添加し、次いで酢酸エチル(300mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(60g、粗製)。

20

【0 2 7 7】

工程F：

【化 2 2 7】



30

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

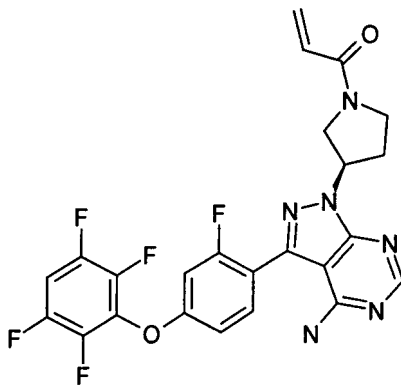
4M HCl/EA(100mL)を、酢酸エチル(100mL)中(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(60g、粗製)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た。得られた生成物に水(500mL)を添加して、酢酸エチル(300mL)で3回抽出した。水相をpH=9に調整して、酢酸エチル(300mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(24g、2工程収率：90%)。

40

【0 2 7 8】

工程G：

【化 2 2 8】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

NaOH(10%、94mL)を、テトラヒドロフラン(470mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(23.5g、50.75mmol、1.0当量)の溶液に-5 で添加し、次いで塩化アクリロイル(5.97g、66mmol、1.3当量)を滴下した。反応混合物を-5 で1時間攪拌して、飽和ブライン(100mL)でクエンチし、酢酸エチル(200mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:3~1:1)で精製し、粗生成物を得て、これをメタノール(500mL)に溶解して濾過した。攪拌中の濾過物に水(1500mL)を添加し、次いで2時間攪拌して濾過した。濾過ケーキを減圧下で乾燥させ、標的化合物を得た(16.5g、収率：63%)。

20

分光光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.764分；m/z = 517.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.45 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 5H), 2.68-2.55 (m, 2H)。

30

【0 2 7 9】

方法2：

手順：

NaOH(216mg、5.40mmol、2.5当量)を、テトラヒドロフラン(50mL)および水(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1.0g、2.16mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加し、次いでテトラヒドロフラン(10mL)中塩化クロロプロピオニル(288mg、2.27mmol、1.05当量)の溶液を滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで60 で12時間攪拌した。室温に冷却した後、飽和ブライン(100mL)を反応混合物に添加して、酢酸エチル(50mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:3~1:1)で精製し、実施例45の標的化合物を得た(0.8g、収率：71%)。

40

【0 2 8 0】

方法3：

手順：

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン (100g、0.26mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(120mg、0.31mmol、1.2当量)、炭酸ナトリウム(55mg、0.52mmol、2.0当量)およびPd(PPh₃)₄(30mg、0.026mmol、0.01当量)を1,4-ジオキサン/水(5mL、1/1、v/v)に溶解した。反応混合

50

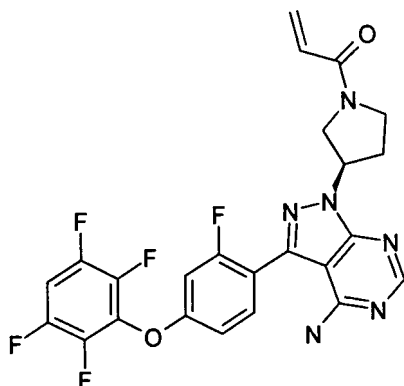
物を、マイクロ波照射下、80℃で30分間撹拌した。室温に冷却した後、セライトを通して反応混合物を濾過した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(38mg、収率：28%)。

【0281】

方法4：

実施例45および実施例46

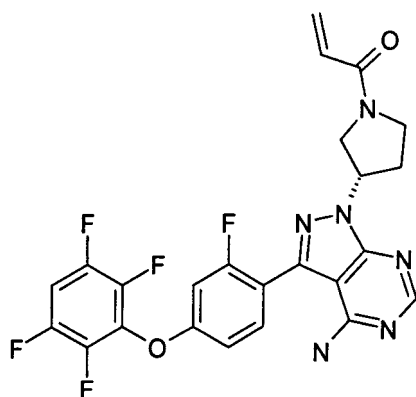
【化229】



10

1-((R)-3-(4-amino-3-(2-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-one

【化230】



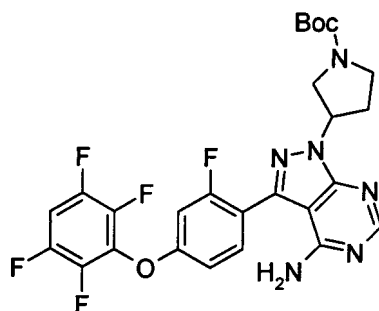
20

1-((S)-3-(4-amino-3-(2-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-one

【0282】

工程A：

【化231】



30

tert-butyl 3-(4-amino-3-(2-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

40

50

手順：

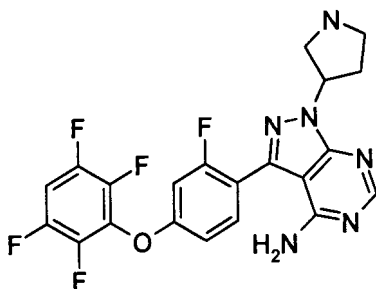
tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(8g、18mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(10.7g、27mmol、1.5当量)、リン酸カリウム(7.6g、36mmol、2.0当量)およびPd-118(1.2g、1.8mmol、0.1当量)を1,4-ジオキサン/水(180mL、5/1、v/v)に溶解した。反応混合物を、窒素雰囲気下、60で14時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル：石油エーテル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(2.5g、収率：25%)。

10

【0283】

工程B：

【化232】



20

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

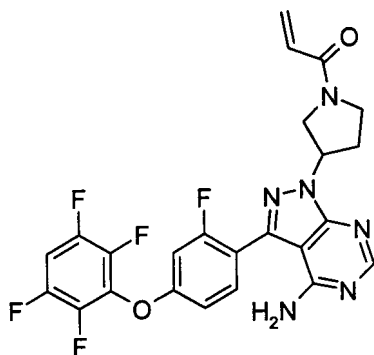
4M HCl/EA(20mL)を、ジクロロメタン(20mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(2.5g、4.4mmol)の溶液に0で添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(2.2g、収率：100%)。

【0284】

30

工程C：

【化233】



40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

トリエチルアミン(1.4g、12.8mmol、3.0当量)および塩化アクリロイル(0.38g、4.2mmol、0.95当量)を続けて、ジクロロメタン(50mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(2.2g、4.4mmol、1.0当量)の溶液に0で滴下した。反応混合物を0で1時間撹拌し、次いで水(30mL)でクエンチして分離した。水相をジクロロメタン(30mL)で3回抽出した。

50

合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製し、標的化合物を得た(1.0g、収率：45%)。

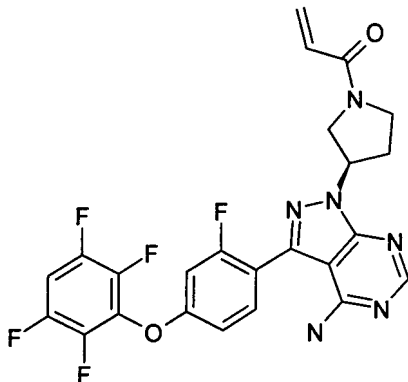
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.810分；m/z = 517.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0285】

工程D：

【化234】

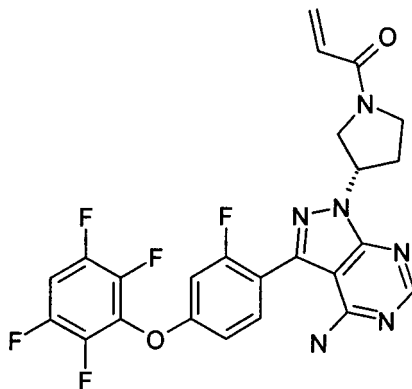


10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

20

【化235】



30

1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンをSFCでキラル分離して、実施例45の化合物(270mg)および実施例46の化合物(320mg)を得た。

実施例46：

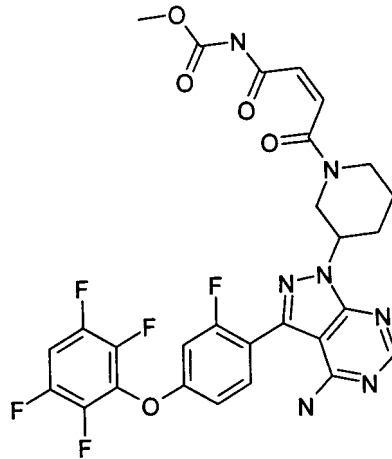
40

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.808分；m/z = 517.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0286】

実施例47

【化 2 3 6】



10

メチル4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-プタ-2-エノイルカルバメート

手順：

メチル2,5-ジオキソ-2H-ピロール-1(5H)-カルボキシレート(17mg、0.11mmol、1.1当量)および重炭酸ナトリウム(17mg、0.2mmol、2.0当量)を、1,4-ジオキサン/水(3mL/1mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、0.1mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20 で2時間攪拌し、水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:3)で精製し、標的化合物を得た(40mg、収率：67%)。

20

分光光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 0.775分；m/z = 632.1 [M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

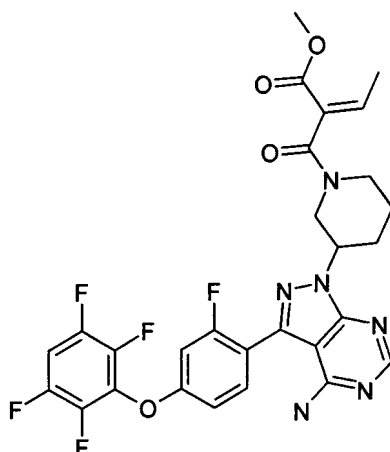
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.36 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 0.5H), 4.57-4.54 (m, 0.5H), 4.04-4.00 (m, 0.5H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 0.5H), 3.26-3.22 (m, 0.5H), 2.98-2.95 (m, 0.5H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H)。

30

【 0 2 8 7 】

実施例48

【化 2 3 7】



40

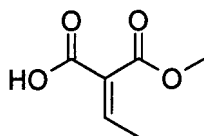
メチル2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-プタ-2-エノイルカルバメート

50

-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ブタ-2-エノエート
【0288】

工程A:

【化238】



(Z)-2-(メトキシカルボニル)ブタ-2-エン酸

手順:

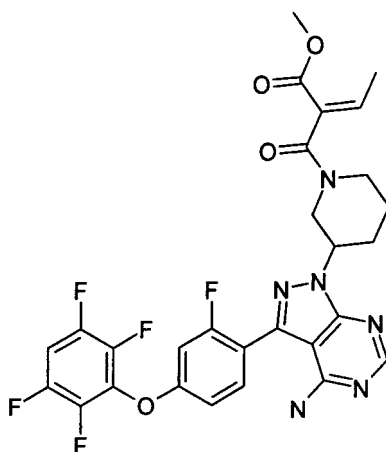
10

水酸化リチウム一水和物(0.265g、6.32mmol、1.0当量)を、テトラヒドロフラン/水(20mL、1/1、v/v)中ジメチル2-エチリデンマロネート(1.0g、6.32mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させた。残渣を水(10mL)に溶解し、2N HClでpH=1に調整し、次いで酢酸エチル(20mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(0.6g、収率:63%)。

【0289】

工程B:

【化239】



20

30

メチル2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ブタ-2-エノエート
手順:

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、0.1mmol、1.0当量)、DIPEA(52mg、0.4mmol、4.0当量)およびHATU(57mg、0.15mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(3mL)中(Z)-2-(メトキシカルボニル)ブタ-2-エン酸(22mg、0.15mmol、1.5当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製して減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(2.4mg、収率:4%)。

40

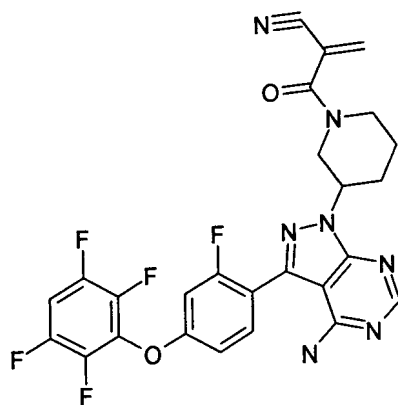
分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC): RT = 3.540分; m/z = 603.2 [M+H]⁺; 総運転時間:7分。

【0290】

実施例49

【化 2 4 0】



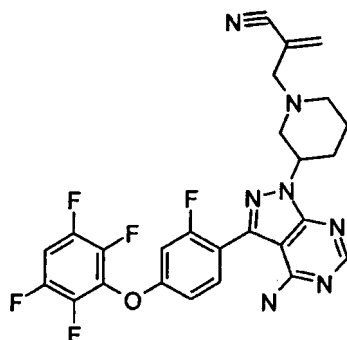
10

2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)アクリロニトリル

【 0 2 9 1】

工程A:

【化 2 4 1】



20

3-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

30

手順:

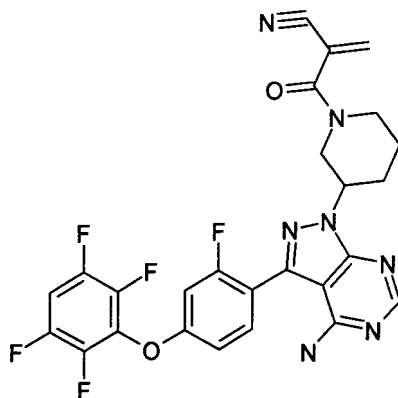
2-シアノ酢酸(27mg、0.31mmol、1.5当量)、DIPEA(108mg、0.84mmol、4.0当量)およびHATU(120mg、0.31mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.21mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 酢酸エチル)で精製して標的化合物を得た(100mg、収率: 88%)。

【 0 2 9 2】

工程B:

40

【化 2 4 2】



10

2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)アクリロニトリル

手順：

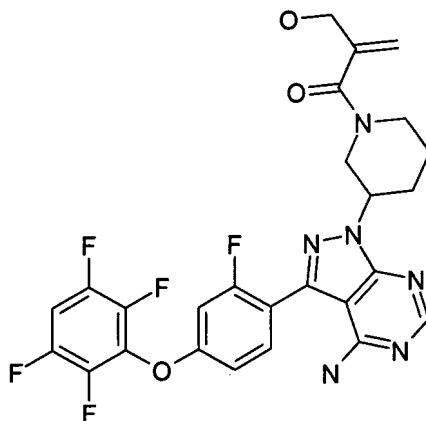
メタノール(10mL)中パラホルムアルデヒド(6mg、0.2mmol、2.0当量)およびピペリジン(0.2mg、0.002mmol、0.02当量)の混合物を1.5時間還流し、室温に冷却して、3-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(54mg、0.1mmol、1.0当量)を添加し、次いで16時間還流した。減圧下での溶媒の除去後、トルエン(10mL)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.2mg、0.001mmol、0.01当量)を残渣に添加した。得られた混合物を3時間還流した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(0.7mg、収率：1%)。

20

【0 2 9 3】

実施例50

【化 2 4 3】



30

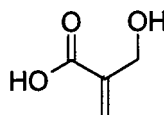
1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)プロパ-2-エン-1-オン

40

【0 2 9 4】

工程A：

【化 2 4 4】



50

2-(ヒドロキシメチル)アクリル酸

手順：

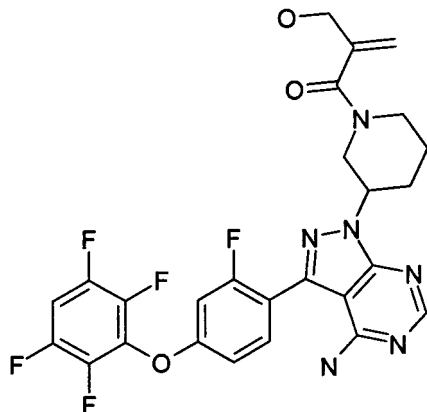
水酸化リチウム水和物(145mg、3.46mmol、5.0当量)を、テトラヒドロフラン/メタノール/水(3mL、1/1/1、v/v/v)中エチル2-(ヒドロキシメチル)アクリレート(90mg、0.69mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、濃縮して遠心乾燥させた。残渣を水(10mL)に溶解し、2N HClでpH=5に調整し、次いで酢酸エチル(20mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(70mg、収率：100%)。

【 0 2 9 5 】

工程B：

【 化 2 4 5 】

10



20

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(257mg、0.54mmol、1.0当量)、DIPEA(253mg、1.96mmol、4.0当量)およびHATU(279mg、0.75mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(3mL)中2-(ヒドロキシメチル)アクリル酸(50mg、0.49mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(52mg、収率：20%)。

30

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.799分；m/z = 561.2 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

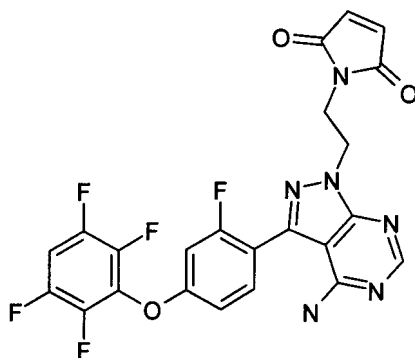
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.51 (br, 1H), 8.62 (br, 2H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.46-3.94 (m, 2H), 3.60-3.07 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H)。

40

【 0 2 9 6 】

実施例51

【化 2 4 6】



10

1-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

手順:

上述の方法により化合物を調製した。

分光学データ:

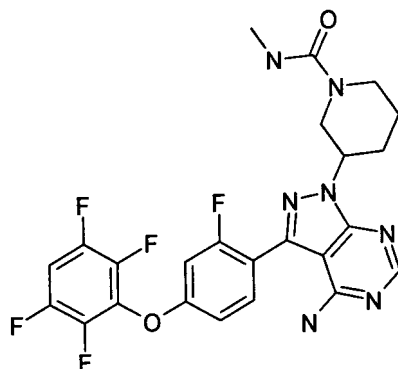
LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.774分; m/z = 517.1 [M+H]⁺; 総運転時間: 7分.

【 0 2 9 7】

実施例52

【化 2 4 7】

20



30

3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

手順:

N,N'-カルボニルジイミダゾール(109mg、0.63mmol、2.0当量)を、テトラヒドロフラン(2mL)中メチルアミン(0.16mL、0.31mmol、1.0当量、テトラヒドロフラン中の2.0M溶液)に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、次いで3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(150mg、0.31mmol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相: アセトニトリル/水/7% NH₄HCO₃、勾配: 10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(92mg、収率: 55%)。

40

分光学データ:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.724分; m/z = 534.0 [M+H]⁺; 総運転時間: 7分.

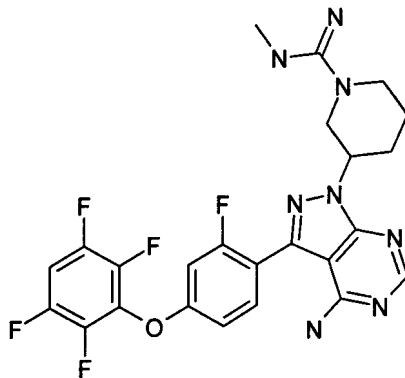
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.21 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 3H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H).

【 0 2 9 8】

実施例53

50

【化 2 4 8】



10

3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-ホルムアミジン

手順：

DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.1mmol、1.0当量)、N-メチル-1-ピラゾールホルムアミジン(25mg、0.2mmol、2.0当量)およびDIPEA(77mg、0.6mmol、6.0当量)の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で20分間撹拌した。室温に冷却した後、水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(6mg、収率：13%)。

20

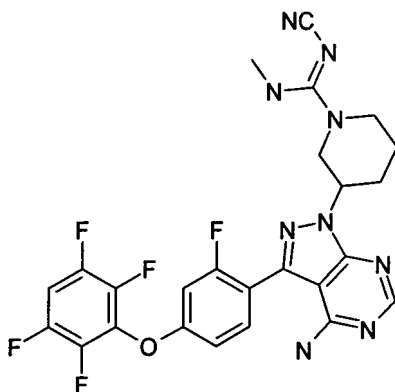
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 0.781分；m/z = 533.1 [M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【 0 2 9 9】

実施例54

【化 2 4 9】



30

3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-N'-シアノ-N-メチル-ピペリジン-1-ホルムアミジン

手順：

DIPEA(40mg、0.315mmol、3.0当量)およびジフェニルN-シアノカルボンイミデート(25mg、0.1mmol、1.0当量)をDMF(2mL)中メチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液、0.05mL、0.1mmol、1.0当量)に添加した。反応混合物を20℃で1時間撹拌し、次いで3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50.0mg、0.105mmol、1.0当量)を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下、120℃で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~1

40

50

00%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(4.5mg、収率：8%)。

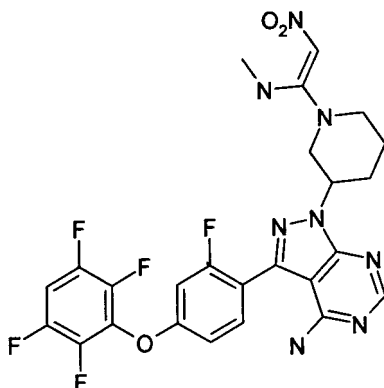
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.689分；m/z = 558.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0300】

実施例55

【化250】



10

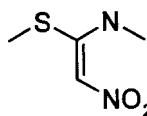
1-[3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-1-ピペリジニル]-1-(メチルアミノ)-2-ニトロエチレン

20

【0301】

工程A：

【化251】



N-メチル-1-メチルチオ-2-ニトロエチレンアミン

手順：

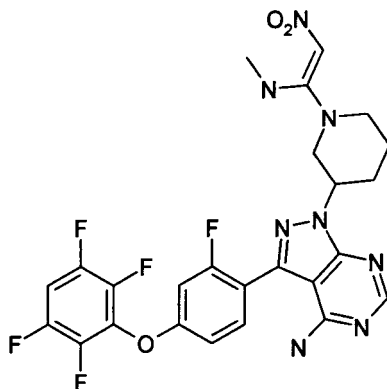
メチルアミン(31mg、2.0mmol、1.0当量)を、エタノール(10mL)中1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエタン(330mg、2.0mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80℃で14時間攪拌し、室温に冷却して、水(10mL)で希釈し、次いでジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(200mg、収率：68%)。

30

【0302】

工程B：

【化252】



40

1-[3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-1-ピペリジニル]-1-(メチルアミノ)-2-ニトロエチレン

50

手順：

エタノール(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)およびN-メチル-1-メチルチオ-2-ニトロエチレンアミン(22mg、0.15mmol、1.2当量)の混合物を14時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、次いでジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(9.3mg、収率：13%)。

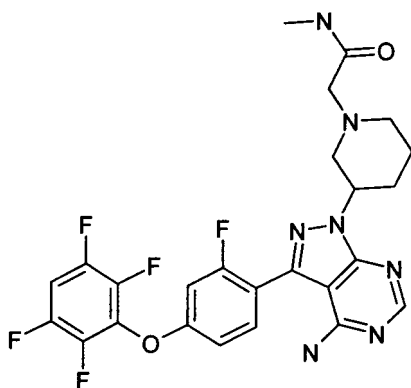
分光光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.343分；m/z = 577.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0303】

実施例56

【化253】



2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド

手順：

2-プロモ-N-メチル-アセトアミド(32mg、0.21mmol、2.0当量)、炭酸カリウム(29mg、0.21mmol、2.0当量)およびヨウ化ナトリウム(2mg、0.01mmol、0.1当量)を、エタノール(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.1mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を2時間還流して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.6%NH₄HCO₃、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(4.5mg、収率：20%)。

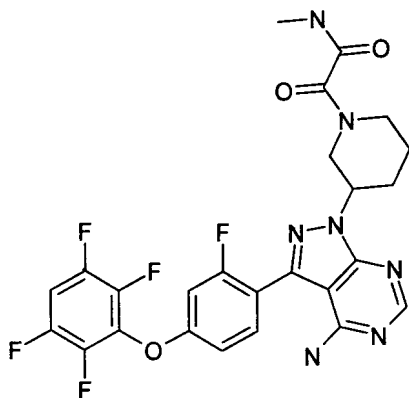
分光光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.302分；m/z = 548.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0304】

実施例57

【化 2 5 4】



10

2-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド
手順：

トリエチルアミン(38mg、0.38mmol、3.0当量)および塩化オキサリル(20mg、0.16mmol、1.25当量)を、ジクロロメタン(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を0 で10分間攪拌して、次いでメチルアミン(6mg、0.19mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(9.0mg、収率：6%)。

20

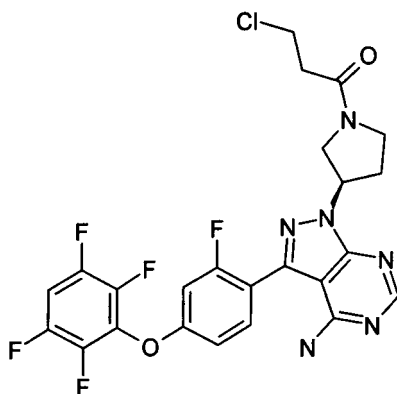
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.748分；m/z = 562.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 3 0 5】

実施例58

【化 2 5 5】



30

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-クロロプロパン-1-オン
手順：

トリエチルアミン(66mg、0.649mmol、3.0当量)および塩化クロロプロピオニル(33mg、0.26mmol、1.2当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.22mmol、1.0当量)の溶液に-5 で滴下した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、水(10mL)でクエンチし、ジクロロメタン(20mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(9.0mg、収率：6%)。

40

50

)で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(4.0mg、収率：3%)。

分光学データ：

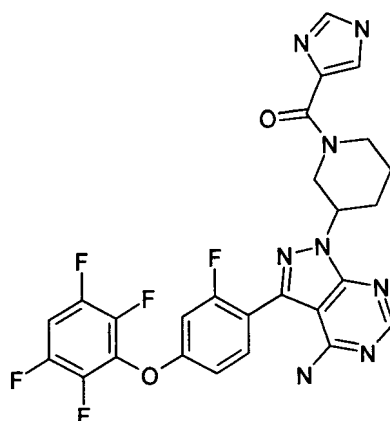
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.929分；m/z = 553.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.44 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 3H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H)。

【0306】

実施例59

【化256】



(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(1H-イミダゾール-4-イル)メタノン
手順：

イミダゾール-4-カルボン酸(17mg、0.15mmol、1.2当量)、DIPEA(49mg、0.38mmol、3.0当量)およびHATU(53mg、0.14mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20 で30分間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(25.0mg、収率：35%)。

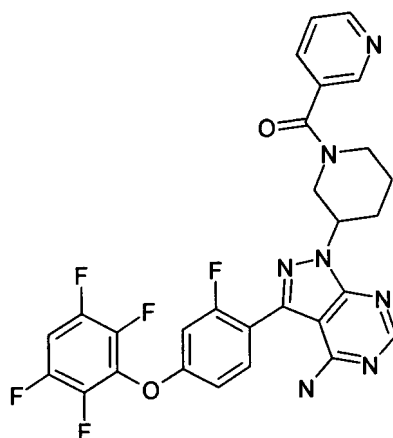
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.368分；m/z = 571.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0307】

実施例60

【化257】



(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラ

ゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン

手順：

ニコチン酸(19mg、0.15mmol、1.2当量)、DIPEA(49mg、0.38mmol、3.0当量)およびHATU(53mg、0.14mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20 で30分間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(20mg、収率：27%)。

分光学データ：

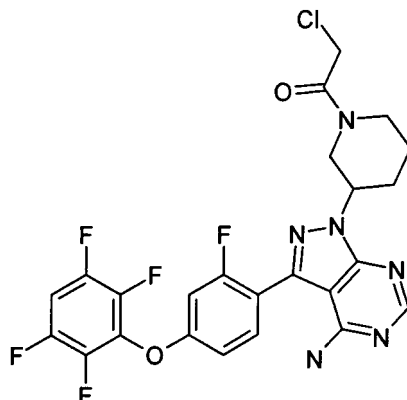
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.672分；m/z = 582.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 9.06-8.93 (m, 2H), 8.69 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 0.5H), 4.43-4.40 (m, 0.5H), 3.99-3.68 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H)。

【0308】

実施例61

【化258】



1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン

手順：

2-クロロ酢酸(14mg、0.13mmol、1.0当量)、トリエチルアミン(19mg、0.19mmol、1.5当量)およびHATU(53mg、0.14mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20 で30分間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(16mg、収率：31%)。

分光学データ：

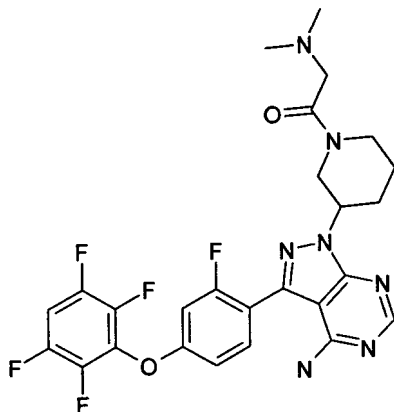
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.046分；m/z = 553.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.35 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 0.5H), 7-4.73-4.70 (m, 0.5H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.27-4.04 (m, 1.5H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 0.5H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H)。

【0309】

実施例62

【化 2 5 9】



10

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタノン
手順：

N,N-ジメチルグリシン(16mg、0.15mmol、1.2当量)、DIPEA(49mg、0.38mmol、3.0当量)およびHATU(53mg、0.14mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を200 で30分間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.6%NH₄HCO₃、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(30mg、収率：42%)。

20

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.301分；m/z = 562.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

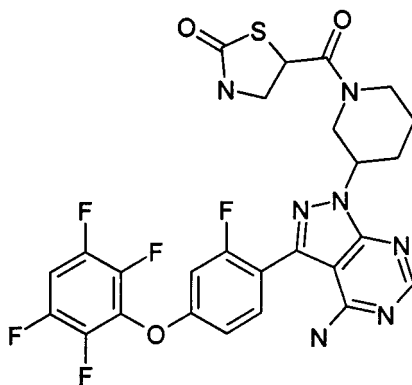
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.24-8.21 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 0.5H), 4.66-4.57 (m, 0.5H), 4.44-4.41 (m, 0.5H), 4.20-4.00 (m, 1.5H), 3.59-3.56 (m, 0.5H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 0.5H), 2.16-2.08 (m, 8H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 1H)。

30

【 0 3 1 0 】

実施例63

【化 2 6 0】



40

5-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)チアゾリジン-2-オン
手順：

2-オキソチアゾリジン-5-カルボン酸(26mg、0.19mmol、1.5当量)、DIPEA(49mg、0.38mmol、3.0当量)およびHATU(72mg、0.19mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(2mL)中3-(2-フ

50

ルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20 で12時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.6% NH_4HCO_3 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(4mg、収率：6%)。

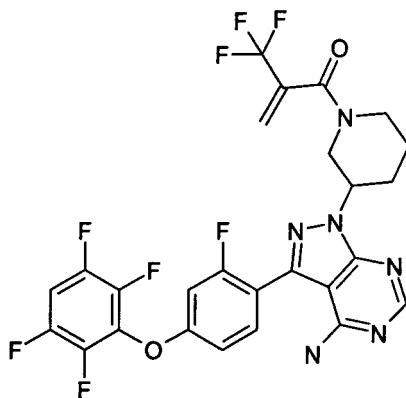
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.805分；m/z = 606.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

【0311】

実施例64

【化261】



1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

2-(トリフルオロメチル)アクリル酸(26mg、0.19mmol、1.5当量)、DIPEA(49mg、0.38mmol、3.0当量)およびHATU(72mg、0.19mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20 で12時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.6% NH_4HCO_3 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(2.9mg、収率：4%)。

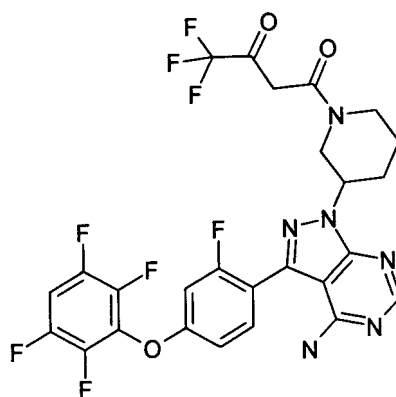
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.310分；m/z = 599.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

【0312】

実施例65および66

【化262】



10

20

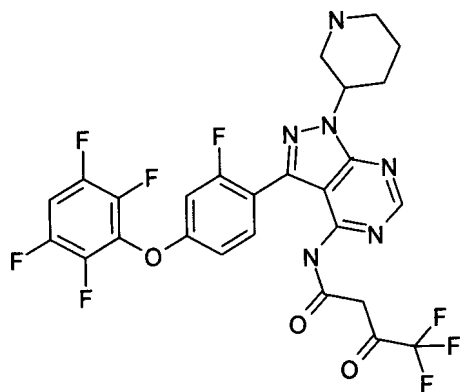
30

40

50

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン

【化 2 6 3】



10

4,4,4-トリフルオロ-N-(3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-ブタンアミド

手順：

エチル4,4,4-トリフルオロアセト酢酸(24mg、0.15mmol、1.2当量)およびDIPEA(49mg、0.38mmol、3.0当量)を、トルエン(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20℃で0.5時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物65(5mg、収率：6%)および化合物66(4mg、収率：5%)を得た。

20

分光学データ：

実施例65：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 1.095分；m/z = 615.1 [M+H]⁺；総運転時間：2分。

30

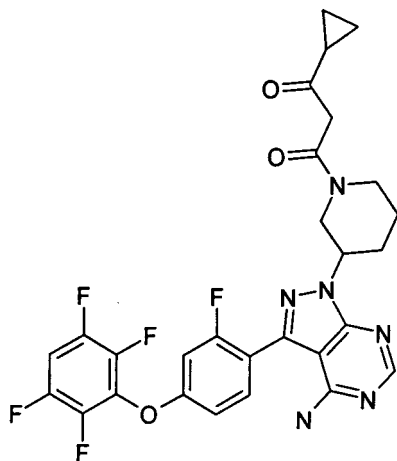
実施例66：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 1.079分；m/z = 615.1 [M+H]⁺；総運転時間：2分。

【 0 3 1 3】

実施例67

【化 2 6 4】



40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-シクロプロピルプロパン-1,3-

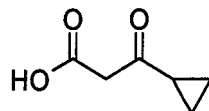
50

ジオン

【 0 3 1 4 】

工程A：

【 化 2 6 5 】



3-シクロプロピル-3-オキソプロパン酸

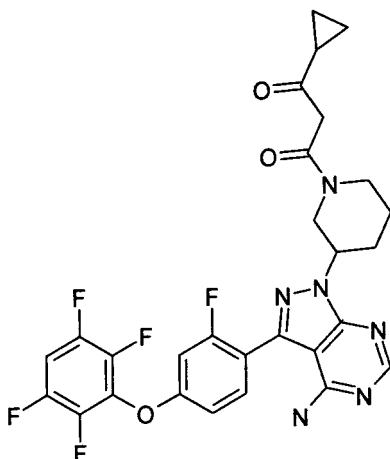
手順：

水酸化リチウム－水和物(0.59g、14.7mmol、2.0当量)を、テトラヒドロフラン/水/メタノール(15mL、1/1/1、v/v/v)中メチル3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエート(1.0g、7.03mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20℃で14時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させて溶媒を除去した。残渣を水(10mL)に溶解して、2N HClでpH=2に調整し、次いで酢酸エチル(20mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(0.4g、収率：44%)。

【 0 3 1 5 】

工程B：

【 化 2 6 6 】



1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-シクロプロピルプロパン-1,3-ジオン

手順：

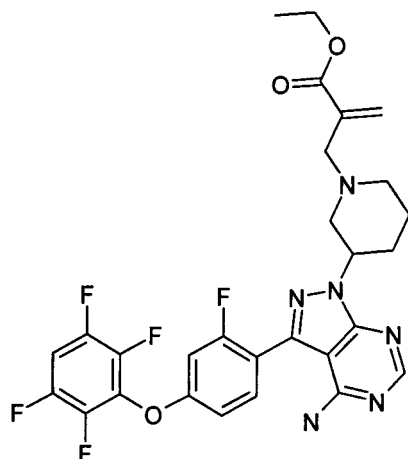
3-シクロプロピル-3-オキソプロパン酸(19mg、0.15mmol、1.2当量)、DIPEA(49mg、0.38mmol、3.0当量)およびHATU(72mg、0.19mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を20℃で12時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.6%NH₄HCO₃、勾配：10%～100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(25mg、収率：34%)。

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.003分；m/z = 587.2 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.24-8.23 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 0.5H), 4.28-4.25 (m, 0.5H), 3.86-3.70 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 1.5H), 2.85-2.79 (m, 0.5H), 2.24-1.96 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 0.93-0.84 (m, 4H).

【 0 3 1 6 】
 実施例68
 【 化 2 6 7 】



10

エチル2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アクリレート
 手順：

エチル2-(ブromoメチル)アクリレート(53mg、0.28mmol、1.2当量)および炭酸カリウム(63mg、0.46mmol、2.0当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(110mg、0.23mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85℃で3時間攪拌して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(38mg、収率：28%)。

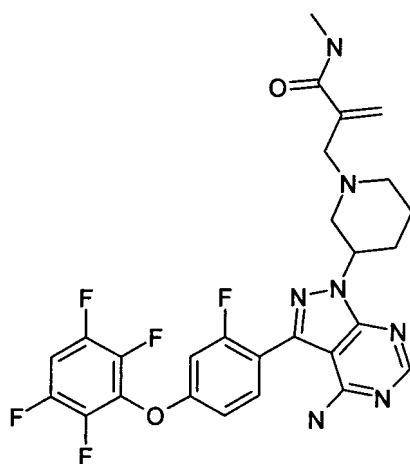
20

分光光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.654分；m/z = 589.2 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 3 1 7 】
 実施例69
 【 化 2 6 8 】

30



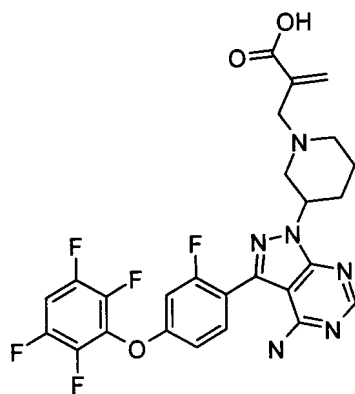
40

2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-メチルアクリルアミド

【 0 3 1 8 】
 工程A：

50

【化 2 6 9】



10

2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アクリル酸

手順：

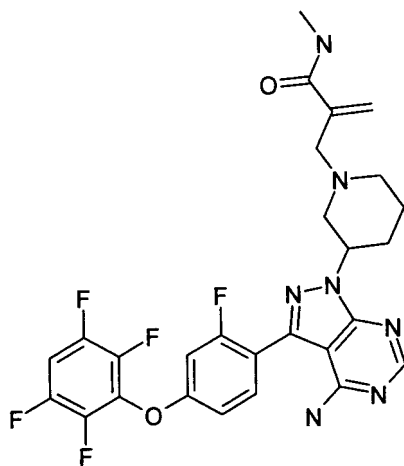
水酸化リチウム－水和物(3mg、0.076mmol、1.5当量)を、テトラヒドロフラン/水/メタノール(1.5mL、1/1/1、v/v/v)中エチル2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アクリレート(30mg、0.051mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20℃で14時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させて溶媒を除去した。残渣を水(5mL)に溶解して、2N HClでpH=2に調整し、次いで酢酸エチル(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(20mg、収率：86%)。

20

【 0 3 1 9】

工程B：

【化 2 7 0】



30

2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-メチルアクリルアミド

40

手順：

メチルアミン(THF中1M、0.072mL、0.072mmol、2.0当量)、DIPEA(14mg、0.107mmol、3.0当量)およびHATU(20mg、0.054mmol、1.5当量)を、DMF(1mL)中2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アクリル酸(20mg、0.036mmol、1.0当量)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を20℃で12時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%～100%(体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(9mg、収率：40%)。

50

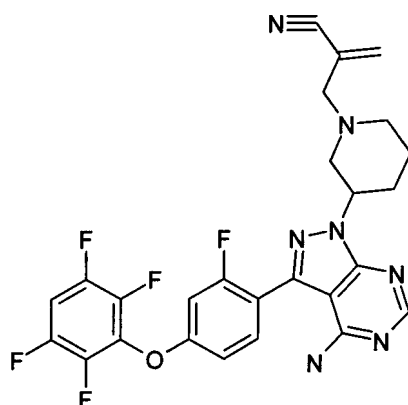
分光学データ:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 3.262分; m/z = 574.1 [M+H]⁺; 総運転時間: 7分.

【0320】

実施例70

【化271】



10

2-((3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)アクリロニトリル

手順:

シアノ酢酸(10mg、0.12mmol、1.0当量)およびホルムアルデヒド(8.5mg、0.28mmol、2.4当量)を、トルエン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(56mg、0.12mmol、1.0当量)の溶液に添加した。得られた混合物を12時間還流し、濃縮して粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相: アセトニトリル/水/0.6%NH₄HCO₃、勾配: 10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(3.7mg、収率: 6%)。

20

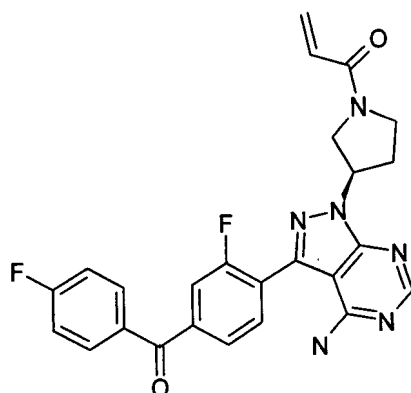
分光学データ:

LC/MS (方法: UFLC): RT = 2.458分; m/z = 542.1 [M+H]⁺; 総運転時間: 7分.

【0321】

実施例71

【化272】



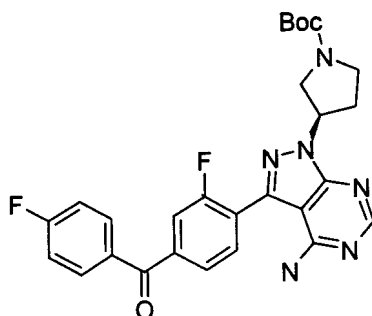
40

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0322】

工程A:

【化 2 7 3】



10

(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

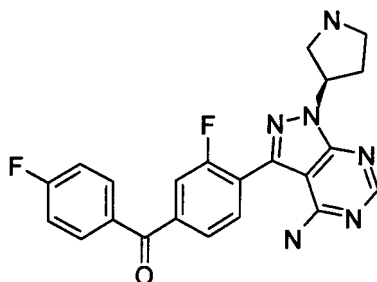
(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(100mg、0.232mmol、1.0当量)、(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン(80mg、0.232mmol、1.0当量)、炭酸カリウム(96mg、0.696mmol、3.0当量)およびPd(PPh₃)₄(26mg、0.023mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(2.4mL、5/1、v/v)に溶解した。反応混合物を、窒素雰囲気下、90℃で30分間撹拌した。室温に冷却した後、反応を、水(10mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(20mg、収率：17%)。

20

【 0 3 2 3】

工程B：

【化 2 7 4】



30

(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン

手順：

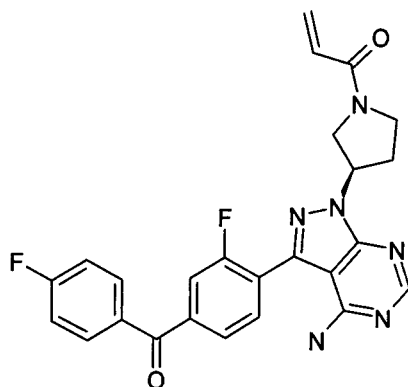
4M HCl/EA(5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(20mg、0.038mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(18mg、収率：100%)。

40

【 0 3 2 4】

工程C：

【化 2 7 5】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

トリエチルアミン(12mg、0.115mmol、3.0当量)およびアクリル酸(3.4mg、0.038mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(2mL)中(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン(18mg、0.038mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、水(5mL)でクエンチし、分離して、水相をジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配10%~100%(体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(6.9mg、収率：38%)。

20

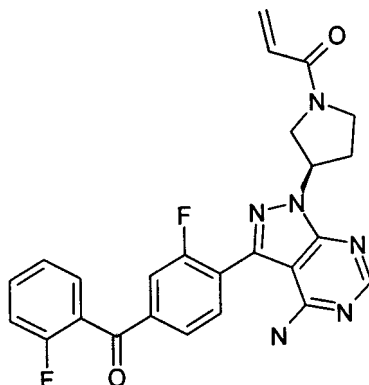
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.424分；m/z = 475.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 3 2 5】

実施例72

【化 2 7 6】



30

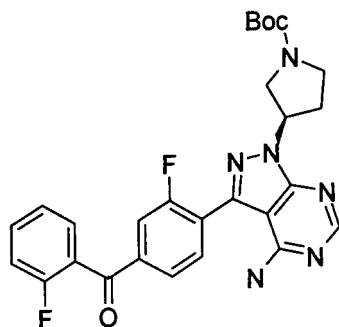
1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

40

【 0 3 2 6】

工程A：

【化 2 7 7】



10

(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

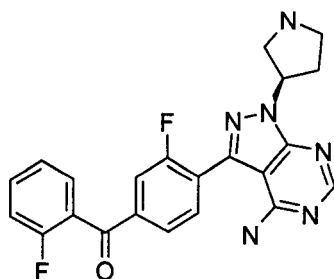
(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(100mg、0.232mmol、1.0当量)、(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン(144mg、0.418mmol、1.8当量)、炭酸ナトリウム(74mg、0.696mmol、3.0当量)およびPd(PPh₃)₄(26mg、0.023mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(2.4mL、5/1、v/v)に溶解した。反応混合物を、窒素雰囲気下、90℃で30分間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(40mg、収率：33%)。

20

【0 3 2 7】

工程B：

【化 2 7 8】



30

(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン

手順：

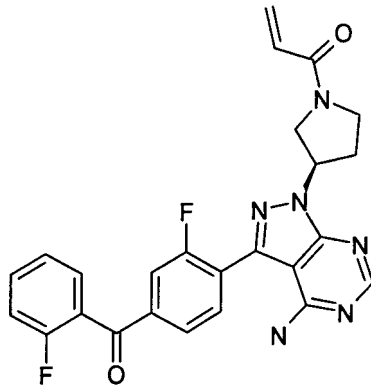
4M HCl/EA(5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(40mg、0.077mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(30mg、収率：93%)。

40

【0 3 2 8】

工程C：

【化 2 7 9】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

トリエチルアミン(14mg、0.14mmol、2.0当量)およびアクリル酸(7.0mg、0.078mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(2mL)中(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン(30mg、0.071mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.6% NH_4HCO_3 、勾配10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(4mg、収率：15%)。

20

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.359分；m/z = 475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

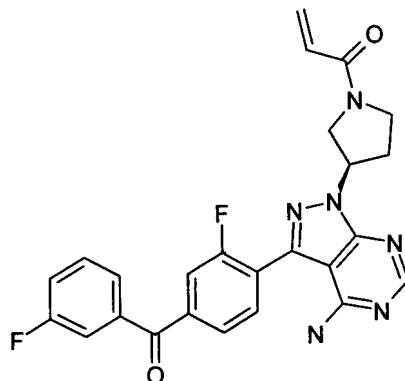
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.29 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 5H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 2.5H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 0.5H), 2.64-2.49 (m, 2H)。

30

【0 3 2 9】

実施例73

【化 2 8 0】



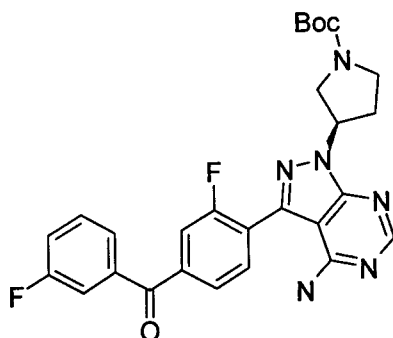
40

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0 3 3 0】

工程A：

【化 2 8 1】



10

(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

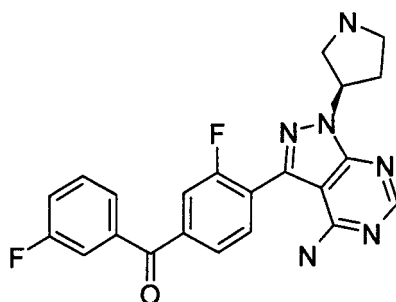
(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(140mg、0.32mmol、1.0当量)、(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(224mg、0.64mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(101mg、0.96mmol、3.0当量)およびPd(PPh₃)₄(34mg、0.03mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(6mL、5/1、v/v)に溶解した。反応混合物を、窒素雰囲気下、90℃で30分間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(50mg、収率：23%)。

20

【 0 3 3 1】

工程B：

【化 2 8 2】



30

(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン

手順：

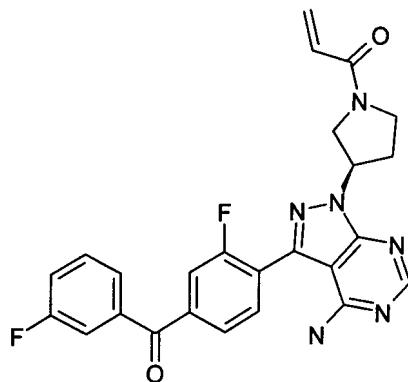
4M HCl/EA(5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(50mg、0.096mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(40mg、収率：99%)。

40

【 0 3 3 2】

工程C：

【化 2 8 3】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

トリエチルアミン(19mg、0.19mmol、2.0当量)およびアクリル酸(9.5mg、0.105mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(2mL)中(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン(40mg、0.096mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、水(5mL)でクエンチし、分離して、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(0.5mg、収率：1%)。

20

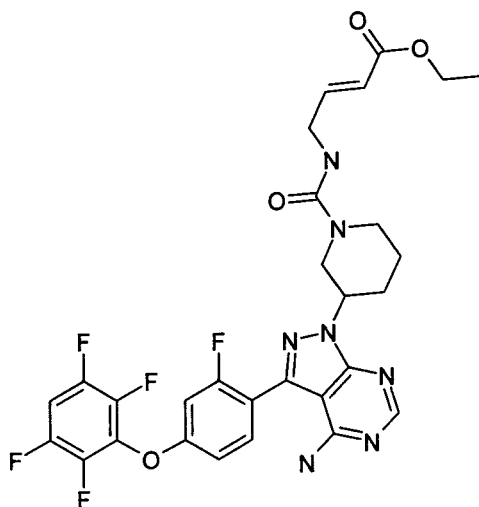
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.522分；m/z = 475.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 3 3 3】

実施例74

【化 2 8 4】



30

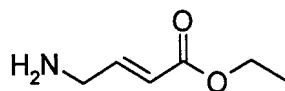
40

エチル4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド)ブタ-2-エノエート

【 0 3 3 4】

工程A：

【化 2 8 5】



エチル4-アミノブタ-2-エノエート

手順：

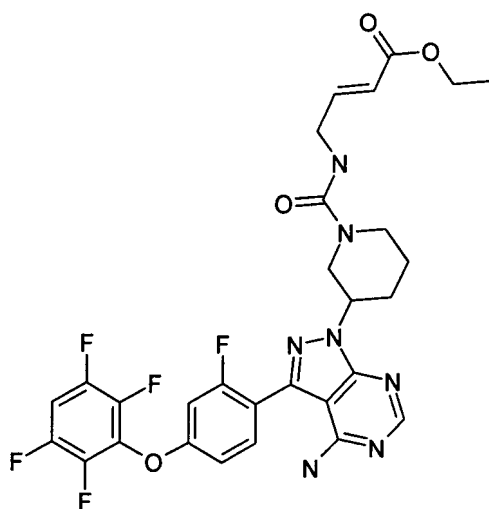
アンモニア水溶液(10mL)を、水(10mL)中エチル4-ブromobut-2-エノエート(1.0g、5.18 mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(0.7g、収率：100%)。

【0 3 3 5】

10

工程B：

【化 2 8 6】



20

エチル4-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド)ブタ-2-エノエート

手順：

30

N,N'-カルボニルジイミダゾール(109mg、0.63mmol、2.0当量)を、DMF(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(48mg、0.1mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を90℃で1時間攪拌し、次いでエチル4-アミノブタ-2-エノエート(26mg、0.2mmol、2.0当量)を添加した。反応混合物を90℃で6時間攪拌し、室温に冷却して、水(10mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(15mg、収率：24%)。

分光学データ：

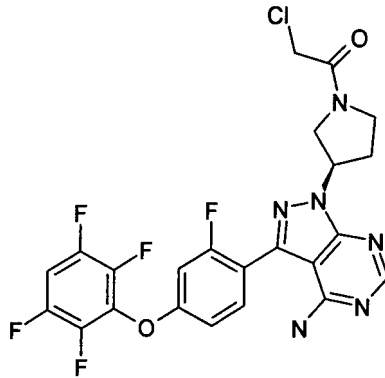
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 0.821分；m/z = 632.1 [M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

40

【0 3 3 6】

実施例75

【化 2 8 7】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロエタノン

手順：

トリエチルアミン(44mg、0.43mmol、2.0当量)および塩化クロロアセチル(24mg、0.22mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.22mmol、1.0当量)の溶液に0 で滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/7% NH_4HCO_3 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(17mg、収率：14%)。

20

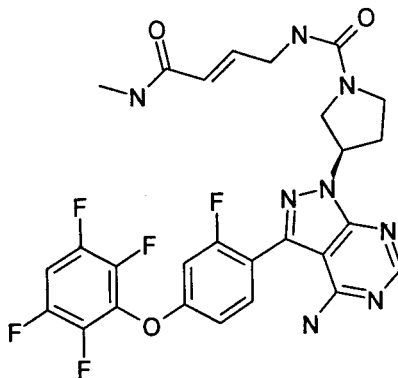
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.734分；m/z = 539.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

【0 3 3 7】

実施例76

【化 2 8 8】



30

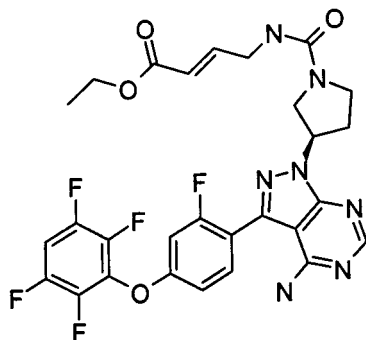
(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-(4-(メチルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エニル)ピロリジン-1-カルボキサミド

40

【0 3 3 8】

工程A：

【化 2 8 9】



10

(E)-エチル4-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド)ブタ-2-エノエート

手順：

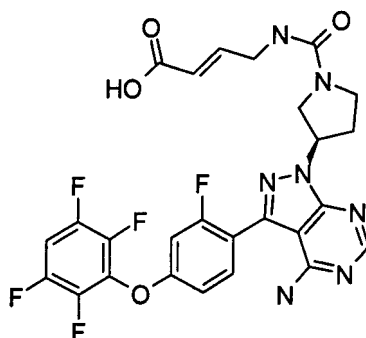
N,N'-カルボニルジイミダゾール(21mg、0.13mmol、1.0当量)を、DMF(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を90℃で1時間攪拌し、次いでエチル4-アミノブタ-2-エノエート(34mg、0.26mmol、2.0当量)を添加した。反応混合物を90℃で6時間攪拌し、室温に冷却して、水(10mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(30mg、収率：37%)。

20

【 0 3 3 9】

工程B：

【化 2 9 0】



30

4-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド)ブタ-2-エン酸

手順：

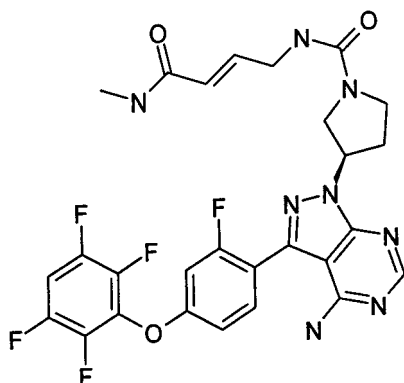
水酸化リチウム-水和物(6mg、0.15mmol、3.0当量)を、テトラヒドロフラン/水/メタノール(3mL、1/1/1、v/v/v)中エチル4-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド)ブタ-2-エノエート(30mg、0.05mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させて溶媒を除去した。残渣を水(10mL)に溶解して、2N HClでpH=2に調整し、次いで酢酸エチル(20mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(30mg、収率：100%)。

40

【 0 3 4 0】

工程C：

【化 2 9 1】



10

(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-(4-(メチルアミノ)-4-オキソ-ブタ-2-エニル)ピロリジン-1-カルボキサミド

手順：

メチルアミン(5mg、0.15mmol、3.0当量)およびHATU(29mg、0.075mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(3mL)中4-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド)ブタ-2-エン酸(30mg、0.05mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を20
20
で3時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/7% NH₄HCO₃、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(5mg、収率：16%)。

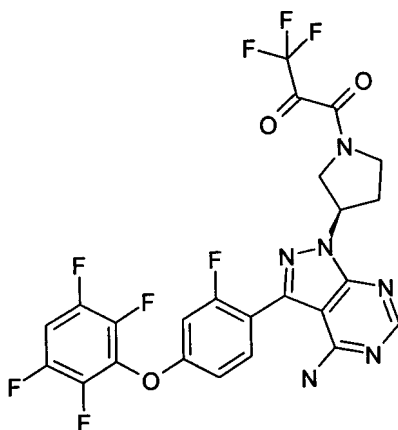
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 0.854分；m/z = 603.1 [M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【 0 3 4 1】

実施例77

【化 2 9 2】



30

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオン

手順：

DIPEA(84mg、0.65mmol、3.0当量)およびエチル4,4,4-トリフルオロ酢酸を、トルエン(3 mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.216mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を110 で16時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾
50

燥させて、標的化合物を得た(6.7mg、収率：5.3%)。

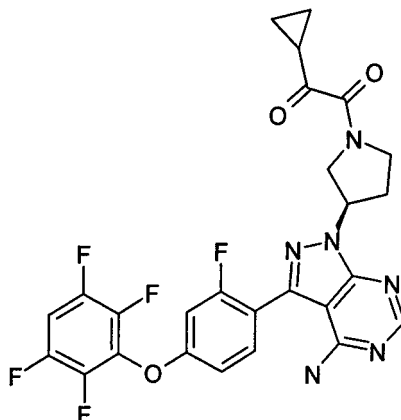
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 4.127分；m/z = 588.9 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0342】

実施例78

【化293】



10

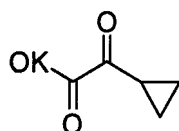
1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタン-1,2-ジオン

20

【0343】

工程A：

【化294】



カリウム2-シクロプロピル-2-オキソアセテート

手順：

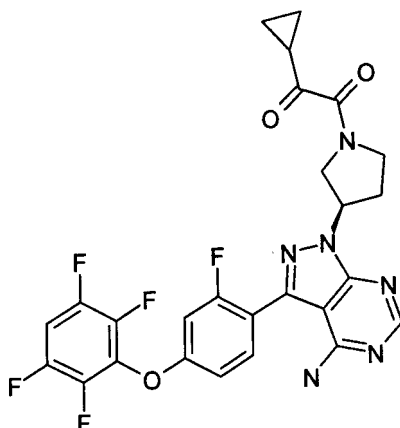
30

1N水酸化カリウム(0.7mL、0.70mmol、1.0当量)を、テトラヒドロフラン/水(2mL、1/1、v/v)中エチル2-シクロプロピル-2-オキソアセテート(100mg、0.70mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(85mg、収率：79%)。

【0344】

工程B：

【化295】



40

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタン-1,2-ジオン

50

H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタン-1,2-ジオン

手順：

カリウム2-シクロプロピル-2-オキソアセテート(66mg、0.43mmol、2.0当量)、DIPEA(84mg、0.65mmol、3.0当量)およびPyBrop(12mg、0.24mmol、1.1当量)を、DMF(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.22mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/7% NH_4HCO_3 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標

10

分光学データ：

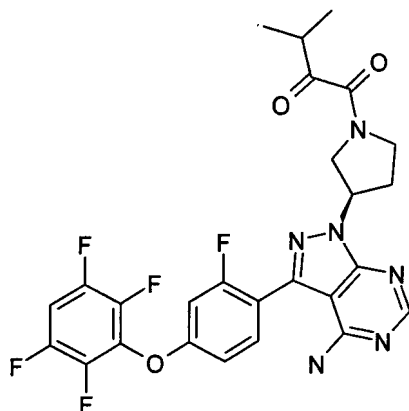
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.943分；m/z = 559.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.37-8.35 (m, 1H), 7.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.60-5.54 (m, 1H), 4.21-3.88 (m, 3.5H), 3.80-3.72 (m, 0.5H), 2.73-2.48 (m, 3H), 1.25-1.05 (m, 4H)。

【 0 3 4 5 】

実施例79

【 化 2 9 6 】



20

30

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1,2-ジオン
手順：

ナトリウム3-メチル-2-オキソ-ブタノエート(45mg、0.32mmol、1.5当量)、DIPEA(84mg、0.65mmol、3.0当量)およびPyBrop(100mg、0.22mmol、1.0当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.22mmol、1.0当量)の溶液に0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/7% NH_4HCO_3 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標

40

分光学データ：

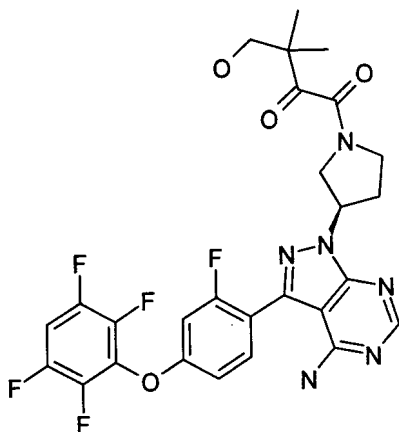
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.275分；m/z = 561.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.37-8.36 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.15-3.4 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 6H)。

【 0 3 4 6 】

実施例80

【化 2 9 7】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-1,2-ジオン

手順：

4,4-ジメチル-ジヒドロフラン-2,3-ジオン(15mg、0.12mmol、2.0当量)およびDMAP(1.3mg、0.01mmol、0.1当量)を、テトラヒドロフラン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.11mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を70℃で3時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(0.8mg、収率：1.3%)。

20

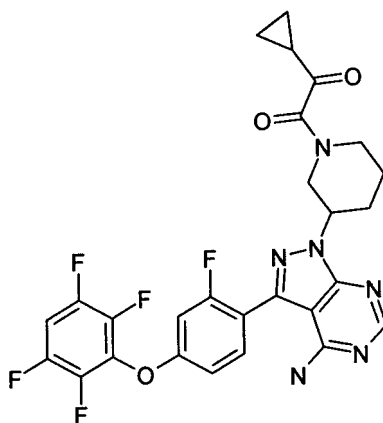
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 4.564分；m/z = 591.2 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 3 4 7】

実施例81

【化 2 9 8】



30

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルエタン-1,2-ジオン

手順：

カリウム2-シクロプロピル-2-オキソアセテート(20mg、0.13mmol、1.1当量)、DIPEA(51mg、0.39mmol、3.0当量)およびPyBrop(56mg、0.12mmol、1.0当量)を、DMF(5mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を20℃で12時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを

40

50

、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.6% NH_4HCO_3 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(17mg、収率：6%)。

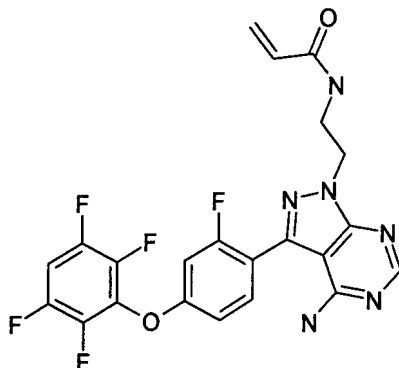
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.938分；m/z = 573.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

【0348】

実施例82

【化299】



10

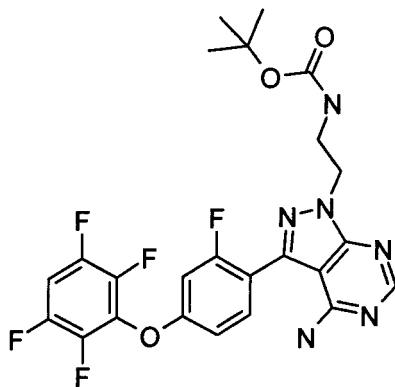
N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)アクリルアミド

20

【0349】

工程A：

【化300】



30

tert-ブチル2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチルカルバメート

手順：

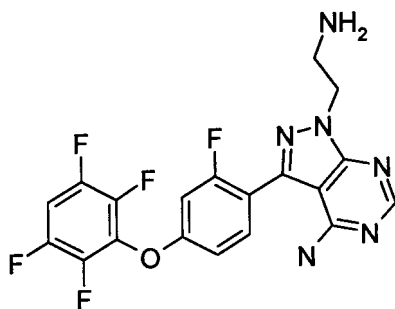
tert-ブチル2-ブロモエチルカルバメート(114mg、0.51mmol、2.0当量)、炭酸カリウム(70mg、0.51mmol、2.0当量)およびヨウ化ナトリウム(3.8mg、0.025mmol、0.1当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.25mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を80℃で14時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：酢酸エチル)で精製し、標的化合物を得た(50mg、収率：37%)。

40

【0350】

工程B：

【化 3 0 1】



10

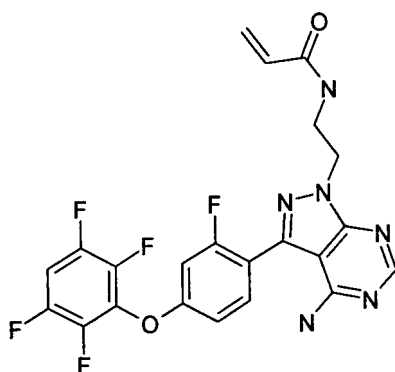
1-(2-アミノエチル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

4M HCl/EA(2mL)を、ジクロロメタン(2mL)中tert-ブチル2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチルカルバメート(50mg、0.093mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(44mg、収率：100%)。

工程C：

【化 3 0 2】



20

N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)アクリルアミド

30

手順：

トリエチルアミン(28mg、0.28mmol、3.0当量)および塩化アクリロイル(8.4mg、0.093mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(3mL)中1-(2-アミノエチル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(44mg、0.093mmol、1.0当量)の溶液に-15 で続けて添加した。反応混合物を-15 で1時間攪拌し、次いで水(5mL)でクエンチし、分離した。水相を、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(5mg、収率：11%)。

40

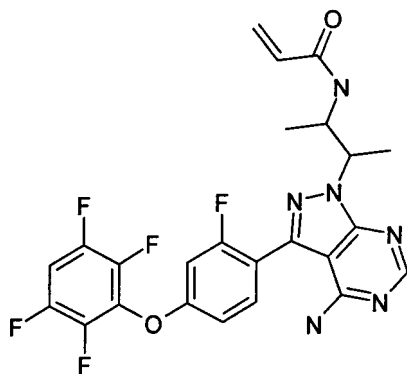
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.552分；m/z = 491.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 3 5 1】

実施例83

【化 3 0 3】



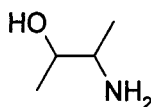
10

N-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタン-2-イル)アクリルアミド

【 0 3 5 2】

工程A:

【化 3 0 4】



20

3-アミノブタン-2-オール

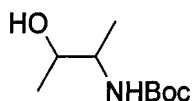
手順:

アンモニウムホルメート(10.8g、171.1mmol、6.8当量)およびPd/C(300mg)を、メタノール(30mL)中3-ニトロブタン-2-オール(3.0g、25.2mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、セライトを通して濾過した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、化合物標的化合物を得た(2.0g、収率:88%)。

【 0 3 5 3】

工程B:

【化 3 0 5】



30

tert-ブチル3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバメート

手順:

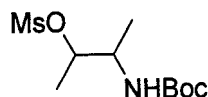
Boc₂O(4.9g、22.5mmol、1.1当量)およびトリエチルアミン(4.54g、45.0mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(20mL)中3-アミノブタン-2-オール(2.0g、22.5mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20℃で16時間攪拌し、水(20mL)で2回およびブライン(20mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(600mg、収率:14%)。

40

【 0 3 5 4】

工程C:

【化 3 0 6】



3-(tert-ブトキシカルボニル)ブタン-2-イルメタンスルホネート

手順:

トリエチルアミン(640mg、6.34mmol、2.0当量)および塩化メタンスルホニル(540mg、4.0

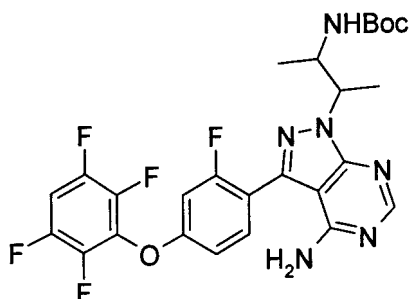
50

76mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(5mL)中tert-ブチル3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバメート(600mg、3.17mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて添加した。反応を20 で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(20mL)で2回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(500mg、収率：59%)。

【 0 3 5 5 】

工程D：

【 化 3 0 7 】



10

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバメート

手順：

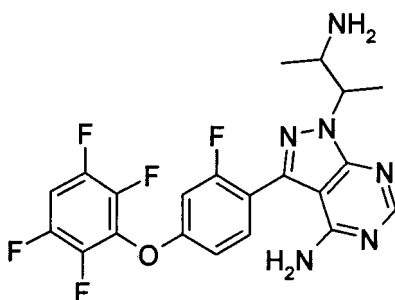
炭酸セシウム(165mg、0.51mmol、2.0当量)および3-(tert-ブトキシカルボニル)ブタン-2-イルメタンスルホネート(136mg、0.51mmol、2.0当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.25mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85 で3時間攪拌し、室温に冷却して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(45mg、収率：31%)。

20

【 0 3 5 6 】

工程E：

【 化 3 0 8 】



30

1-(3-アミノブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

40

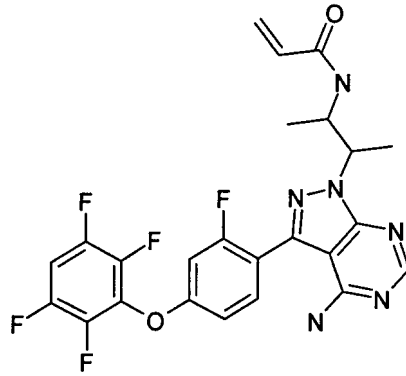
手順：

4M HCl/EA(5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバメート(45mg、0.082mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(35mg、収率：85%)。

【 0 3 5 7 】

工程F：

【化 3 0 9】



10

N-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブタン-2-イル)アクリルアミド

手順：

トリエチルアミン(15mg、0.15mmol、2.0当量)および塩化アクリロイル(7mg、0.083mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(3mL)中1-(3-アミノブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(35mg、0.075mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で2時間撹拌し、次いで水(5mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(3.0mg、収率：8%)。

20

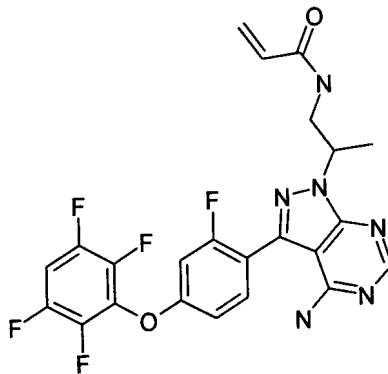
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 4.038分；m/z = 519.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【 0 3 5 8】

実施例84

【化 3 1 0】



30

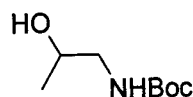
N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)アクリルアミド

40

【 0 3 5 9】

工程A：

【化 3 1 1】



tert-ブチル2-ヒドロキシプロピルカルバメート

手順：

Boc₂O(29g、0.13mol、1.0当量)およびトリエチルアミン(37mL、0.27mol、2.0当量)を、ジクロロメタン(200mL)中1-アミノ-プロパン-2-オール(10g、0.13mol、1.0当量)の溶液に

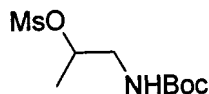
50

添加した。反応混合物を20℃で16時間攪拌し、水(100mL)で2回およびブライン(100mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(20g、収率：87%)。

【0360】

工程B：

【化312】



1-(tert-ブトキシカルボニル)プロパン-2-イルメタンスルホネート

10

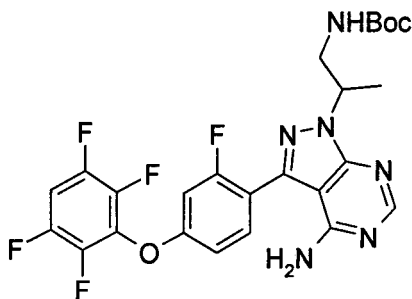
手順：

トリエチルアミン(1.15g、11.4mmol、2.0当量)および塩化メタンスルホニル(0.98g、8.6mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(10mL)中tert-ブチル2-ヒドロキシプロピルカルバメート(1.0g、5.7mmol、1.0当量)の溶液に0℃で続けて添加した。反応混合物を20℃で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、分離した。水相をジクロロメタン(10mL)で2回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(0.8g、収率：69%)。

【0361】

工程C：

【化313】



tert-ブチル2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピルカルバメート

30

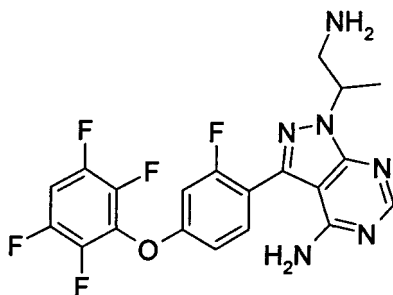
手順：

炭酸セシウム(165mg、0.51mmol、2.0当量)および1-(tert-ブトキシカルボニル)プロパン-2-イルメタンスルホネート(128mg、0.51mmol、2.0当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.25mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85℃で3時間攪拌し、室温に冷却して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(30mg、収率：21%)。

【0362】

工程D：

【化314】



50

1-(1-アミノプロパン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

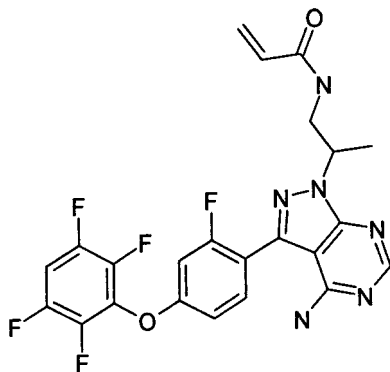
4M HCl/EA(5mL)を、酢酸エチル(5mL)中tert-ブチル2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピルカルバメート(30mg、0.054mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(20mg、収率：77%)。

【0363】

工程E：

【化315】

10



20

N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)アクリルアミド

手順：

トリエチルアミン(8.4mg、0.084mmol、2.0当量)およびアクリル酸無水物(6.3mg、0.05mmol、1.2当量)を、ジクロロメタン(2mL)中1-(1-アミノプロパン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(20mg、0.042mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(5.0mg、収率：24%)。

30

分光データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT = 3.912分；m/z = 505.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

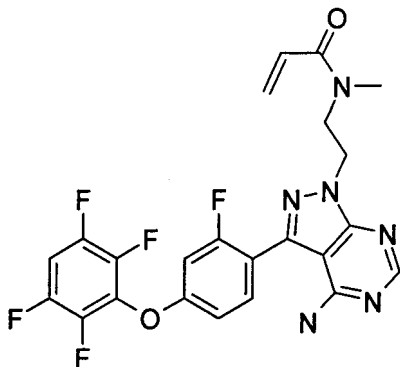
¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 8.34 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.10-6.08 (m, 2H), 5.60-5.57 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 3H)。

【0364】

実施例85

【化316】

40



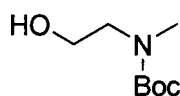
50

N-(2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-N-メチルアクリルアミド

【0365】

工程A:

【化317】



tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバメート

10

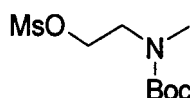
手順:

Boc₂O(8.0g、36.6mmol、1.1当量)およびトリエチルアミン(6.75g、66.5mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(50mL)中2-(メチルアミノ)エタノール(2.5g、33.3mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を20℃で16時間攪拌し、水(30mL)で2回およびブライン(30mL)で1回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(5.8g、収率:100%)。

【0366】

工程B:

【化318】



20

2-(tert-ブトキシカルボニル)エチルメタンスルホネート

手順:

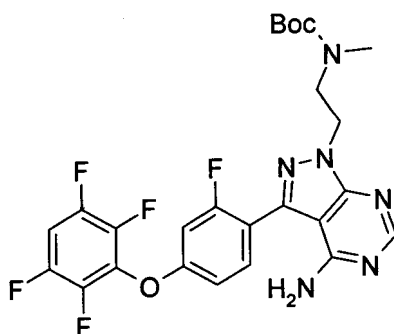
トリエチルアミン(2.31g、22.8mmol、2.0当量)および塩化メタンスルホニル(1.96g、17.7mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(20mL)中tert-ブチル2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバメート(2.0g、11.4mmol、1.0当量)の溶液に0℃で続けて添加した。反応混合物を20℃で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、分離した。水相をジクロロメタン(20mL)で2回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(2.8g、収率:100%)。

30

【0367】

工程C:

【化319】



40

tert-ブチル2-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル(メチル)カルバメート

手順:

炭酸セシウム(116mg、0.36mmol、2.0当量)および2-(tert-ブトキシカルボニル)エチルメタンスルホネート(90mg、0.36mmol、2.0当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(70mg、0.18mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85℃で3時間攪拌し、室温に冷却

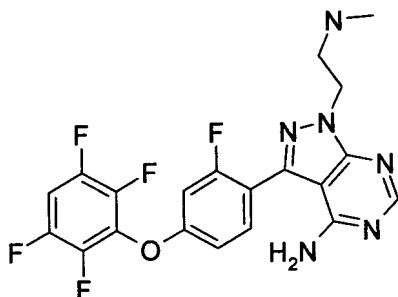
50

して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(50mg、収率：52%)。

【0368】

工程D：

【化320】



10

3-(2-(4-アミノ-3-(2-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

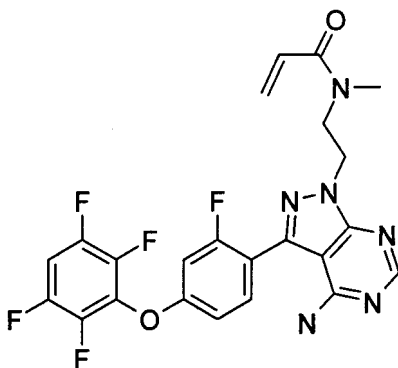
4M HCl/EA(5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中tert-ブチル2-(4-アミノ-3-(2-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル(メチル)カルバメート(50mg、0.092mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(44mg、収率：100%)。

20

【0369】

工程E：

【化321】



30

N-(2-(4-アミノ-3-(2-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-N-メチルアクリルアミド

手順：

トリエチルアミン(28mg、0.28mmol、3.0当量)および塩化アクリロイル(17mg、0.092mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.092mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(7.7mg、収率：16%)。

40

分光学データ：

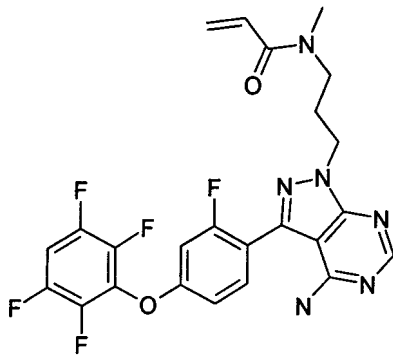
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 3.872分；m/z = 505.0 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0370】

50

実施例86

【化 3 2 2】



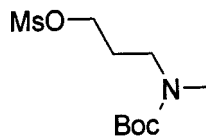
10

N-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)-N-メチルアクリルアミド

【 0 3 7 1】

工程A:

【化 3 2 3】



20

3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロピルメタンスルホネート

手順:

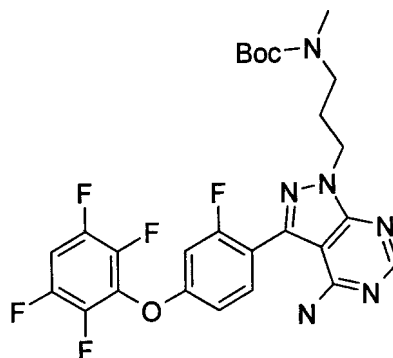
トリエチルアミン(2.88g、28.5mmol、2.0当量)および塩化メタンスルホニル(1.64g、14.3mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(10mL)中tert-ブチル3-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート(1.8g、14.3mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて添加した。反応混合物を20 で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、分離した。水相をジクロロメタン(20mL)で2回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(3.8g、収率:100%)。

30

【 0 3 7 2】

工程B:

【化 3 2 4】



40

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル(メチル)カルバメート

手順:

炭酸セシウム(331mg、1.02mmol、2.0当量)および3-(tert-ブトキシカルボニル)プロピルメタンスルホネート(272mg、1.02mmol、2.0当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(200mg、0.51mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85 で3時間攪拌し、室温に冷

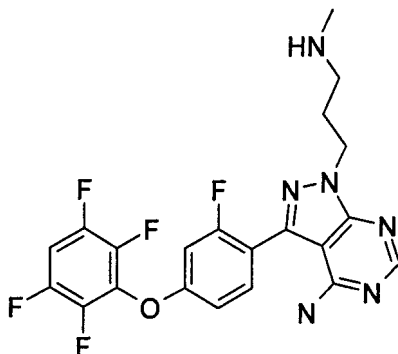
50

却して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを薄層クロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル=1:1)で精製し、標的化合物を得た(58mg、収率：20%)。

【0373】

工程C：

【化325】



10

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(3-(メチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

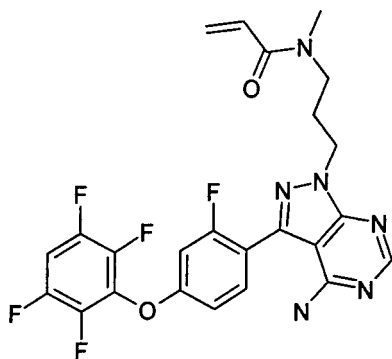
4M HCl/EA(5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル(メチル)カルバメート(50mg、0.089mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(45mg、収率：100%)。

20

【0374】

工程D：

【化326】



30

N-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロピル)-N-メチルアクリルアミド

手順：

40

トリエチルアミン(27mg、0.27mmol、3.0当量)および塩化アクリロイル(8mg、0.089mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(3-(メチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(45mg、0.089mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(2.3mg、収率：5%)。

分光光学データ：

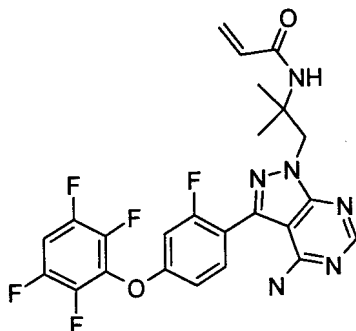
50

LC/MS (方法: UFLC): RT = 4.010分; m/z = 519.2 [M+H]⁺; 総運転時間: 7分.

【 0 3 7 5 】

実施例87

【 化 3 2 7 】



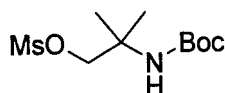
10

N-(1-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-イル)アクリルアミド

【 0 3 7 6 】

工程A:

【 化 3 2 8 】



20

2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルプロピルメタンスルホネート

手順:

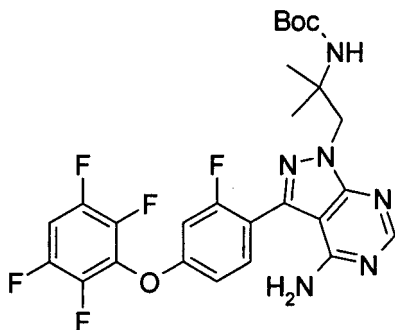
トリエチルアミン(1.60g、15.9mmol、3.0当量)および塩化メタンスルホニル(908mg、7.93mmol、1.5当量)を、ジクロロメタン(10mL)中tert-ブチル1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル-カルバメート(1.0g、5.28mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて添加した。反応混合物を20 で16時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチして分離し、次いで、ジクロロメタン(20mL)で2回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(0.4g、収率: 28%)。

30

【 0 3 7 7 】

工程B:

【 化 3 2 9 】



40

tert-ブチル1-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-イルカルバメート

手順:

炭酸セシウム(249mg、0.76mmol、2.0当量)および2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルプロピルメタンスルホネート(272mg、1.02mmol、2.0当量)を、DMF(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(150mg、0.38mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を85 で3時間攪拌し

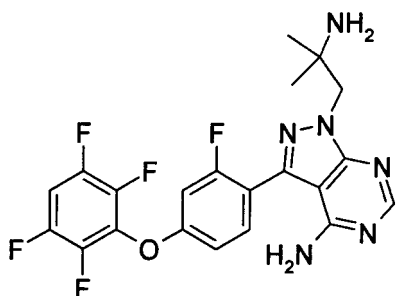
50

、室温に冷却して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(50mg、収率：23%)。

【0378】

工程C：

【化330】



10

1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

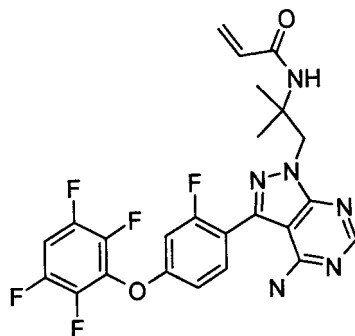
4M HCl/EA(5mL)を、ジクロロメタン(5mL)中tert-ブチル1-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-イルカルバメート(20mg、0.035mmol)の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(18mg、収率：100%)。

20

【0379】

工程D：

【化331】



30

N-(1-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-イル)アクリルアミド

手順：

トリエチルアミン(12mg、0.12mmol、3.0当量)および塩化アクリロイル(3.6mg、0.043mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(3mL)中1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(20mg、0.043mmol、1.0当量)の溶液に0 で連続して滴下した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(0.8mg、収率：3.6%)。

40

分光学データ：

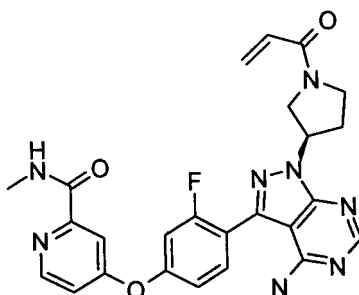
LC/MS (方法：UFLC)：RT = 0.492分；m/z = 519.1 [M+H]⁺；総運転時間：1.5分。

【0380】

50

実施例88

【化 3 3 2】



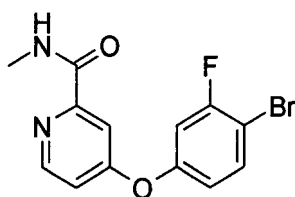
10

4-(4-(1-((R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピコリンアミド

【 0 3 8 1】

工程A:

【化 3 3 3】



20

4-(3-フルオロ-4-ブロモフェノキシ)-N-メチルピコリンアミド

手順:

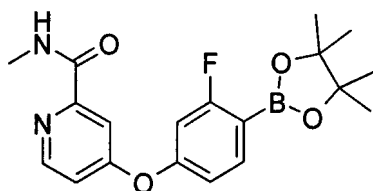
カリウムtert-ブトキシド(177mg、1.58mmol、1.0当量)を、DMF(10mL)中4-ブロモ-3-フルオロフェノール(300mg、1.58mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、次いで4-クロロ-N-メチルピコリンアミド(282mg、1.66mmol、1.05当量)および炭酸カリウム(229mg、1.66mmol、1.05当量)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、80℃で14時間攪拌し、室温に冷却して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水、勾配:10%~100%(体積比))で粗生成物を得て、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物を得た(95mg、収率:19%)。

30

【 0 3 8 2】

工程B:

【化 3 3 4】



40

4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-N-メチルピコリンアミド

手順:

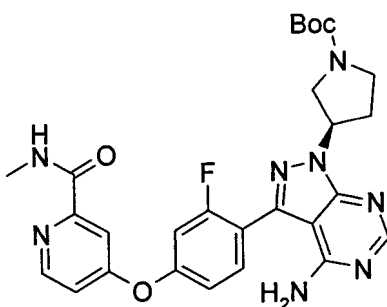
4-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピリジンアミド(95mg、0.29mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(88mg、0.35mmol、1.2当量)、酢酸カリウム(86mg、0.87mmol、3.0当量)および(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(13mg、0.017mmol、0.06当量)を、1,4-ジオキサン(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下、80℃で12時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て(100mg、収率:93%)、これを次の工程に直接使用した。

【 0 3 8 3】

50

工程C：

【化 3 3 5】



10

(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート
手順：

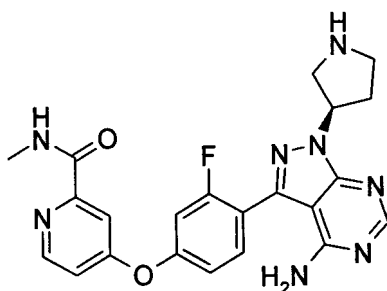
(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート (52mg、0.12mmol、1.0当量)、4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-N-メチルピコリンアミド (45mg、0.12mmol、1.0当量)、リン酸カリウム (51mg、0.24mmol、2.0当量) および Pd-118 (8mg、0.012mmol、0.1当量) を、1,4-ジオキサン/水 (4mL、3/1、v/v) に溶解した。反応混合物を、マイクロ波照射により、窒素雰囲気下、80 で40分間撹拌した。反応混合物を水 (10mL) で希釈し、酢酸エチル (10mL) で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤：酢酸エチル) で精製し、標的化合物を得た (15mg、収率：24%)。

20

【 0 3 8 4】

工程D：

【化 3 3 6】



30

4-(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピコリンアミド
手順：

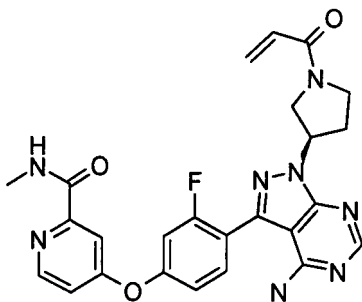
4M HCl/EA (5mL) を、ジクロロメタン (5mL) 中 (3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート (15mg、0.028mmol) の溶液に0 で添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌して、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た (10mg、収率：81%)。

40

【 0 3 8 5】

工程E：

【化 3 3 7】



4-(4-(1-((R)-1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピコリンアミド

10

手順：

NaOH溶液(2N、0.4mL)および塩化アクリロイル(1.9mg、0.021mmol、1.0当量)を、テトラヒドロフラン(1mL)中4-(4-(4-アミノ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピコリンアミド(10mg、0.021mmol、1.0当量)の溶液に0 で続けて滴下した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを、C18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(6

20

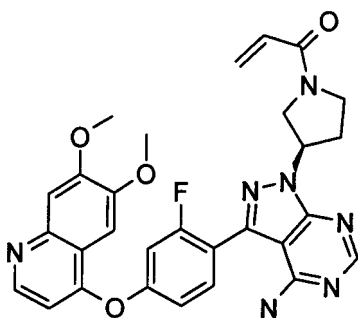
分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.445分； m/z = 489.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

【 0 3 8 6】

実施例89

【化 3 3 8】



30

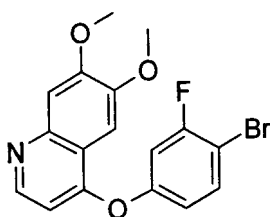
1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【 0 3 8 7】

工程A：

【化 3 3 9】

40



4-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

手順：

THF中カリウムtert-ブトキシド(1N、1.24mL、1.24mmol、1.05当量)の溶液を、DMF(2mL)

50

ニトリル/水/0.5% HCl、勾配：10%～100%(体積比))を用いたHPLC逆相カラムで精製し、減圧下で蒸発させて揮発性成分を除去し、凍結乾燥させて、標的化合物の塩酸塩を得た(20mg、収率：12%)。

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT = 2.717分；m/z = 556.1 [M+H]⁺；総運転時間：7分。

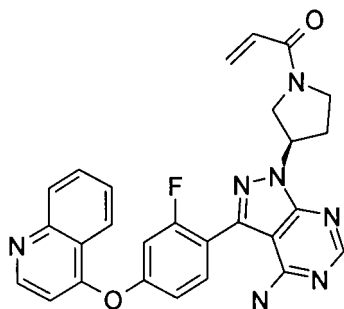
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.79 (br, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.29 (br, 1H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 0.5H), 4.15-4.10 (m, 8H), 3.97-3.82 (m, 1.5H), 2.67-2.59 (m, 2H)。

【0390】

10

実施例90

【化342】



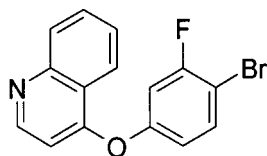
20

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0391】

工程A：

【化343】



30

4-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)キノリン

手順：

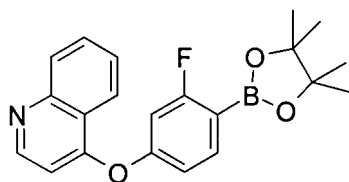
4-クロロ-キノリン(440mg、2.7mmol、1.0当量)を、クロロベンゼン(5mL)中3-フルオロ-4-ブromoフェノール(2.04g、10.8mmol、4.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、100℃で12時間撹拌して、次いで、水酸化ナトリウム溶液(1N、10mL)を添加した。得られた混合物を、酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て(800mg、収率:93%)、これを次の工程に直接使用した。

40

【0392】

工程B：

【化 3 4 4】



4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)キノリン

10

手順：

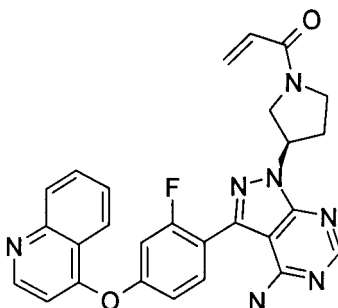
4-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)キノリン(400mg、1.26mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(480mg、1.89mmol、1.5当量)、酢酸カリウム(370mg、3.78mmol、3.0当量)及び(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(117mg、0.126mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン(4mL)中に溶解させ、窒素雰囲気下、85℃で12時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て(450mg、収率:98%)、これを次の工程に直接使用した。

【0393】

工程C：

【化 3 4 5】

20



30

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(100mg、0.26mmol、1.0当量)、4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)キノリン(142mg、0.39mmol、1.5当量)、炭酸ナトリウム(83mg、0.78mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(30mg、0.026mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(10mL、1/1、v/v)中に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、マイクロ波照射と共に、85℃で40分間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(15mg、収率:10%)。

40

【0394】

分光光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=2.586分;m/z=496.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

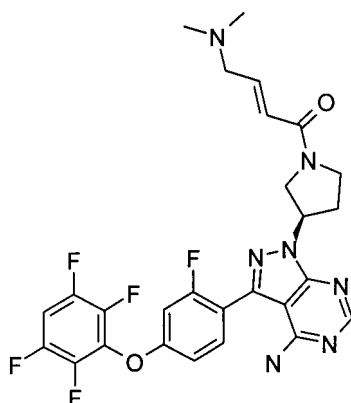
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 9.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.06 (br, 1H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 6.71-6.57 (m, 1H), 6.31-6.27 (m, 1H), 5.80-5.74 (m, 2H), 4.27-3.92 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 2H).

50

【 0 3 9 5 】

実施例91

【 化 3 4 6 】



10

(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン

手順：

20

(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩(23mg、0.14mmol、1.1当量)、DIPEA(50mg、0.39mmol、3.0当量)及びHATU(54mg、0.14mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5% HCl 、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(29mg、収率:40%)。

【 0 3 9 6 】

分光学データ：

30

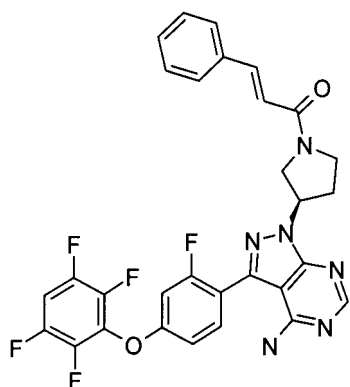
LC/MS(方法:UFLC):RT=3.625分; m/z =574.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;総運転時間:7分.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.24 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 8.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.0, 10.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 5.65-5.56 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 0.5H), 4.04-3.87 (m, 4.5H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 6H), 2.54-2.37 (m, 2H).

【 0 3 9 7 】

実施例92

【 化 3 4 7 】



40

50

(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン

手順：

(E)-3-フェニル-2-アクリロイルクロリド(19.7mg、0.12mmol、1.1当量)及びトリエチルアミン(22mg、0.22mmol、2.0当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.11mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(5mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(16mg、収率:25%)。

10

【0398】

分光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=4.371分;m/z=593.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

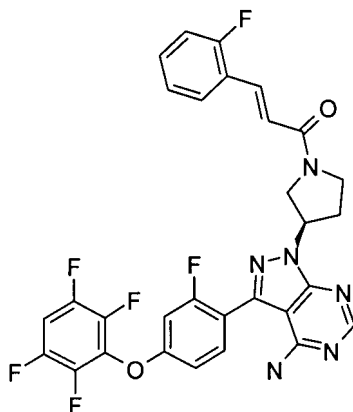
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.46 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 4H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.09-6.92 (m, 3H), 5.81-5.71 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 0.8H), 4.19-3.82 (m, 3.2H), 2.73-2.56 (m, 2H).

【0399】

20

実施例93

【化348】



30

(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(E)-3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸(24mg、0.14mmol、1.1当量)、DIPEA(50mg、0.39mmol、3.0当量)及びHATU(54mg、0.14mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、標的化合物の塩酸塩を得た(25mg、収率:31%)。

40

【0400】

分光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=5.220分;m/z=611.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.04 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H),

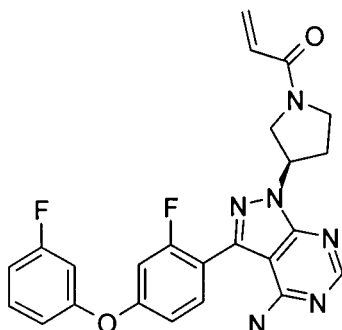
50

7.48-7.42 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.64-5.50 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 0.5H), 4.05-3.75 (m, 3.5H), 2.56-2.39 (m, 2H).

【 0 4 0 1 】

実施例94

【 化 3 4 9 】



10

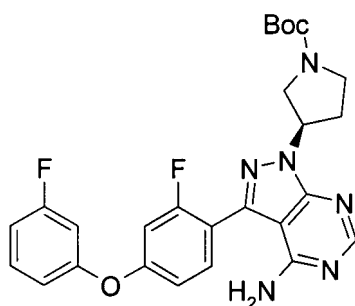
1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【 0 4 0 2 】

工程A:

【 化 3 5 0 】

20



30

(3R)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順:

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(6.5g、15.0mmol、1.0当量)、2-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(6.5g、19.6mmol、1.3当量)、リン酸カリウム(6.4g、30.1mmol、2.0当量)及びPd-118(0.25g、0.39mmol、0.01当量)を、1,4-ジオキサン/水(16mL、1/1、v/v)中に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、85

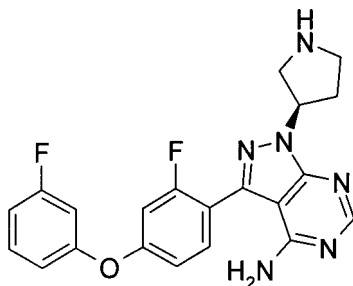
40

で12時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:酢酸エチル)で精製して、標的化合物を得た(4.2g、収率:55%)。

【 0 4 0 3 】

工程B:

【化 3 5 1】



10

3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

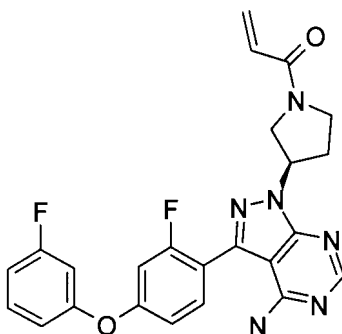
4M HCl/EA(10mL)を、0 で、ジクロロメタン(15mL)中(3R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート(4.2g、8.27mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物の塩酸塩を得た(3.7g、収率:92%)。

【 0 4 0 4 】

工程C：

【化 3 5 2】

20



30

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

NaOH溶液(10%、15.3mL)及びアクリロイルクロリド(0.67g、7.44mmol、0.9当量)を、0 で、テトラヒドロフラン(20mL)中3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(3.7g、8.27mmol、1.0当量)の溶液に続いて滴下した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、ジクロロメタン(30mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製して、標的化合物を得た(2.5g、収率:65%)。

40

【 0 4 0 5 】

分光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.178分;m/z=463.0[M+H]⁺;総運転時間:7分.

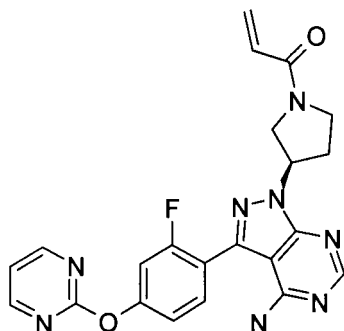
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.36 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 4H), 6.41-6.39 (m, 2H), 5.69-5.55 (m, 3H), 4.14-3.98 (m, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H).

【 0 4 0 6 】

実施例95

50

【化 3 5 3】



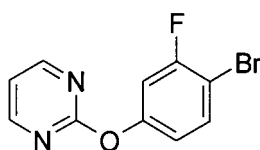
10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0407】

工程A:

【化 3 5 4】



20

2-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)ピリミジン

手順:

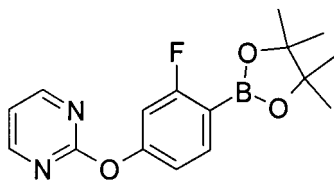
2-クロロピリミジン(1.98g、17.3mmol、1.1当量)及び炭酸カリウム(2.6g、18.8mmol、1.2当量)を、アセトン(30mL)及びジメチルスルホキシド(10mL)中3-フルオロ-4-ブromoフェノール(3.0g、15.7mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を110℃で16時間撹拌した。室温まで冷却した後、水(100mL)を添加し、次いで、酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)で精製して、標的化合物を得た(930mg、収率:22%)。

30

【0408】

工程B:

【化 3 5 5】



40

2-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ピリミジン

手順:

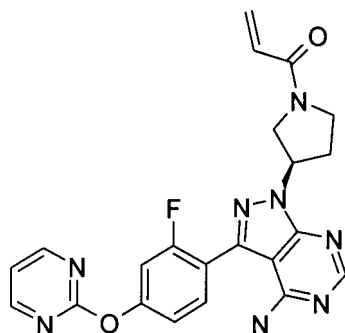
4-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)ピリミジン(300mg、1.11mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(425mg、1.67mmol、1.5当量)、酢酸カリウム(328mg、3.34mmol、3.0当量)及び(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(89mg、0.11mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサソラン(3mL)中に溶解させた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、85℃に加熱し、12時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾過物を遠心乾燥させ、粗生成物を得て(207mg、収率:59%)、これを次の工程に直接使用した。

50

【 0 4 0 9 】

工程C:

【 化 3 5 6 】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順:

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(80mg、0.21mmol、1.0当量)、2-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ピリミジン(132mg、0.42mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(66mg、0.63mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(24mg、0.021mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(2.4mL、5/1、v/v)中に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、マイクロ波照射と共に、85℃で30分間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これを逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(3.5mg、収率:3.7%)。

20

【 0 4 1 0 】

分光学データ:

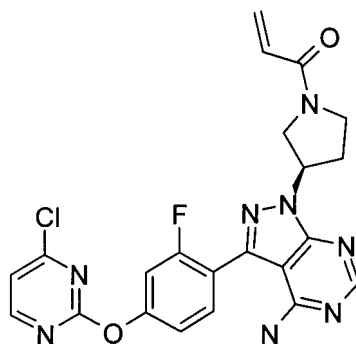
LC/MS(方法:UFLC):RT=3.115分;m/z=447.0[M+H]⁺;総運転時間:7分。

30

【 0 4 1 1 】

実施例96

【 化 3 5 7 】



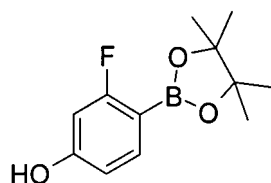
40

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-(4-クロロピリミジン-2-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【 0 4 1 2 】

工程A:

【化 3 5 8】



3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール
手順：

10

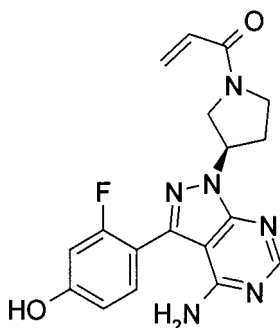
3-フルオロ-4-ブロモフェノール(3.0g、15.7mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(5.98g、23.6mmol、1.5当量)、酢酸カリウム(4.62g、47.1mmol、3.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.44g、1.57mmol、0.1当量)及びx-phos(749mg、1.57mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン(30mL)中に溶解させ、窒素雰囲気下、85℃に加熱し、12時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て(3.1g、収率:83%)、これを次の工程に直接使用した。

【 0 4 1 3】

工程B：

【化 3 5 9】

20



30

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

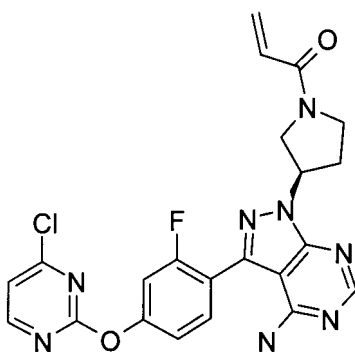
(R)-1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(500mg、1.3mmol、1.0当量)、3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(621mg、2.6mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(415mg、3.9mmol、3.0当量)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150mg、0.13mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(6mL、5/1、v/v)中に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、マイクロ波照射と共に、85℃で30分間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(12mg、収率:2.5%)。

40

【 0 4 1 4】

工程C：

10



手 順：

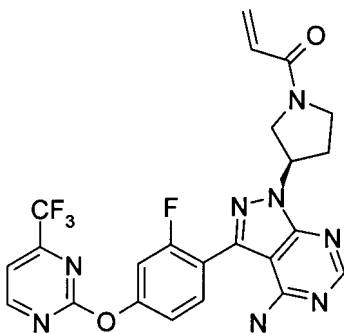
20

分光学データ：

【 0 4 1 6 】

实施例97

30

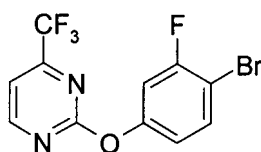


40

【 0 4 1 7 】

工程A：

【化 3 6 2】



2-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン

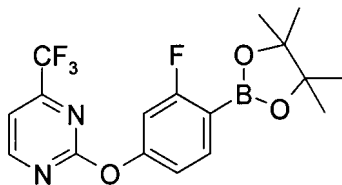
手順：

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン(4.2g、23.0mmol、1.1当量)及び炭酸カリウム(3.5g、25.1mmol、1.2当量)を、ブタノン(15mL)及びジメチルスルホキシド(5mL)中3-フルオロ-4-ブromoフェノール(4.0g、20.9mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を100℃で12時間撹拌した。室温まで冷却した後、水(20mL)を添加し、次いで、酢酸エチル(20mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水、勾配：10%～100%(体積比))で単離し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(500mg、収率：7%)。

【0 4 1 8】

工程B：

【化 3 6 3】



2-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン

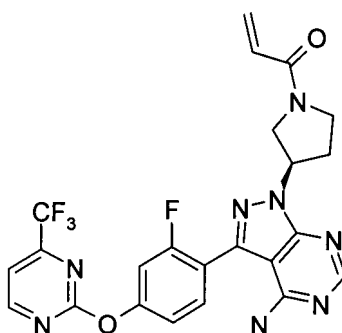
手順：

2-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン(300mg、0.89mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(452mg、1.78mmol、2.0当量)、酢酸カリウム(272mg、2.78mmol、3.0当量)及び(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(40mg、0.05mmol、0.06当量)を、1,4-ジオキサン(2mL)中に溶解させ、窒素雰囲気下、85℃に加熱し、12時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過した。濾過物を濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て(340mg、収率：100%)、これを次の工程に直接使用した。

【0 4 1 9】

工程C：

【化 3 6 4】



10

20

30

40

50

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(80mg、0.21mmol、1.0当量)、2-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン(160mg、0.42mmol、2.0当量)、炭酸カリウム(86mg、0.63mmol、3.0当量)及びPd(PPh₃)₄(24mg、0.021mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(10mL、1/1、v/v)中に溶解させた。反応混合物を、窒素雰囲気下、マイクロ波照射と共に、85℃で40分間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl 、勾配：10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(14mg、収率：6%)。

【0420】

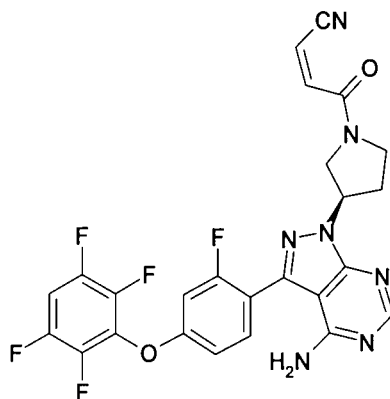
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.800分； $m/z=515.0[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

【0421】

実施例98

【化365】



(Z)-4-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-4-オキソ-ブタ-2-エニトリル

手順：

(Z)-3-シアノアクリル酸カリウム(29mg、0.216mmol、2.0当量)、PyBrop(60mg、0.130mmol、1.2当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(42mg、0.324mmol、3.0当量)を、DMF(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を0℃で5時間撹拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.7% NH_4HCO_3 、勾配：10%~100%(体積比による))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(14mg、収率：24%)。

【0422】

分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=2.545分； $m/z=542.0[\text{M}+\text{H}]^+$ ；総運転時間：7分。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.24 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.19-7.01 (m, 3H), 6.08-6.01 (m, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.05-3

10

20

30

40

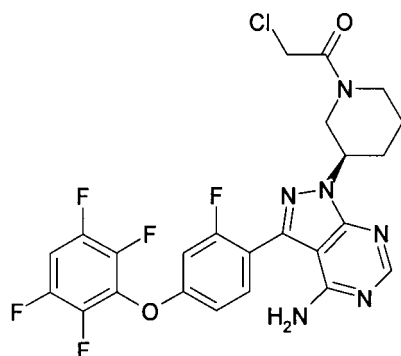
50

.98 (m, 1.5H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 0.5H), 2.61-2.51 (m, 2H).

【 0 4 2 3 】

実施例99及び100

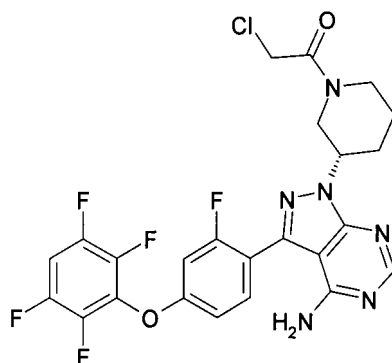
【 化 3 6 6 】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノール

【 化 3 6 7 】



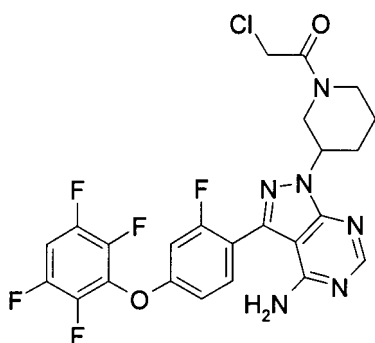
20

1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノール

【 0 4 2 4 】

工程A:

【 化 3 6 8 】



40

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノール

手順:

ジクロロメタン(1mL)中トリエチルアミン(2mL)及びクロロアセチルクロリド(21mg、0.19mmol、0.9当量)の溶液を、0 で、ジクロロメタン(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリ

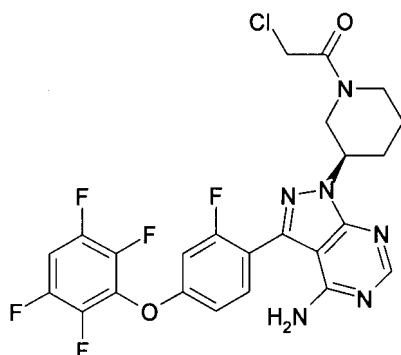
50

ミジン-4-アミン(100mg、0.21mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (20mL)でクエンチし、ジクロロメタン(30mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7% NH_4HCO_3 、勾配:10%~100%(体積比による))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(80mg、収率:69%)。

【0425】

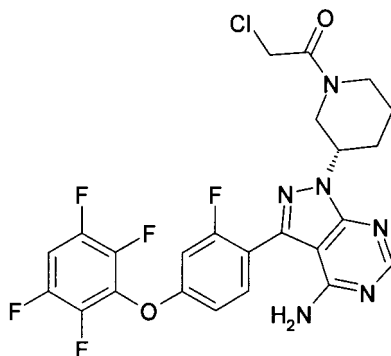
工程B:

【化369】



1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン

【化370】



1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノン

手順:

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-クロロエタノンをSFCでキラル分離し、化合物99(20mg、収率:25%)及び実施例100の化合物(35mg、収率:44%)を得た。

【0426】

分光学データ:

実施例99:

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.566分;m/z=552.9[M+H]⁺;総運転時間:7分.

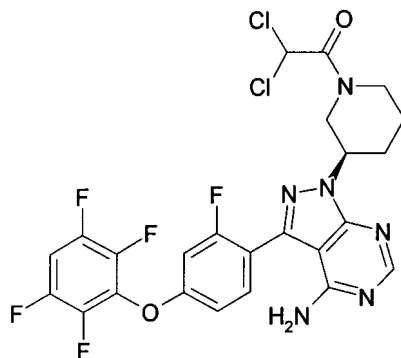
実施例100:

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.572分;m/z=552.9[M+H]⁺;総運転時間:7分.

【0427】

実施例101及び102

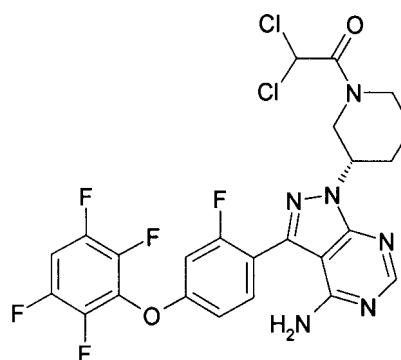
【化 3 7 1】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン

【化 3 7 2】



20

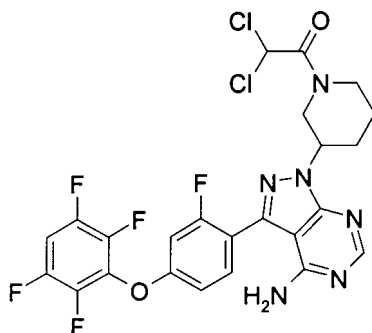
1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン

【0 4 2 8】

工程A:

【化 3 7 3】

30



1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン

40

手順:

ジクロロメタン(1mL)中トリエチルアミン(2mL)及び2,2-ジクロロアセチルクロリド(28mg、0.19mmol、0.9当量)の溶液を、0 で、ジクロロメタン(10mL)中 3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.21mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、ジクロロメタン(30mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/7%NH₄HCO₃、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的

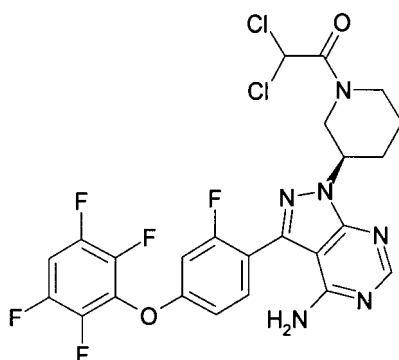
50

化合物を得た(80mg、収率:65%)。

【 0 4 2 9 】

工程B:

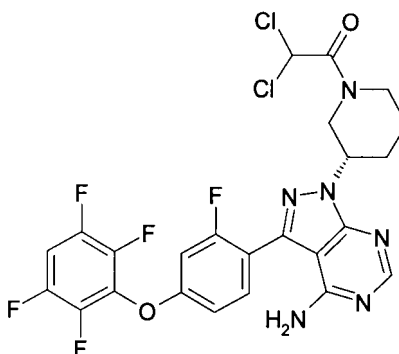
【 化 3 7 4 】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン

【 化 3 7 5 】



20

1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン

30

手順:

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノンをSFCでキラル分離し、実施例101の化合物(18mg、収率:23%)及び実施例102の化合物(30mg、収率:38%)を得た。

【 0 4 3 0 】

分光学データ:

実施例101:

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.788分;m/z=586.9[M+H]⁺;総運転時間:7分.

実施例102:

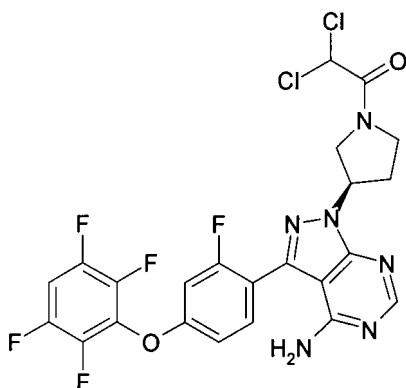
LC/MS(方法:UFLC):RT=3.793分;m/z=586.9[M+H]⁺;総運転時間:7分.

【 0 4 3 1 】

実施例103

40

【化 3 7 6】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジクロロエタノン

手順：

DIPEA(42mg、0.324mmol、3.0当量)及び2,2-ジクロロアセチルクロリド(34mg、0.162mmol、1.5当量)を、0℃で、ジクロロメタン(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に続いて滴下した。反応混合物を0℃で5時間

20

【0 4 3 2】

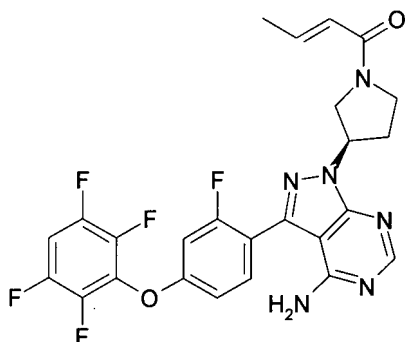
分光学データ：

LC/MS(方法：UFLC)：RT=4.760分；m/z=572.9[M+H]⁺；総運転時間：7分。

【0 4 3 3】

実施例104

【化 3 7 7】



30

(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン

手順：

トリエチルアミン(30mg、0.3mmol、3.0当量)及び(E)-ブタ-2-エノイルクロリド(10mg、0.1mmol、1.0当量)を、0℃で、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.1mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を室温で一晩中

40

50

精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(19mg、収率:36%)。

【 0 4 3 4 】

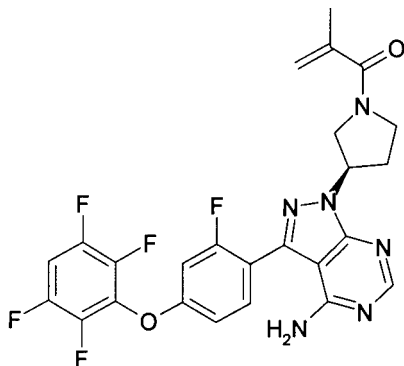
分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.854分;m/z=553.0 [M+Na]⁺; 総運転時間:7分.

【 0 4 3 5 】

実施例105

【 化 3 7 8 】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン

20

手順:

2-メタクリル酸(11mg、0.134mmol、1.2当量)、HATU(53mg、0.140mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(42mg、0.324mmol、1.0当量)を、0 で、ジクロロメタン(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に続いて添加した。反応混合物を、室温で5時間攪拌して、水(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5% HCl 、勾配:10%~100%(体積比))で単離し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(18mg、収率:32%)。

30

【 0 4 3 6 】

分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC):RT=4.557分;m/z=532.1 [M+H]⁺; 総運転時間:7分.

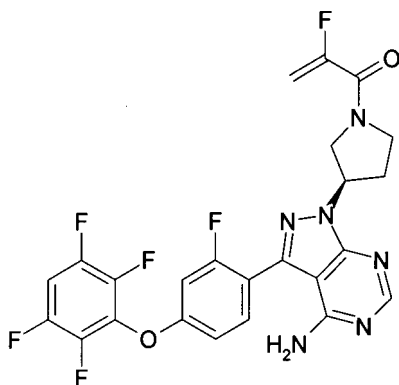
¹H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.44-8.43 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 5.76-5.65 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.21-3.99 (m, 2.5H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 0.5H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 3H).

【 0 4 3 7 】

実施例106

40

【化 3 7 9】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロプロパ-2-エン-1-オン

手順：

2-フルオロアクリル酸(11mg、0.134mmol、1.2当量)、HATU(53mg、0.140mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(42mg、0.324mmol、1.0当量)を、0 で、ジクロロメタン(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン (50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に続いて添加した。反応混合物を、室温で5時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:10%~100%(体積比))で単離し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(10mg、収率:18%)。

20

【0 4 3 8】

分光光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=4.624分;m/z=535.0[M+H]⁺;総運転時間:7分.

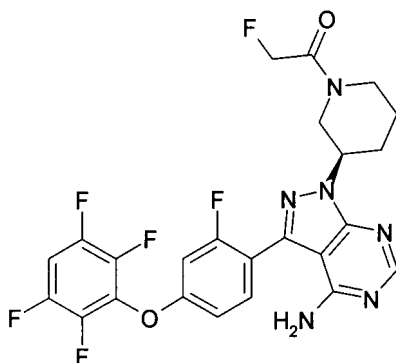
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.43-8.42 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.54-5.52 (m, 0.5H), 5.42-5.41 (m, 0.5H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1.5H), 3.95-3.76 (m, 1.5H), 2.76-2.52 (m, 2H).

30

【0 4 3 9】

実施例107及び108

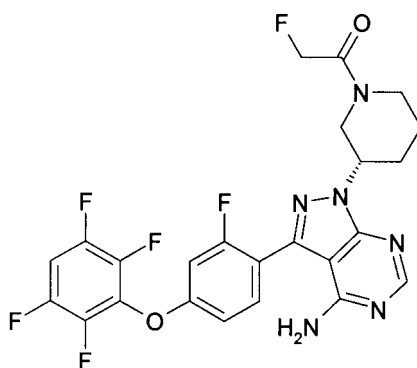
【化 3 8 0】



40

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン

【化 3 8 1】



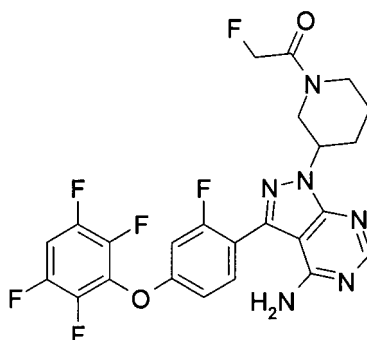
10

1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン

【 0 4 4 0】

工程A:

【化 3 8 2】



20

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン

手順:

30

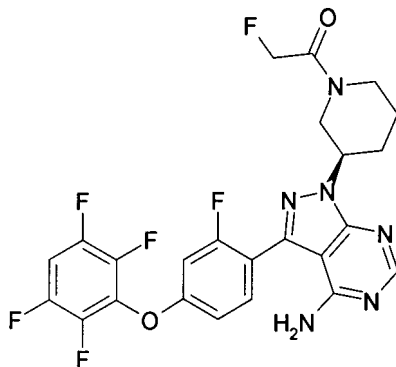
トリエチルアミン(2mL)及び2-フルオロアセチルクロリド(18mg、0.19mmol、0.9当量)を、0 で、ジクロロメタン(10mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.21mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチし、ジクロロメタン(30mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7%NH₄HCO₃、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(30mg、収率:29%)。

【 0 4 4 1】

40

工程B:

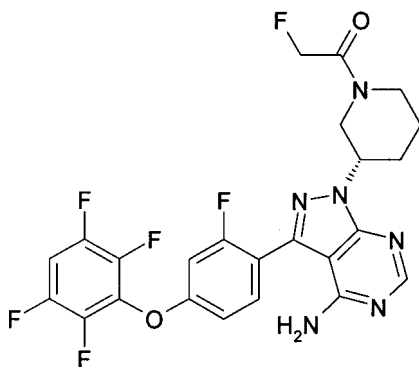
【化 3 8 3】



10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン

【化 3 8 4】



20

1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン

手順：

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロエタノンをSFCでキラル分離し、実施例107の化合物(13mg、収率:43%)及び実施例108の化合物(14mg、収率:47%)を得た。

30

【0 4 4 2】

分光学データ：

実施例107：

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.362分;m/z=537.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

実施例108：

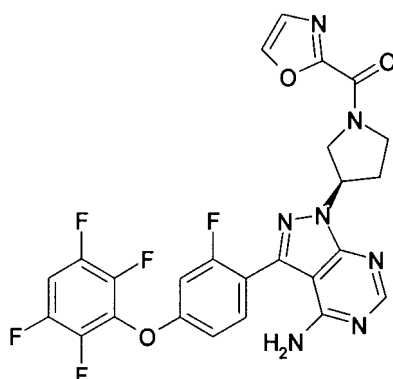
LC/MS(方法:UFLC):RT=3.359分;m/z=537.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

【0 4 4 3】

実施例109

40

【化 3 8 5】



10

((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)(オキサゾール-2-イル)メタノン
手順：

オキサゾール-2-カルボン酸(16mg、0.143mmol、1.1当量)、HATU(54mg、0.143mmol、1.1当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50mg、0.389mmol、3.0当量)を、0 で、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.130mmol、1.0当量)の溶液に続いて添加した。反応混合物を、室温で5時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(24mg、収率:33%)。

20

【 0 4 4 4 】

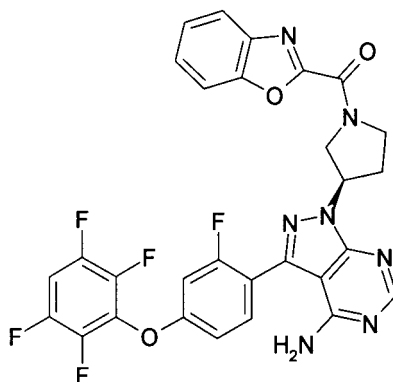
分光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=4.417分;m/z=558.1[M+H]⁺;総運転時間:7分。

【 0 4 4 5 】

実施例110

【化 3 8 6】



40

((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタノン
手順：

ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボン酸(26mg、0.163mmol、1.5当量)、HATU(45mg、0.119mmol、1.1当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(42mg、0.324mmol、3.0当量)を、0

50

で、DMF(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に続いて添加した。反応混合物を、室温で5時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(8.7mg、収率:13%)。

【0446】

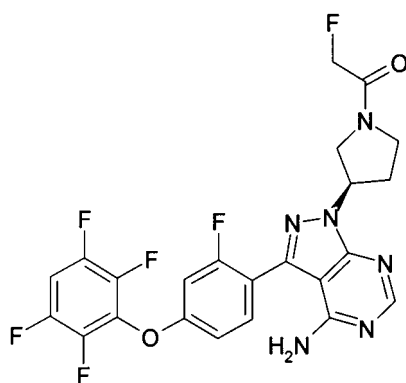
分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC):RT=5.007分;m/z=608.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

【0447】

実施例111

【化387】



1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロエタノン

手順:

トリエチルアミン(30mg、0.6mmol、3.0当量)及び2-フルオロアセチルクロリド(18mg、0.2mmol、2.0当量)を、0 で、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンヒドロクロリド(100mg、0.10mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を、室温で16時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(9.5mg、収率:9%)。

【0448】

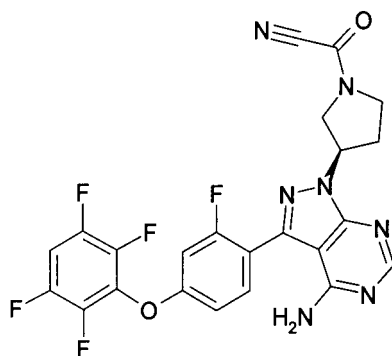
分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.516分;m/z=523.3[M+H]⁺;総運転時間:7分.

【0449】

実施例112

【化 3 8 8】

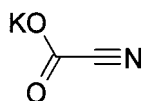


10

2-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセトニトリル
【0450】

工程A:

【化 3 8 9】



20

シアノギ酸カリウム

手順:

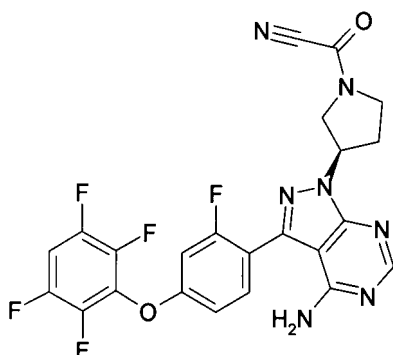
水酸化カリウム(267mg、0.157mmol、1.0当量)を、0 で、テトラヒドロフラン/水(10 mL/10mL)中シアノギ酸エチル(300mg、0.157mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で12時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させて標的化合物を得た(570mg、収率:100%)。

【0451】

工程B:

【化 3 9 0】

30



40

2-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセトニトリル
手順:

シアノギ酸カリウム(28mg、0.26mmol、2.0当量)、PyBrop(132mg、0.26mmol、2.0当量)及びトリエチルアミン(39mg、0.39mmol、3.0当量)を、0 で、DMF (3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(60mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を、室温で12時間攪拌し、飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチし、次いで、ジクロロメタン

50

(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7% NH_4HCO_3 、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(10mg、収率:15%)。

【0452】

分光学データ:

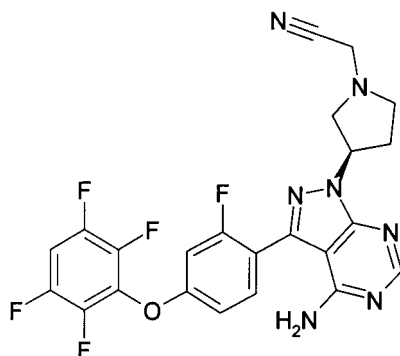
LC/MS(方法:UFLC):RT=2.258分; $m/z=515.5[\text{M}+\text{H}]^+$;総運転時間:7分.

【0453】

実施例113

【化391】

10



20

2-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)アセトニトリル

手順:

2-ヨードアセトニトリル(36mg、0.216mmol、2.0当量)及び炭酸カリウム(74mg、0.54mmol、5.0当量)を、DMF(0.5mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で5時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (10mL)でクエンチし、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7% NH_4HCO_3 、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(12mg、収率:22%)。

30

【0454】

分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC):RT=4.350分; $m/z=502.0[\text{M}+\text{H}]^+$;総運転時間:7分.

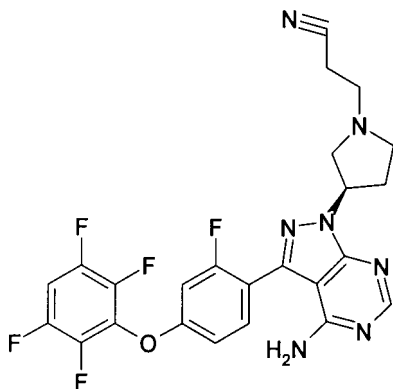
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.37 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.63-5.56 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H).

【0455】

実施例114

40

【化 3 9 2】



10

3-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパンニトリル

手順：

3-プロモ-プロピオニトリル(28mg、0.216mmol、2.0当量)及び炭酸カリウム(74mg、0.54mmol、5.0当量)を、DMF(0.5mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、80℃で12時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7%NH₄HCO₃、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(6mg、収率:11%)。

20

【0 4 5 6】

分光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.671分;m/z=516.0[M+H]⁺;総運転時間:7分.

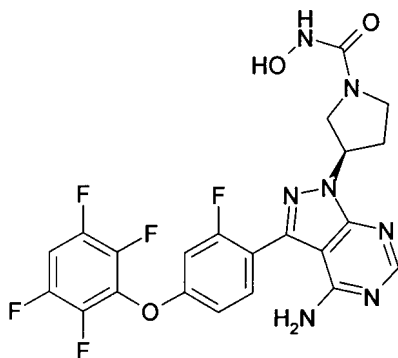
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.36 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.65-5.52 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 5H), 2.58-2.44 (m, 4H).

30

【0 4 5 7】

実施例115

【化 3 9 3】



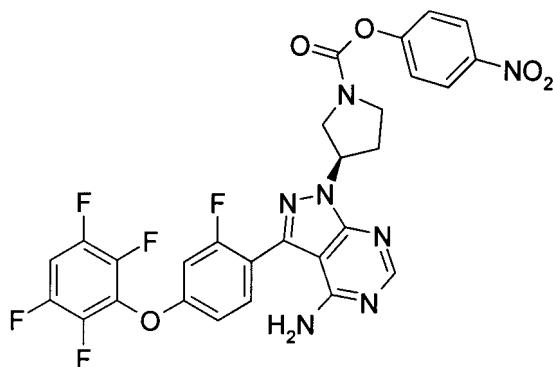
40

(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

【0 4 5 8】

工程A：

【化 3 9 4】



10

(3R)-4-ニトロフェニル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-ホルメート

手順：

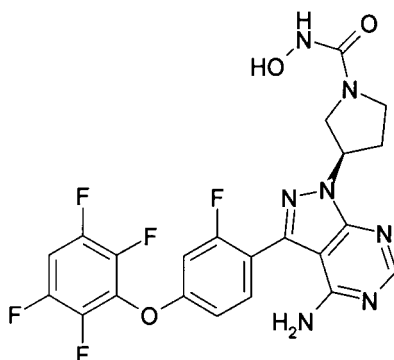
トリエチルアミン(2mL)及び4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(52mg、0.23mmol、1.1当量)を、ジクロロメタン(9mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100mg、0.21mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で12時間攪拌し、飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチし、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7%NH₄HCO₃、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(80mg、収率:69%)。

20

【 0 4 5 9】

工程B：

【化 3 9 5】



30

(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

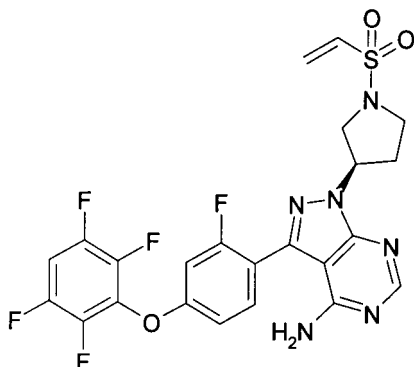
40

手順：

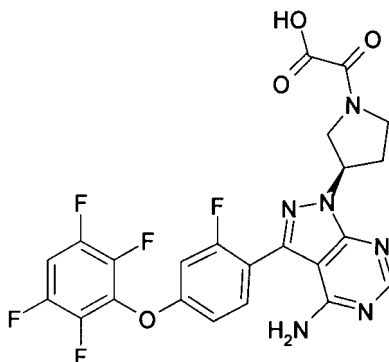
ヒドロキシルアミン水溶液(50%、0.5mL、0.254mmol、2当量)を、DMF(3mL)中(3R)-4-ニトロフェニル 3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(80mg、0.13mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、120℃で30分間攪拌し、飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチし、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7%NH₄HCO₃、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(5mg、収率:9%)。

50

【化 3 9 6】



【化 3 9 7】



N,N-ジイソプロピルエチルアミン(41mg、0.33mmol、3.0当量)及びシアノギ酸エチル(13mg、0.13mmol、1.2当量)を、トルエン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロ

フェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.11mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で12時間攪拌し、飽和NaHCO₃(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7%NH₄HCO₃、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(5mg、収率:9%)。

【0464】

分光学データ:

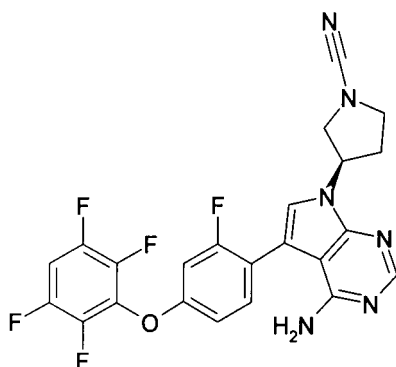
LC/MS(方法:UFLC):RT=1.884分;m/z=535.1[M+H]⁺;総運転時間:3分.

10

【0465】

実施例118

【化398】



20

(3R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

手順:

シアン化臭素(23mg、0.216mmol、2.0当量)及び重炭酸ナトリウム(27mg、0.324mmol、3.0当量)を、アセトニトリル(2mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、20℃で12時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.7%NH₄HCO₃、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物を得た(26mg、収率:49%)。

30

【0466】

分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC):RT=3.338分;m/z=488.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

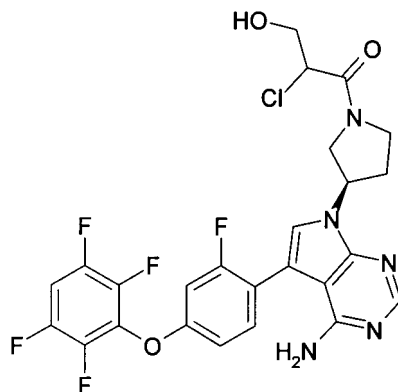
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.25 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.57-5.52 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 2H).

40

【0467】

実施例119

【化 3 9 9】



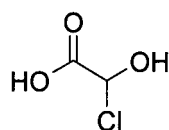
10

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロ-3-ヒドロキシプロパン-1-オン

【 0 4 6 8】

工程A:

【化 4 0 0】



20

2-クロロ-2-ヒドロキシ酢酸

手順:

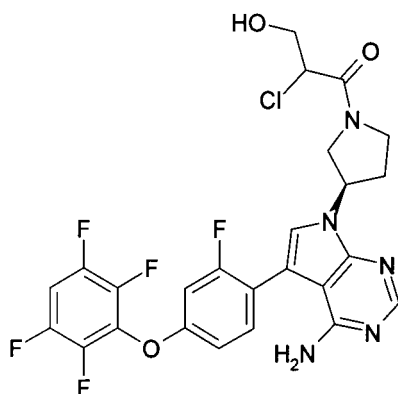
硝酸銀(620mg、3.669mmol、1.04当量)を、水(3mL)中炭酸ナトリウム(530mg、6.386mmol、1.42当量)の溶液に添加した。得られた懸濁液を、水(3mL)中2,2-ジクロロ酢酸(500mg、3.521mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を、2時間還流し、濾過した。濾液を、2時間還流し、濾過した。濾液を、濃縮して、遠心乾燥させ、標的化合物を得た(326mg、収率:84%)。

30

【 0 4 6 9】

工程B:

【化 4 0 1】



40

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロ-3-ヒドロキシプロパン-1-オン

手順:

2-クロロ-2-ヒドロキシ酢酸(15mg、0.163mmol、1.5当量)、HATU(45mg、0.119mmol、1.1

50

当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(42mg、0.324mmol、3.0当量)を、0 で、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、0.108mmol、1.0当量)の溶液に続いて添加した。反応混合物を、室温で12時間攪拌し、飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチし、次いで、ジクロロメタン(10mL)で3回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:10%~100%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(3.4 mg、収率:6%)。

【0470】

10

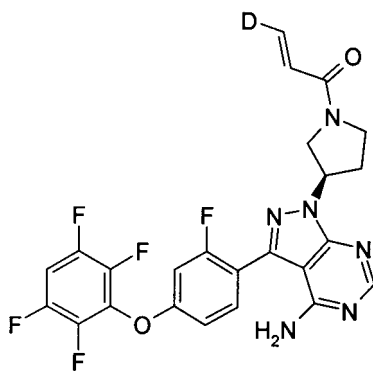
分光学データ:

LC/MS(方法:UFLC):RT=4.221分;m/z=569.0[M+H]⁺;総運転時間:7分.

【0471】

実施例120

【化402】



20

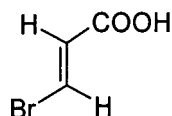
(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ジユウテリウム-プロパ-2-エン-1-オン

【0472】

30

工程A:

【化403】



(E)-3-ブromoアクリル酸

手順:

プロピオール酸(1g、14.28mmol、1.0当量)及びHBr(40%水溶液、1.7mL、0.88当量)の混合物を、140 で一晩中攪拌し、蒸発させ減圧下で溶媒を除去し、得られた粗生成物を水(4mL)から3回結晶化させ、標的化合物を得た(0.76g、収率:35%)。

40

【0473】

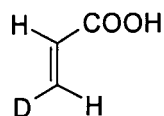
分光学データ:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.76 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 14 Hz, 1H).

【0474】

工程B:

【化 4 0 4】



(E)-3-ジユウテリウムアクリレート

手順：

Na-Hg(6g、49.67mmol、2.5当量)を、0～5℃で、D₂O(30mL)中(E)-3-ブロモアクリル酸(3g、19.87mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で36時間攪拌し、分離した。水相を、1Mの塩酸でpH=5に調整し、次いで、ジエチルエーテル(20mL)で5回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ減圧下で溶媒を除去し、標的化合物を得た(0.52g、収率:36%)。

10

【 0 4 7 5】

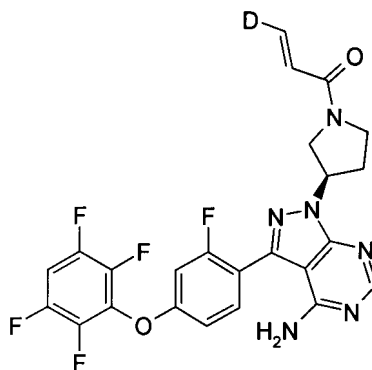
分光学データ：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.76 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H).

【 0 4 7 6】

工程C：

【化 4 0 5】



20

(E)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ジユウテリウム-プロパ-2-エン-1-オン

30

手順：

(E)-3-ジユウテリウムアクリレート(76mg、1.08mmol、1.0当量)、HATU(530mg、1.40mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(419mg、3.24mmol、3.0当量)を、0℃で、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(500mg、1.08mmol、1.0当量)の溶液に続いて添加した。反応混合物を、室温で12時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5%HCl、勾配:36%~37%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(76mg、収率:13%)。

40

【 0 4 7 7】

分光学データ：

LC/MS(方法:UFLC):RT=2.765分;m/z=518.1[M+H]⁺;総運転時間:7分.

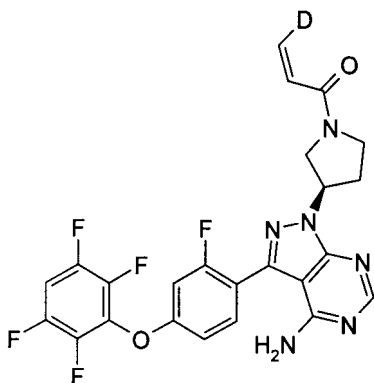
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.41 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.28-6.23(m, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1.5H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 0.5H), 2.63-2.49 (m, 2H).

【 0 4 7 8】

実施例121

50

【化 4 0 6】



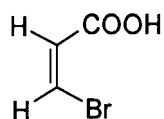
10

(Z)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ジウテリウム-プロパ-2-エン-1-オン

【 0 4 7 9 】

工程A：

【化 4 0 7】



20

(Z)-3-ブromoアクリル酸

手順：

プロピオール酸(1g、14.28mmol、1.0当量)及びHBr(40%水溶液、1.7mL、0.88当量)の混合物を、55℃で一晩中攪拌し、蒸発させ減圧下で溶媒を除去し、得られた粗生成物を水(4mL)から3回結晶化させ、標的化合物を得た(0.3g、収率:14%)。

【 0 4 8 0 】

分光学データ:

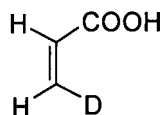
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

30

【 0 4 8 1 】

工程B：

【化 4 0 8】



(Z)-3-ジウテリウムアクリレート

手 順 :

40

Na-Hg(6g、49.67mmol、2.5当量)を、0~5℃で、D₂O(30mL)中(Z)-3-ブromoアクリル酸(3g、19.87mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、室温で36時間攪拌し、分離した。水相を1Mの塩酸でpH=5に調整し、次いで、ジエチルエーテル(20mL)で5回抽出した。合せた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ減圧下で溶媒を除去し、標的化合物を得た(0.34g、収率:23%)。

【 0 4 8 2 】

分光学データ：

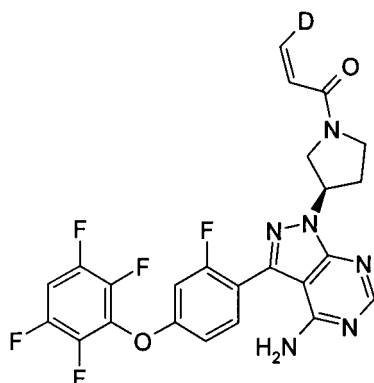
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H).

【 0 4 8 3 】

工程C：

50

【化 4 0 9】



10

(Z)-1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ジウテリウム-プロパ-2-エン-1-オン

手順：

(Z)-3-ジウテリウムアクリレート(151mg、2.16mmol、1.0当量)、HATU(1.06g、2.80mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(838mg、6.48mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(3mL)中3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1.0g、2.16mmol、1.0当量)の溶液に続いて添加した。反応混合物を、室温で12時間攪拌し、濃縮して、遠心乾燥させ、粗生成物を得て、これをC18逆相カラムを用いたHPLC(移動相:アセトニトリル/水/0.5% HCl 、勾配:36%-37%(体積比))で精製し、蒸発させ減圧下で揮発性成分を除去し、凍結乾燥して標的化合物の塩酸塩を得た(228mg、収率:20%)。

20

【0484】

LC/MS(方法:UFLC):RT=2.775分; $m/z=518.1[M+H]^+$;総運転時間:7分.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.45 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.71-6.61 (m, 1H), 5.80-5.73 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1.5H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 0.5H), 2.67-2.56 (m, 2H).

30

【0485】

インビトロアッセイ

BTKキナーゼ活性の阻害アッセイ:アッセイ化合物、対比化合物または水(対照)を、バッファ中に1 nM BTK野生型、1 μM ビオチン-TK1ペプチド、および30 μM ATPを含む50 mM HEPES (pH=7.5)バッファに添加した。混合物を、室温で60分インキュベートし、EDTAを添加してクエンチした。次いで、2 nM抗体および62.5 nM XL655を、インヒビター(5 μl)に添加した。プレートを、室温で60分インキュベートし、次いで、プレートリーダー(Envision, Perkin Elmer)を使用して、蛍光強度を測定し、次いで、読み取りをキナーゼ活性阻害率%に変換した。

【0486】

40

インビボアッセイ

雄SDラットにおける薬物動態学的研究:24時間の薬物動態学的研究のために雄SDラットを、2つの群:静脈内投与および経口投与に分けた。各群は3匹のラットを有した。静脈内投与群について、血液試料を、投与前0.0833時間、0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間および投与後0.0833時間、0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間に回収し;経口投与群について、血液試料を、投与前0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間および投与後0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間に回収した。血液回収後、HPLC-MS/MSを適用し、化合物の血漿濃度を決定した。静脈内群の計算された薬物動態学的パラメータは、平均血漿クリアランス(CLP)、定常状態における見かけの平均分布容積(Vdss)、0~24時間曲

50

線下面積(AUC)、0～24時間平均滞留時間(MRT)、半減期(T_{1/2})を含んだ；研究について、経口群の計算された薬物動態学的パラメータは、平均ピーク濃度(C_{max})、0～24時間曲線下面積(AUC)、0～24時間平均滞留時間(MRT)、平均相対バイオアベイラビリティ - を含んだ。

【0487】

ビーグル犬における薬物動態学的研究：24時間の薬物動態学的研究のためにビーグル犬を、2つの群：静脈内投与(1kgあたり1 mg)および経口投与(1kgあたり3 mg)に分けた。各群は3匹のイヌを有した。静脈内投与群について、血液試料を、投与前0.033時間、0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、3時間、6時間、9時間、24時間および投与後0.033時間、0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、3時間、6時間、9時間、24時間に回収し；経口投与群について、血液試料を、投与前0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、3時間、6時間、9時間、24時間および投与後0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、3時間、6時間、9時間、24時間に回収した。血液回収後、HPLC-MS/MSを適用し、化合物の血漿濃度を決定した。静脈内群の計算された薬物動態学的パラメータは、平均血漿クリアランス(CL_p)、定常状態における見かけの平均分布容積(V_{dss})、0～24時間曲線下面積(AUC)、0～24時間平均滞留時間(MRT)、半減期(T_{1/2})を含んだ；研究について、経口群の計算された薬物動態学的パラメータは、平均ピーク濃度(C_{max})、0～24時間曲線下面積(AUC)、0～24時間平均滞留時間(MRT)、平均相対バイオアベイラビリティ - を含む。

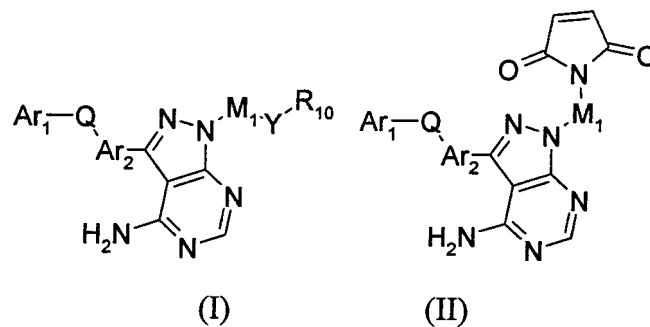
【0488】

インビボ腫瘍成長の阻害研究：SCIDマウスまたはヌードマウス（実験の開始時に約18 gの体重）を、群の間で近い平均体重を達成しかつ許容される範囲内に偏差を調節するために、ソフトウェアによって無作為に群に分けた。マウスに、腫瘍形成のためにBTK細胞株を注射した。インヒビターを、全部で7日または14日の間、1日に1回または2回経口投与した。体重および腫瘍体積を記録した。

本発明の態様として、以下のものが挙げられる。

〔1〕式(I)および(II)

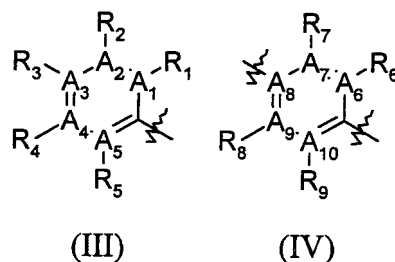
【化1】



(式中、

Ar₁ および Ar₂ は独立して、(III) および (IV) :

【化2】



10

20

30

40

50

(式中、

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 、 A_8 、 A_9 および A_{10} は独立して、 C または N (これに連結される置換基はない) であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 は独立して、水素、重水素、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アミド基、低級アルキルスルホンアミド基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり；ここで、アルキル、アルコキシルまたはシクロアルキルは、各々、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意に置換され；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 は、ピリミジン環からの NH_2 と一緒になって、6～8員の飽和または不飽和のヘテロ芳香環または複素環を形成し得；

Ar_1 は独立して、ベンゾアリールおよびベンゾヘテロアリールから選択され、ここで、置換基は、独立して、重水素、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アミド基、低級 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され；ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキルは、各々、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意に置換され；

Q は、 O 、 S または $C(=O)$ であり；

M_1 は、飽和または不飽和の $C_1 \sim C_8$ 炭素鎖、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキルヘテロシクロアルキルであり、ここで、炭素鎖、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル上の水素原子は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシル、シクロアルコキシル、アミノ、シアノ、アミド基またはハロゲンで任意に置換され得；

Y は、 $C(=O)$ 、 $NR_{11}C(=O)$ または $S(=O)_2$ であり；

R_{10} 、 R_{11} は、アミノ、シクロアミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソヘテロシクリル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロアセチル、アミド基、アシル、グアニジル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ オキソアルキルから独立して選択され得、ここで、アミノ、アミド基、アシル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アルキル、アルコキシルまたはシクロアルキルは、さらに、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボニル、エステル基、アミド基、ニトロ、シアノ、トリフルオロアセチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ オキソアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルで任意に置換され得；

アリールまたはヘテロ環上の炭素または窒素に連結される水素原子は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシル、シクロアルコキシル、アミノ、シアノ、アミド基およびハロゲンで任意に置換され得る；

から選択される；

の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

[2] 好ましくは、式(V)および(VI)

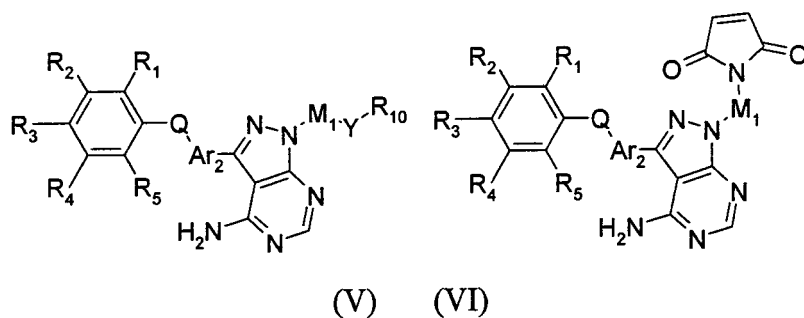
10

20

30

40

【化 3】



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Q 、 Ar_2 、 M_1 、 Y および R_{10} は[1]に規定されるとおりである)

の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩である、[1]記載の化合物。

[3] Ar_1 は、置換または非置換のフェニルまたはヘテロアリール、好ましくは置換または非置換フェニルであり、ここで、フェニルまたはヘテロアリール上の置換基は、各々独立して、水素、重水素、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アミド基、低級アルキルスルホンアミド基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、アルキル、アルコキシルまたはシクロアルキルは、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルでさらに置換され得る、[1]または[2]記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

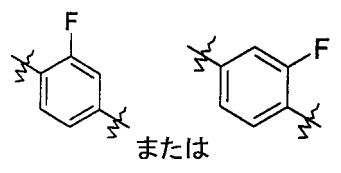
20

[4] Q は、 O 、 S または $C(=O)$ 、好ましくは O である、[1]～[3]いずれか記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

[5] Ar_1 は、フェニルまたはヘテロアリール、好ましくは置換フェニル、より好ましくは、

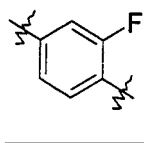
30

【化 4】



、より好ましくは、

【化 5】

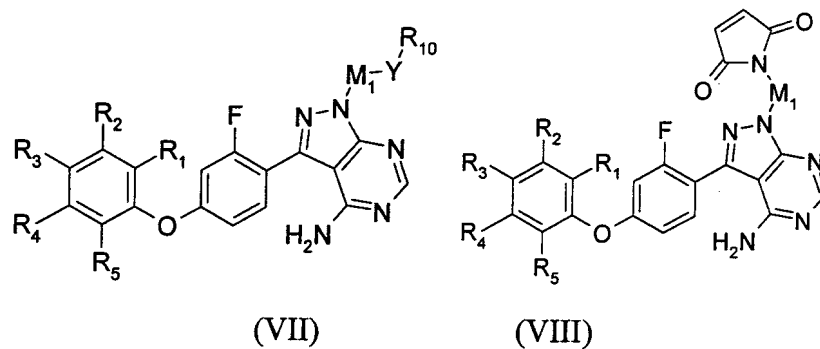


40

である、[1]～[4]いずれか記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

[6] 該化合物が、式(VII)または(VIII)：

【化 6】



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 M_1 、 Y および R_{10} は[1]に規定されたとおりである)

の構造を有する、[1]～[5]いずれか記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

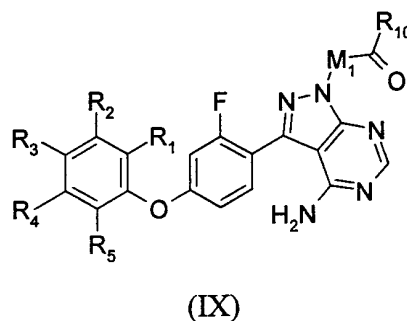
[7] M_1 は、好ましくは飽和または不飽和の $C_1 \sim C_8$ アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキルヘテロシクロアルキルであり、ここで、炭素鎖、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル上の炭素または窒素原子に連結される水素は、重水素、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、ニトロ、シアノ、トリフルオロアセチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシル、アミノ、シアノ、アミド基またはハロゲンで任意に置換され得る、[1]～[6]いずれか記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

20

[8] Y は、好ましくは $C(=O)$ または $NHC(=O)$ 、より好ましくは $C(=O)$ である、[1]～[7]いずれか記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

[9] 該化合物が、式(IX)：

【化 7】



30

40

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 M_1 および R_{10} は[1]に規定されたとおりであり； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は各々、好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり；さらに好ましくは、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は各々、フッ素であり；さらに好ましくは、 R_3 は水素であり；

M_1 は、好ましくは、ピペリジニルまたはピロリジニル、より好ましくはピロリジニルであり；

R_{10} は、好ましくは $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり；ここで、アルケニル上の水素は、独立して、重水素、ハロゲン、アミノ、シクロアミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、

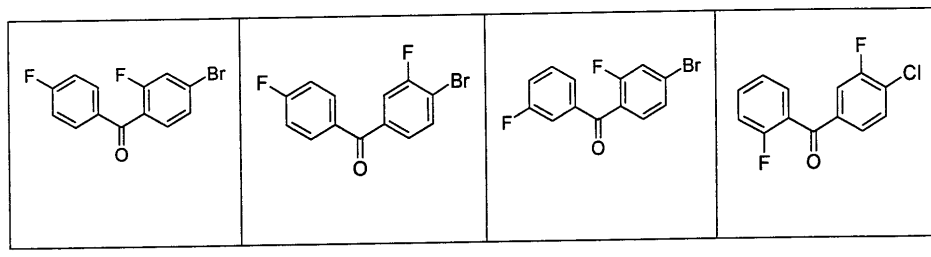
50

カルボニル、エステル基、アミド基、ニトロ、シアノ、トリフルオロアセチル、トリフル
 オロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルで置換され得る)

で表される、[1] ~ [7] いずれか記載の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステ
 レオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

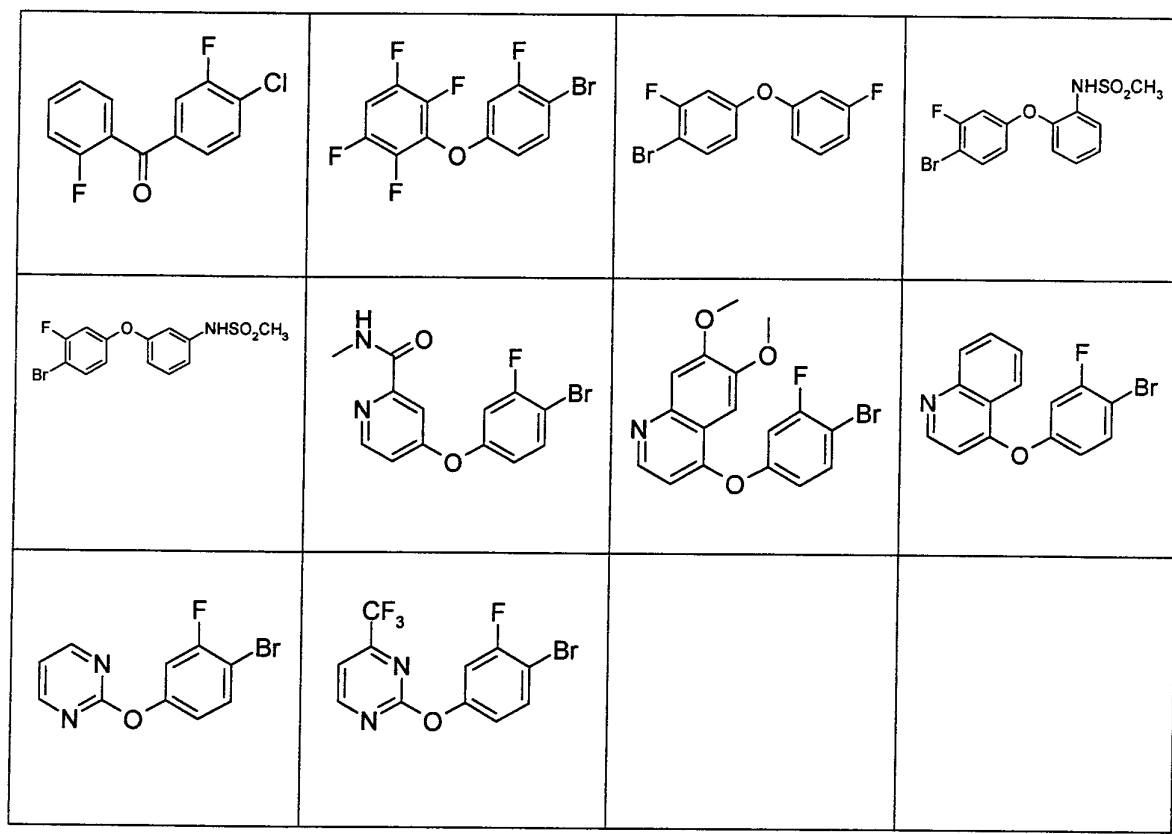
[10] 以下の式：

【化 8】



10

【化 9】



20

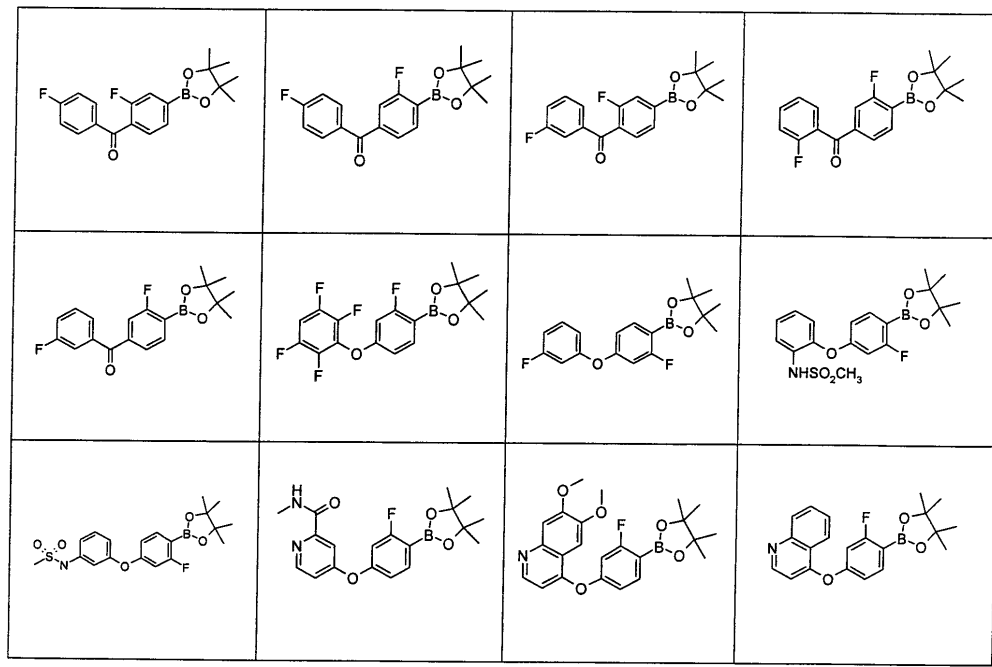
30

で表される化合物。

[11] 以下の式：

40

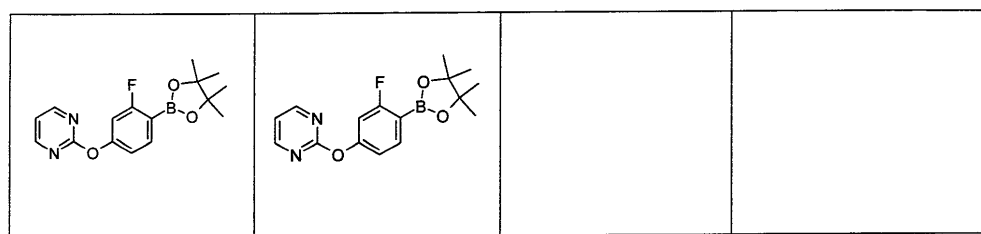
【化 1 0】



10

20

【化 1 1】

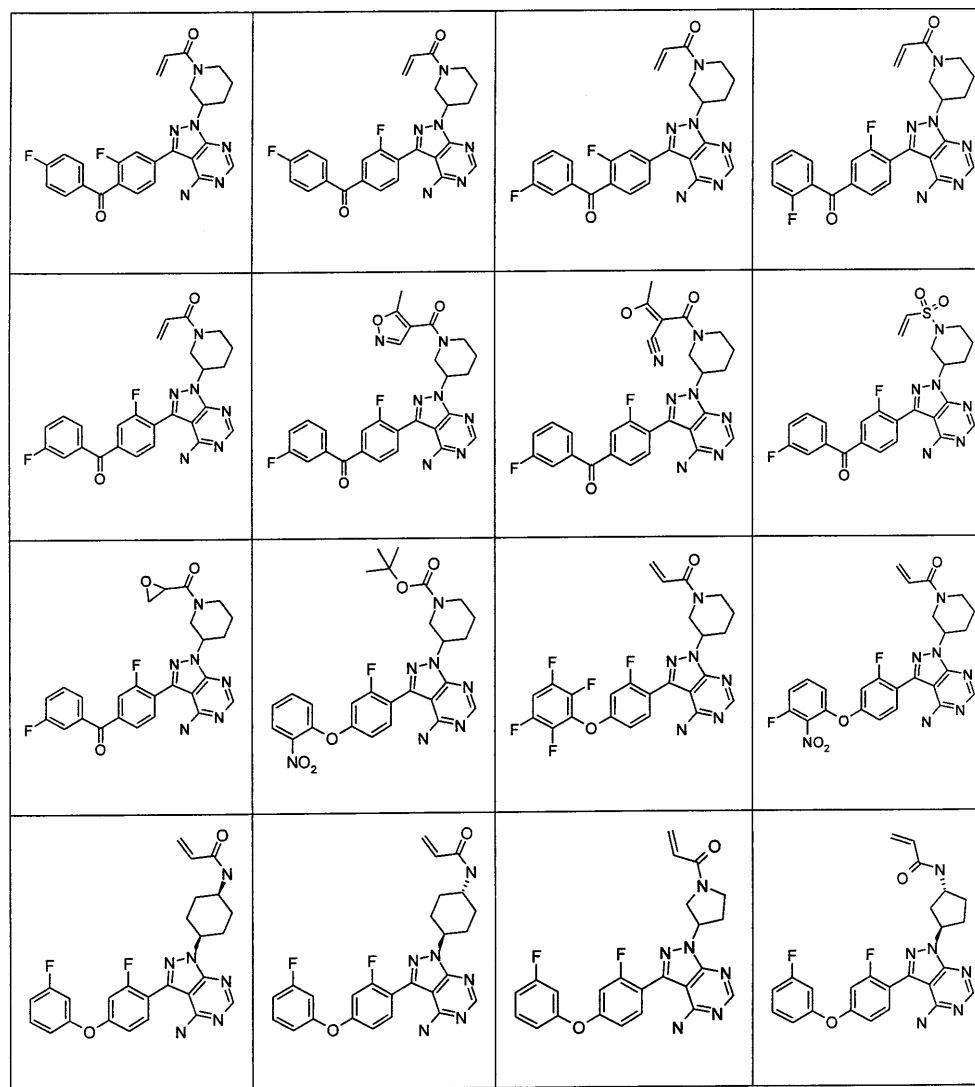


で表される化合物。

[1 2] 以下の式

30

【化 1 2】

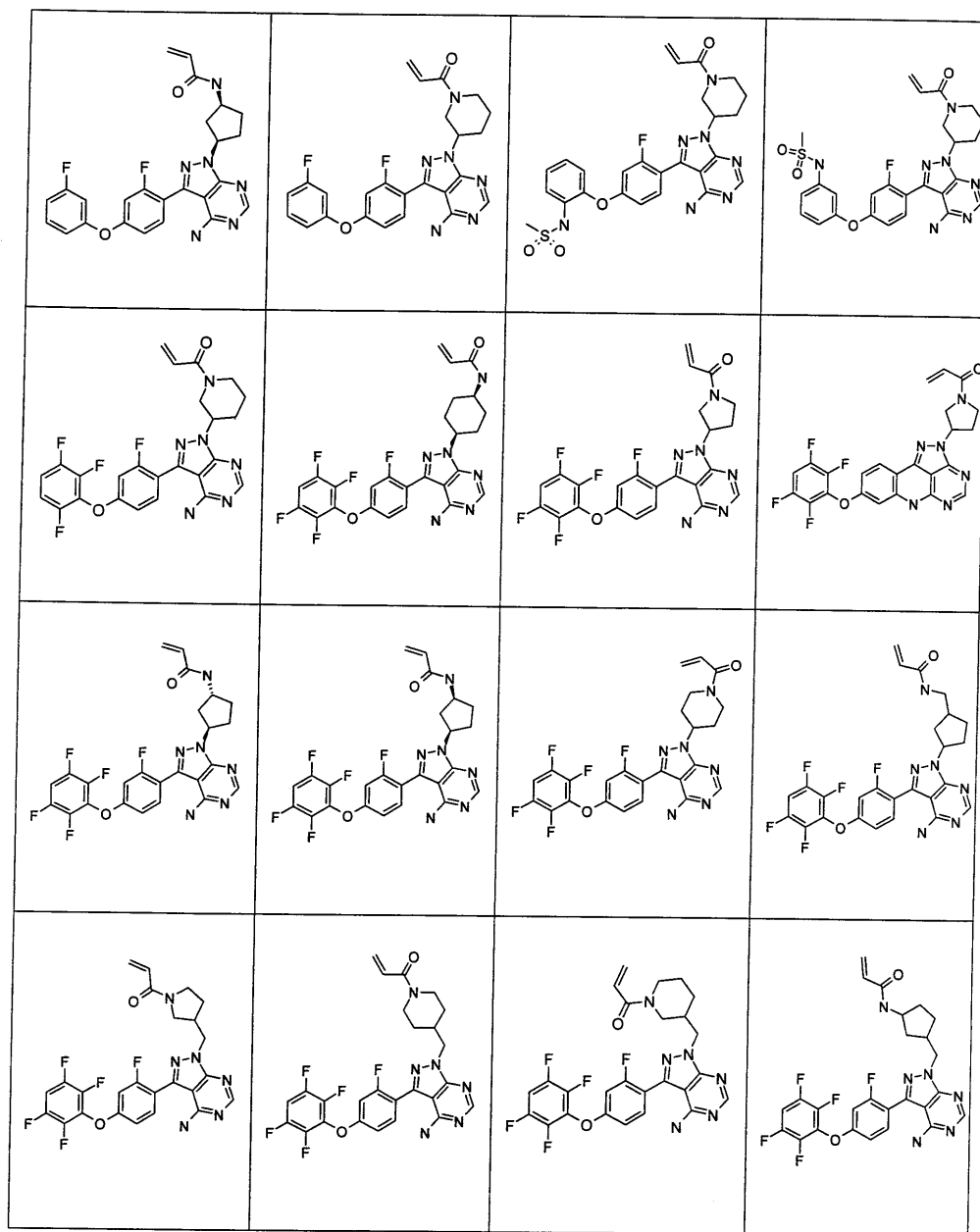


10

20

30

【化 1 3】

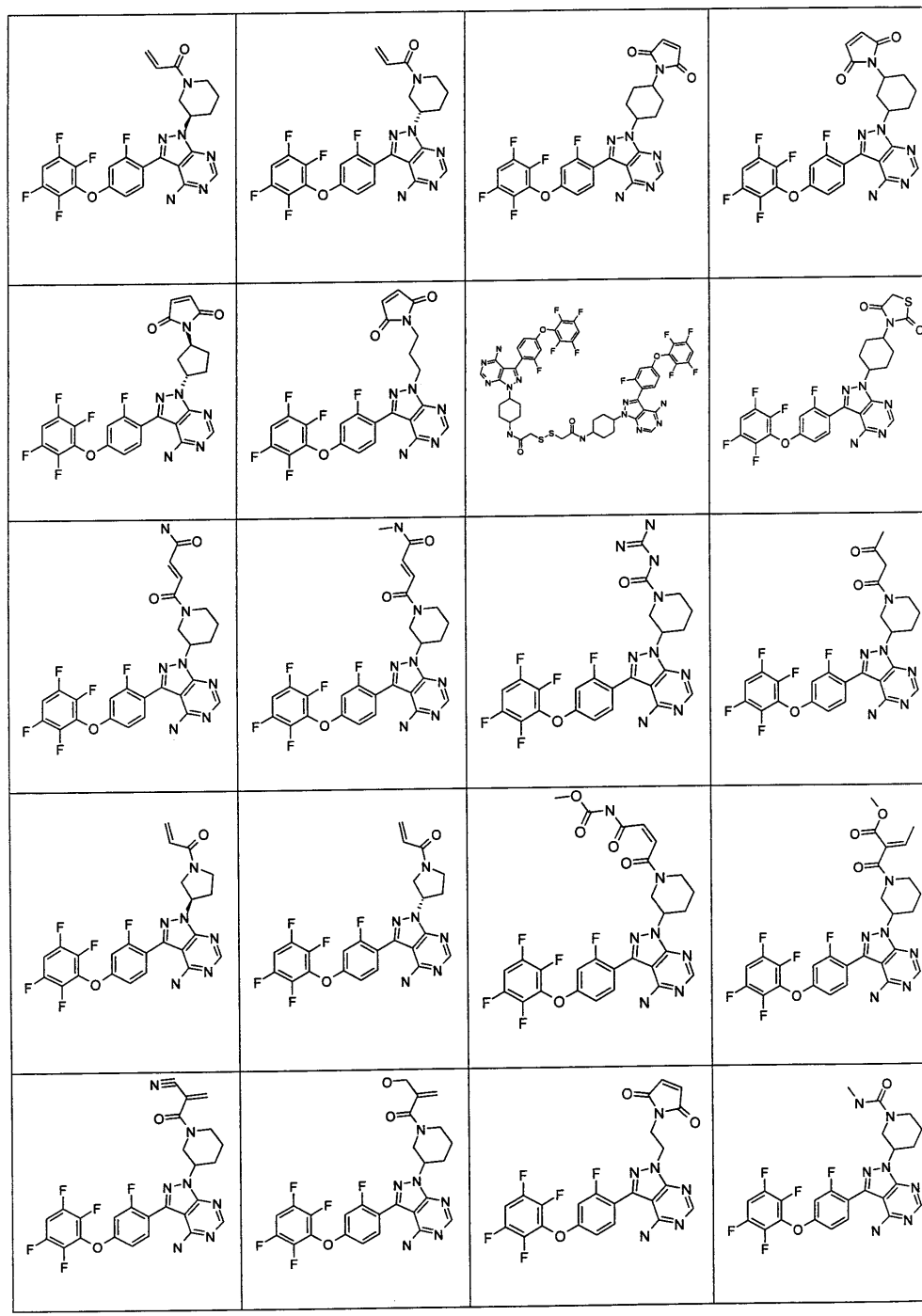


10

20

30

【化 1 4】

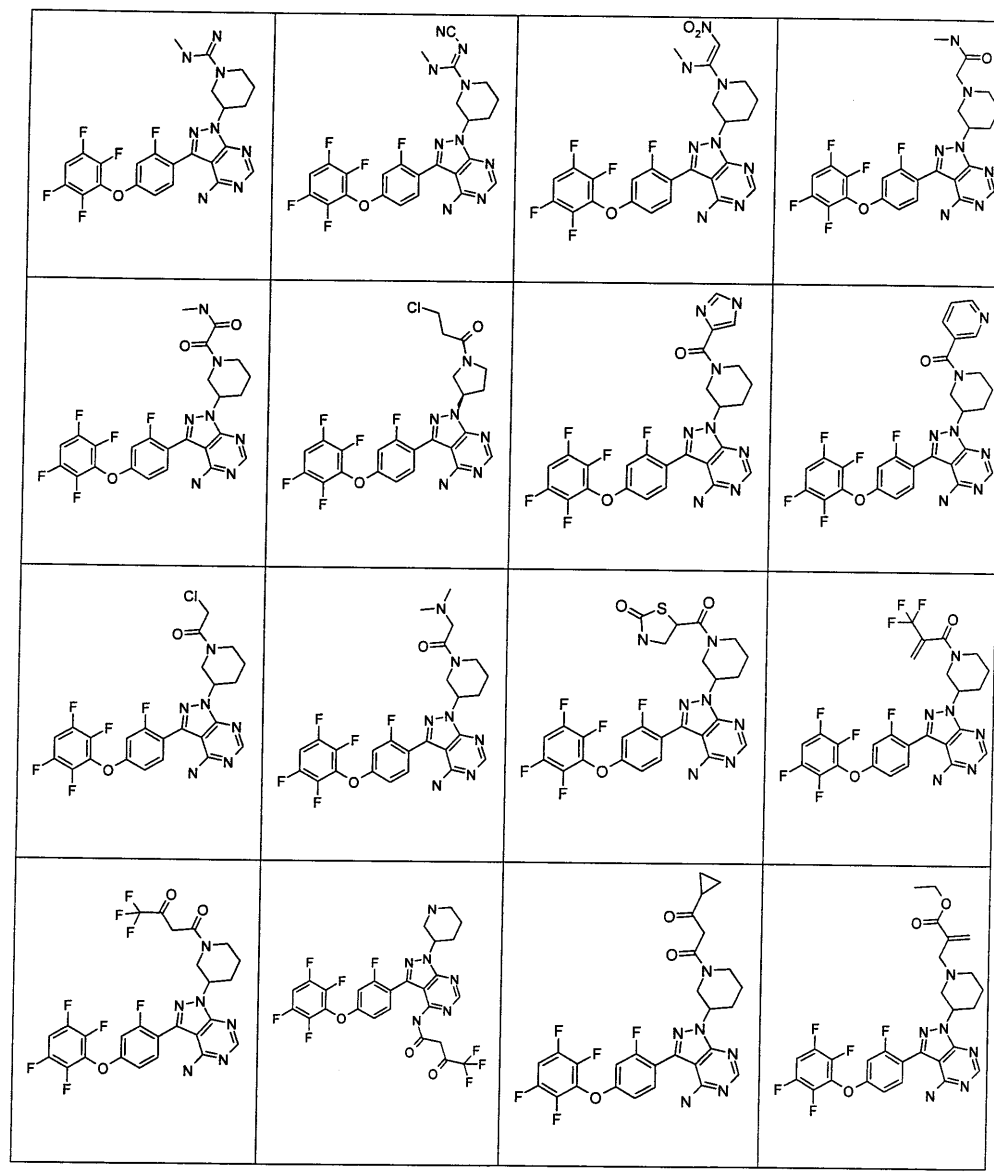


10

20

30

【化 1 5】

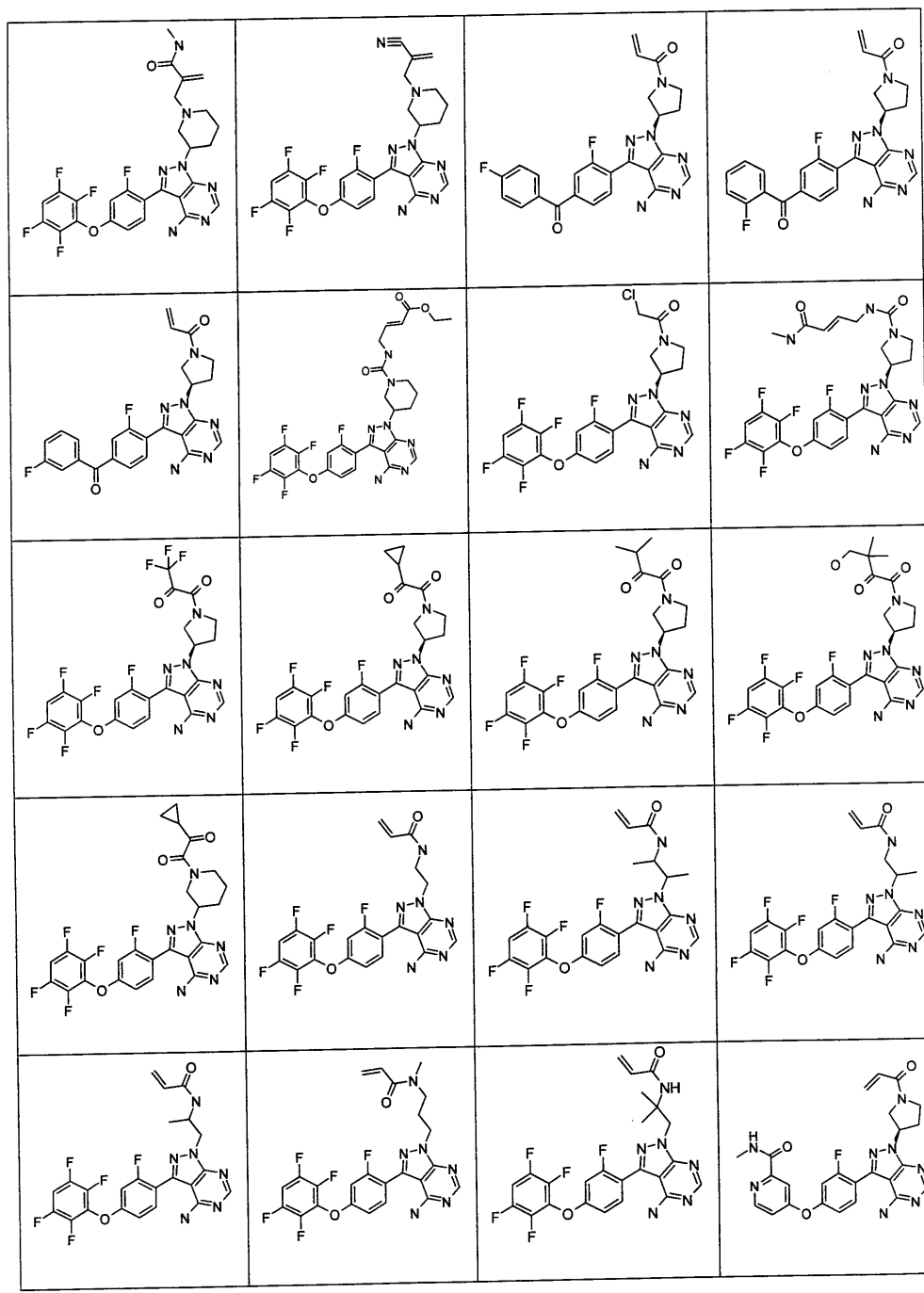


10

20

30

【化 16】

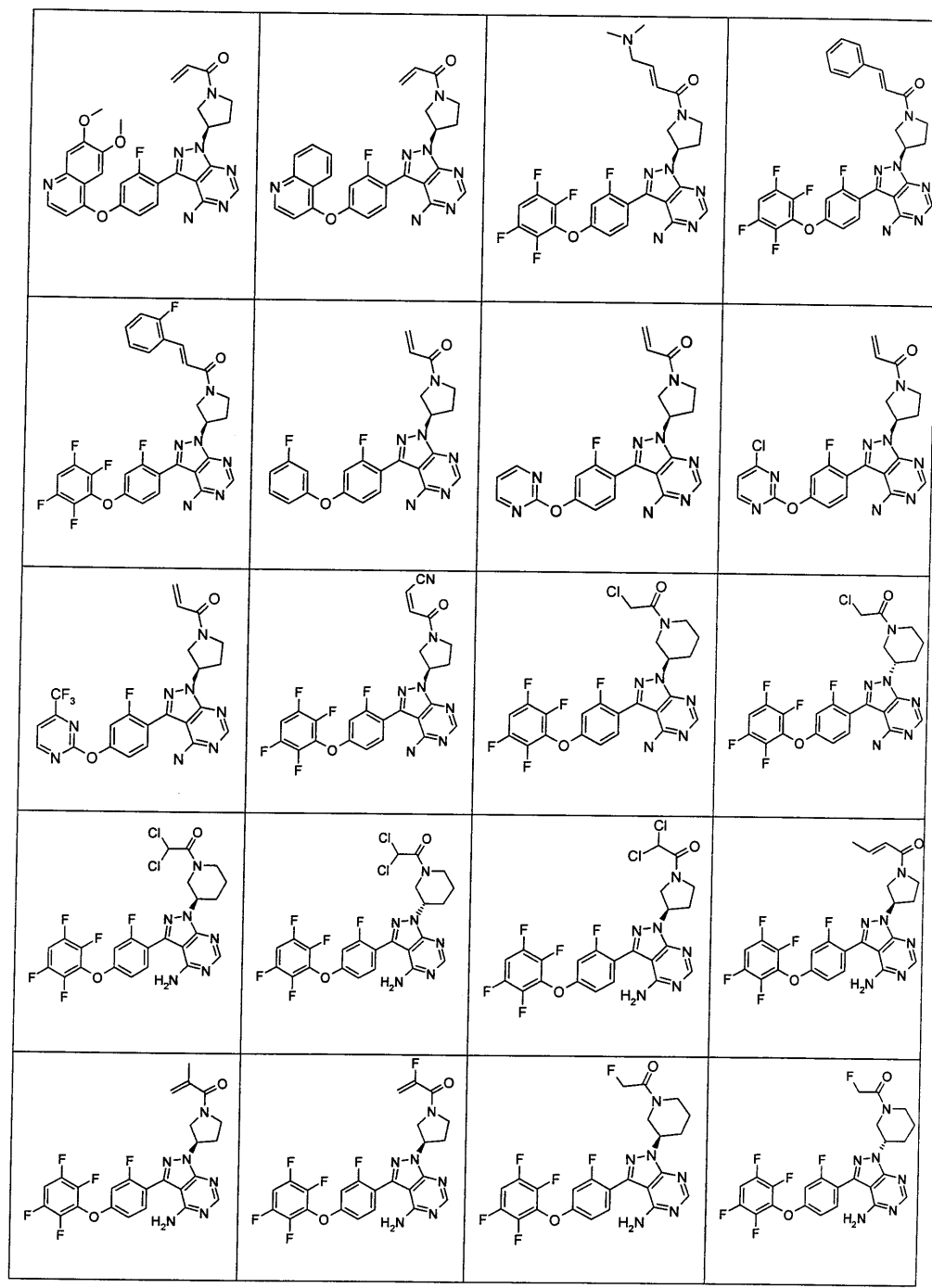


10

20

30

【化 17】

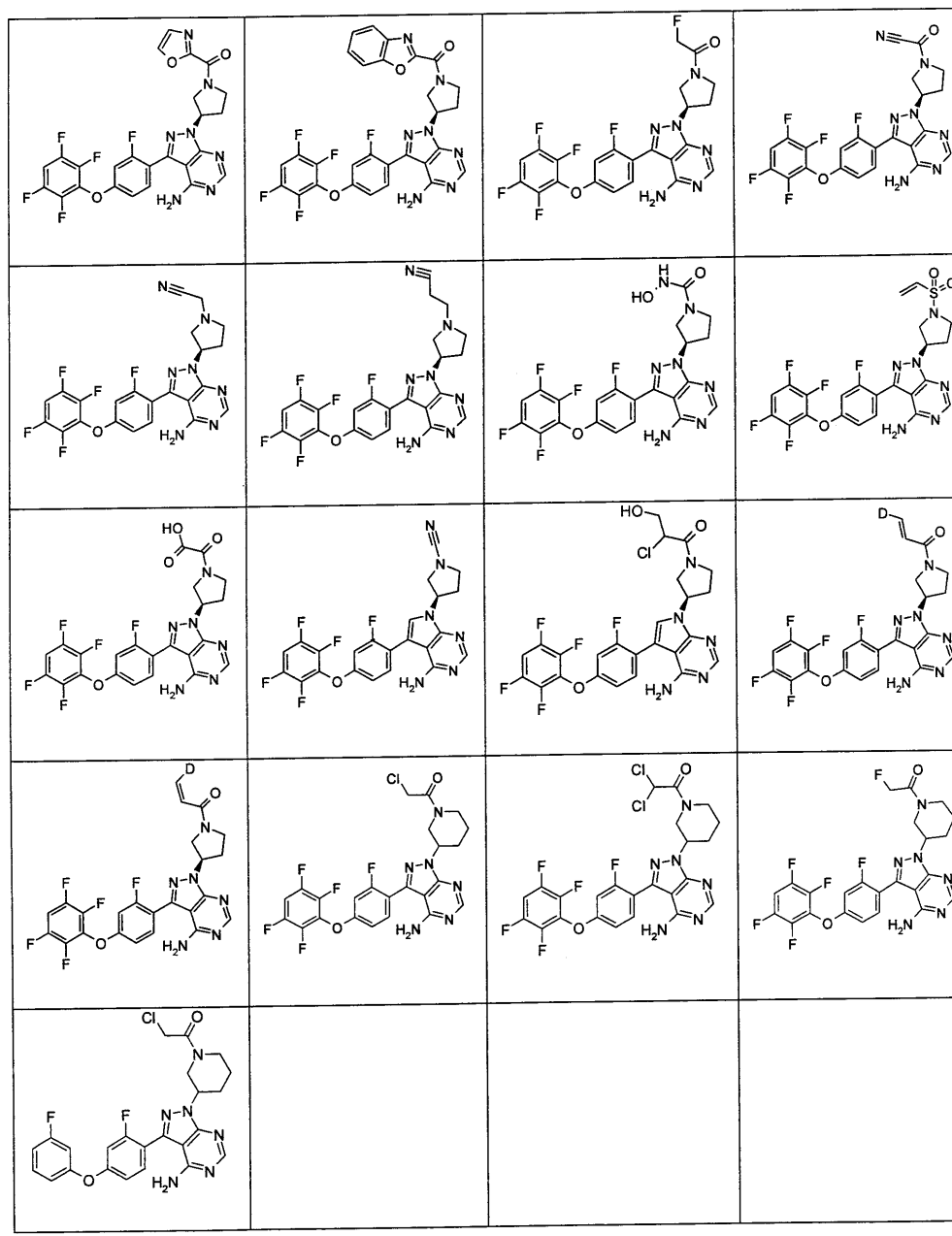


10

20

30

【化 18】



10

20

30

で表される化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーまたはその薬学的に許容され得る塩。

[1 3] 不活性担体および [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物、好ましくは、 [1 2] 記載の化合物を含む医薬組成物。

40

[1 4] 不活性担体および活性成分として [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、好ましくは、 [1 2] 記載の化合物を含む医薬。

[1 5] [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物の有効量を患者に投与する工程を含む、患者の体内の BTK 活性を阻害するための方法。

[1 6] [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物または [1 3] 記載の組成物の有効量を患者に投与する工程を含む、自己免疫疾患または障害を治療または阻害するための方法であって、該自己免疫疾患は、臓器特異的自己免疫疾患、例えば、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に伴う悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎；全身性自己免疫疾患、例えば、

50

全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、全身性血管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎等を含むがこれらに限定されない、方法。

[1 7] [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物または [1 3] 記載の組成物の有効量を患者に投与する工程を含む、過敏性疾患または障害を治療または阻害するための方法であって、該過敏性疾患は、血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギー等を含むがこれらに限定されない、方法。

[1 8] [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物または [1 3] 記載の組成物の有効量を患者に投与する工程を含む、炎症性疾患または障害を治療または阻害するための方法であって、該炎症性疾患は、角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎等を含むがこれらに限定されない、方法。

10

[1 9] [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物または [1 3] 記載の組成物の有効量を患者に投与する工程を含む、癌または他の疾患を治療または阻害するための方法であって、該癌または他の疾患は、種々の B 細胞悪性疾患（小リンパ球性リンパ腫（SLL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大 B 細胞型リンパ腫（DLBCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）を含む）および BTK 活性の阻害から利益を得る他の疾患を含むがこれらに限定されない、方法。

[2 0] 自己免疫疾患を治療または阻害するための医薬の調製における [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物の使用であって、該自己免疫疾患は、臓器特異的自己免疫疾患、例えば、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に伴う悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎；全身性自己免疫疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、全身性血管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎等を含むがこれらに限定されない、使用。

20

[2 1] 異質性自己免疫疾患を治療または阻害するための医薬の調製における [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物の使用であって、該異質性自己免疫疾患は、血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、および薬物アレルギー等を含むがこれらに限定されない、使用。

30

[2 2] 炎症性疾患を治療または阻害するための医薬の調製における [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物の使用であって、該炎症性疾患は、角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎等を含むがこれらに限定されない、使用。

[2 3] 癌または他の疾患を治療または阻害するための医薬の調製における [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物の使用であって、該癌または他の疾患は、種々の B 細胞悪性疾患（小リンパ球性リンパ腫（SLL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大 B 細胞型リンパ腫（DLBCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）を含む）および BTK 活性の阻害から利益を得る他の疾患を含むがこれらに限定されない、使用。

40

[2 4] 癌または他の疾患の治療または阻害における [1] ~ [1 2] いずれか記載の化合物および種々の CD20 抗体の使用であって、該癌または他の疾患は、種々の B 細胞悪性疾患（小リンパ球性リンパ腫（SLL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大 B 細胞型リンパ腫（DLBCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）を含む）および BTK 活性の阻害から利益を得る他の疾患を含むがこれらに限定されない、使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
			C 0 7 B	61/00	3 0 0

(72)発明者 フー, ウェイ
 中華人民共和国 シャンハイ 2 0 0 2 3 3 グイピン ロード ナンバー 4 7 1 , ビルディング
 6 , ハイスン ファーマシューティカルズ フロア 4

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 0 7 4 4 8 (J P , A)
 特表 2 0 1 0 - 5 0 4 3 2 4 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 3 / 1 9 1 9 6 5 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 2 / 1 5 8 7 6 4 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 2 5 6 9 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 0 1 3 6 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 2 3 9 0 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 4 / 1 8 7 3 1 9 (W O , A 1)
 米国特許第 0 8 6 7 3 9 2 5 (U S , B 1)
 Chem. Soc. Rev. , 2 0 1 3 年 1 0 月 3 日 , 4 3 , 4 1 2 - 4 4 3

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
 A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
 A 6 1 P 1 9 / 0 2
 A 6 1 P 2 9 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 2
 A 6 1 P 3 7 / 0 2
 A 6 1 P 3 7 / 0 6
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C 0 7 B 6 1 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)